



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102245607 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 02

(21) 申请号 200980151585. 4

代理人 徐晶 庞立志

(22) 申请日 2009. 10. 13

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

2008-264797 2008. 10. 14 JP

2009-121690 2009. 05. 20 JP

C07D 473/34 (2006. 01)

A61K 31/5377 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 43/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 14

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2009/067738 2009. 10. 13

W0 2008116129 A1, 2008. 09. 25, 全文.

W0 2005117909 A2, 2005. 12. 15, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/044401 JA 2010. 04. 22

审查员 戴年珍

(73) 专利权人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 中山清 杉田和幸 濑户口正树

富永裕一 斋藤正规 小田桐高志

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

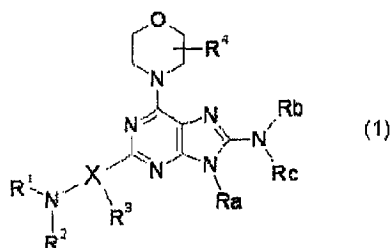
权利要求书5页 说明书172页

(54) 发明名称

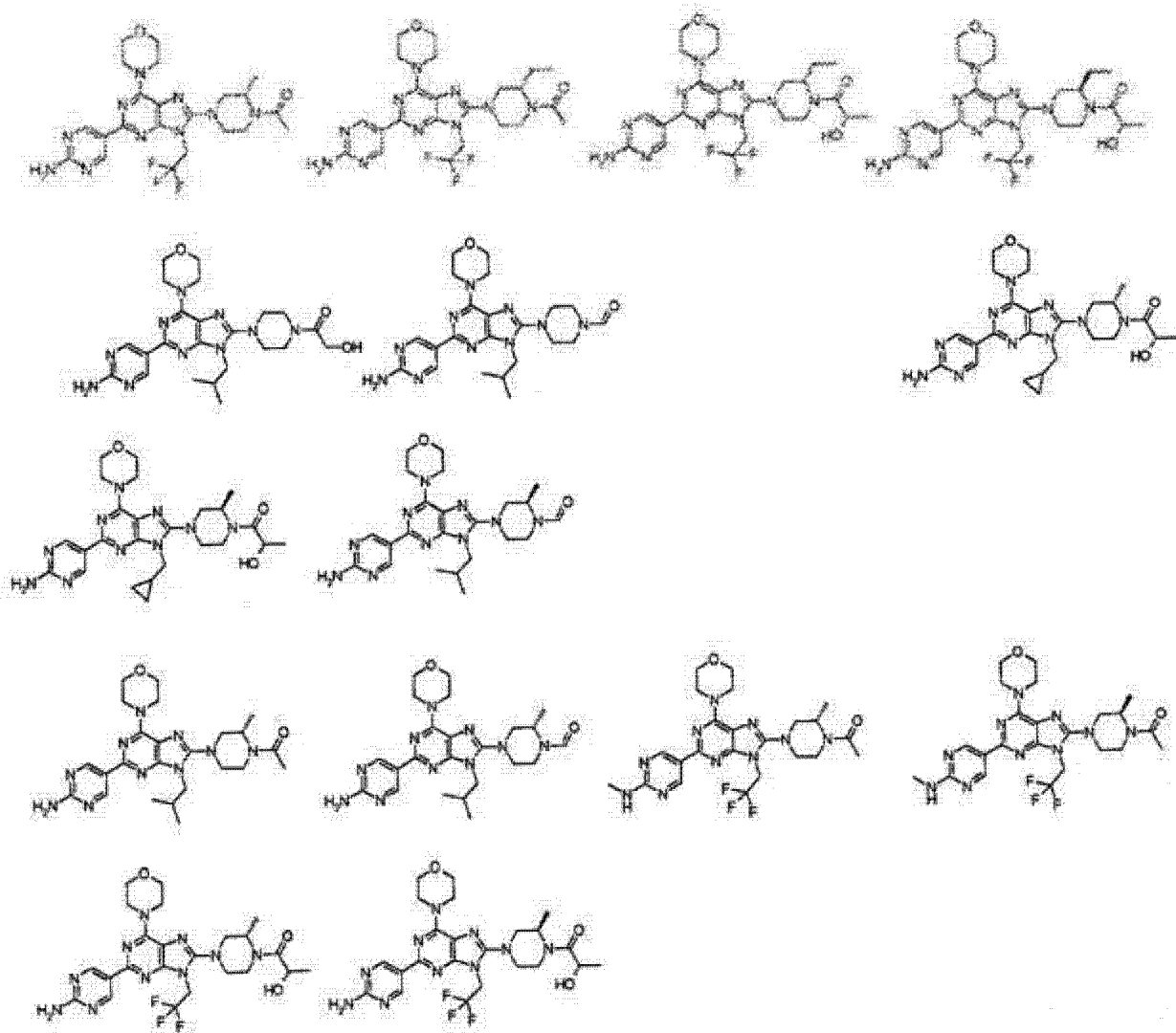
吗啉代嘌呤衍生物

(57) 摘要

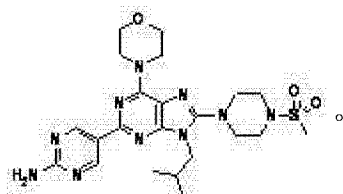
本发明公开了一种可抑制磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和 / 或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 并具有抗肿瘤活性的新化合物。具体而言, 公开了具有各种取代基的由式 (1) 表示的化合物, 所述化合物可抑制 PI3K 和 / 或 mTOR 并具有抗肿瘤活性, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和 X 各自具有与说明书中定义相同的含义。



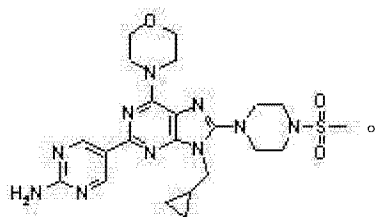




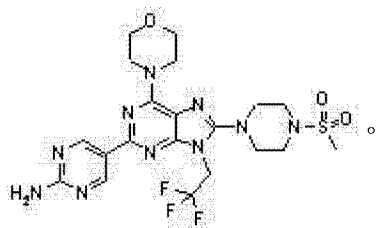
3. 由下式表示的化合物：



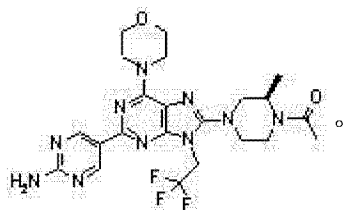
4. 由下式表示的化合物：



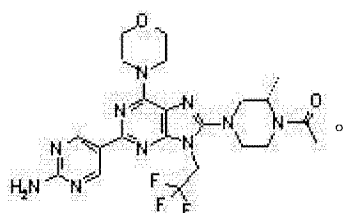
5. 由下式表示的化合物：



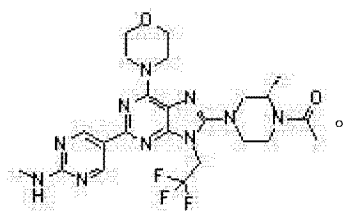
6. 由下式表示的化合物：



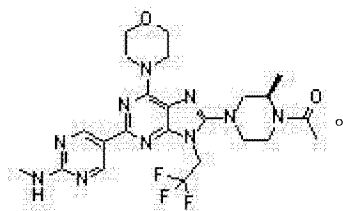
7. 由下式表示的化合物：



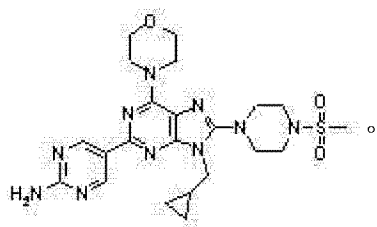
8. 由下式表示的化合物：



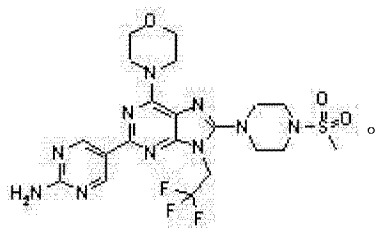
9. 由下式表示的化合物：



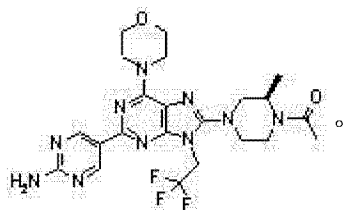
10. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：



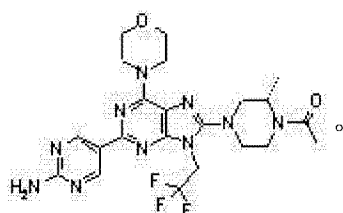
11. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：



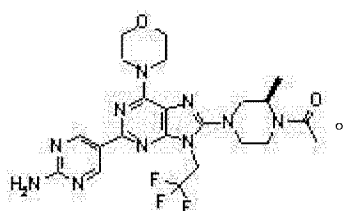
12. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：



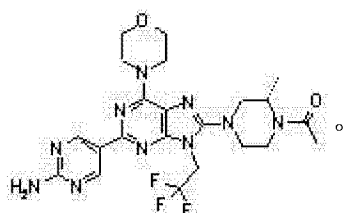
13. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：



14. 由下式表示的化合物的硫酸盐：



15. 由下式表示的化合物的硫酸盐：



16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求 1-9 中任一项的化合物或其盐和药学上可接受的载体。

17. 一种磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 的抑制剂,所述抑制剂包含权利要求 1 至 9 中任一项的化合物或其盐。

18. 一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的抑制剂,所述抑制剂包含权利要求 1 至 9 中任一项的化合物或其盐。

19. 一种磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的抑制剂,所述抑制剂包含权利要求 1-9 中任一项的化合物或其盐。

20. 权利要求 1 至 9 中任一项的化合物或其盐在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

21. 权利要求 20 的用途,其中所述肿瘤选自以下:脑肿瘤、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠

癌、胃肠道癌、前列腺癌、子宫癌和黑素瘤。

22. 权利要求 20 的用途,其中所述肿瘤具有 PTEN(磷酸酶与张力蛋白同源物)突变。
23. 权利要求 20 的用途,其中所述肿瘤具有 PI3K(磷脂酰肌醇 3-激酶)过度表达。
24. 权利要求 20 的用途,其中所述肿瘤具有 PI3K(磷脂酰肌醇 3-激酶)突变。
25. 权利要求 20 的用途,其中所述肿瘤具有 Akt 活化的磷酸化水平。

## 吗啉代嘌呤衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有新型吗啉代嘌呤衍生物结构的化合物,该化合物抑制磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和 / 或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)。

### 背景技术

[0002] PI3K 为已知在细胞生长、存活、运动等中起重要作用的脂质激酶。已知 I 型 PI3Ks (PI3K  $\alpha$ 、PI3K  $\beta$ 、PI3K  $\delta$ 、PI3K  $\gamma$ ) 被受体酪氨酸激酶或 GPCR 活化产生 3,4,5- 三磷酸磷脂酰肌醇 (PIP3) 来活化 Akt。已有报导活化的 Akt 通过磷酸化 TSC2、GSK3  $\beta$ 、MDM2、FOXO、BAD 等调节细胞生长、存活、血管发生等 (非专利文献 1)。

[0003] 已知 p110  $\alpha$  (PI3K  $\alpha$  的催化性亚基) 由于其突变在结肠癌、乳腺癌、脑瘤、胃癌、肝癌、卵巢癌等中活化。此外,已知 PI3K-Akt 途径在使 PIP3 脱磷酸的 PTEN (磷酸酶与张力蛋白同源物, phosphate and tensin homolog) 失活的癌症 (例如,前列腺癌和黑素瘤) 中和 p110  $\alpha$  过度表达的癌症 (例如,卵巢癌和肺癌) 中也被激活。因此,这表明表现出 PI3K 抑制作用的药物可通过抑制 Akt 活化而阻断 PI3K-Akt 途径来抑制癌细胞生长和存活、血管发生等,且被预期用作癌治疗剂 (非专利文献 2 和 3)。

[0004] 已报导的具有 PI3K 抑制活性的化合物包括吡啶基呋喃并嘧啶衍生物 (非专利文献 4 和专利文献 1)、噻吩并嘧啶衍生物和呋喃并嘧啶衍生物 (专利文献 2-5)、嘧啶衍生物 (专利文献 6-15)、吡啶并嘧啶酮衍生物 (专利文献 16 和 17) 以及咪唑并噻啉衍生物 (非专利文献 5 和专利文献 18)。已有报导在下述通式 (I) 中在 Ra 处和嘌呤环第 8 位具有氢原子且在第 2 位具有 3- 羟基苯基的化合物作为 PI3K 抑制剂 (专利文献 19)。

[0005] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 为由生长因子 (例如,胰岛素) 经 PI3K-Akt 途径产生的信号激活的丝氨酸-苏氨酸激酶 (非专利文献 6)。认为 mTOR 通过磷酸化 S6K1 和 4E-BP1 激活 mRNA 的翻译等并促进涉及细胞生长、血管发生等的蛋白质 (例如,c-myc、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和 HIF-1  $\alpha$ ) 的合成。

[0006] 已知雷帕霉素 (一种大环内酯抗菌剂) 通过在细胞中与 FKBP12 和 mTOR 形成络合物抑制 mTOR 的激酶活性。目前,正在进行雷帕霉素衍生物如 CCI-779 作为抗癌剂的临床研究。

[0007] 同时,最近表明一些 mTOR 激酶活性不受雷帕霉素抑制 (例如,磷酸化 Akt 的活性)。已有报导 mTOR 至少形成两种络合物,具体地讲,雷帕霉素-敏感的 mTOR 络合物 1 (mTORC1) (含 raptor 等的络合物) 和雷帕霉素-非敏感 mTOR 络合物 2 (mTORC2) (含 rictor 等的络合物)。由于对 mTOR 激酶表现抑制作用的药物可同时抑制 mTORC1 和 mTORC2,其被期望作为抗癌剂较雷帕霉素具有更广泛的治疗作用 (非专利文献 7)。

[0008] 作为具有 mTOR 抑制活性的化合物,已报导吡啶并嘧啶衍生物 (专利文献 20)、咪唑并吡啶衍生物 (专利文献 21) 等。

[0009] 作为抑制 PI3K 和 mTOR 两者的化合物,已报导咪唑并嘧啶衍生物 (专利文献 22)、

2- 吗啉代嘌呤衍生物 ( 专利文献 23) 和在 6 号位被嘧啶部分取代的 2- 吗啉代嘌呤衍生物 ( 专利文献 24)。

[0010] 作为较其他 PI3K 亚型更具选择性抑制 PI3K  $\delta$  的化合物, 已报导在 2 位被咪唑部分取代的吗啉代嘌呤衍生物 ( 专利文献 25)。

[0011] 参考文献列表

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献 1 : 日特开 No. 2005/120102

[0014] 专利文献 2 : W02008/070740

[0015] 专利文献 3 : W02007/127183

[0016] 专利文献 4 : W02007/129161

[0017] 专利文献 5 : W02007/122410

[0018] 专利文献 6 : W02007/084786

[0019] 专利文献 7 : W02008/098058

[0020] 专利文献 8 : W02008/032072

[0021] 专利文献 9 : W02008/032060

[0022] 专利文献 10 : W02008/032036

[0023] 专利文献 11 : W02008/032033

[0024] 专利文献 12 : W02008/032089

[0025] 专利文献 13 : W02008/032091

[0026] 专利文献 14 : W02008/032086

[0027] 专利文献 15 : W02008/032028

[0028] 专利文献 16 : W02007/044698

[0029] 专利文献 17 : W02007/044813

[0030] 专利文献 18 : W02006/122806

[0031] 专利文献 19 : GB2431156

[0032] 专利文献 20 : W02008/023161

[0033] 专利文献 21 : W02008/051493

[0034] 专利文献 22 : 美国专利申请公开第 2008/0233127 号

[0035] 专利文献 23 : W02009/045174

[0036] 专利文献 24 : W02009/045175

[0037] 专利文献 25 : W02009/053716

[0038] 非专利文献

[0039] 非专利文献 1 : Nature Rev. Cancer, 5, 921-929 (2005)

[0040] 非专利文献 2 : Nature, 441, 366-370 (2006)

[0041] 非专利文献 3 : Nature Rev. Genet. , 7, 606-619 (2006)

[0042] 非专利文献 4 : Cell, 125, 733-747 (2006)

[0043] 非专利文献 5 : Mol. Cancer Ther. , 7 (7), 1851-1863 (2008)

[0044] 非专利文献 6 : Cancer Cell, 12 (1), 9-22 (2007)

[0045] 非专利文献 7 : Drug Discov. Today, 12 (3-4), 112-124 (2007)

[0046] 发明概述

[0047] 本发明待解决的问题

[0048] 本发明的目标为提供新型口服生物可利用小分子化合物,其表现出潜在和持续的PI3K 抑制作用和基于此的抗肿瘤作用。

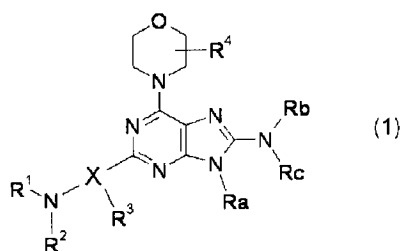
[0049] 解决问题的方法

[0050] 本发明人进行了各种研究来达到以上目的。结果,本发明人发现具有 6- 吗啉代嘌呤结构的新型化合物持续地抑制肿瘤中 PI3K 活性且在小鼠体内模型中在经口给予该化合物后表现出潜在的抗肿瘤作用,发现该类化合物可用作口服生物可利用抗肿瘤剂的活性成分,并因此已完成了本发明。

[0051] 具体地讲,本发明涉及以下 [1] 至 [51]。

[0052] [1]. 由通式 (1) 表示的化合物或其盐:

[0053]



[0054] 其中

[0055]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基、可具有一个或多个取代基的芳基或氢原子,

[0056] X 代表 6 元芳族含氮杂环基,其含一个或两个氮原子,

[0057]  $R^3$  代表在构成 X 的碳原子上存在的一个或多个取代基,其各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷氧基、可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个取代基的二  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个取代基的  $C_3-C_8$  环烷基、氨基、卤原子或羟基,

[0058]  $R^4$  代表可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基或氢原子,

[0059]  $R_a$  代表由  $-Y-R^5$  表示的基团,其中

[0060] Y 代表单键或  $C_1-C_6$  亚烷基,和

[0061]  $R^5$  代表可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个取代基的四氢呋喃基、可具有一个或多个取代基的四氢吡喃基、可具有一个或多个取代基的吡咯烷基、可具有一个或多个取代基的哌啶基或可具有一个或多个取代基的吡啶基,和

[0062]  $R_b$  和  $R_c$  各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基或氢原子,或  $R_b$  与  $R_c$ , 与  $R_b$  和  $R_c$  连接的氮原子一起,可形成可具有一个或多个取代基的 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基。

[0063] [2]. [1] 的化合物或其盐,其中

[0064]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立表示可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基;可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基;可具有一个或多个选自以下基团 B 的取代基的芳基;或氢原子,

[0065] X 代表 6 元芳族含氮杂环基,其含一个或两个氮原子,

[0066]  $R^3$  代表在构成 X 的碳原子上存在的一个或多个取代基,其各自独立表示可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基;可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷氧基;可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基氨基;可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的二  $C_1-C_6$  烷基氨基;可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_3-C_8$  环烷基;氨基;卤原子;或羟基,

[0067]  $R^4$  代表可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基;或氢原子,

[0068]  $R_a$  代表由  $-Y-R^5$  表示的基团,其中

[0069] Y 代表单键或  $C_1-C_6$  亚烷基,

[0070]  $R^5$  代表可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基;可具有一个或多个选自以下基团 B 的取代基的四氢呋喃基;可具有一个或多个选自以下基团 B 的取代基的四氢吡喃基;可具有一个或多个选自以下基团 D 的取代基的吡咯烷基;可具有一个或多个选自以下基团 B 的取代基的哌啶基;或可具有一个或多个选自以下基团 D 的取代基的吡啶基;和

[0071]  $R_b$  和  $R_c$  各自独立表示可具有一个或多个选自以下基团 E 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基或氢原子,或  $R_b$  和  $R_c$  与  $R_b$  和  $R_c$  连接的氮原子一起,形成可具有一个或多个选自以下基团 E 的取代基的 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基,

[0072] 基团 A: 卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基和氧代基团;

[0073] 基团 B: 卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_6$  烷基羰基氨基;

[0074] 基团 D: 卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_3-C_8$  环烷基羰基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基和可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基羰基;和

[0075] 基团 E: 卤原子、羟基、甲酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_3-C_8$  环烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的二  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基磺酰基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基磺酰基  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基氨基  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基磺酰基氨基  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基磺酰基  $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基氨基  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基  $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、氰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、氧代基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基羰基、可具有一个或

多个选自所述基团 A 的取代基的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基羰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基, 和由以下通式 (2) 表示的基团:

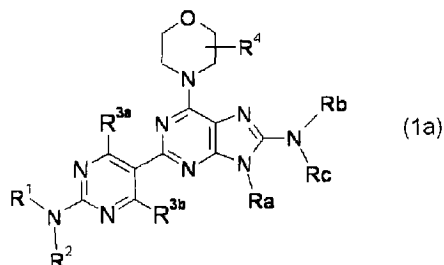
[0076]



[0077] 其中 n 为 0 至 3 中的任何一个, 环 A 代表氮杂环丁烷环、吡咯烷环、吡啶环、吗啉环和哌嗪环中的任何一个, 构成所述环的碳原子可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基。

[0078] [3]. 通式 (1a) 代表的化合物或其盐:

[0079]



[0080] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 Ra 至 Rc 具有与 [2] 中的相同定义, R<sup>3a</sup> 和 R<sup>3b</sup> 各自独立表示可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可具有一个或多个选自以下基团 A 的取代基的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、氨基、卤原子、羟基或氢原子:

[0081] 基团 A: 卤原子、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和氧代基团。

[0082] [4]. [3] 的化合物或其盐, 其中 R<sup>3a</sup> 和 R<sup>3b</sup> 各自独立表示 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或氢原子。

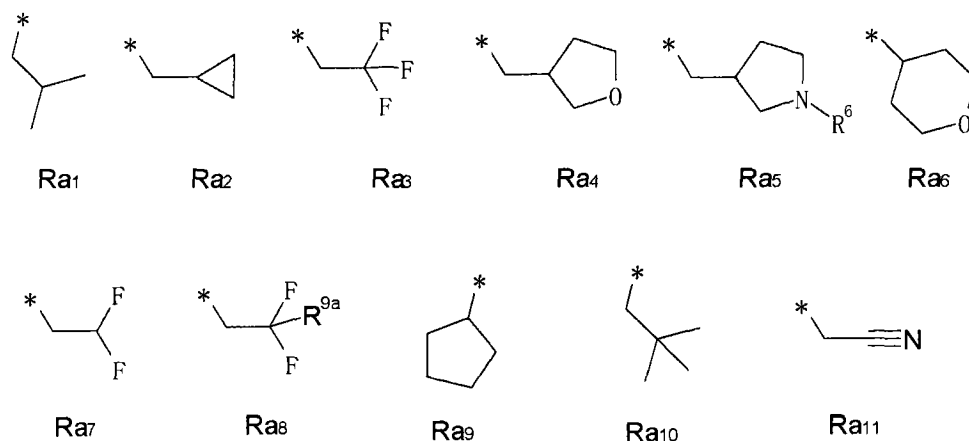
[0083] [5]. [1]-[4] 中任一项的化合物或其盐, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和氢原子的组合或均表示氢原子。

[0084] [6]. [1]-[5] 中任一项的化合物或其盐, 其中 R<sup>4</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或氢原子。

[0085] [7]. [1]-[6] 中任一项的化合物或其盐, 其中 Ra 代表选自下式 Ra<sub>1</sub> 至 Ra<sub>11</sub> 中的任

何一个：

[0086]

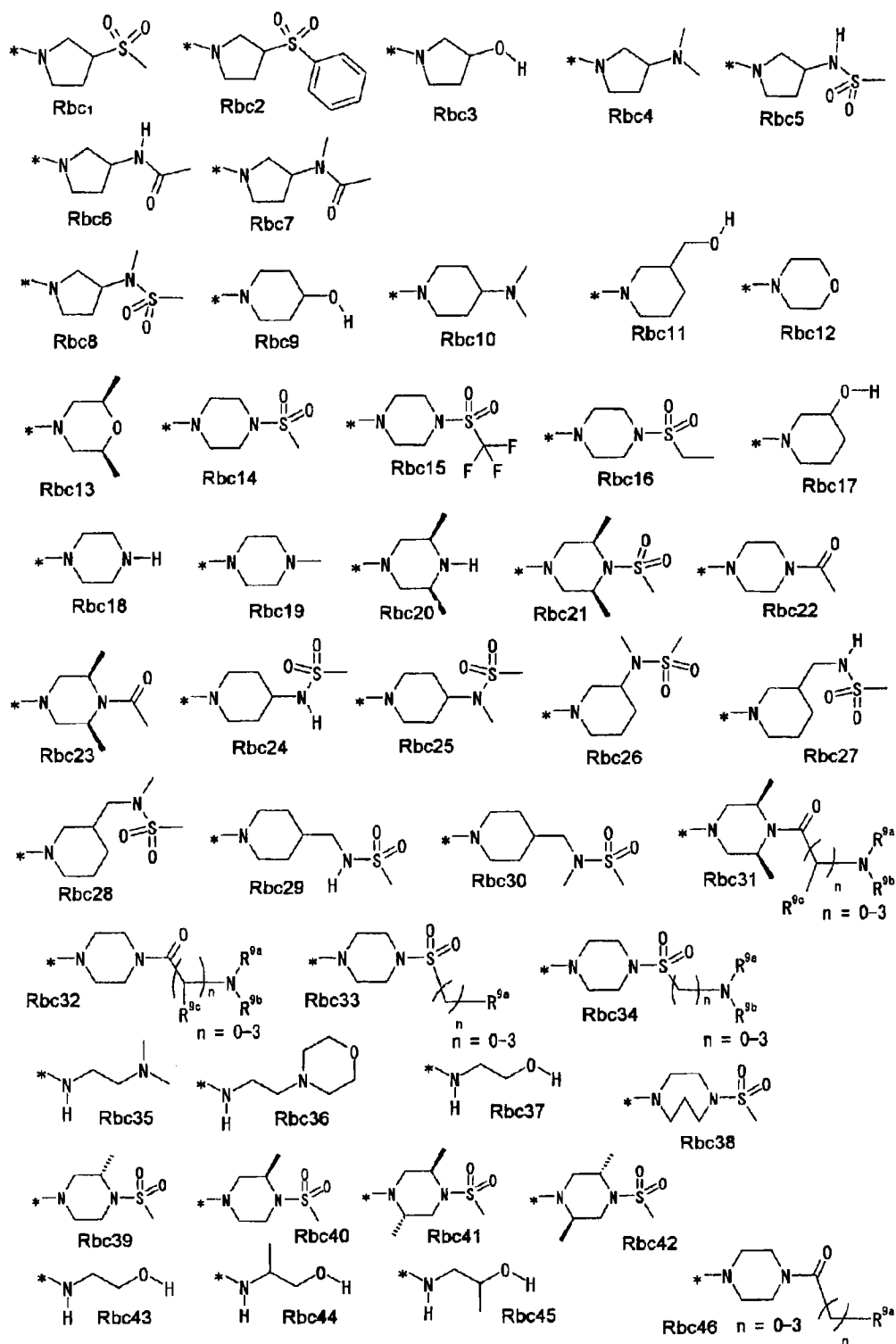


[0087] 其中,在式  $\text{Ra}_5$  中,  $\text{R}^6$  代表  $-\text{SO}_2\text{R}^8$  或  $-\text{COR}^8$ , 其中  $\text{R}^8$  代表可具有一个或多个取代基的  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基或可具有一个或多个取代基的芳基,且在式  $\text{Ra}_8$  中,  $\text{R}^{9a}$  代表  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  环烷基、氨基  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基氨基  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、二  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基氨基  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、羟基  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、羧基  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基,或可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基。

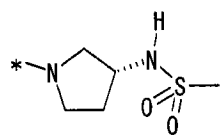
[0088] [8]. [1]-[7] 中任一项的化合物或其盐,其中,当  $\text{Rb}$  和  $\text{Rc}$ , 与  $\text{Rb}$  和  $\text{Rc}$  连接的氮原子一起形成可具有一个或多个取代基的 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基,所述 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基部分为氮杂环丁烷环、吡咯烷环、吗啉环、哌嗪环或哌啶环。

[0089] [9]. [1] 至 [8] 中任一项的化合物或其盐,其中  $\text{Rb}$ 、 $\text{Rc}$  或由  $\text{Rb}$  和  $\text{Rc}$  与  $\text{Rb}$  和  $\text{Rc}$  连接的氮原子一起形成的基团为选自下式  $\text{Rbc1}$  至  $\text{Rbc80}$  中的任何一个：

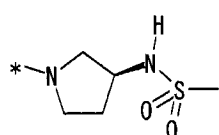
[0090]



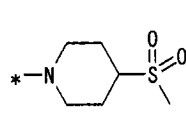
[0091]



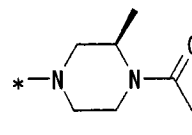
Rbc47



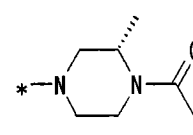
Rbc48



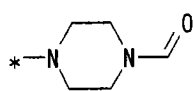
Rbc49



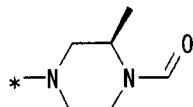
Rbc50



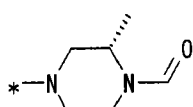
Rbc51



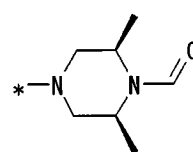
Rbc52



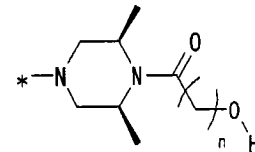
Rbc53



Rbc54

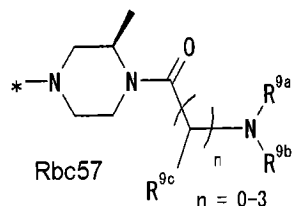


Rbc55

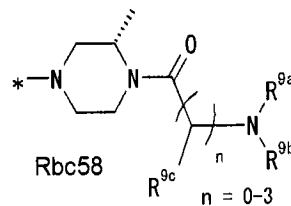


Rbc56

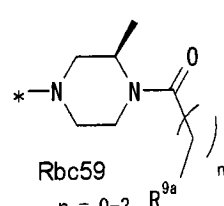
n = 0-3



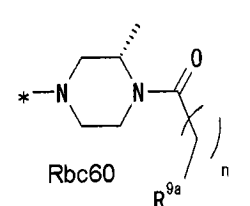
Rbc57



Rbc58

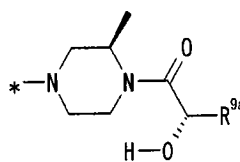


Rbc59

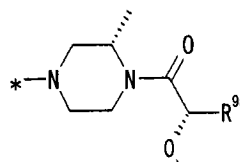


Rbc60

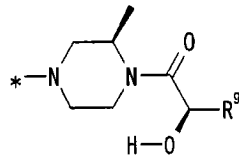
n = 0-3



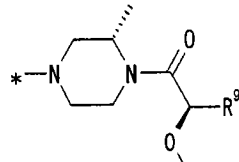
Rbc61



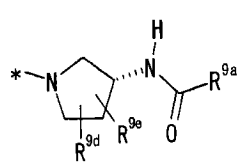
Rbc62



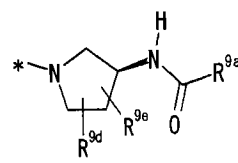
Rbc63



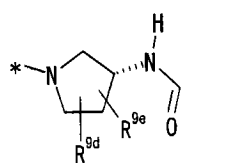
Rbc64



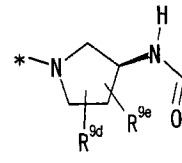
Rbc65



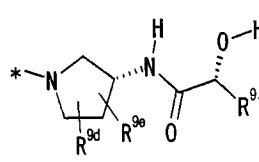
Rbc66



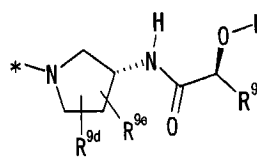
Rbc67



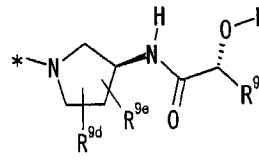
Rbc68



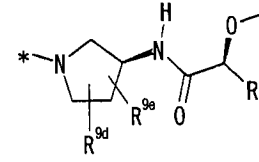
Rbc69



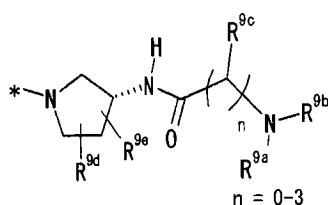
Rbc70



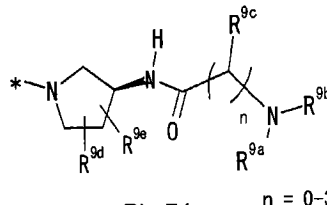
Rbc71



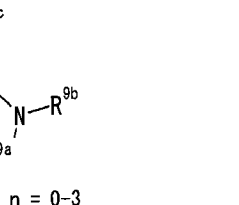
Rbc72



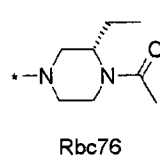
Rbc73



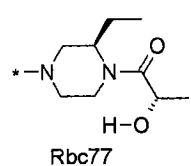
Rbc74



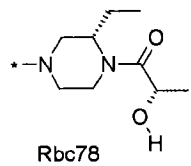
Rbc75



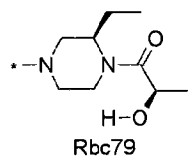
Rbc76



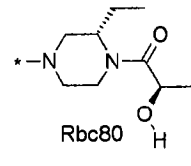
Rbc77



Rbc78



Rbc79



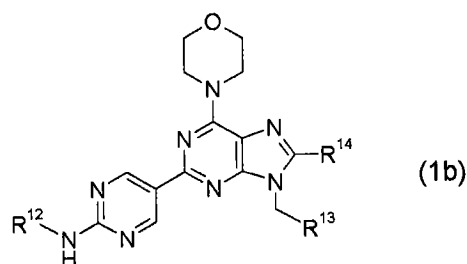
Rbc80

[0092]

[0093] 其中,在式 Rbc1 至 Rbc80 中,  $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  各自独立表示  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、二  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羧基  $C_1$ - $C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基或可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基,  $R^{9d}$  和  $R^{9e}$  各自独立表示  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、二  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羧基  $C_1$ - $C_6$  烷基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的芳基、可具有一个或多个选自所述基团 A 的取代基的杂芳基、氢原子、羟基、氨基、由  $NH-R^{10}$  代表的基团,或由  $NR^{10}R^{11}$  表示的基团。

[0094] [10]. 由通式 (1b) 表示的化合物或其盐:

[0095]



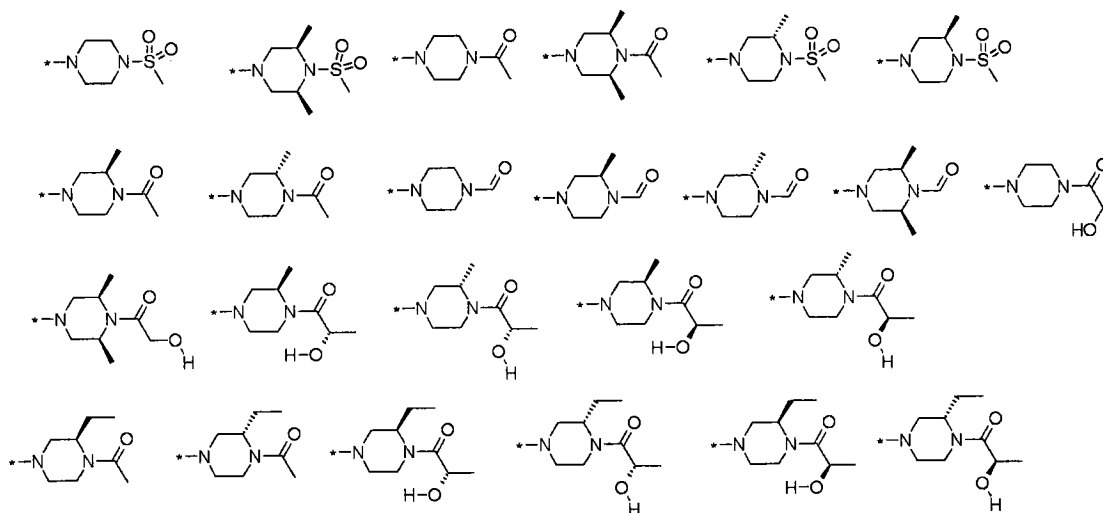
[0096] 其中

[0097]  $R^{12}$  代表甲基或氢,

[0098]  $R^{13}$  代表可具有 1-3 个卤原子的  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_8$  环烷基,

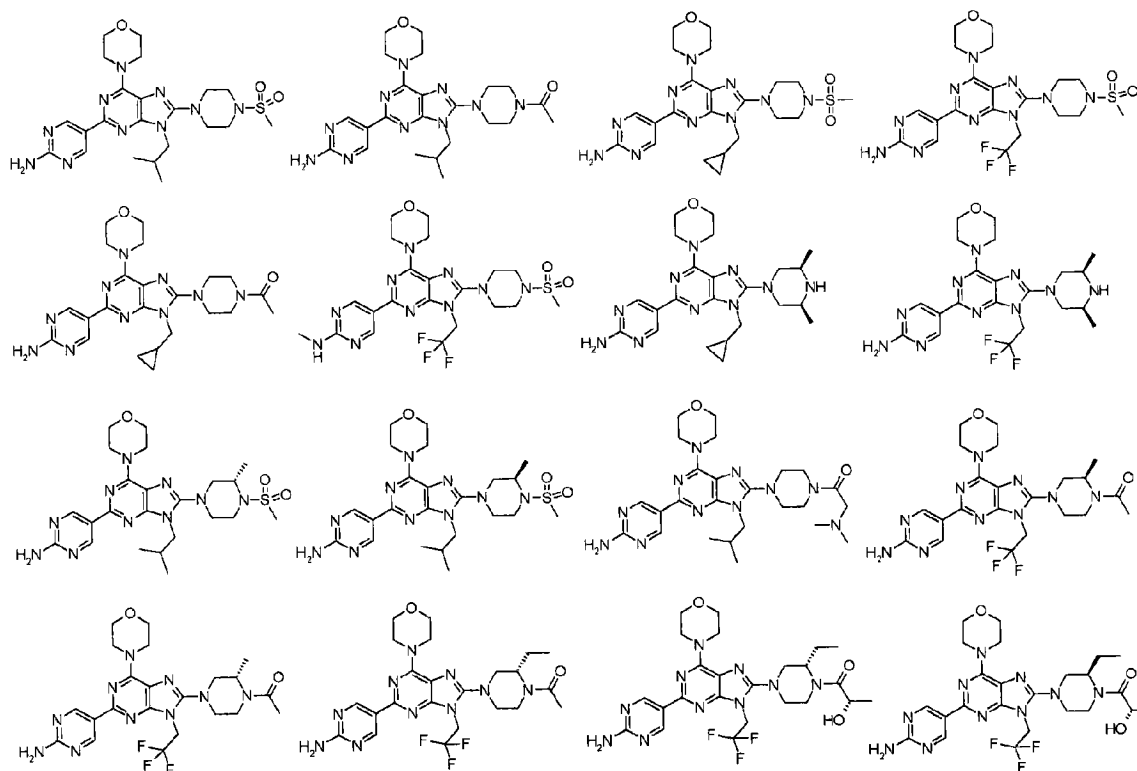
[0099]  $R^{14}$  代表选自下式中的任何一个:

[0100]

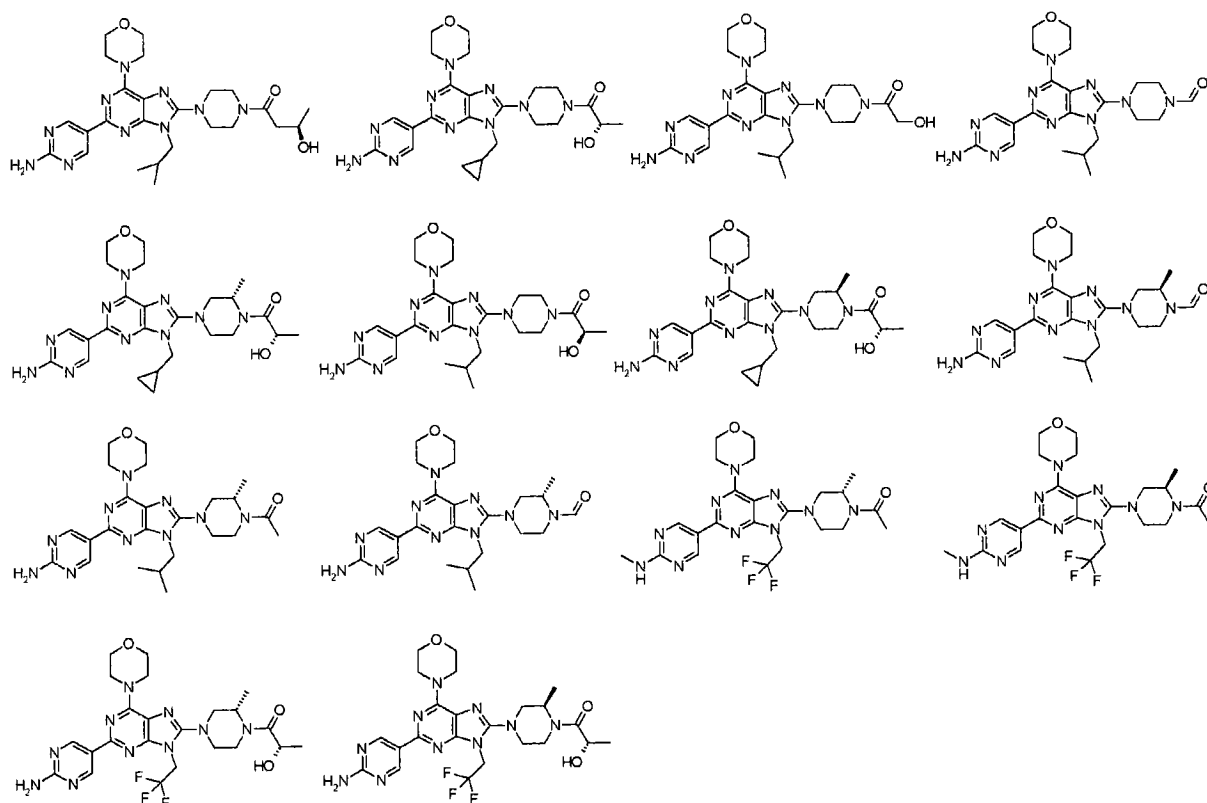


[0101] [11]. 化合物或其盐,所述化合物选自:

[0102]

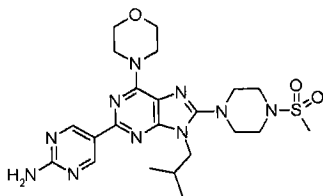


[0103]



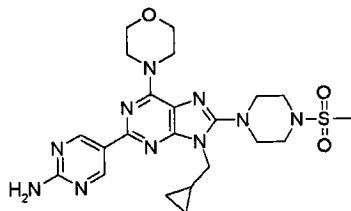
[0104] [12]. 由下式表示的化合物：

[0105]



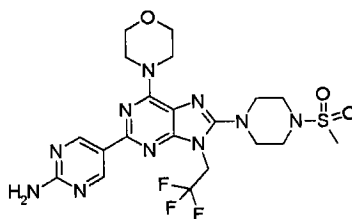
[0106] [13]. 由下式表示的化合物：

[0107]



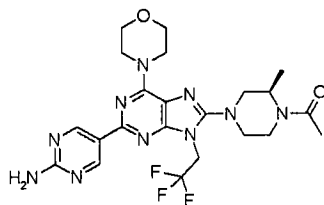
[0108] [14]. 由下式表示的化合物：

[0109]



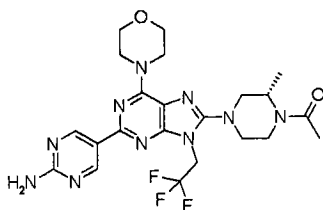
[0110] [15]. 由下式表示的化合物：

[0111]



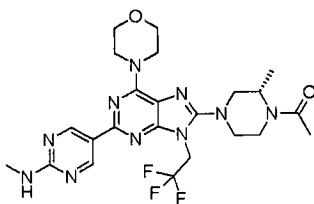
[0112] [16]. 由下式表示的化合物：

[0113]



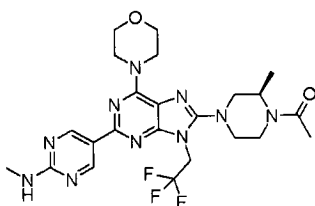
[0114] [17]. 由下式表示的化合物：

[0115]



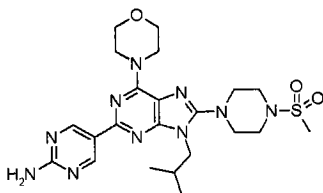
[0116] [18]. 由下式表示的化合物：

[0117]



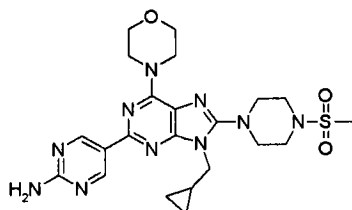
[0118] [19]. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：

[0119]



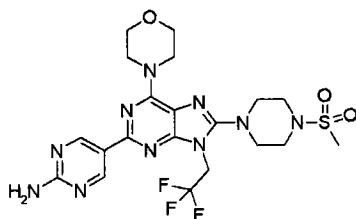
[0120] [20]. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：

[0121]



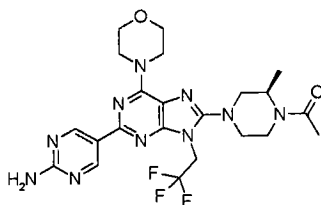
[0122] [21]. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：

[0123]



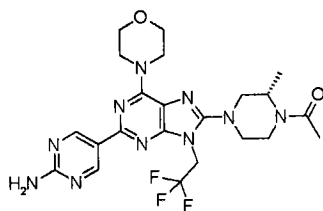
[0124] [22]. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：

[0125]



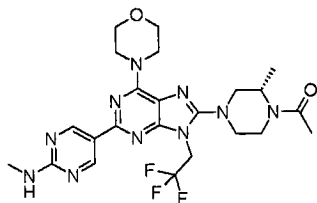
[0126] [23]. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：

[0127]



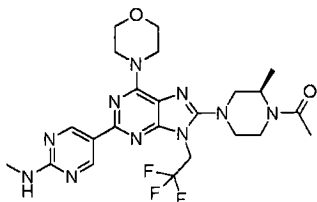
[0128] [24]. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：

[0129]



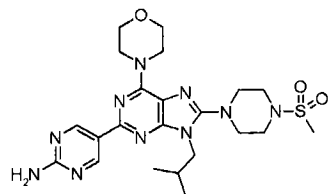
[0130] [25]. 由下式表示的化合物的甲磺酸盐：

[0131]



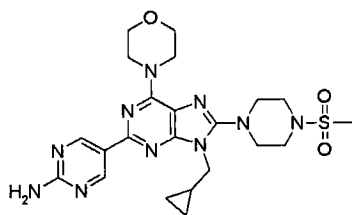
[0132] [26]. 由下式表示的化合物的硫酸盐：

[0133]



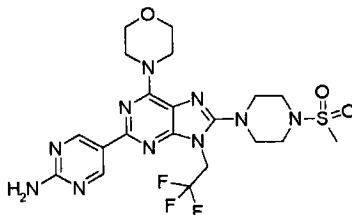
[0134] [27]. 由下式表示的化合物的硫酸盐：

[0135]



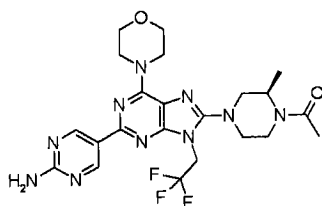
[0136] [28]. 由下式表示的化合物的硫酸盐：

[0137]



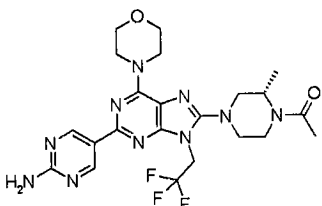
[0138] [29]. 由下式表示的化合物的硫酸盐：

[0139]



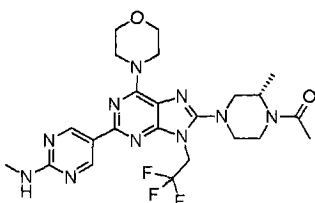
[0140] [30]. 由下式表示的化合物的硫酸盐：

[0141]



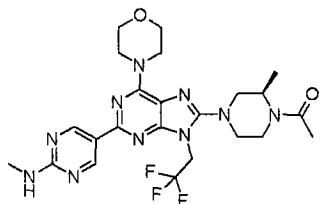
[0142] [31]. 由下式表示的化合物的硫酸盐：

[0143]



[0144] [32]. 由下式表示的化合物的硫酸盐：

[0145]



[0146] [33]. 一种磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的抑制剂, 所述抑制剂包含 [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐。

[0147] [34]. 一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的抑制剂, 所述抑制剂包含 [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐。

[0148] [35]. 一种磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的抑制剂, 所述抑制剂包含 [1]–[18] 中任一项的化合物或其盐。

[0149] [36]. 一种药物, 所述药物包含作为活性成分的 [1]–[18] 中任一项的化合物或其盐。

[0150] [37]. 一种抗肿瘤药, 所述抗肿瘤药包含作为活性成分的 [1]–[18] 中任一项的化合物或其盐。

[0151] [38]. 一种 [37] 的抗肿瘤药, 其中所述肿瘤选自以下: 脑肿瘤、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃肠道癌、前列腺癌和黑素瘤。

[0152] [39]. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含 [1]-[18] 中任一项的化合物或其盐和药学上可接受的载体。

[0153] [40]. 一种用于具有 PTEN(磷酸酶与张力蛋白同源物) 突变的肿瘤的治疗剂, 所述治疗剂包含作为活性成分的 [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐。

[0154] [41]. 一种用于具有 PI3K(磷脂酰肌醇 3- 激酶) 过度表达的肿瘤的治疗剂, 所述治疗剂包含作为活性成分的 [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐。

[0155] [42]. 一种用于具有 PI3K(磷脂酰肌醇 3- 激酶) 突变的肿瘤的治疗剂, 所述治疗剂包含作为活性成分的 [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐。

[0156] [43]. 一种用于具有 Akt 活化的磷酸化水平的肿瘤的治疗剂, 所述治疗剂包含作为活性成分的 [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐。

[0157] [44]. 一种用于治疗肿瘤的方法, 所述方法包括给予 [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐。

[0158] [45]. [44] 的用于治疗肿瘤的方法, 其中所述肿瘤选自: 脑肿瘤、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃肠道癌、前列腺癌和黑素瘤。

[0159] [46]. 一种用于治疗具有 PTEN(磷酸酶与张力蛋白同源物) 突变的肿瘤的方法, 所述方法包括给予 [1]-[18] 中任一项的化合物或其盐。

[0160] [47]. 一种用于治疗具有 PI3K(磷脂酰肌醇 3- 激酶) 过度表达的肿瘤的方法, 所述方法包括给予 [1]-[18] 中任一项的化合物或其盐。

[0161] [48]. 一种用于治疗具有 PI3K(磷脂酰肌醇 3- 激酶) 突变的肿瘤的方法, 所述方法包括给予 [1]-[18] 中任一项的化合物或其盐。

[0162] [49]. 一种用于治疗具有 Akt 活化的磷酸化水平的肿瘤的方法, 所述方法包括给予的 [1]-[18] 中任一项的化合物或其盐。

[0163] [50]. [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐在制备药物中的用途。

[0164] [51]. [1] 至 [18] 中任一项的化合物或其盐在制备抗肿瘤药中的用途。

[0165] 本发明的有益效果

[0166] 本发明的 6- 吗啉代嘌呤衍生物可用作潜在的抗肿瘤剂, 原因在于其表现出 PI3K 抑制活性、mTOR 抑制活性和抗肿瘤活性。

[0167] 实施方案描述

[0168] 下文将介绍本说明书中的各取代基。

[0169] 在本说明书中, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基" 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基等的 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基" 部分意指直链或支链的一价基团, 其为具有 1-6 个碳原子的饱和烃, 且其实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

[0170] 在本说明书中, "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基" 意指由以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基形成的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基, 且其实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

[0171] 在本说明书中, "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基" 或 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基羰基等的 "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基" 部分

意指具有 3-8 个碳原子的饱和环状烃基。" C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基" 的实例包括环丙基、环丁基和环己基。

[0172] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基" 意指具有 1-6 个碳原子的二价直链或支链的饱和和烃基。" C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基" 的实例包括亚甲基、亚乙基、三亚甲基、亚异丙基和四亚甲基。

[0173] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基" 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基等的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基" 部分意指基团, 其为被以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的磺酰基, 且其实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基和丙基磺酰基。

[0174] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 或二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基等的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 部分意指基团, 其为被以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的氨基。在这些基团中, " 二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 意指被两个 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的氨基。当氨基被两个 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代时, 这些 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基可各自相同或不同。" C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 的实例包括甲基氨基和乙基氨基, " 二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 的实例包括二甲基氨基、二乙基氨基和甲基乙基氨基。

[0175] 在本说明书中, 除非另有说明, 否则 " 氧代基团" 意指由 " = O" 表示的基团。

[0176] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基" 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、杂芳基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基等的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基" 意指基团, 其为被以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的羰基 (C = O)。类似地 " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基羰基" 意指基团, 其为被以上提及的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基取代的羰基 (C = O)。

[0177] 在本说明书中, " 氟 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基" 意指被一个或多个氟基团取代的以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。优选被 1-3 个氟基团取代。" 氟 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基" 的实例包括氟甲基、氟乙基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基和三氟乙基。

[0178] 在本说明书中, " 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基" 意指被一个或多个羟基取代的以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。优选被 1-3 个羟基取代。" 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基" 的实例包括羟甲基和羟乙基。

[0179] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基" 意指被以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基取代的以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0180] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基" 意指被以上提及的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 取代的以上提及的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基"。

[0181] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基" 意指被以上提及的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 取代的以上提及的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基"。

[0182] 在本说明书中, " 二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基" 意指被以上提及的 " 二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基" 取代的以上提及的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基"。

[0183] 在本说明书中, " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基" 意指被以上提及的 " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基" 取代的以上提及的 " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基"。

[0184] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基" 意指被以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基取代的羰基。

[0185] 在本说明书中, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基" 意指被以上提及的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基取代

的磺酰基。

[0186] 在本说明书中，“二  $C_1-C_6$  烷基氨基磺酰基”意指被以上提及的二  $C_1-C_6$  烷基氨基取代的磺酰基。

[0187] 在本说明书中，“二  $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基磺酰基”意指被以上提及的二  $C_1-C_6$  烷基氨基取代的以上提及的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基。

[0188] 在本说明书中，“二  $C_1-C_6$  烷基氨基羰基”意指被以上提及的二  $C_1-C_6$  烷基氨基取代的羰基。

[0189] 在本说明书中，“ $C_1-C_6$  烷基羰基氨基”意指被以上提及的  $C_1-C_6$  烷基羰基取代的氨基。

[0190] 在本说明书中，“芳基”或芳基磺酰基等的“芳基”部分意指芳族烃环基团，且其实例包括苯基和萘基。该芳基可在任何位置连接。

[0191] 在本说明书中，“杂芳基”或杂芳基  $C_1-C_6$  烷基磺酰基、杂芳基  $C_1-C_6$  烷基羰基等的“杂芳基”部分意指除碳原子外还含一个或多个氮原子、硫原子或氧原子作为环组成原子的 5- 或 6- 元芳族杂环基团，且其实例包括咪唑基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基和哒嗪基。这些“杂芳基”可在任何位置与磺酰基等连接。

[0192] 在本说明书中，“含一个或两个氮原子的 6- 元芳族含氮杂环基”意指由不饱和 6 元杂环化合物衍生的基团，所述基团包含至少一个或两个作为环结构组成原子的氮原子。该 6- 元芳族含氮杂环基可在任何位置连接。含一个或两个氮原子的 6- 元芳族含氮杂环基的实例包括衍生自吡啶、哒嗪和嘧啶的基团。

[0193] 在本说明书中，“4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基团”意指由饱和的 4- 至 7- 元杂环化合物衍生的基团，所述基团含至少一个作为环结构组成原子的氮原子，该基团可在任何位置连接。“4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基团”的实例包括衍生自氮杂环丁烷、吡咯烷、四氢咪唑、三唑烷、噁唑烷、噻唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、高吗啉和高哌嗪的基团。

[0194] 在本说明书中，“芳基磺酰基”意指被以上提及的“芳基”取代的磺酰基，且其实例包括苯磺酰基。

[0195] 在本说明书中，“杂芳基磺酰基”意指被以上提及的杂芳基取代的磺酰基。

[0196] 在本说明书中，“杂芳基  $C_1-C_6$  烷基磺酰基”意指被以上提及的杂芳基取代的以上提及的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基。

[0197] 在本说明书中，“杂芳基  $C_1-C_6$  烷基羰基”意指基团，所述基团包括被以上提及的杂芳基取代的以上提及的  $C_1-C_6$  烷基羰基。

[0198] 下文将介绍在通式 (1) 中的各取代基。

[0199]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基、可具有一个或多个取代基的芳基或氢原子。

[0200] 这里，在“可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基”中的取代基和“可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基磺酰基”中的取代基优选一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或氧代基团，“可具有一个或多个取代基的芳基”中的取代基优选一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷基羰基氨基。两个或更多个取代基可在相同或不同的原子上

存在。

[0201]  $R^1$  和  $R^2$  优选各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基或氢原子,更优选  $C_1-C_6$  烷基或氢原子。特别优选地,一个为  $C_1-C_6$  烷基,而另一个为氢原子,或  $R^1$  与  $R^2$  均为氢原子。

[0202] X 代表可具有一个或多个取代基的 6-元芳族含氮杂环基,所述基团包含一个或两个氮原子。X 的实例包括由吡啶、哒嗪和嘧啶衍生的基团。X 可连接在通式 (1) 中咪唑并嘧啶环上的任何位置。X 优选为衍生自嘧啶的基团且特别优选连接在咪唑并嘧啶环的 2 位上。

[0203] X 优选为未取代或具有后述  $R^3$  代表的取代基。

[0204]  $R^3$  意指在构成以上提及的 X 的碳原子上存在的一个或多个取代基。 $R^3$  可为在任何碳原子上存在的取代基。

[0205]  $R^3$  优选各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷氧基、可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个取代基的二  $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_3-C_8$  环烷基、氨基、卤基或羟基。

[0206] 此处,“可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基”、“可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷氧基”、“可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基氨基”、“可具有一个或多个取代基的二  $C_1-C_6$  烷基氨基”和“可具有一个或多个取代基的  $C_3-C_8$  环烷基”的取代基优选为一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或氧代基。

[0207]  $R^3$  更优选各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基。

[0208] 当以上提及的 X 为衍生自嘧啶的基团时,  $R^{3a}$  和  $R^{3b}$  意指在构成 X 的碳原子上存在的基团。 $R^{3a}$  和  $R^{3b}$  优选各自独立表示如以上提及的  $R^3$  的优选实例所述的取代基或氢原子,更优选  $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基或氢原子(即, X 为未取代的)。

[0209]  $R^4$  意指可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基或氢原子。 $R^4$  为在通式 (1) 中构成吗啉环的碳原子上存在的取代基且可为在任何碳原子上出现的取代基。此处,“可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基”的一个或多个取代基优选为一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或氧代基。 $R^4$  优选为  $C_1-C_6$  烷基或氢原子。

[0210]  $R_a$  代表由  $-Y-R^5$  表示的基团,其中 Y 代表单键或  $C_1-C_6$  亚烷基,  $R^5$  代表可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个取代基的四氢呋喃基、可具有一个或多个取代基的四氢吡喃基、可具有一个或多个取代基的吡咯烷基、可具有一个或多个取代基的哌啶基或可具有一个或多个取代基的吡啶基。

[0211] 此处,“可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基”的一个或多个取代基优选为一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或氧代基。

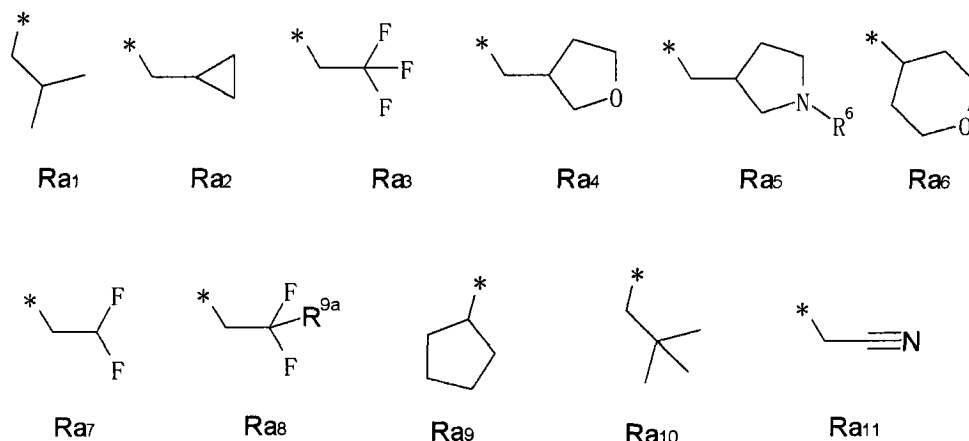
[0212] “可具有一个或多个取代基的四氢呋喃基”、“可具有一个或多个取代基的四氢吡喃基”和“可具有一个或多个取代基的哌啶基”的取代基优选为一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷基羰基氨基。“可具有一个或多个取代基的吡咯烷基”和“可具有一个或多个取代基的吡啶基”的取代基优选为一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环

烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_3-C_8$  环烷基羰基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基或可具有一个或多个取代基的芳基羰基。

[0213] 此处, "可具有一个或多个取代基的芳基羰基" 的取代基优选为卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或氧代基。

[0214]  $R_a$  优选为基团, 其中 Y 为单键或直链  $C_1-C_3$  亚烷基且  $R^5$  为  $C_1-C_6$  烷基、被一个或多个卤原子取代的  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、四氢呋喃基、可具有一个或多个取代基的吡咯烷基、或四氢吡喃基, 且优选为选自以下式  $R_{a1}-R_{a11}$  中的任一个基团:

[0215]



[0216] 其中, 在式  $R_{a5}$  中,  $R^6$  代表  $-SO_2R^8$  或  $-COR^8$ , 其中  $R^8$  代表可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基或可具有一个或多个取代基的芳基, 在式  $R_{a8}$  中,  $R^{9a}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、氨基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基、羟基  $C_1-C_6$  烷基、羧基  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基、或可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基。

[0217] 在  $R^8$  中 "可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基" 和 "可具有一个或多个取代基的芳基" 的取代基优选为一个或多个卤原子、羟基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、二  $C_1-C_6$  烷基氨基、氰基、 $C_1-C_6$  烷基氨基  $C_1-C_6$  烷基或氧代基。

[0218] 更优选, 在  $R_a$  中 Y 代表单键, 在  $R_a$  中  $R^5$  代表  $C_1-C_6$  烷基, 或被卤原子取代的  $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_8$  环烷基。

[0219]  $R^{9a}$  优选为甲基、乙基、三氟甲基或五氟乙基。

[0220]  $R_b$  和  $R_c$  各自独立表示可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基或氢原子, 或  $R_b$  和  $R_c$ , 与  $R_b$  和  $R_c$  连接的氮原子一起, 可形成可具有一个或多个取代基的 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基。

[0221] 此处, "可具有一个或多个取代基的  $C_1-C_6$  烷基" 和 "  $R_b$  和  $R_c$ , 与  $R_b$  和  $R_c$  连接的氮原子一起, 形成可具有一个或多个取代基的 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基 " 的一个或多个取代基优选为一个或多个选自以下的基团: 卤原子、羟基、甲酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的  $C_3-C_8$  环烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷氧基、氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的二  $C_1-C_6$  烷基氨基、可具有一个或多个选自以上提及

的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基磺酰基氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基磺酰基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基磺酰基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基磺酰基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、氰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、氧代基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基羰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基羰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基, 以及由以下通式 (2) 表示的基团:

[0222]

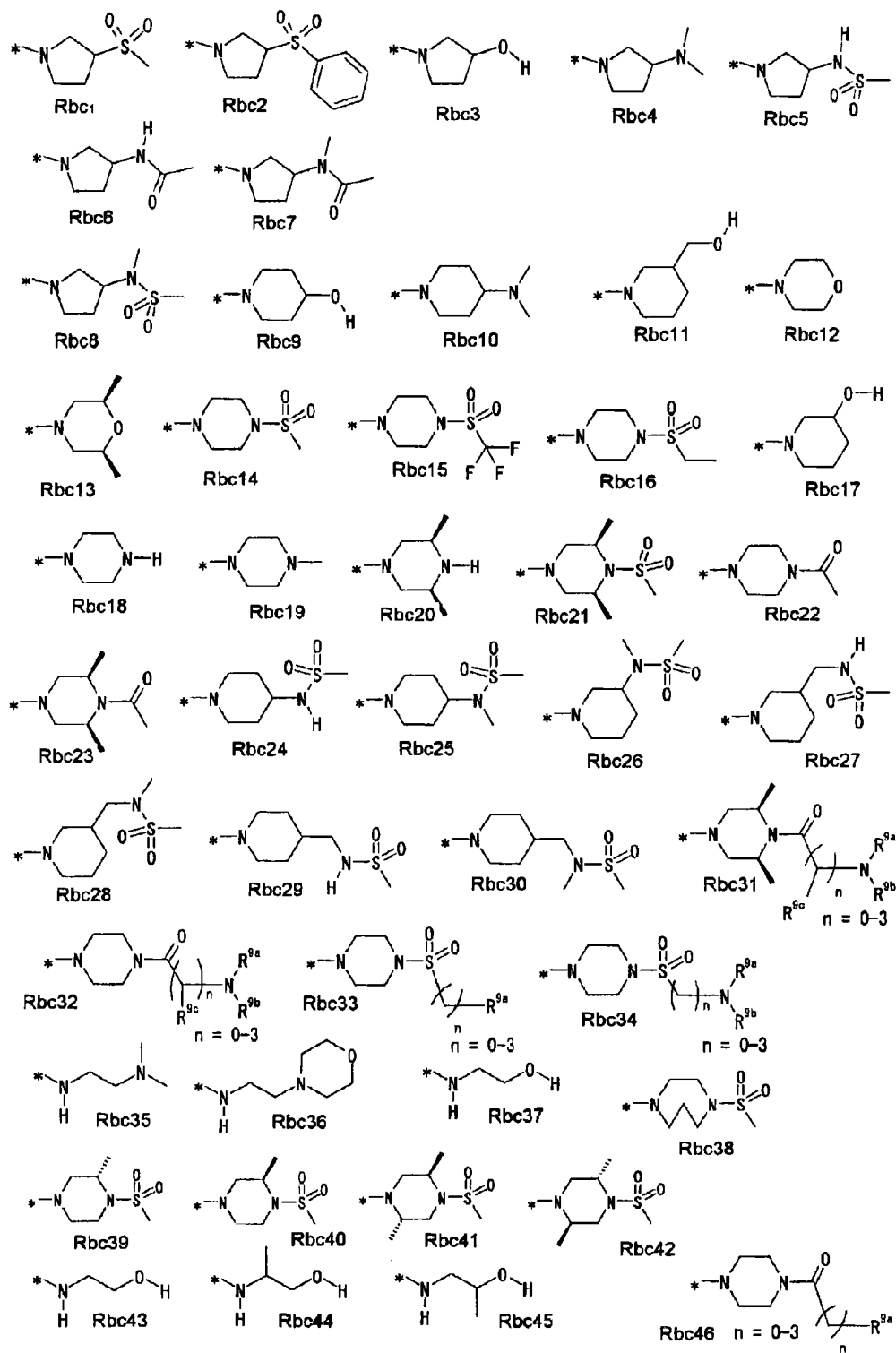


[0223] 其中  $n$  为 0 至 3 中的任一个, 环 A 为氮杂环丁烷环、吡咯烷环、吡啶环、吗啉环和哌嗪环中的任一个, 且构成环的碳原子可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基。

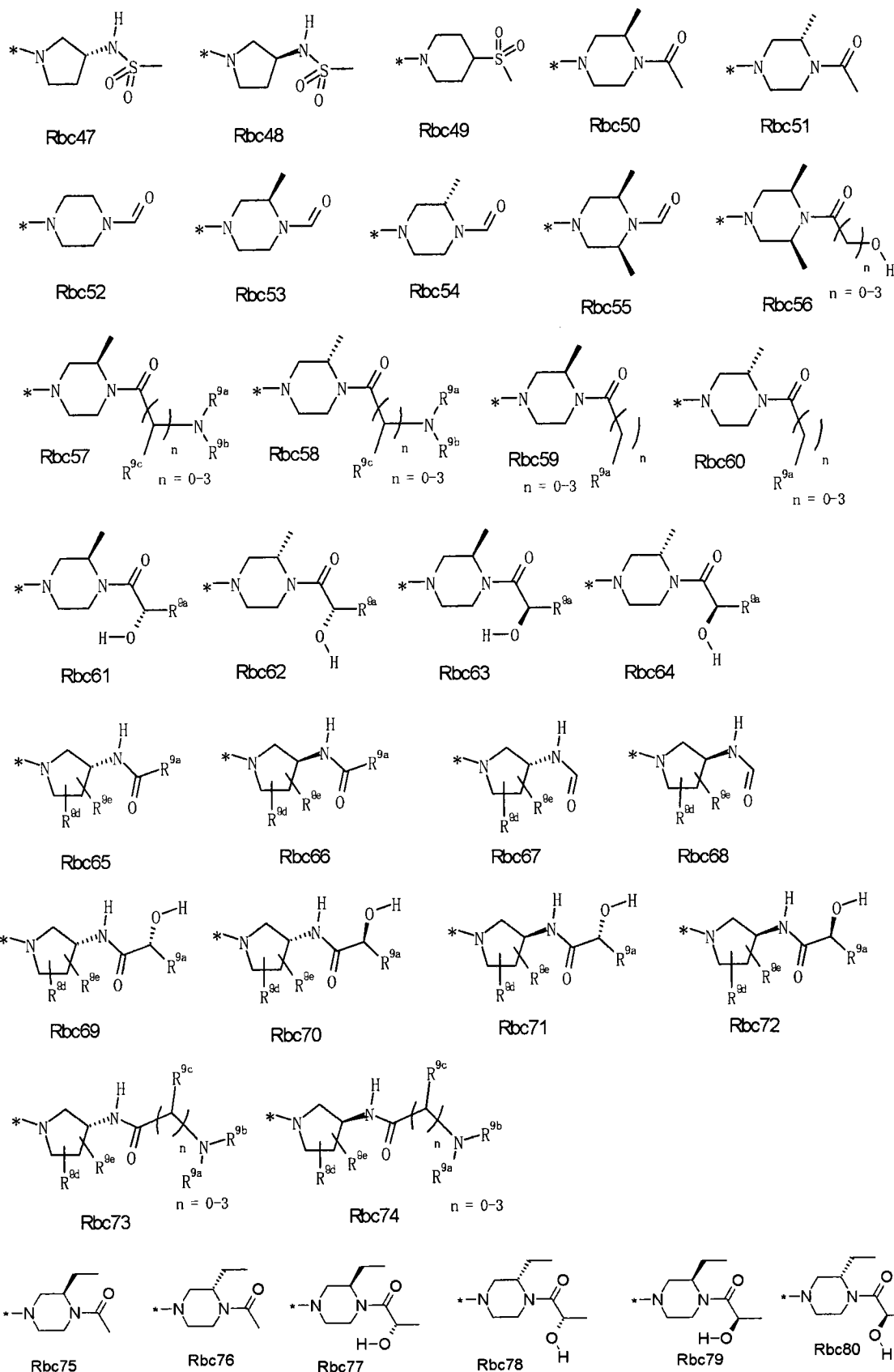
[0224] 当 Rb 与 Rc, 与 Rb 和 Rc 连接的氮原子一起, 形成可具有一个或多个取代基的 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基时, 所述 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基部分优选为氮杂环丁烷环、吡咯烷环、吗啉环、哌嗪环或哌啶环。

[0225] 优选 Rb 和 Rc 中的一个为可具有一个或多个取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基而另一个为氢原子, 或 Rb 和 Rc, 与 Rb 和 Rc 连接的氮原子一起形成具有一个或多个取代基的 4- 至 7- 元脂环族含氮杂环基, 且 Rb、Rc 或由 Rb 和 Rc, 与 Rb 和 Rc 连接的氮原子一起形成的基团优选选自下式 Rbc1-Rbc80 中的任一个:

[0226]



[0227]

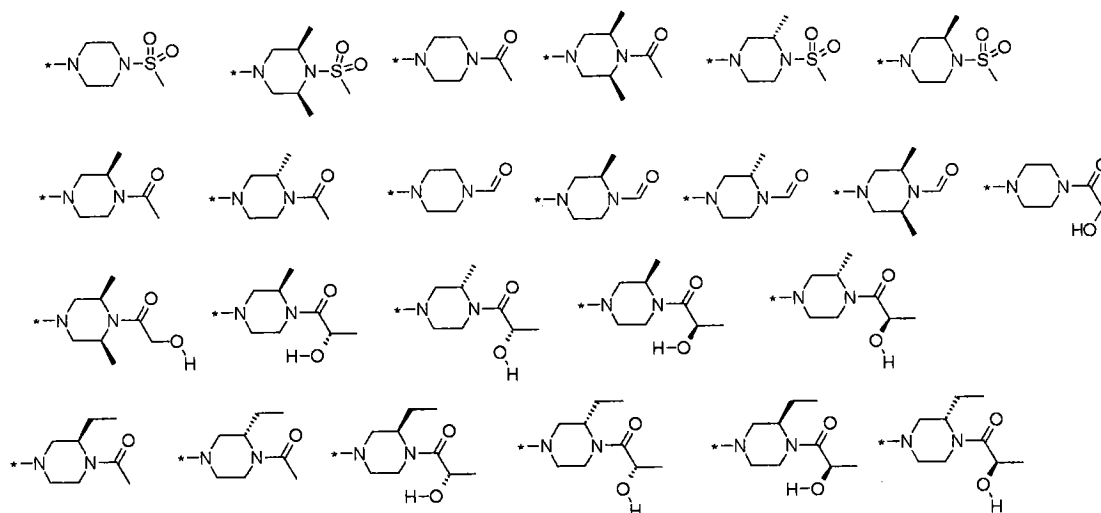


[0228] 其中,在式 Rbc1-Rbc80 中,  $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 、 $R^{10}$  和  $R^{11}$  各自独立表示  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、二  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羧基  $C_1$ - $C_6$  烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基、或可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基,且  $R^{9d}$  和  $R^{9e}$  各自独立表示  $C_1$ - $C_6$  烷基、

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的芳基、可具有一个或多个选自以上提及的基团 A 的取代基的杂芳基、氢原子、羟基、氨基、由 NH-R<sup>10</sup> 表示的基团或由 NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> 表示的基团。此处，“可具有一个或多个取代基的芳基”和“可具有一个或多个取代基的杂芳基”的取代基优选为卤原子、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、二 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或氧代基。

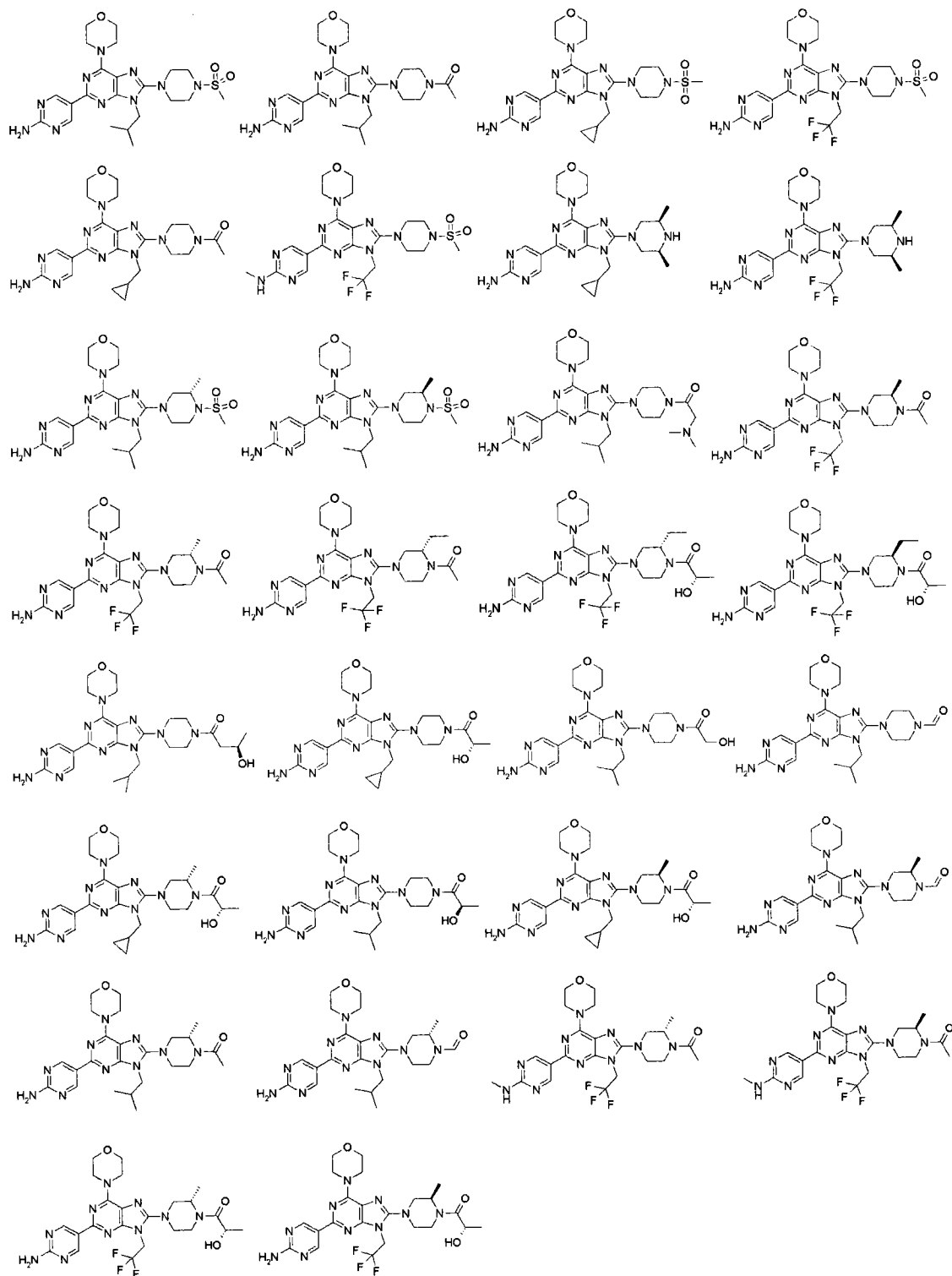
[0229] 更优选，Rb 和 Rc 形成选自下式的脂环族含氮杂环基团中的任一种：

[0230]



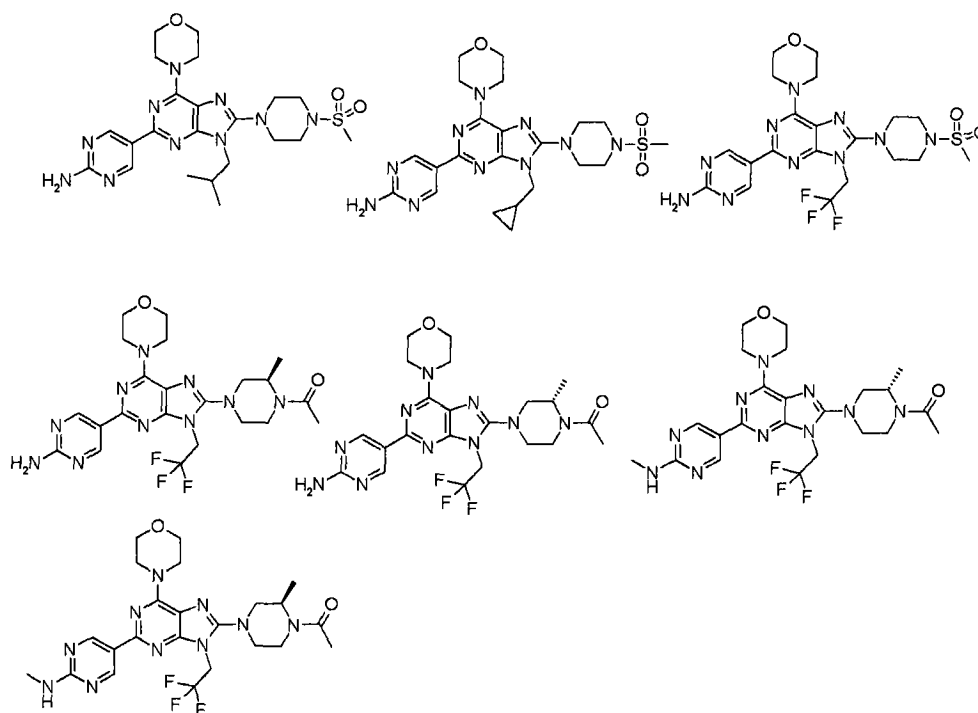
[0231] 此外，通式 (1) 化合物优选为下述实施例和 / 或表 1 至 18 中的任一化合物或其盐。此外，通式 (1) 化合物优选自以下化合物：

[0232]



[0233] 此外,通式(1)化合物优选选自以下化合物:

[0234]



[02335] 如需要,本发明由通式(1)表示的化合物可以药学上可接受的盐的形式提供。这些盐的实例包括氢卤化物如氯化物和碘化物,无机酸盐如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐,低级链烷磺酸盐如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐,芳基磺酸盐如苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐;有机酸盐如甲酸盐、乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐;和氨基酸盐如鸟氨酸盐、谷氨酸盐和天冬氨酸盐。在这些当中,优选氢卤化物;低级链烷磺酸盐如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐;芳基磺酸盐如对甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;和硫酸盐。

[02336] 此外,当由本发明通式(1)表示的化合物具有酸性基团如羧基,通常可形成碱加成盐。药学上可接受的盐的实例包括碱金属盐如钠盐、钾盐和锂盐,碱土金属盐如钙盐和镁盐;无机盐如铵盐,和有机胺盐如二苄基胺盐、吗啉盐、苄基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、环己基胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、二乙醇胺盐、N-苄基-N-(2-苄基乙氧基)胺盐、哌嗪盐、四甲基铵盐和三(羟甲基)氨基甲烷盐。

[02337] 由本发明通式(1)表示的化合物可以游离化合物或溶剂合物形式存在。溶剂合物不受具体的限制,只要其为药学上可接受的,且其具体优选的实例包括水合物和乙醇合物(ethanolates)。此外,由于氮原子存在于由本发明通式(1)表示的化合物中,溶剂合物可为氮氧化物,且这些溶剂合物与氮氧化物也在本发明范围内。

[02338] 由本发明通式(1)表示的化合物可具有各种异构体如具有顺式或反式构型的几何异构体和光学异构体如互变异构体和D-或L-异构体,这取决于取代基的类型和组合。除非另有说明,否则本发明化合物包括所有这些异构体、立体异构体以及这些异构体和立体异构体的任何比例的混合物。

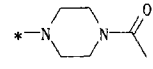
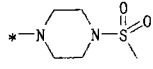
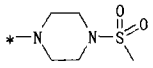
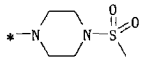
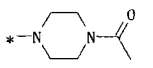
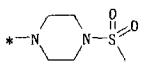
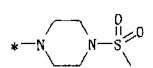
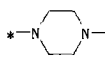
[02339] 在构成通式(1)的原子中由本发明通式(1)表示的化合物可具有一个或多个同位素。同位素,例如包括氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )或碳-13( $^{13}\text{C}$ )。这些化合物被用于治疗疾病、预防疾病、作为试剂如用于研究的分析试剂以及诊断如通过体内成像。



|     | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup>        | R <sub>a</sub>                                    | *-NRbRc | A | B | D | E |
|-----|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------------------|---------|---|---|---|---|
| A1  | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>3</sub>                                   |         | N | C | N | C |
| A2  | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   |         | N | C | N | C |
| A3  | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A4  | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A5  | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 |         | N | C | N | C |
| A6  | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 |         | N | C | N | C |
| A7  | H               | H              | H                 | H               | H                     |                                                   |         | N | C | N | C |
| A8  | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H                     |                                                   |         | N | C | N | C |
| A9  | H               | H              | H                 | H               | H                     |                                                   |         | N | C | N | C |
| A10 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     |                                                   |         | N | C | N | C |
| A11 | H               | H              | 4-CF <sub>3</sub> | H               | H                     |                                                   |         | N | C | N | C |
| A12 | H               | H              | H                 | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> |                                                   |         | N | C | N | C |
| A13 | H               | H              | H                 | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> |                                                   |         | N | C | N | C |
| A14 | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |         | N | C | N | C |
| A15 | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |         | N | C | N | C |

[0247] [表 2]

[0248]

|     | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup>        | R <sub>a</sub>                                                                      | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|-----|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A16 | H               | H              | H                 | H               | H                     |    |    | N | C | N | C |
| A17 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A18 | H               | H              | H                 | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A19 | H               | H              | H                 | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A20 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A21 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> |    |    | N | C | N | C |
| A22 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> |    |    | N | C | N | C |
| A23 | H               | H              | H                 | H               | H                     |   |   | N | C | N | C |
| A24 | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A25 | H               | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A26 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A27 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     |  |  | N | C | N | C |
| A28 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H                     |  |  | N | C | N | C |
| A29 | H               | H              | H                 | H               | H                     |  |  | N | C | N | C |
| A30 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H                     |  |  | N | C | N | C |

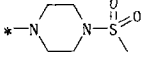
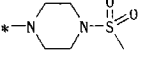
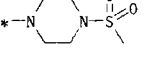
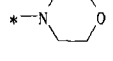
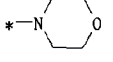
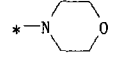
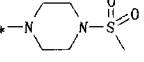
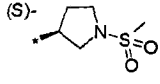
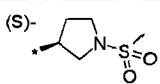
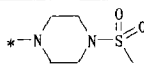
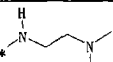
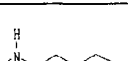
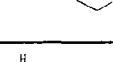
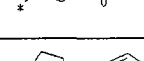
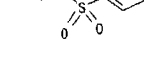
[0249] [表 3]

[0250]

|      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>31</sup>                    | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub> | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub> | A | B | D | E |
|------|-----------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------------------------|---|---|---|---|
| A 31 | H               | H               | 4-CH <sub>3</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 32 | H               | H               | H                                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 33 | H               | H               | H                                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 34 | H               | H               | 4-CH <sub>3</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 35 | H               | H               | 4-CH <sub>3</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 36 | CH <sub>3</sub> | H               | 4-CH <sub>3</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 37 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 38 | H               | H               | H                                  | H               | H              |                |                                  | N | C | C | C |
| A 39 | H               | H               | 4-CH <sub>3</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | C | C |
| A 40 | H               | H               | 4-CF <sub>3</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | C | C |
| A 41 | CH <sub>3</sub> | H               | H                                  | H               | H              |                |                                  | N | C | C | C |
| A 42 | H               | H               | 4-F                                | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 43 | H               | H               | 4-NH <sub>2</sub>                  | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 44 | H               | H               | 4-NHCH <sub>3</sub>                | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |
| A 45 | H               | H               | 4-NCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | H               | H              |                |                                  | N | C | N | C |

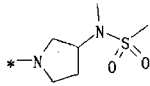
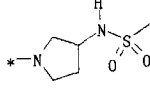
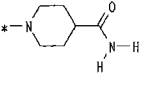
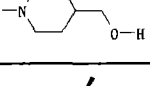
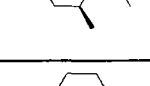
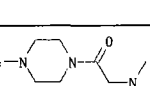
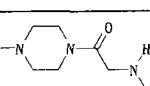
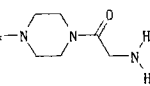
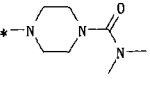
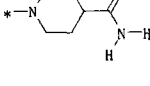
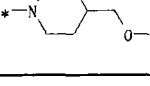
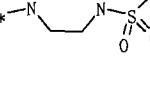
[0251] [表 4]

[0252]

|      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>    | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                                                      | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A 46 | H               | H              | 4-OCH <sub>3</sub> | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A 47 | H               | H              | H                  | H               | H              |    |    | N | N | C | C |
| A 48 | H               | H              | H                  | H               | H              |    |    | N | C | C | N |
| A 49 | H               | H              | H                  | H               | H              |    |    | N | C | C | C |
| A 50 | H               | H              | H                  | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A 51 | CH <sub>3</sub> | H              | H                  | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A 52 | CH <sub>3</sub> | H              | H                  | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A 53 | H               | H              | H                  | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A 54 | H               | H              | H                  | H               | H              |   |   | N | C | N | C |
| A 55 | H               | H              | H                  | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A 56 | H               | H              | H                  | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A 57 | H               | H              | H                  | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A 58 | H               | H              | H                  | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A 59 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub>  | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A 60 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub>  | H               | H              |  |  | N | C | N | C |

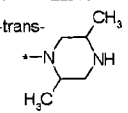
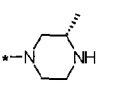
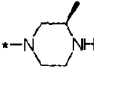
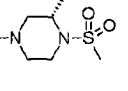
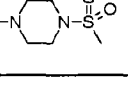
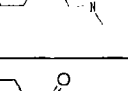
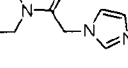
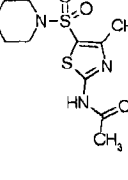
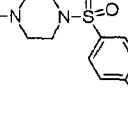
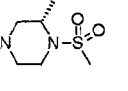
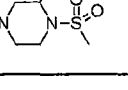
[0253] [表 5]

[0254]

|     | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                                                      | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|-----|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A61 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A62 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A63 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A64 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A65 | H               | H              | H                 | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A66 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H              |    |    | N | C | N | C |
| A67 | H               | H              | H                 | H               | H              |  |   | N | C | N | C |
| A68 | H               | H              | H                 | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A69 | H               | H              | H                 | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A70 | H               | H              | H                 | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A71 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A72 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A73 | H               | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |  | N | C | N | C |

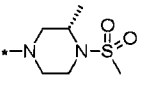
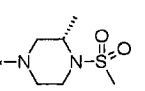
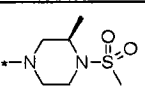
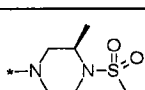
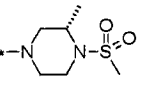
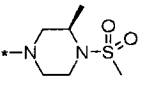
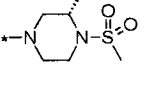
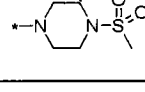
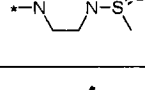
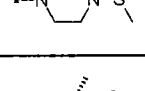
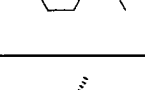
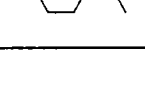
[0255] [表 6]

[0256]

|     | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                                                      | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                                 | A | B | D | E |
|-----|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A74 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   | 2,5-trans-<br> | N | C | N | C |
| A75 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |                | N | C | N | C |
| A76 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |                | N | C | N | C |
| A77 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |                | N | C | N | C |
| A78 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |                | N | C | N | C |
| A79 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |               | N | C | N | C |
| A80 | H              | H              | H               | H               | H              |  |              | N | C | N | C |
| A81 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |              | N | C | N | C |
| A82 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |              | N | C | N | C |
| A83 | H              | H              | H               | H               | H              |  |              | N | C | N | C |
| A84 | H              | H              | H               | H               | H              |  |              | N | C | N | C |

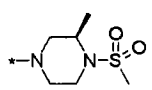
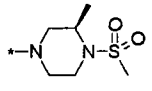
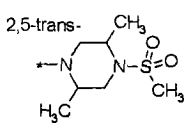
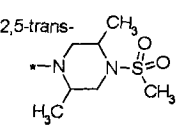
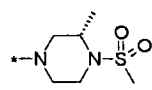
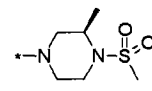
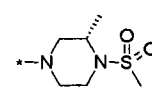
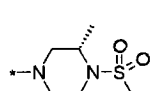
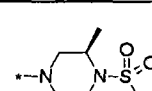
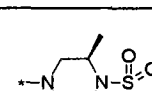
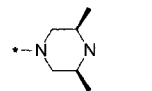
[0257] [表 7]

[0258]

|     | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup>        | R <sub>a</sub>                                                                    | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|-----|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A85 | H              | H              | H               | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> |  |    | N | C | N | C |
| A86 | H              | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> |  |    | N | C | N | C |
| A87 | H              | H              | H               | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> |  |    | N | C | N | C |
| A88 | H              | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> |  |    | N | C | N | C |
| A89 | H              | H              | H               | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |    | N | C | N | C |
| A90 | H              | H              | H               | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |    | N | C | N | C |
| A91 | H              | H              | H               | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |   | N | C | N | C |
| A92 | H              | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |  | N | C | N | C |
| A93 | H              | H              | H               | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |  | N | C | N | C |
| A94 | H              | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |  | N | C | N | C |
| A95 | H              | H              | H               | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |  | N | C | N | C |
| A96 | H              | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |  | N | C | N | C |

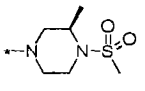
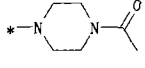
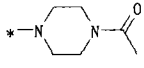
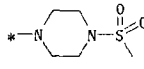
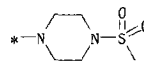
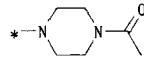
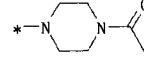
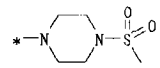
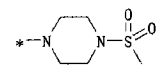
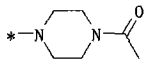
[0259] [表 8]

[0260]

|      | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup>        | R <sub>a</sub>                                                                      | *-NRbRc                                                                              | A | B | D | E |
|------|----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A97  | H              | H              | H                 | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |    | N | C | N | C |
| A98  | H              | H              | H                 | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |    | N | C | N | C |
| A99  | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A100 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   |    | N | C | N | C |
| A101 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     |    |    | N | C | N | C |
| A102 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     |  |  | N | C | N | C |
| A103 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> |  |  | N | C | N | C |
| A104 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> |  |  | N | C | N | C |
| A105 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> |  |  | N | C | N | C |
| A106 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> |  |  | N | C | N | C |
| A107 | H              | H              | H                 | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |

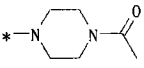
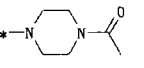
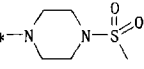
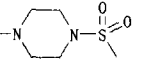
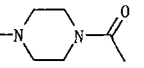
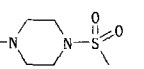
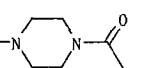
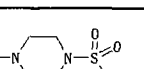
[0261] [表9]

[0262]

|      | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup>        | R <sub>a</sub>                  | *-NRbR <sub>c</sub>                                                                  | A | B | D | E |
|------|----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A108 | H              | H              | H                 | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A109 | H              | H              | H                 | H               | 2-(R)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A110 | H              | H              | H                 | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A111 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A112 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A113 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A114 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A115 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |    | N | C | N | C |
| A116 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |   | N | C | N | C |
| A117 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH2cBu                          |  | N | C | N | C |
| A118 | CH3            | H              | H                 | H               | H                     | CH2cBu                          |  | N | C | N | C |
| A119 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH2cBu                          |   | N | C | N | C |
| A120 | CH3            | H              | H                 | H               | H                     | CH2cBu                          |   | N | C | N | C |
| A121 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH2cBu                          |  | N | C | N | C |

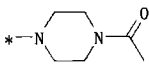
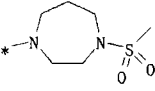
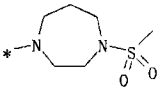
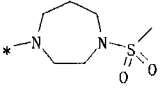
[0263] [表 10]

[0264]

|      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                    | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A122 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> cBu                               |    | N | C | N | C |
| A123 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH <sub>2</sub> cBu                               |    | N | C | N | C |
| A124 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH <sub>2</sub> cBu                               |    | N | C | N | C |
| A125 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH <sub>2</sub> cBu                               |    | N | C | N | C |
| A126 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH <sub>2</sub> cBu                               |    | N | C | N | C |
| A127 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |    | N | C | N | C |
| A128 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |    | N | C | N | C |
| A129 | CH <sub>3</sub> | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A130 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A131 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A132 | H               | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A133 | H               | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  |  | N | C | N | C |

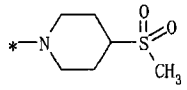
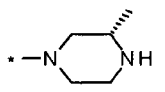
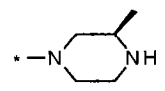
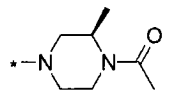
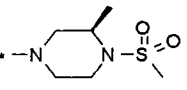
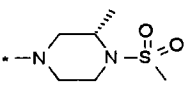
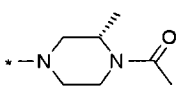
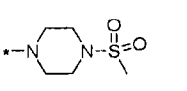
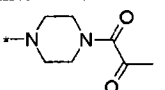
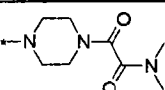
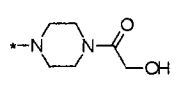
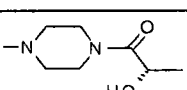
[0265] [表 11]

[0266]

|      | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                                                    | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                   | A | B | D | E |
|------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A134 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                  |  | N | C | N | C |
| A135 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                  |  | N | C | N | C |
| A136 | H              | H              | H               | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A137 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                  |  | N | C | N | C |
| A138 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |  | N | C | N | C |

[0267] [表 12]

[0268]

|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                   | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|-------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A 139 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |    | N | C | N | C |
| A 140 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |    | N | C | N | C |
| A 141 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |    | N | C | N | C |
| A 142 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |    | N | C | N | C |
| A 143 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |    | N | C | N | C |
| A 144 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |    | N | C | N | C |
| A 145 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |   | N | C | N | C |
| A 146 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A 147 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |  | N | C | N | C |
| A 148 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |  | N | C | N | C |
| A 149 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |  | N | C | N | C |
| A 150 | H              | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>  |  | N | C | N | C |

[0269] [表 13]

[0270]

|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                    | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub> | A | B | D | E |
|-------|----------------|----------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|---|---|---|---|
| A 151 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 152 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 153 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 154 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | H              |                                                   |                                  | N | C | N | C |
| A 155 | H              | H              | H                 | H               | H              |                                                   |                                  | N | C | N | C |
| A 156 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 157 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 158 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 159 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 160 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 161 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |                                  | N | C | N | C |
| A 162 | H              | H              | H                 | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |                                  | N | C | N | C |

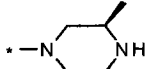
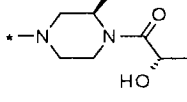
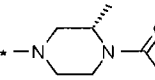
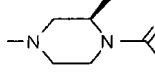
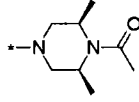
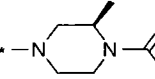
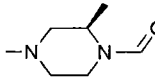
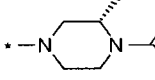
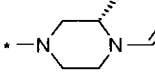
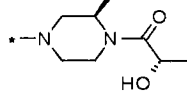
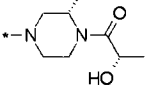
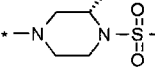
[0271] [表 14]

[0272]

|      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                    | *-NRbRc | A | B | D | E |
|------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------------|---------|---|---|---|---|
| A163 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A164 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A165 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A166 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A167 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A168 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A169 | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |         | N | C | N | C |
| A170 | H               | H              | H               | H               | H              |                                                   |         | N | C | N | C |
| A171 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A172 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |
| A173 | H               | H              | H               | H               | H              |                                                   |         | N | C | N | C |
| A174 | H               | H              | H               | H               | H              |                                                   |         | N | C | N | C |
| A175 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |         | N | C | N | C |

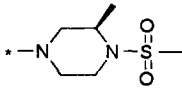
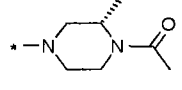
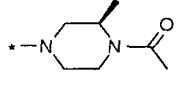
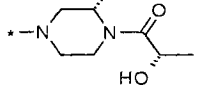
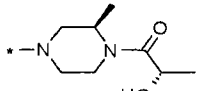
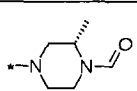
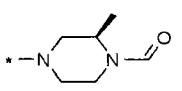
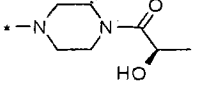
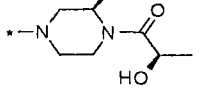
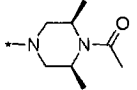
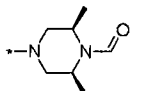
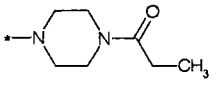
[0273] [表 15]

[0274]

|      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                                                    | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A176 | H               | H              | H               | H               | H              |  |    | N | C | N | C |
| A177 | H               | H              | H               | H               | H              |  |    | N | C | N | C |
| A178 | H               | H              | H               | H               | H              |  |    | N | C | N | C |
| A179 | H               | H              | H               | H               | H              |  |    | N | C | N | C |
| A180 | H               | H              | H               | H               | H              |  |    | N | C | N | C |
| A181 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |   | N | C | N | C |
| A182 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |  | N | C | N | C |
| A183 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |  | N | C | N | C |
| A184 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |  | N | C | N | C |
| A185 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |  | N | C | N | C |
| A186 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                 |  | N | C | N | C |
| A187 | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                   |  | N | C | N | C |

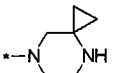
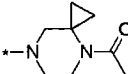
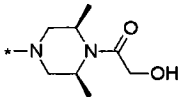
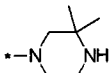
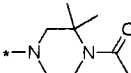
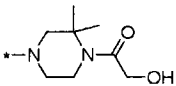
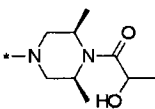
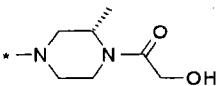
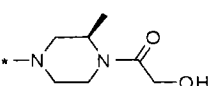
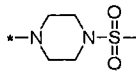
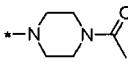
[0275] [表 16]

[0276]

|      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup> | R <sub>a</sub>                                                                      | *-NRbRc                                                                              | A | B | D | E |
|------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A188 | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A189 | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A190 | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A191 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A192 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A193 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |   | N | C | N | C |
| A194 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A195 | H               | H              | H               | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A196 | H               | H              | H               | H               | H              |  |  | N | C | N | C |
| A197 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A198 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A199 | H               | H              | H               | H               | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |

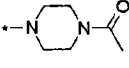
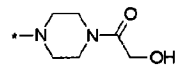
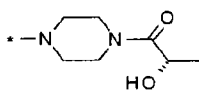
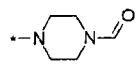
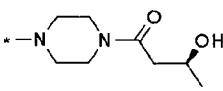
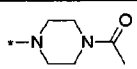
[0277] [表 17]

[0278]

|       | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup>   | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup>        | R <sub>a</sub>                                                                      | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                     | A | B | D | E |
|-------|----------------|----------------|-------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A 200 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A 201 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A 202 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A 203 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A 204 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A 205 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |    | N | C | N | C |
| A 206 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A 207 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A 208 | H              | H              | H                 | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A 209 | H              | H              | H                 | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                     |  | N | C | N | C |
| A 210 | H              | H              | 4-CH <sub>3</sub> | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> |  |  | N | C | N | C |

[0279] [表 18]

[0280]

|       | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>31</sup> | R <sup>32</sup> | R <sup>4</sup>        | R <sub>a</sub>                                    | *-NR <sub>b</sub> R <sub>c</sub>                                                   | A | B | D | E |
|-------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A 211 | H               | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A 212 | H               | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A 213 | H               | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A 214 | H               | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A 215 | H               | H              | H               | H               | 2-(S)-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | N | C | N | C |
| A 216 | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H               | H                     | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   |  | N | C | N | C |

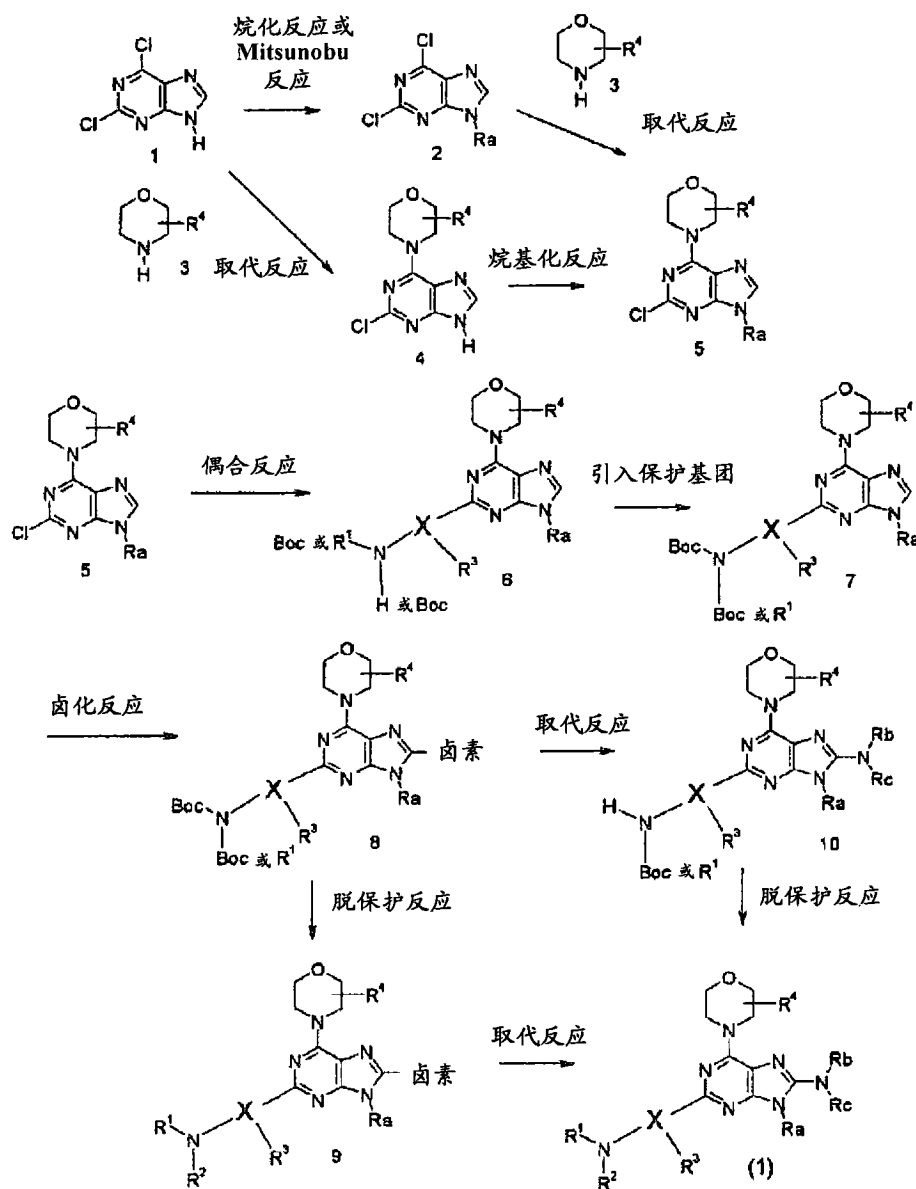
[0281] 下文将介绍用于制备由通式 (1) 表示的化合物的方法。但是,用于制备由通式 (1) 表示的化合物的方法不限于以下方法。

[0282] 由通式 (1) 表示的化合物及其中间产物可利用下述各种已知反应来制备。与此同时,在原料或中间体阶段,官能团可用合适的保护基团保护。这些官能团的实例包括羟基、羧基和氨基。保护基团的类型和用于引入和脱去这些保护基团的条件可参考例如在有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis) (T.W.Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2006) 描述的那些来确定。

[0283] 由本发明通式 (1) 表示的化合物 (在本说明书中,可称为化合物 (1)) (其中 R<sup>1</sup> 或 R<sup>2</sup> 为氢原子或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 均为氢原子的化合物) 可通过以下描述的制备方法 1 制备。文中使用的原料可作为市售产品购买或可参考实施例容易地合成。

[0284] 制备方法 1

[0285]



[0286] 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  和  $X$  具有与如上定义的不同含义。

[0287] 下文将介绍在以上提及流程中的各步骤。

[0288]

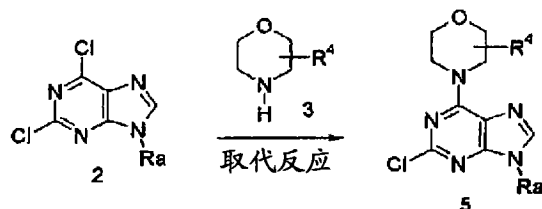


[0289] 通过用烷基卤化物化合物或甲磺酰基氧基烷基化合物或三氟甲磺酰基氧基烷基化合物处理所述化合物，在如下条件下将化合物 1 转化为化合物 2：在室温至 150℃ 下，在对反应不产生不利影响的合适溶剂中（例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、1,4-二噁烷或乙腈或其混合溶剂），在有机碱如碳酸钾、叔丁醇钾或三乙胺或无机碱存在下，加入或不加入合适添加剂（例如三乙基苄基氯化铵）。每摩尔化合物 1 使用 1 至过量摩尔、优选 1-5 摩尔的烷基卤化物或碱。反应时间为 30 分钟至 72 小时，优选 30 分钟至 24 小时。

[0290] 并且，通过化合物 1 与其相应醇 ( $R_aOH$ ) 的 Mitsunobu 反应也可将化合物 1 转化为

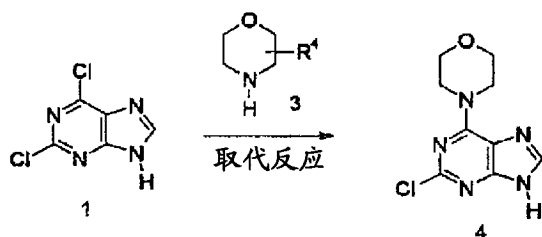
化合物 2。例如在非质子溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中、在三苯基膦存在下通过让化合物 1 和其相应的醇的混合物作用于偶氮二甲酸二烷基酯等可得到化合物 2。每摩尔化合物 1 使用 1 至过量摩尔、优选 1 至 1.5 摩尔的醇。反应时间为 30 分钟至 24 小时,优选 30 分钟至 10 小时。反应温度优选 0 至 80℃。

[0291]



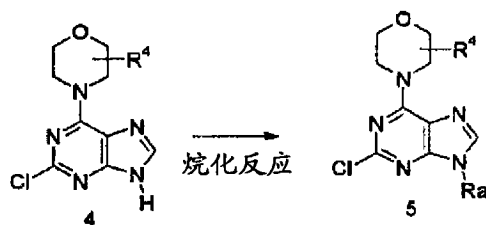
[0292] 在合适的溶剂(可为质子或非质子溶剂)中在化合物 3 的存在下通过加热所述化合物将化合物 2 转化为化合物 5。每摩尔化合物 2 使用 1 至过量摩尔、优选 1 至 4 摩尔化合物 3。反应温度优选约 60 至 100℃,更优选 80 至 100℃。反应时间优选约 1 至 10 小时。

[0293]



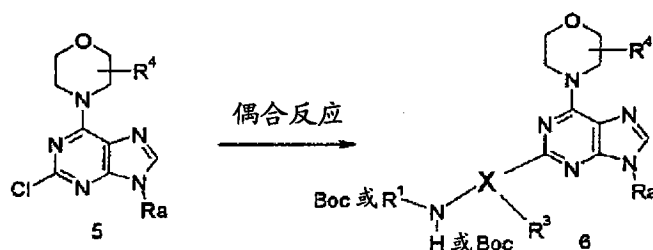
[0294] 在合适的溶剂(可为质子或非质子溶剂)中在化合物 3 的存在下通过加热所述化合物将化合物 1 转化为化合物 4。反应温度优选约 60 至 100℃,更优选 80 至 100℃。反应时间优选约 1 至 10 小时。

[0295]



[0296] 通过用烷基卤化物化合物或甲磺酰基氧基烷基化合物或三氟甲磺酰基氧基烷基化合物处理化合物 4,在如下条件下将化合物 4 转化为化合物 5:在室温至 150℃下,在不对反应产生不利影响的合适的溶剂中(例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、1,4-二噁烷或乙腈或其混合溶剂),在有机碱如碳酸钾、叔丁醇钾或三乙胺或无机碱存在下,加入或不加入合适添加剂(例如三乙基苄基氯化铵)。每摩尔化合物 4 使用 1 至过量摩尔、优选 1-5 摩尔的烷基卤化物或碱。反应时间为 30 分钟至 72 小时,优选 30 分钟至 24 小时。

[0297]

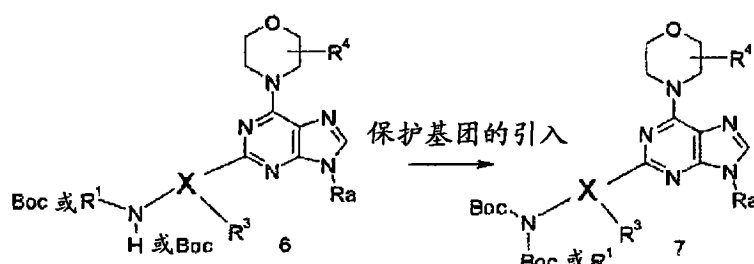


[0298] 使用已知有机化学技术通过使化合物 5 与相应的硼试剂、锡试剂等进行偶合反应,将化合物 5 转化为化合物 6。例如,在合适的有机硼酸、有机硼酸酯、有机锡、有机锌、有机镁化合物等和合适的过渡金属催化剂(例如钯化合物)存在下通过往化合物 5 中加入有机碱或无机碱例如碳酸氢钠、磷酸钾或二异丙基乙基胺、配体(例如三苯基膦)进行该转化且按需要加入已知的促反应添加剂(例如氯化锂或碘化亚铜)。

[0299] 在以上提及的偶合反应中,对反应不产生不利作用的合适的溶剂,例如 N, N- 二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、1,4- 二噁烷和水或其混合溶剂被用作溶剂,且反应温度为 0 至 300℃,优选室温至 200℃。每摩尔化合物 5 使用 1 至过量摩尔、优选 1 至 5 摩尔的有机硼酸、硼酸酯和碱。反应时间优选 1 分钟至 60 小时,更优选 5 分钟至 24 小时。

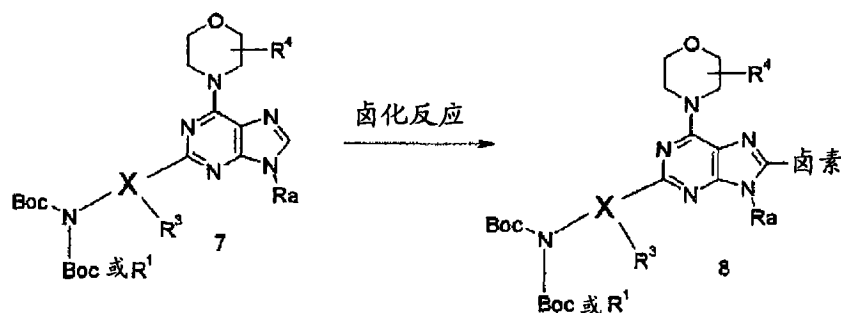
[0300] 此外,所述偶合反应还可类似地通过用适合的保护性基团如通常可用作氨基保护基的基团例如叔丁氧基羰基、苯甲酰氧基羰基或烯丙氧基羰基保护所用硼酸、硼酸酯等的氨基来进行。在此种情况中,由于在碱用作催化剂的条件下可脱除部分保护基团,因此采用式 17 中所示类似条件的技术也可将偶合反应引入化合物 7 中。

[0301]



[0302] 通过每摩尔化合物 6 与过量摩尔、优选 2-5 摩尔的  $\text{Boc}_2\text{O}$  反应,在如下条件下将化合物 6(当图中在与 X 连接的氮原子上存在的一个或多个取代基为氢原子时)转化成化合物 7:在室温至 80℃下、在对反应不产生不利作用的合适溶剂中(例如 N- 甲基吡咯烷酮、N, N- 二甲基甲酰胺、四氢呋喃或 1,4- 二噁烷),加入催化量的碱如 4- 二甲基氨基吡啶反应约 1 至 10 小时。

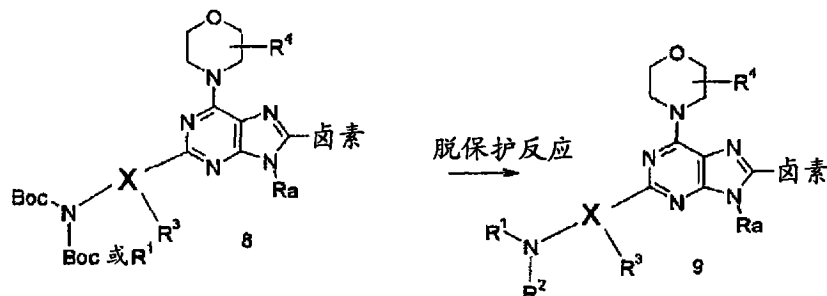
[0303]



[0304] 在如下条件下通过将每摩尔化合物 7 与 1 摩尔至过量摩尔、优选 1-3 摩尔通常使

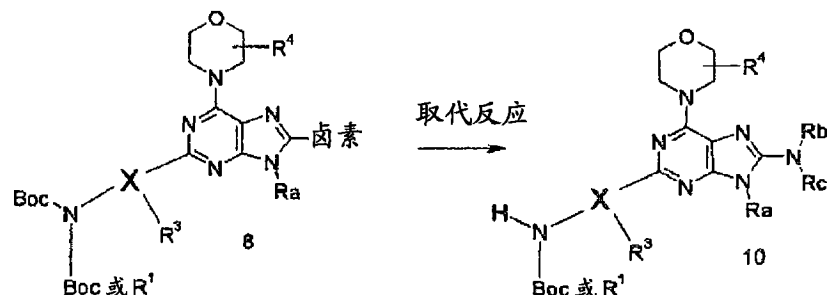
用的卤化剂（例如 N-氯琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺、N-碘代琥珀酰亚胺、溴、碘或 BrI）反应将化合物 7 转化为化合物 8：在对反应不产生不利作用的合适溶剂中（例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、氯仿或二氯甲烷），在室温至 80℃ 下、反应 1 至 24 小时。偶尔可加入自由基反应引发剂。

[0305]



[0306] 通过让盐酸、三氟乙酸、甲酸等作用将化合物 8 转化为化合物 9。反应温度为 0 至 100℃、优选 0℃ 至室温。在合适的时间通过加入对反应不产生不利作用的合适溶剂（例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷或 1,4-二噁烷）进行转化。

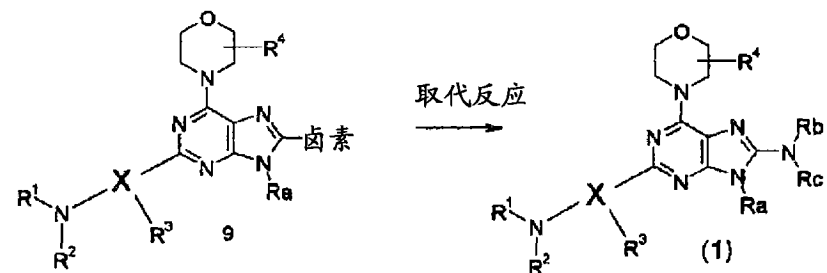
[0307]



[0308] 通过使用溶剂如二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮、N-甲基吡咯烷酮或叔丁醇作为溶剂与 1 摩尔至过量摩尔、优选 2 至 10 摩尔的其相应胺在 80-200℃ 下将化合物 8 转化为化合物 10。

[0309] 当 Rb 和 Rc 具有一个或多个选自上述基团 E 的取代基时，可将一个或多个选自基团 E 的取代基预先引入相应胺中。此外，在保护胺上待以后根据需要引入取代基的位置、与化合物 8 进行取代反应、随后脱除保护基团之后用已知方法来引入取代基（基团 E）。当不需要保护基团时，通过已知方法在与化合物 8 的取代反应后可引入取代基。

[0310]

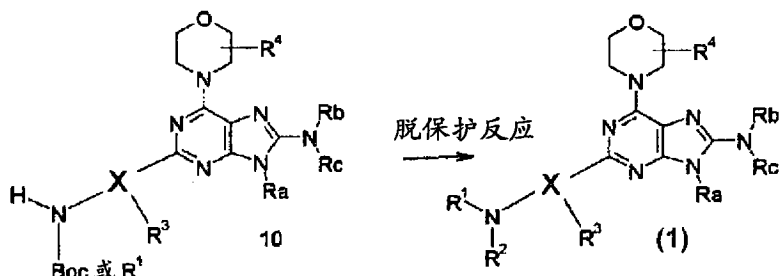


[0311] 使用溶剂如二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮、N-甲基吡咯烷酮或叔丁醇作为溶剂和 1 至过量摩尔、优选 2 至 10 摩尔的相应胺、在 80 至 200℃ 范围内，将化合物 9 转

化为化合物 (1)。

[0312] 当 Rb 和 Rc 具有一个或多个选自上述基团 E 的取代基时,可将一个或多个选自基团 E 的取代基预先引入相应胺中。此外,在保护胺上待以后根据需要引入取代基的位置、与化合物 9 进行取代反应、随后脱除保护基团之后用已知方法来引入取代基(基团 E)。当不需要保护基团时,通过已知方法在与化合物 9 的取代反应后可引入取代基。

[0313]

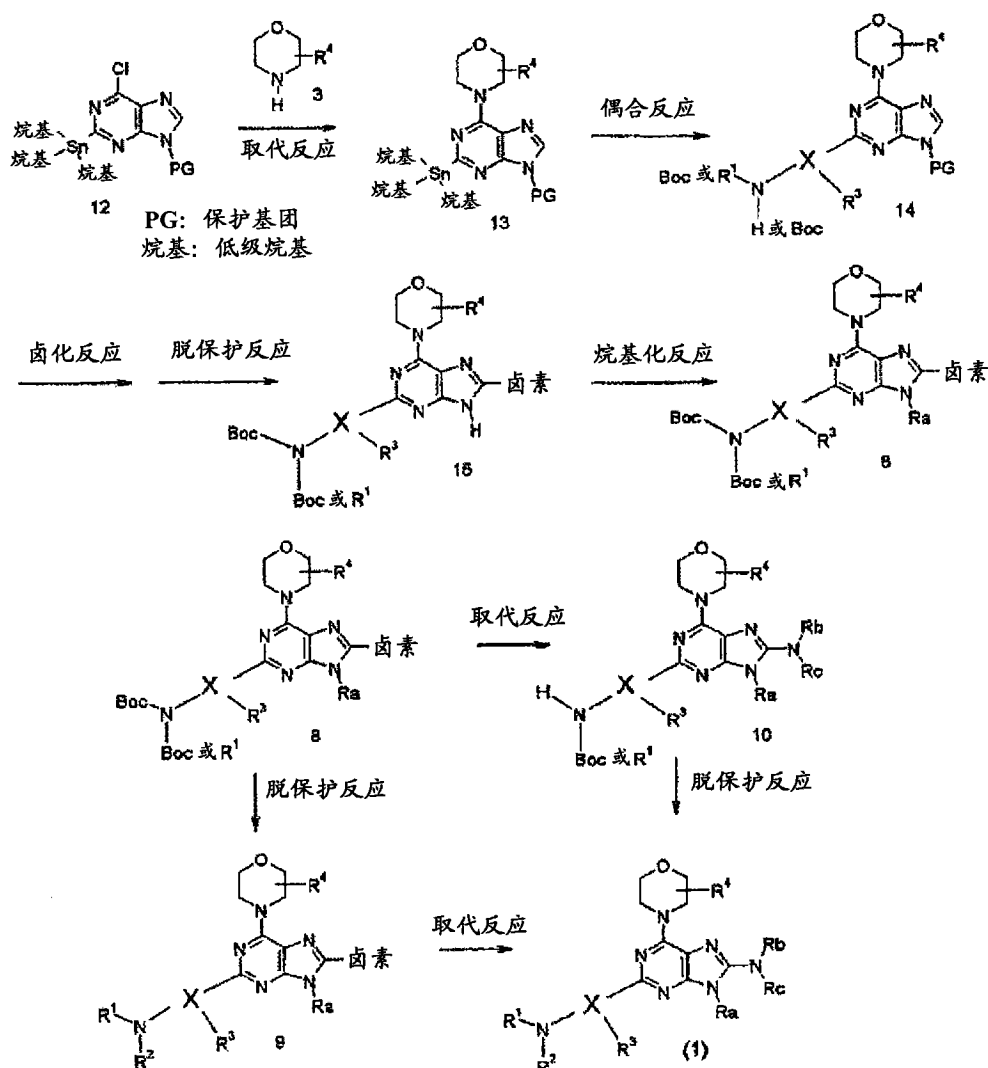


[0314] 通过让盐酸、三氟乙酸、甲酸等作用将化合物 10 转化为化合物 (1)。反应温度优选 0 至 100℃,更优选 0℃至室温。在合适的时间通过使用对反应不产生不利作用的合适溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷或 1,4-二噁烷)可进行转化。

[0315] 此外,根据下述方法也可容易地制备本发明的式 (1) 化合物。

[0316] 制备方法 2

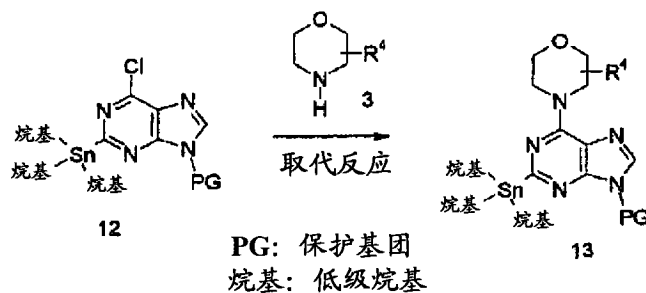
[0317]



[0318] 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  和  $X$  具有与以上定义的含义, PG 代表通常使用的保护基团,例如四氢吡喃基、芳基磺酰基、苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、三烷基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基乙基,卤素代表卤素基团,烷基代表低级烷基。

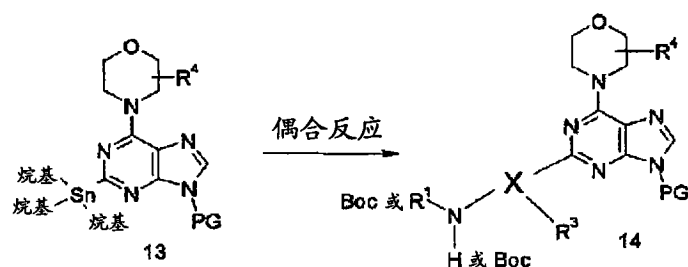
[0319] 此后,将介绍以上提及的流程的各步骤。

[0320]



[0321] 在合适的溶剂(可为质子或非质子溶剂)中、在化合物 3 的存在下,通过加热化合物 12 将化合物 12 转化为化合物 13,化合物 12 可通过已知方法合成(例如 Brun, Virginie 等, Tetrahedron, 2002, 58, 7911-7924)。反应温度优选约 60-100℃,更优选 80-100℃。反应时间优选 1-10 小时。

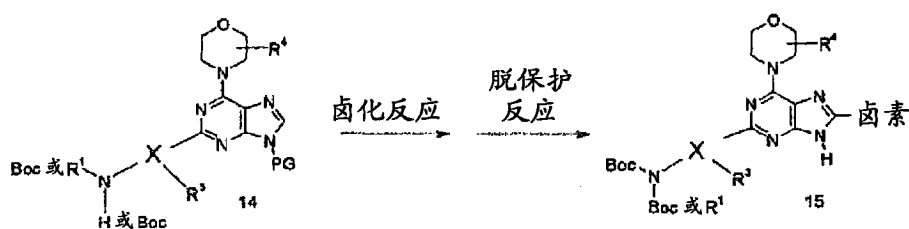
[0322]



[0323] 使用已知的有机化学技术,通过将化合物 13 与相应的卤素试剂、甲磺酸酯试剂等进行偶合反应将化合物 13 转化为化合物 14。在过渡金属催化剂(例如钯化合物)存在下,通过加入化合物 13 相应的卤素试剂、甲磺酸酯试剂等进行转化,加入有机盐或无机碱例如碳酸氢钠、磷酸钾或二异丙基乙基胺、配体(例如三苯基膦)且如需要加入已知的促反应添加剂(例如氯化锂或碘化铜)。

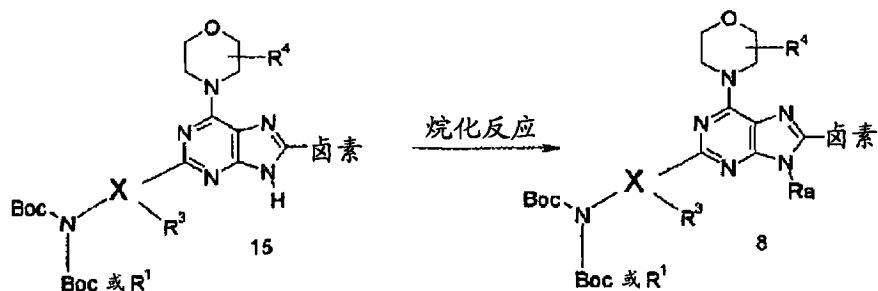
[0324] 在以上提及的偶合反应中,使用对反应不产生不利作用的合适溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、1,4-二噁烷、或水或其混合溶剂),且反应温度优选 0 至 300°C,更优选室温至 200°C。每摩尔化合物 13 使用 1 至过量摩尔、优选 1 至 5 摩尔卤素试剂、甲磺酸酯试剂等和碱。反应时间优选 1 分钟至 60 小时,更优选 5 分钟至 24 小时。

[0325]



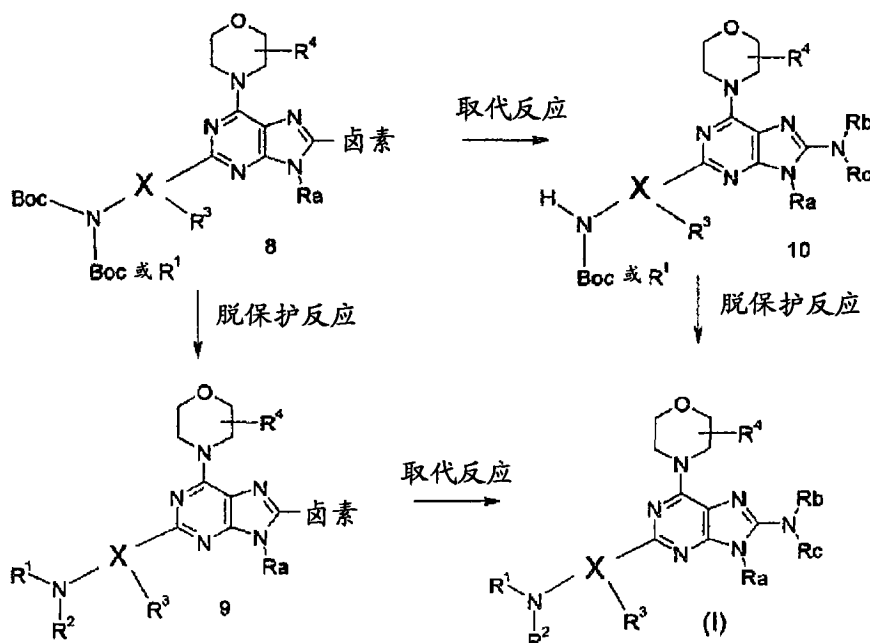
[0326] 在化合物 14 的第 8 位上的卤化通过使 1 摩尔至过量摩尔、优选 1-3 摩尔常用卤化剂(例如 N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺、N-碘代琥珀酰亚胺、溴、碘或 BrI)在对反应不产生不利作用的合适溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、氯仿、或二氯甲烷)中,在室温至 80°C 下反应 1 至 24 小时进行。第 9 位上的保护基团可在卤化步骤中同时脱除一步得到化合物 15,这取决于所用试剂。当在卤化步骤中在保护基团保留在第 9 位上时,保护基团(芳基磺酰基、苄氧基羰基、三烷基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基乙基)也可通过已知方法分别从叔丁氧基羰基上脱除,得到化合物 15。此外,当在与 X 连接的氮原子上存在叔丁氧基羰基时,在脱保护步骤中通过让强酸性试剂(如三氟乙酸、盐酸或甲酸)作用第 9 位上的保护基团还可与叔丁氧基羰基同时脱除。此时,在合适的时间可使用对反应不产生不利作用的合适溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、氯仿、二氯甲烷或 1,4-二噁烷)。

[0327]



[0328] 在对反应不产生不利作用的合适溶剂（例如 N, N- 二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、1, 4- 二噁烷或乙腈或其混合溶剂）中，在有机碱或无机碱（例如碳酸钾、叔丁醇钾或三乙胺）存在下，通过加入合适的添加剂（例如三乙基苄基氯化铵）并在室温至 150℃ 下用烷基卤化物化合物、甲磺酰基氧基烷基化合物等处理得到的混合物，将化合物 15 转化为化合物 8。每摩尔化合物 15 使用 1 至过量摩尔、优选 1 至 5 摩尔烷基卤化物或碱。反应时间优选 30 分钟至 72 小时，更优选 30 分钟至 24 小时。

[0329]



[0330] 通过以上提及的制备方法 1 中介绍的方法将化合物 8 转化为化合物 (1)。

[0331] 当 Rb 和 Rc 具有一个或多个选自以上提及的基团 E 的取代基时，可将选自基团 E 的取代基预先引入上述相应的胺中。此外，在保护胺上待以后根据需要引入取代基的位置、与化合物 8 或 9 进行取代反应、随后脱除保护基团之后用已知方法来引入取代基（基团 E）。当不需要保护基团时，通过已知方法在与化合物 8 或 9 的取代反应后可引入取代基。

[0332] 由上述方法制备的本发明化合物 (1) 可通过已知方法例如萃取、沉淀、色谱、分级重结晶或重结晶分离或纯化。

[0333] 此外，当本发明化合物 (1) 或其中间产物具有不对称碳时，存在光学异构体。通过常用方法如分级重结晶（盐分级分离）可将这些光学异构体各自分离或纯化，这些方法包括与合适的盐重结晶或柱色谱。用于将光学异构体从外消旋物中分离的方法的参考文献的实例包括 "J. Jacques 等, Enantiomers, Racemates and Resolution (对映异构体、外消旋体和拆分), John Wiley and Sons, Inc. "

[0334] 如上所述，PI3K 抑制剂和 mTOR 抑制剂用作抗肿瘤药。本发明化合物被用作抗肿瘤药，其原因在于其表现出 PI3K 抑制活性和 mTOR 抑制活性。

[0335] 在本发明中，" 肿瘤 " 包括各种种类的肿瘤，不限于恶性肿瘤，例如癌、肉瘤、初发型肿瘤 (beginning tumor) 等。尤其是，恶性肿瘤有时在本发明中表述为 " 癌 "。

[0336] PI3K 抑制活性、mTOR 抑制活性和抗肿瘤活性可通过实施例 1 中描述方法测定，但所述方法不限于这些实施例，且可使用任何方法。

[0337] PI3K 抑制活性可通过例如 Cell, 125, 733-747 (2006) 中所述方法测定。此外，

由于已知 Akt 由 PI3K 的活化激活, Akt 的活化可通过测定 Akt 的磷酸化来确定 (Cell, 125, 733-747[2006])。此外, mTORC1 抑制活性可通过测定 S6 的磷酸化 (Cell, 125, 733-747[2006]) 来间接确定。

[0338] 本发明化合物可用于治疗肿瘤或癌症, 例如肺癌、消化系统癌如结肠癌和胃肠道癌、卵巢癌、子宫癌、乳腺癌、肝癌、头 / 颈区域癌症如脑癌、血癌、肾癌、前列腺癌、皮肤癌如黑素瘤和睾丸肿瘤。

[0339] 如上所述, 提到 PI3K-Akt 途径在癌细胞生长、存活和血管发生中起重要作用。本发明化合物优选被用于治疗与 PI3K-Akt 途径活化有关的肿瘤。与 PI3K-Akt 途径活化有关的肿瘤的实例包括具有 PI3K 基因和 / 或蛋白过度表达的肿瘤, 具有 PI3K 和 / 或 PTEN 基因突变的肿瘤和具有活化的 Akt 磷酸化水平的瘤。

[0340] PI3K-Akt 途径的活化可通过检测 PI3K 和 / 或 PTEN 中过度表达和 / 或突变, 和 / 或 Akt 的磷酸化来测定, 在患者组织样品中 (患者的组织样品可通过采血样、活检等得到) 通过使用熟知的方法如 Southern 印迹、Northern 印迹、Western 印迹、ELISA、DNA 微阵列、病理学方法等。

[0341] 本发明的药物组合物包括本发明的化合物和药学上可接受的载体且可通过不同注射方法如静脉内注射、肌肉注射和皮下注射给予或通过各种方法如口服给药和经皮给药。药学上可接受的载体意指参与将本发明化合物或含本发明化合物的组合物从一器官转运至另一器官的药理学上可接受的物质 (例如赋形剂、稀释剂、添加剂或溶剂)。

[0342] 可通过选择合适的剂型 (例如口服剂型或注射剂) 来制备制剂, 这取决于给药方法和使用通常用于制备各种制剂使用的方法。口服制剂的实例包括片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、锭剂、溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂、油性或水性混悬剂。在口服给药中, 可使用游离化合物或盐形式。通过与药学上可接受的酸形成酸的加成物或形成碱金属盐如钠盐可制备水性制剂。作为注射剂, 在剂型中可使用稳定剂、防腐剂、助溶剂等。在容器中填充可含这些助剂等的溶液后, 通过冻干等可将待使用的制剂制备成临用配制的固体制剂。此外, 一个剂量可填充在一个容器中, 或两个或更多个剂量可填充在一个容器中。

[0343] 固体制剂的实例包括片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂和锭剂。这些固体制剂可包含药学上可接受的添加剂和本发明的化合物。添加剂的实例包括填充剂、增量剂、粘合剂、崩解剂、促溶剂、皮肤润湿剂和润滑剂, 且可选择这些添加剂并按需要来混合配成制剂。

[0344] 液体制剂的实例包括溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。这些液体制剂可包含药学上可接受的添加剂和本发明的化合物。添加剂的实例包括悬浮剂和乳化剂, 且可选择这些添加剂并按需要来混合配成制剂。

[0345] 本发明化合物可在哺乳动物特别是人的癌症治疗中使用。剂量和给药间隔可根据医师的建议基于疾病的部位、患者的身高、体重、性别或医疗史合适地选择。当将本发明化合物给予人时, 剂量范围为每天约 0.01 至 500mg/kg 体重, 优选每天约 0.1 至 100mg/kg 体重。优选地, 本发明化合物一天一次或将剂量分成两至四次给予人, 并在合适的间隔重复给药。此外, 在医师的判断下根据需要日剂量可超过以上提及的剂量。

[0346] 本发明化合物可与其他抗肿瘤药联用。其他抗肿瘤药的实例包括抗肿瘤抗生素、抗肿瘤植物组分、生物应答调节剂 (BRMs)、激素、维生素、抗肿瘤抗体、分子靶向药物以及其他抗肿瘤药。

[0347] 更具体地,烷化剂的实例包括烷化剂如氮芥、氮芥氮氧化物和苯丁酸氮芥、吡丙啶烷化剂如卡波醌和塞替派、环氧化物烷化剂如二溴甘露醇和二溴卫茅醇,亚硝基脲烷化剂如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、盐酸尼莫司汀、链佐星、氯脲菌素和雷莫司汀、白消安、甲磺酸英丙舒凡和达卡巴嗪。

[0348] 抗代谢物的实例包括嘌呤抗代谢物如 6- 巯基嘌呤、6- 硫鸟嘌呤和硫肌苷,嘧啶抗代谢物如氟尿嘧啶、替加氟、替加氟 - 尿嘧啶、卡莫氟、去氧氟尿苷、溴尿苷、阿糖胞苷和依诺他滨和抗叶酸剂如甲氨蝶呤和三甲曲沙。

[0349] 抗肿瘤抗生素的实例包括蒽环霉素抗生素抗肿瘤剂如丝裂霉素 C、博来霉素、培洛霉素、柔红霉素、阿柔比星、多柔比星、吡柔比星、THP- 多柔比星、4' - 表多柔比星和表柔比星、色霉素 A 3 和放线菌素 D。

[0350] 抗肿瘤植物组分的实例包括长春花生物碱如长春地辛、长春新碱和长春碱,紫杉烷类如紫杉醇和多西他赛,和表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷。

[0351] BRM 的实例包括肿瘤坏死因子和吡哆美辛。

[0352] 激素的实例包括氢化可的松、地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙、普拉睾酮、倍他米松、曲安西龙、羟甲烯龙、诺龙、美替诺龙、磷雌酚、乙炔基雌二醇、氯地孕酮和甲羟孕酮。

[0353] 维生素的实例包括维生素 C 和维生素 A。

[0354] 抗肿瘤抗体和分子靶向药物的实例包括曲妥单抗、利昔妥单抗、西妥昔单抗、尼妥珠单抗、地舒单抗、贝伐珠单抗、英利昔单抗、甲磺酸伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、舒尼替尼、拉帕替尼和索拉非尼。

[0355] 其他抗肿瘤药的实例包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、他莫昔芬、喜树碱衍生物、异环磷酰胺、环磷酰胺、美法仑、L- 门冬酰胺酶、acecratone、裂褶多糖、溶血性链球菌制剂 (picibanil)、丙卡巴肼、哌泊溴烷、新制癌菌素 (neocarzinostatin)、羟基脲、乌苯美司和芸芝多糖。

[0356] 本发明包括用于预防性和 / 或治疗性治疗癌症的方法,所述方法包括给药本发明化合物或其盐。

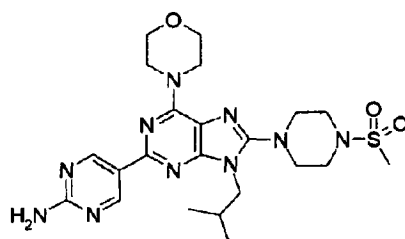
[0357] 此外,本发明包括本发明化合物或其盐或化合物的溶剂合物或用于制备以上提及的药物的盐的用途。

## 实施例

[0358] 实施例 1

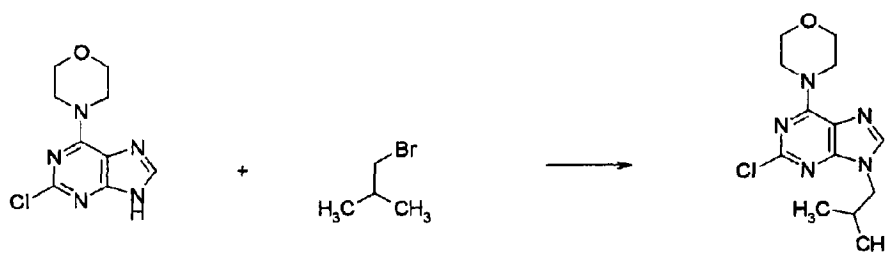
[0359] 5- {9- 异丁基 -8- [4- ( 甲基磺酰基 ) 哌嗪 -1- 基] -6- 吗啉 -4- 基 -9H- 嘌呤 -2- 基 } 嘧啶 -2- 胺

[0360]



[0361] 步骤 1 :2- 氯 -9- 异丁基 -6- 吗啉 -4- 基 -9H- 嘌呤

[0362]

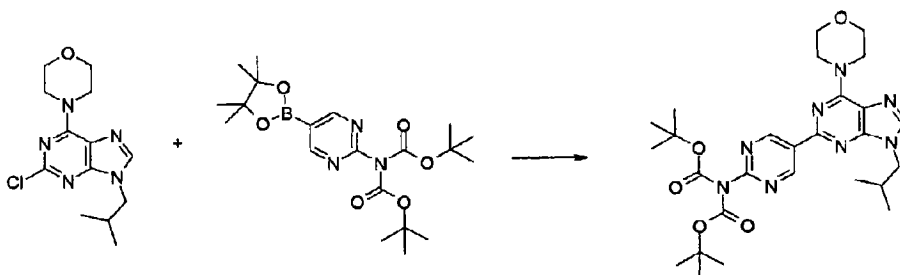


[0363] 往2-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤(5g, 17mmol)中加入N,N-二甲基甲酰胺(60ml)、异丁基溴(2ml, 18mmol)和碳酸钾(3g)并在80℃下将得到的混合物搅拌5小时。将反应混合物冷却并将其在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发,得到标题化合物(5.2g, 100%),为浅黄色油状物。

[0364]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94(6H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.20-2.29(1H, m), 3.82-3.84(4H, m), 3.96(2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.30(4H, brs), 7.66(1H, s).

[0365] 步骤2:[5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-基]亚氨(imide)二碳酸二叔丁酯

[0366]

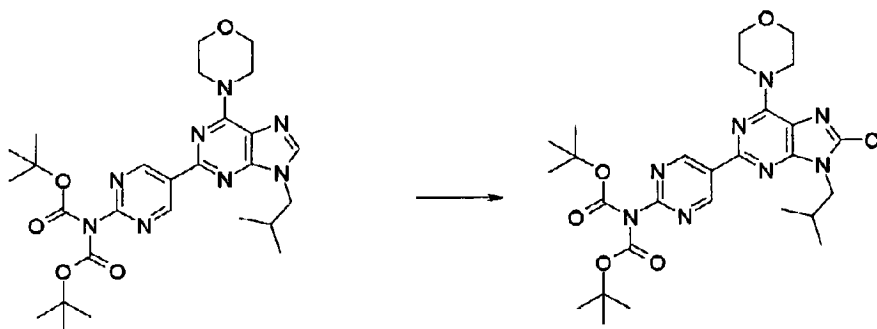


[0367] 往2-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤(3.0g, 10.1mmol)、[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基]亚氨二碳酸二叔丁酯(4.3g, 10.1mmol)和碳酸钠(3.2g)中加入1,4-二噁烷(50ml)和水(25ml),且在搅拌下用氮气代替反应容器中的气氛。加入四(三苯基膦)合钯(0.6g, 0.51mmol),在反应容器中的空气再用氮气替代后将得到的混合物加热至回流并保持3小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。将残余物溶解在四氢呋喃(50ml)中,随后加入4-二甲基氨基吡啶(120mg)和二碳酸二叔丁酯(4.4g, 20.3mmol)并在50℃下将得到的混合物搅拌1小时。将溶剂减压蒸发,残余物经硅胶色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=8:2至6:4),得到标题化合物(4.7g, 84%),为无色无定形的物质。

[0368]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98(6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.48(18H, s), 2.29-2.34(1H, m), 3.87-3.89(4H, m), 4.06(2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.39(4H, brs), 7.75(1H, s), 9.67(2H, s).

[0369] 步骤3:[5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-基]亚氨二碳酸二叔丁酯

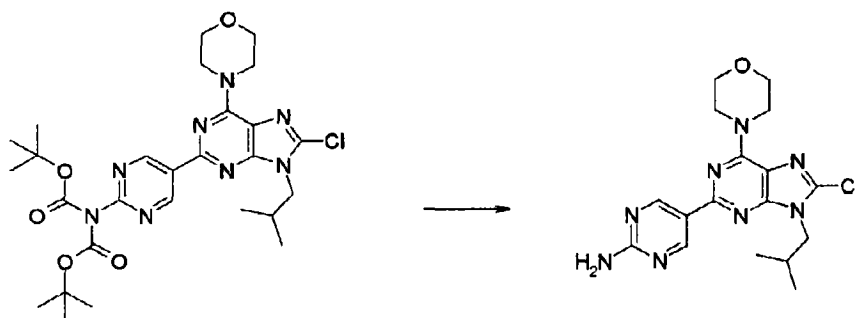
[0370]



[0371] 将 [5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-基] 亚氨二碳酸二叔丁酯 (4.7g, 8.47mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 中, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (1.7g, 12.7mmol) 并将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 至 6 : 4), 得到标题化合物 (4.6g, 92%), 为无色无定形物质。

[0372]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.99 (6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.48 (18H, s), 2.32-2.39 (1H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 4.06 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.31 (4H, brs), 9.63 (2H, d,  $J = 5.15\text{Hz}$ ).

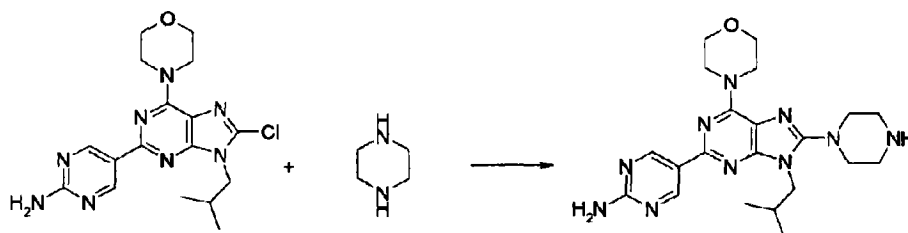
[0373] 步骤 4 : 5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-胺  
[0374]



[0375] 将 [5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-基] 亚氨二碳酸二叔丁酯 (4.5g, 7.6mmol) 溶解在二氯甲烷 (20ml) 中, 随后加入三氟乙酸 (60ml) 并将得到的混合物搅拌 2 小时。将溶剂减压蒸发, 往残余物中加入甲苯, 随后将溶剂再蒸发。残余物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (2.9g, 98%), 为白色固体。

[0376]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.92 (6H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.23-2.28 (1H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.02 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.19 (4H, brs), 7.09 (2H, s), 9.09 (2H, s).

[0377] 步骤 5 : 5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-胺  
[0378]

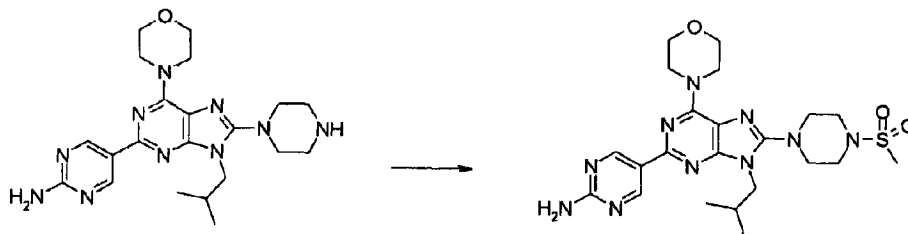


[0379] 往 5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基) 嘧啶-2-胺 (1.0g, 2.6mmol) 中加入哌嗪 (2.0g, 23mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (10ml) 并在 130°C 下将得到的混

合物搅拌 4 小时。将反应混合物冷却并在二氯甲烷和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压浓缩。该化合物(10ml 液体)与剩余的 N-甲基吡咯烷酮保存并用于下一步骤。

[0380] 步骤 6:5-{9-异丁基-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0381]



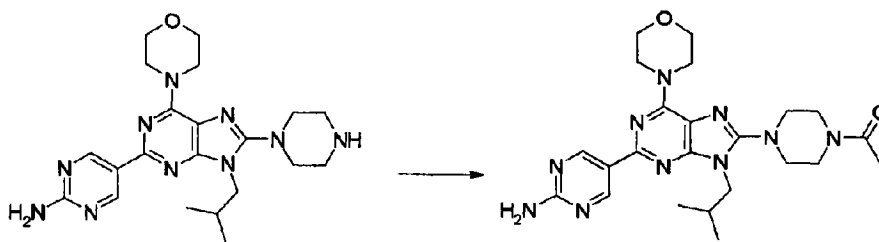
[0382] 往 5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺(2ml 100mg 该化合物在 1ml NMP 中的溶液)中加入三乙胺(143  $\mu$ l)和甲磺酰氯(50  $\mu$ l, 0.63mmol)并将得到的混合物搅拌 1 小时。再加入甲磺酰氯(50  $\mu$ l, 0.63mmol),将得到的混合物搅拌 1 小时,随后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发,残余物经制备 HPLC 纯化(柱,NOMURA Develosil Combi-RP-5;流动相,乙腈/水/甲酸),得到标题化合物(135mg,51%),为浅黄色固体。

[0383]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.83(6H, d,  $J$  = 6.30Hz), 2.37-2.42(1H, m), 2.96(3H, s), 3.30(8H, brs), 3.73-3.75(4H, m), 3.95(2H, d,  $J$  = 7.45Hz), 4.18(4H, brs), 7.00(2H, s), 9.06(2H, s).

[0384] 实施例 2

[0385] 5-[8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0386]



[0387] 往 5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺(2ml 100mg 该化合物在 1ml N-甲基吡咯烷酮中的溶液)中加入三乙胺(143  $\mu$ l)和乙酰氯(50  $\mu$ l, 0.72mmol)并将得到的混合物搅拌 1 小时。将得到的混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发,将残余物溶解在甲醇(2ml)中,随后加入 25% 甲醇钠-甲醇溶液(1ml),随后将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。往残余物中加入二甲基亚砜(3ml),随后将得到的混合物在乙酸乙酯和水之间分配,类似地将有机层干燥,随后将溶剂蒸发,得到标题化合物(150mg,61%),为浅黄色固体。

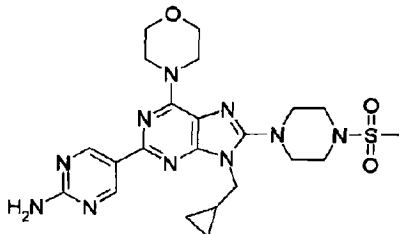
[0388]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.83(6H, d,  $J$  = 6.87Hz), 2.05(3H, s), 2.38-2.43(1H, m), 3.12-3.15(2H, m), 3.21-3.22(2H, m), 3.59-3.62(4H, m), 3.73-3.75(5H, m), 3.96(2H, d,  $J$

= 7.45Hz), 4.18 (4H, brs), 6.99 (2H, s), 9.06 (2H, s).

[0389] 实施例 3

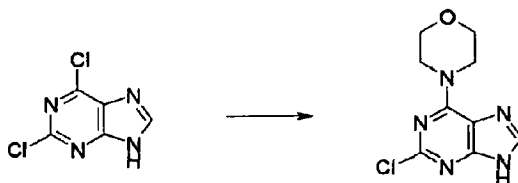
[0390] 5-[9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0391]



[0392] 步骤 1: 2-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤

[0393]

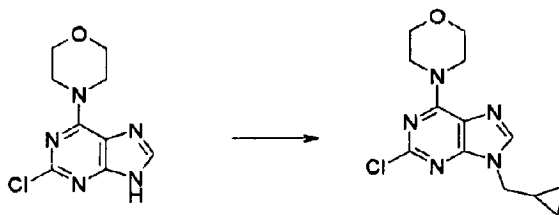


[0394] 在室温下往 2,6-二氯嘌呤 (50.9g, 269.1mmol) 在乙醇中的溶液 (1.2l) 中加入吗啉 (46.9ml, 538.2mmol), 将得到的混合物搅拌并加热至回流保持 2.5 小时。让反应混合物静置冷却, 随后浓缩直至溶剂减少近一半的体积, 通过过滤收集固体。该固体用乙醇洗涤并在 50℃ 下减压干燥, 得到 (63.3g, 95%) 标题化合物和吗啉·盐酸盐 (约 13 : 1) 的混合物, 为白色固体。

[0395]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.67-3.77 (4H, m), 3.84-4.56 (4H, brm), 8.16 (1H, s).

[0396] 步骤 2: 2-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤

[0397]

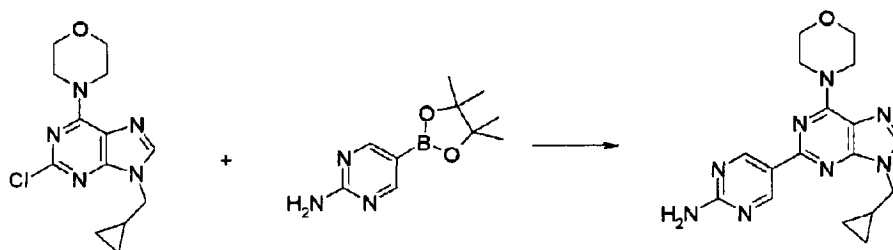


[0398] 在室温下往 2-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤 (32.4g; 纯度, 约 96%; 130.2mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (400ml) 中的悬浮液中加入碳酸钾 (36.0g, 260.5mmol) 和环丙基甲基溴 (20.2g, 143.3mmol) 并在氮气气氛中、80℃ 下将得到的混合物搅拌 3 小时。让反应混合物静置冷却, 随后倾至乙酸乙酯中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的固体用乙醚洗涤并通过过滤收集, 得到标题化合物 (26.9g, 70%), 为无色针状结晶。将母液通过相同的方法进一步浓缩, 得到标题化合物的二次结晶 (7.68g, 20%), 为白色固体。

[0399]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.41-0.46 (2H, m), 0.64-0.69 (2H, m), 1.26-1.35 (1H, m), 3.81-3.85 (4H, m), 4.00 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.05-4.55 (4H, brm), 7.81 (1H, s).

[0400] 步骤 3: 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0401]

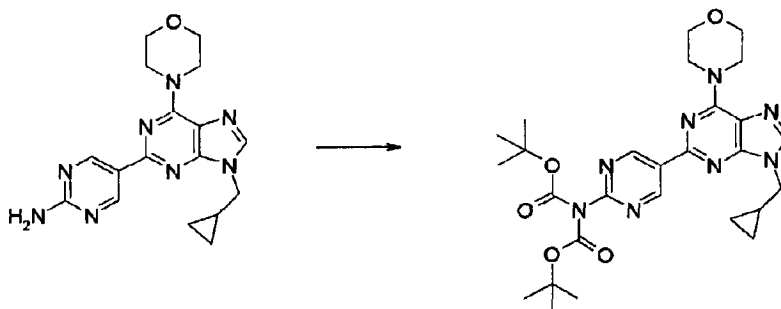


[0402] 在室温下,往 2-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤 (3.0g, 10.2mmol) 和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺 (2.5g, 11.2mmol) 在 1,4-二噁烷 (60.0ml)-水 (30.0ml) 的混合溶液中加入碳酸钠 (3.25g, 30.6mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0.59g, 0.51mmol), 在氩气氛下将得到的混合物加热至回流并保持 3 小时。让反应混合物静置冷却,随后倾入水中,随后加入乙酸乙酯来分离各层。通过过滤收集在水层中沉淀出的固体,用水洗涤,随后在 50℃ 下减压干燥,得到标题化合物 (3.63g, 100%), 为白色固体。

[0403]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.46-0.52 (2H, m), 0.64-0.70 (2H, m), 1.28-1.39 (1H, m), 3.84-3.90 (4H, m), 4.08 (2H, d,  $J = 7.08\text{Hz}$ ), 4.28-4.46 (4H, m), 5.22 (2H, brs), 7.84 (1H, s), 9.27 (2H, s).

[0404] 步骤 4: {5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]吡啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯

[0405]

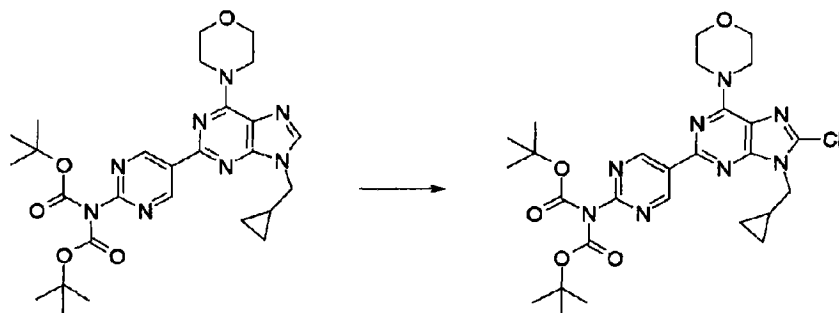


[0406] 在室温下往 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]吡啶-2-胺 (11.5g, 32.6mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (350ml) 中的悬浮液中加入二碳酸二叔丁酯 (35.6g, 163.2mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.80g, 6.53mmol)。将浅橙色反应混合物溶液搅拌 22 小时,随后将反应混合物倾入乙酸乙酯中,依次用 10% 柠檬酸水溶液和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经中压液相色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯 = 7 : 3 至 3 : 2), 得到标题化合物 (17.4g, 96%), 为无色无定形物质。

[0407]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.48-0.55 (2H, m), 0.65-0.74 (2H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 1.48 (18H, s), 3.85-3.93 (4H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.29-4.50 (4H, m), 7.90 (1H, s), 9.67 (2H, s)

[0408] 步骤 5: {5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]吡啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯

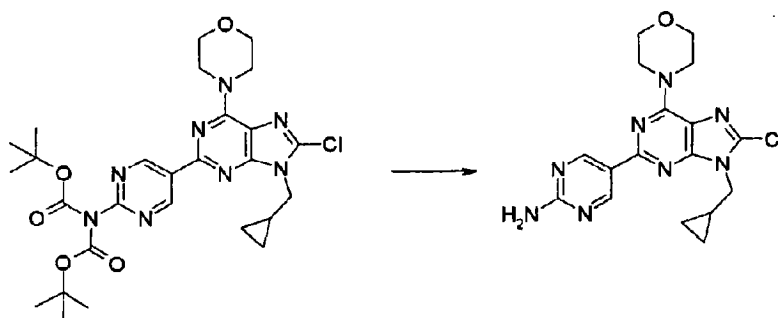
[0409]



[0410] 在室温下往 {5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯 (17.3g, 31.3mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺中的溶液 (350ml) 中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (4.6g, 34.5mmol)。将得到的混合物搅拌 14 小时, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (2.09g, 15.7mmol), 在 3.5 小时后进一步加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (1.05g, 7.83mmol), 并将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物倾入乙酸乙酯中, 用水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 17 : 3 至己烷: 乙酸乙酯: 二氯甲烷 = 16 : 4 : 0.3), 得到标题化合物 (15.31g, 83%), 为白色固体。

[0411]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.52-0.63 (4H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 1.49 (18H, s), 3.83-3.90 (4H, m), 4.13 (2H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 4.19-4.44 (4H, brm), 9.64 (2H, s).

[0412] 步骤 6: 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

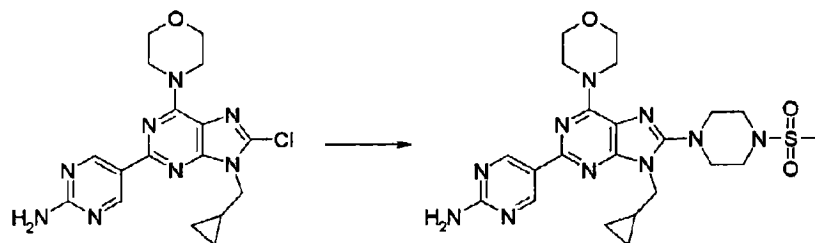


[0414] 在冰冷却下往 {5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯 (15.3g, 26.1mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (300ml) 中加入三氟乙酸 (150ml), 在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩, 随后用饱和的碳酸氢钠水溶液中和并用氯仿-乙酸乙酯 (5 : 1) 混合溶剂萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 在将反应混合物过滤后, 将滤液减压浓缩并蒸发至干, 得到标题化合物 (10.2g, 100%), 为白色固体。

[0415]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.51-0.60 (4H, m), 1.30-1.42 (1H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.11 (2H, d,  $J = 7.34\text{Hz}$ ), 4.22-4.36 (4H, brm), 5.16-5.28 (2H, m), 9.24 (2H, s).

[0416] 步骤 7: 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0417]

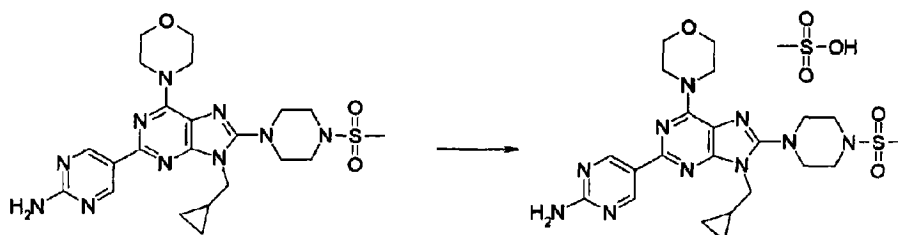


[0418] 在 140℃ 下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (101.9mg, 0.26mmol) 和 N-甲磺酰基哌嗪 (125.8mg, 0.77mmol) 在二甲基亚砜中的溶液 (1.0ml) 加热并搅拌 4 小时, 随后加入 N-甲磺酰基哌嗪 (83.8mg, 0.51mmol), 在 140℃ 下将得到的混合物继续搅拌 3 小时。让反应混合物静置冷却, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将反应混合物过滤, 随后将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 15 : 1), 得到标题化合物 (89.2mg, 68%), 为白色固体。

[0419]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.49-0.59 (4H, m), 1.31-1.32 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.36-3.49 (8H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.96 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.18-4.38 (4H, brm), 5.29 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0420] 步骤 8 : 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·甲磺酸盐

[0421]



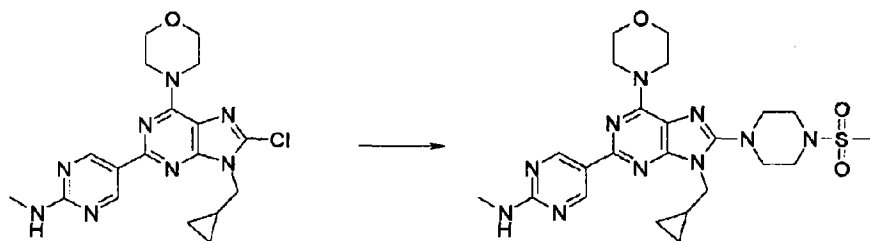
[0422] 在室温下将 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (149.4mg, 0.29mmol) 在二氯甲烷-甲醇 (3 : 2) 混合溶剂中搅拌, 随后加入甲磺酸 (18.7  $\mu\text{l}$ , 0.29mmol) 并将得到的混合物搅拌 10 分钟。将反应混合物减压浓缩, 得到的残余物于 60℃ 下减压干燥, 得到标题化合物 (176.7mg, 100%), 为黄色固体。

[0423]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.45-0.50 (2H, m), 0.57-0.62 (2H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.47 (8H, brs), 3.84-3.90 (4H, m), 3.99 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.16-4.37 (4H, brm), 9.32 (2H, brs).

[0424] 实施例 4

[0425] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-N-甲基嘧啶-2-胺

[0426]



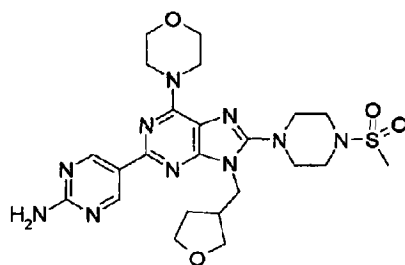
[0427] 在 140℃ 下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (140.5mg, 0.29mmol) 和 N-甲磺酰基哌嗪 (190.2mg, 1.16mmol) 在二甲基亚砜中的溶液 (1.0ml) 加热并搅拌 3 小时。加入 N-甲磺酰基哌嗪 (190.2mg, 1.16mmol), 将得到的混合物继续搅拌 5.5 小时并让其静置冷却, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1), 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将反应混合物过滤, 随后将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20 : 1), 得到标题化合物 (120.5mg, 79%), 为浅黄色固体。

[0428]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.51-0.58 (4H, m), 1.24-1.37 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.08 (3H, d,  $J = 5.04\text{Hz}$ ), 3.37-3.48 (8H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.95 (2H, d,  $J = 7.34\text{Hz}$ ), 4.19-4.35 (4H, brm), 5.38 (1H, brs), 9.25 (2H, s).

[0429] 实施例 5

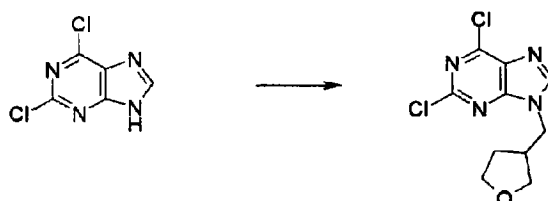
[0430] 5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0431]



[0432] 步骤 1 : 2,6-二氯-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤

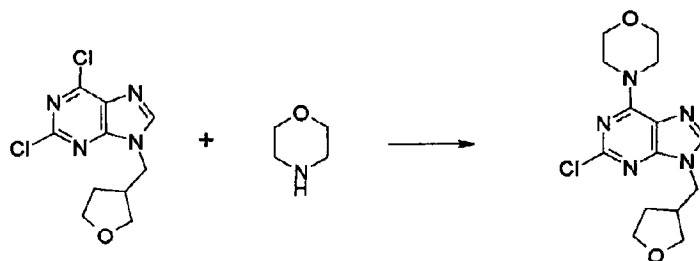
[0433]



[0434] 在冰冷却下将 2,6-二氯嘌呤 (21g, 113mmol) 和 (四氢呋喃-3-基) 甲醇 (11.5g, 113mmol) 溶解在四氢呋喃 (250ml) 中, 随后滴加三苯基膦 (33g, 125mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (24.5ml, 125mmol)-四氢呋喃 (50ml) 溶液, 在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时。将溶剂减压浓缩, 随后残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 1 至 1 : 1 至 0 : 1), 得到标题化合物 (44g), 为浅黄色油状物。

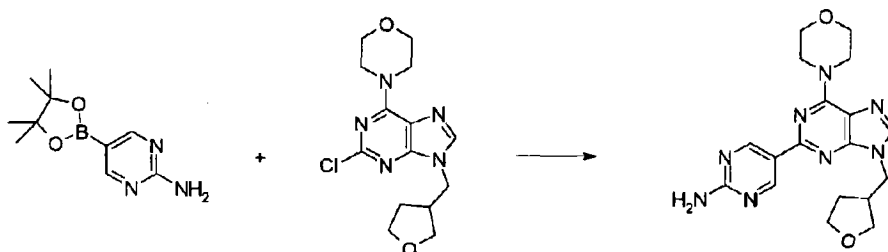
[0435] 步骤 2 : 2-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤

[0436]



[0437] 将2,6-二氯-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤(41g)溶解在乙醇(200ml)中,随后加入吗啉(20ml),将得到的混合物加热至回流并保持2小时。将溶剂减压蒸发,残余物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配,有机层用水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发,残余物经硅胶色谱纯化(己烷:乙酸乙酯,5:5至2:8至0:10),得到标题化合物(41g),为白色固体。

[0438] 步骤3:5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺  
[0439]

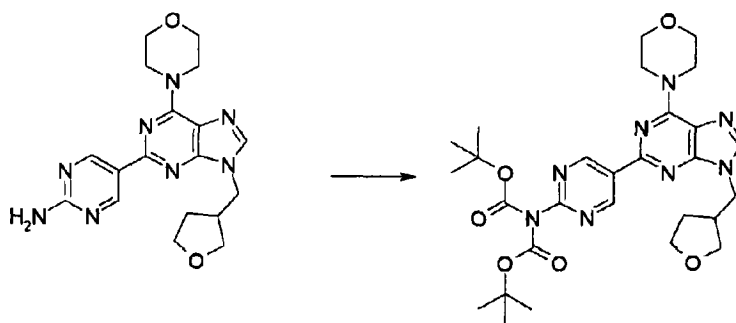


[0440] 往5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺(2.5g, 11.3mmol)和2-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤(3.7g, 11.3mmol)中加入1,4-二噁烷(40ml)、水(20ml)和碳酸钠(3.6g, 33.9mmol)且用氮气替代反应容器中的气氛。加入四(三苯基膦)合钯(0.65g, 0.57mmol),随后再用氮气替代反应容器中的空气,将得到的混合物加热至回流并保持2小时。将反应混合物冷却,随后加入乙酸乙酯和水,通过过滤收集不溶性物质,随后用乙酸乙酯和水洗涤,随后干燥,得到标题化合物(2.6g, 59%),为浅橙色固体。

[0441]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.61-1.69 (1H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.55 (1H, dd,  $J = 8.78, 5.37\text{Hz}$ ), 3.63-3.70 (2H, m), 3.74-3.82 (5H, m), 4.21 (2H, d,  $J = 7.56\text{Hz}$ ), 4.27 (4H, brs), 7.05 (2H, s), 8.22 (1H, s), 9.10 (2H, s).

[0442] 步骤4: {5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}亚氨基碳酸二叔丁酯

[0443]



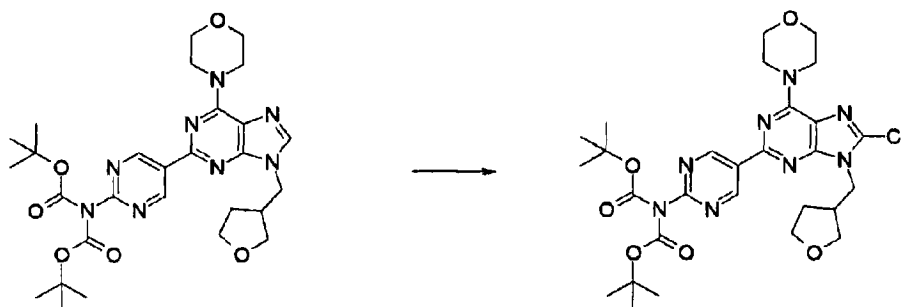
[0444] 将5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

(2.6g, 6.8mmol) 悬浮在 N, N-二甲基甲酰胺 (30ml) 中, 随后加入二甲基氨基吡啶 (0.17g, 20.4mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (4.45g, 20.4mmol) 并在 60℃ 下将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将反应混合物冷却, 随后在乙酸乙酯和水间分配, 有机层用饱和盐水洗涤两次并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 8 至 4 : 6 至 5 : 5), 得到标题化合物 (3.5g, 88%), 为白色固体。

[0445]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.48 (18H, s), 1.71-1.79 (1H, m), 2.06-2.11 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J = 9.16, 4.58\text{Hz}$ ), 3.77-3.82 (2H, m), 3.87-3.89 (4H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.39 (4H, brs), 7.78 (1H, s), 9.66 (2H, s).

[0446] 步骤 5: {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯

[0447]

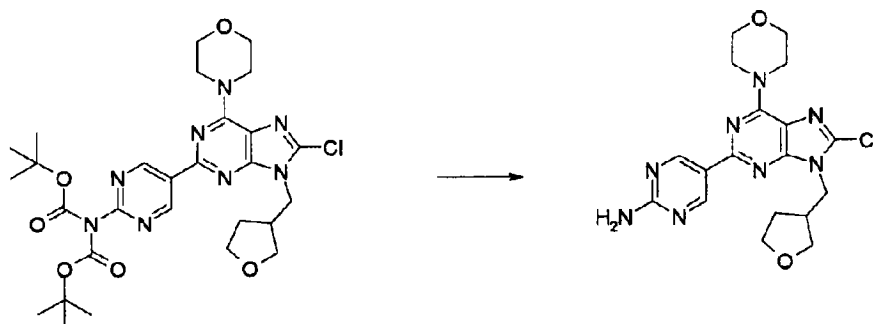


[0448] 将 {5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯 (3.5g, 6.01mmol) 溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (30ml) 中, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (1.2g, 9.01mmol) 并将得到的混合物搅拌 15 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯, 8 : 2 至 4 : 6), 得到标题化合物 (3.35g, 96%), 为白色固体。

[0449]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.49 (18H, s), 1.75-1.83 (1H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.72 (1H, dd,  $J = 9.02, 5.12\text{Hz}$ ), 3.78-3.82 (2H, m), 3.85-3.88 (4H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.22-4.34 (6H, m), 9.63 (2H, s).

[0450] 步骤 6: 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0451]



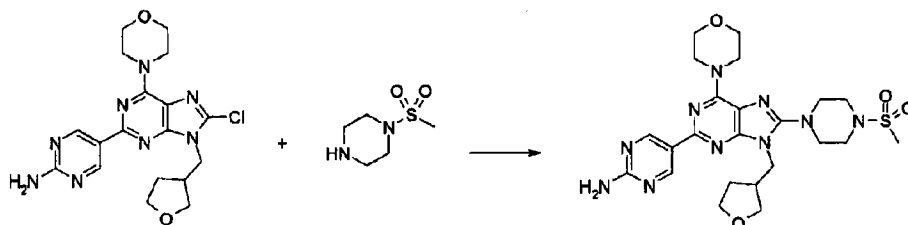
[0452] 将 {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯 (2.79g, 4.52mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中, 随后在冰冷却下加入三氟乙酸 (20ml), 在室温下将得到的混合物搅拌 1.5 小时。将溶剂减压蒸发, 残余物在氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发,

得到标题化合物 (2.1g, 93%), 为白色固体。

[0453]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.65–1.72 (1H, m), 1.89–1.96 (1H, m), 2.81–2.86 (1H, m), 3.59 (1H, dd,  $J = 8.59, 5.15\text{Hz}$ ), 3.63–3.68 (2H, m), 3.74–3.76 (4H, m), 3.83–3.88 (1H, m), 4.17–4.21 (6H, m), 7.12 (2H, s), 9.09 (2H, s).

[0454] 步骤7: 5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0455]



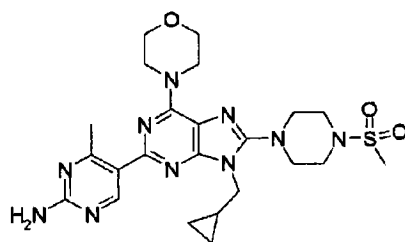
[0456] 往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100mg, 0.24mmol) 和 N-甲磺酰基哌嗪 (118mg, 0.72mmol) 的混合物中加入二甲亚砜 (1ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物冷却, 随后将其在氯仿和水间分配, 有机层再用水洗涤, 随后经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 10 : 0 至 25 : 1 至 20 : 1), 得到标题化合物 (50mg, 45%), 为浅黄色固体。

[0457]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.69 (1H, m), 1.94–2.00 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.07–3.12 (1H, m), 3.35–3.36 (4H, m), 3.43–3.45 (4H, m), 3.63 (1H, dd,  $J = 8.59, 4.58\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, dd,  $J = 8.88, 6.59\text{Hz}$ ), 3.74–3.78 (1H, m), 3.85–3.87 (4H, m), 3.93–3.97 (1H, m), 4.05 (1H, dd,  $J = 13.75, 8.02\text{Hz}$ ), 4.12 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.28 (4H, brs), 5.23 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0458] 实施例 6

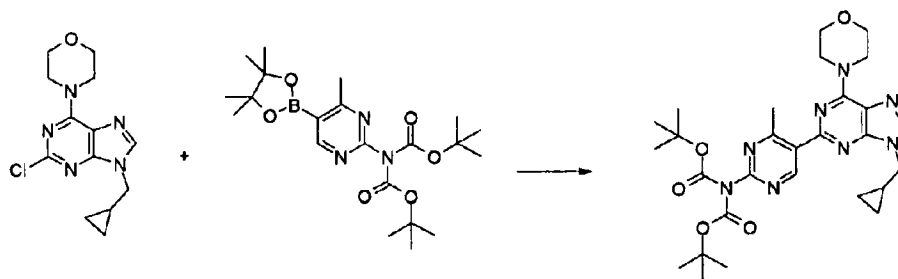
[0459] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-胺

[0460]



[0461] 步骤1: {5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-基}亚氨二碳酸二叔丁酯

[0462]

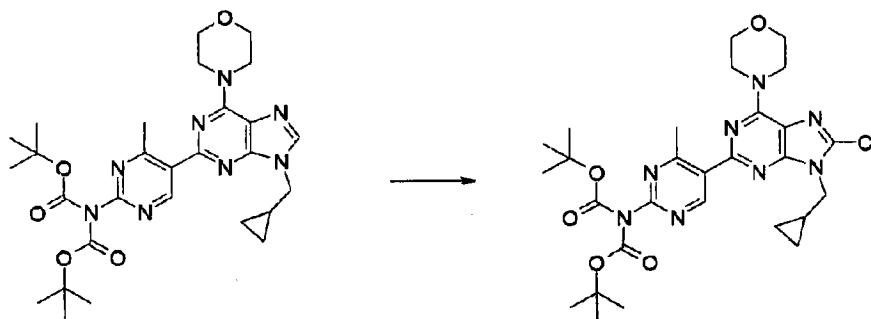


[0463] 往 2-氯-9-环丙基甲基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤 (2.1g, 7.15mmol)、[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基]亚氨二碳酸二叔丁酯 (3.11g, 7.15mmol) 和碳酸钠 (2.3g) 中加入 1,4-二噁烷 (50ml) 和水 (25ml), 且反应容器中的气氛用氮气代替。加入四(三苯基膦)合钯 (0.4g, 0.36mmol), 反应容器中的空气再用氮气替代, 随后将得到的混合物加热至回流保持 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。将残余物溶解在四氢呋喃 (5ml) 中, 随后加入 4-二甲基氨基吡啶 (50mg) 和二碳酸二叔丁酯 (1.0g, 4.5mmol) 并在 50℃ 下将得到的混合物搅拌 1 小时。将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 8 : 2 至 5 : 5), 得到标题化合物 (3.25g, 80%), 为无色无定形物质。

[0464]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.45-0.49 (2H, m), 0.66-0.70 (2H, m), 1.32-1.37 (1H, m), 1.49 (18H, s), 2.91 (3H, s), 3.86-3.88 (4H, m), 4.08 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.36 (4H, brs), 7.90 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0465] 步骤 2: {5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-基}亚氨二碳酸二叔丁酯

[0466]

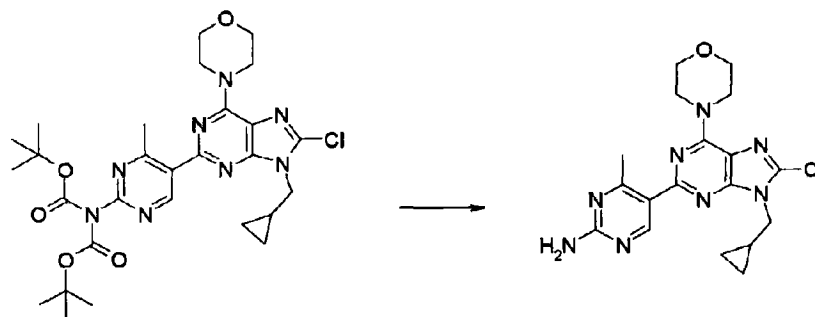


[0467] 将 {5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-基}亚氨二碳酸二叔丁酯 (3.2g, 5.65mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (1.6g) 并将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用水洗涤两次, 随后经硫酸镁干燥, 将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 至 6 : 4), 得到标题化合物 (2.73g, 80%), 为无色油状物。

[0468]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.51-0.59 (4H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 1.50 (18H, s), 2.89 (3H, s), 3.84-3.86 (4H, m), 4.11 (2H, d,  $J = 7.32\text{Hz}$ ), 4.28 (4H, brs), 9.30 (1H, s).

[0469] 步骤 3: 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺

[0470]

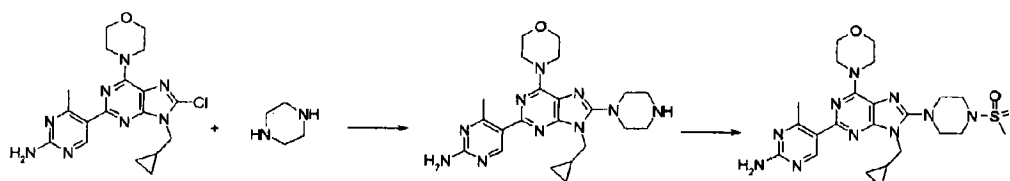


[0471] 将 {5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯 (2.7g, 4.5mmol) 溶解在二氯甲烷 (5ml) 中, 随后加入三氟乙酸 (15ml) 并将得到的混合物搅拌 1 小时。将溶剂减压蒸发, 随后残余物在氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (1.67g, 93%), 为白色固体。

[0472]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.46-0.55 (4H, m), 1.28-1.33 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.73-3.75 (4H, m), 4.08 (2H, d,  $J = 7.07\text{Hz}$ ), 4.16 (4H, brs), 6.84 (2H, s), 8.83 (1H, s).

[0473] 步骤 4: 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-胺

[0474]



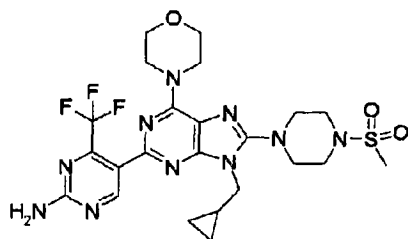
[0475] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (200mg, 0.50mmol) 和哌嗪 (430mg, 5.0mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (2ml) 并在 120°C 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 将残余物溶解在四氢呋喃 (2ml) 中, 随后加入三乙胺 (140  $\mu\text{l}$ , 1.0mmol) 和甲磺酰氯 (50  $\mu\text{l}$ , 0.65mmol) 并将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (135mg, 51%), 为白色固体。

[0476]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.43-0.50 (4H, m), 1.35-1.39 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.73-3.75 (4H, m), 3.97 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.15 (4H, brs), 6.77 (2H, s), 8.79 (1H, s).

[0477] 实施例 7

[0478] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

[0479]



[0480] 步骤 1 :5- 溴 -4-( 三氟甲基 ) 嘧啶 -2- 胺

[0481]

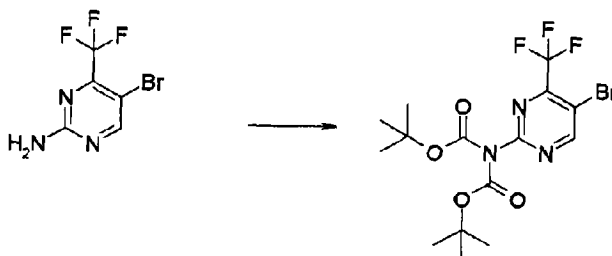


[0482] 将 4-( 三氟甲基 ) 嘧啶 -2- 基胺 (2g, 12.3mmol) 悬浮在氯仿 (70ml) 中, 随后加入 N- 溴代琥珀酰亚胺 (3.3g, 18.4mmol) 并在 50℃ 下将得到的混合物搅拌 5 小时, 随后在室温下搅拌 15 小时。加入二氯甲烷 (50ml) 和 1M 氢氧化钠 (50ml) 的混合物, 将得到的混合物搅拌, 随后将有机层分开并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (2.2g, 75%), 为浅橙色固体。

[0483]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :5.37(2H, brs), 8.52(1H, s).

[0484] 步骤 2 :[5- 溴 -4-( 三氟甲基 ) 嘧啶 -2- 基] 亚氨二碳酸二叔丁酯

[0485]



[0486] 将 5- 溴 -4-( 三氟甲基 ) 嘧啶 -2- 胺 (2.2g, 9.1mmol) 溶解在四氢呋喃 (50ml) 中, 随后加入二碳酸二叔丁酯 (9.9g, 46mmol) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (110mg, 0.91mmol) 并在 50℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 9 : 1), 得到标题化合物 (5.3g), 为浅黄色油状物。

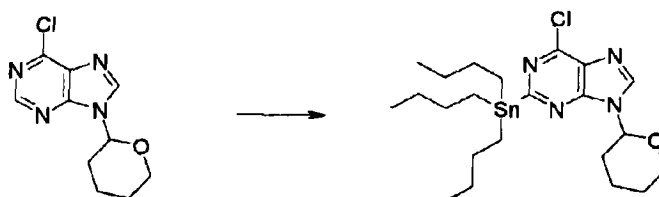
[0487] 步骤 3 :6- 氯 -9-( 四氢 -2H- 吡喃 -2- 基 ) -9H- 嘌呤

[0488]



[0489] 往 6- 氯嘌呤 (25g, 162mmol) 和甲苯磺酰氯一水合物 (460mg, 2.43mmol) 中加入乙酸乙酯 (300ml) 并将得到的混合物于 60℃ 下加热。加入二氢吡喃 (16ml, 178mmol) 并在相同温度下将得到的混合物搅拌 30 分钟。让反应混合物冷却至室温, 随后加入 28% 氨水溶液 (15ml), 将有机层分开, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (35g, 91%), 为浅黄色固体。

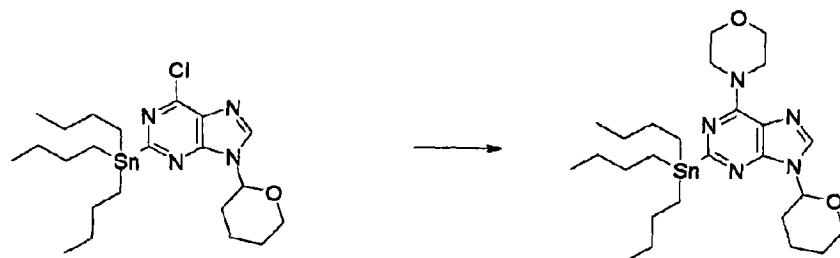
[0490] 步骤4:6-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2-(三丁基甲锡烷基)-9H-嘌呤  
[0491]



[0492] 在氩气气氛中将2,2,6,6-四甲基哌啶 (26.5ml, 157mmol) 溶解在四氢呋喃 (200ml) 中并在室温下滴加正丁基锂 (2.6M 己烷溶液, 54ml)。在滴加完成后, 将得到的混合物搅拌 15 分钟。将反应混合物冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 随后滴加 6-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤 (7.5g, 31.4mmol) 的四氢呋喃溶液 (30ml) 并在相同温度下将得到的混合物搅拌 40 分钟。往该溶液中滴加氯化四丁基锡 (26ml, 94.3mmol) 并将得到的混合物搅拌 30 分钟。加入氯化铵水溶液, 将得到的混合物加热至室温, 随后加入乙酸乙酯, 将有机层分开。有机层用水和饱和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 至 8 : 2 至 7 : 3 至 6 : 4 至 5 : 5), 得到标题化合物 (13.3g, 80%), 为浅黄色油状物。

[0493]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (9H, t,  $J = 7.32\text{Hz}$ ), 1.18-1.40 (14H, m), 1.60-1.80 (9H, m), 2.07-2.20 (3H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.17-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, dd,  $J = 10.12, 2.56\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, s).

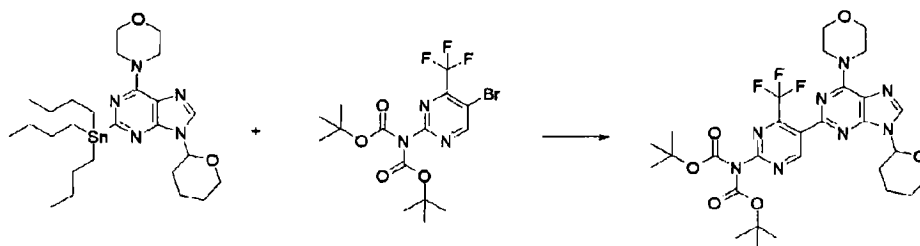
[0494] 步骤5:6-吗啉-4-基-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2-(三丁基甲锡烷基)-9H-嘌呤  
[0495]



[0496] 将 6-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2-(三丁基甲锡烷基)-9H-嘌呤 (3.3g, 6.25mmol) 溶解在乙腈 (30ml) 中, 随后加入吗啉 (2.2ml, 25mmol), 将得到的混合物加热至回流并保持 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 至 8 : 2), 得到标题化合物 (3.3g, 91%), 为浅黄色油状物。

[0497]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87-0.91 (9H, m), 1.04-1.17 (6H, m), 1.32-1.41 (6H, m), 1.58-1.68 (8H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.95-2.12 (3H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.81-3.82 (4H, m), 4.15-4.17 (1H, m), 4.28 (4H, brs), 5.76 (1H, dd,  $J = 10.31, 2.29\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, s).

[0498] 步骤6: {5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基} 亚氨二碳酸二叔丁酯  
[0499]

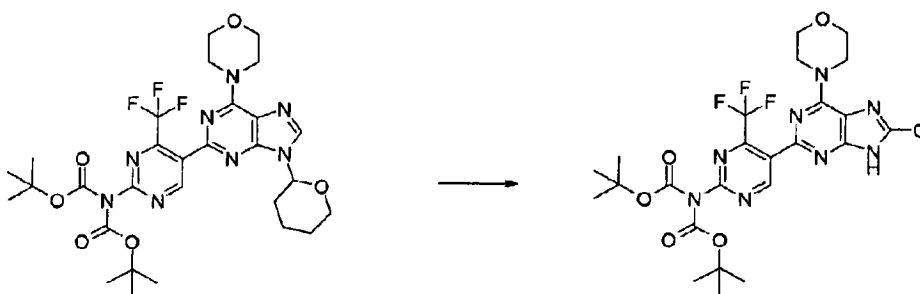


[0500] 往 6-吗啉-4-基-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2-(三丁基甲锡烷基)-9H-嘌呤 (1.0g, 1.73mmol) 和 [5-溴-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]亚氨二碳酸二叔丁酯 (0.76g, 1.73mmol) 在 1,4-二噁烷 (20ml) 中的溶液中加入二氯化双三苯基膦基合钯 (120mg, 0.17mmol) 和二叔丁基-对甲酚 (催化量), 在氮气气氛中将得到的混合物加热至回流并保持 7 小时。将反应混合物冷却并在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 至 8 : 2 至 7 : 3), 得到标题化合物 (0.64g, 57%), 为无色油状物。

[0501]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.51 (19H, s), 1.63-1.67 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.12-2.16 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.83-3.84 (4H, m), 4.17-4.20 (1H, m), 4.34 (4H, brs), 5.73 (1H, dd,  $J = 10.31, 2.29\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 9.39 (1H, s).

[0502] 步骤 7: [5-(8-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]亚氨二碳酸二叔丁酯

[0503]

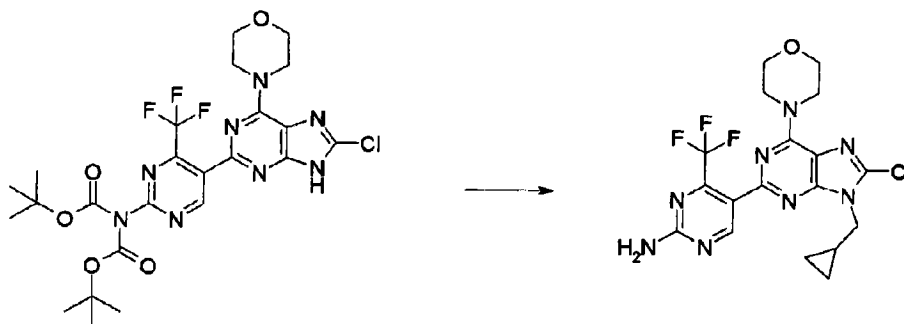


[0504] 将 {5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基}亚氨二碳酸二叔丁酯 (600mg, 1.04mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (208mg, 1.56mmol) 并将得到的混合物搅拌 5 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 至 6 : 4), 得到标题化合物 (136mg, 22%), 为白色固体。

[0505]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.53 (20H, s), 3.80-3.83 (4H, m), 4.27 (4H, s), 9.29 (1H, s).

[0506] 步骤 8: 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

[0507]

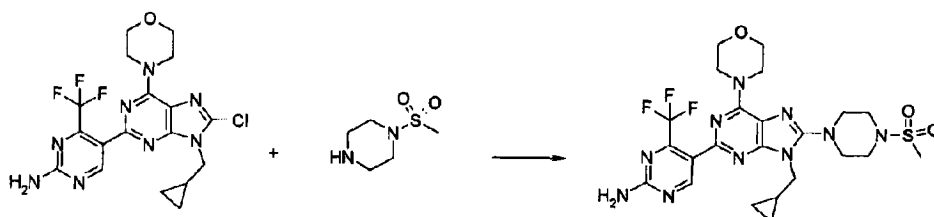


[0508] 将 [5-(8-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基] 亚氨基二碳酸二叔丁酯 (136mg, 0.23mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中, 随后加入碳酸铯 (150mg, 0.45mmol) 和环丙基甲基溴 (45  $\mu$ l, 0.45mmol) 并在 60℃ 下将得到的混合物搅拌 8 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。往残余物中加入三氟乙酸 (1ml), 将得到的混合物搅拌 2 小时, 随后将溶剂减压蒸发。将残余物在二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 0 至 20 : 1), 得到标题化合物 (75mg, 73%), 为白色固体。

[0509]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.48-0.59 (4H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 3.82-3.84 (4H, m), 4.08 (2H, d,  $J = 7.32\text{Hz}$ ), 4.26 (4H, brs), 5.40 (2H, brs), 8.93 (1H, s).

[0510] 步骤 9: 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

[0511]



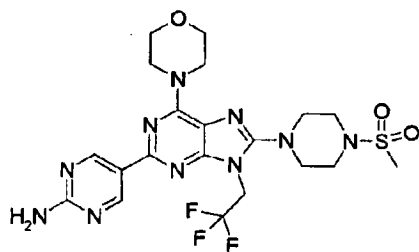
[0512] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺 (75mg, 0.16mmol) 和 N-甲基磺酰基哌嗪 (135mg, 0.8mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 7 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (45mg, 47%), 为白色固体。

[0513]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.40-0.48 (4H, m), 1.35-1.40 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.32-3.34 (16H, m), 3.71-3.73 (4H, m), 3.96 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.15 (4H, brs), 7.49 (2H, brs), 8.84 (1H, s).

[0514] 实施例 8

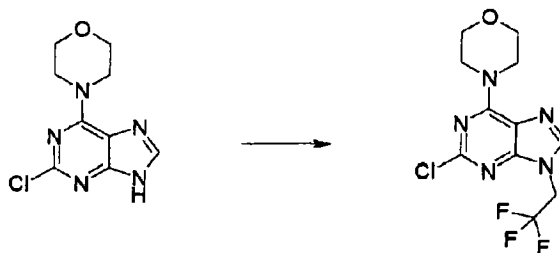
[0515] 5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0516]



[0517] 步骤 1 :2-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤

[0518]

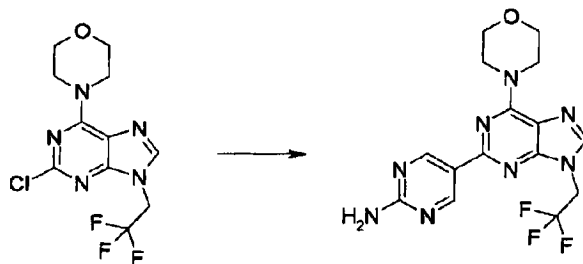


[0519] 采用与实施例 1 的步骤 1 中相同的方法,通过使用三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯作为烷化剂合成标题化合物。

[0520]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :3.80-3.86 (4H, m), 4.62-3.95 (4H, m), 4.77 (2H, q,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, s).

[0521] 步骤 2 :5-[6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0522]

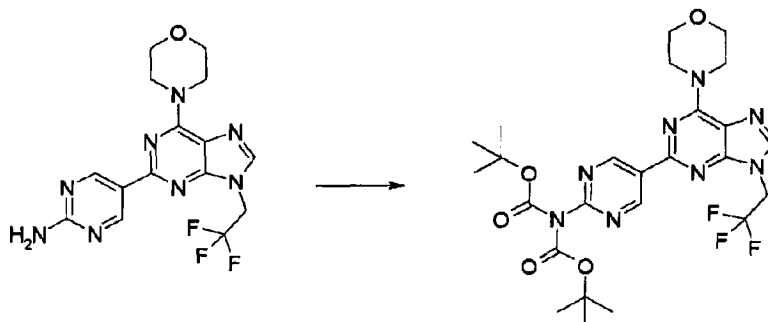


[0523] 采用与实施例 3 的步骤 3 中相同的方法合成标题化合物。

[0524]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :3.69-3.78 (4H, m), 4.17-4.37 (4H, m), 5.13-5.26 (2H, m), 7.05 (2H, brs), 8.21 (1H, s), 9.11 (2H, s).

[0525] 步骤 3 :{5-[6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}亚氨二碳酸二叔丁酯

[0526]



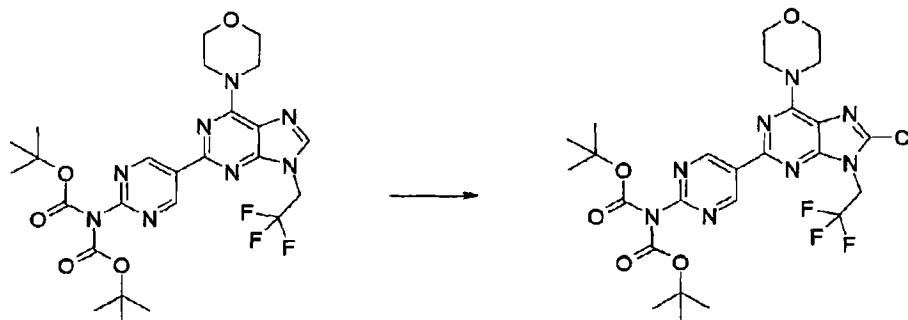
[0527] 采用与实施例 3 的步骤 4 中相同的方法合成标题化合物。

[0528]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :1.46 (18H, s), 3.85-3.91 (4H, m), 4.26-4.52 (4H, m), 4.88 (2H, q,

$J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 9.65 (2H, s).

[0529] 步骤4: {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}亚氨二碳酸二叔丁酯

[0530]

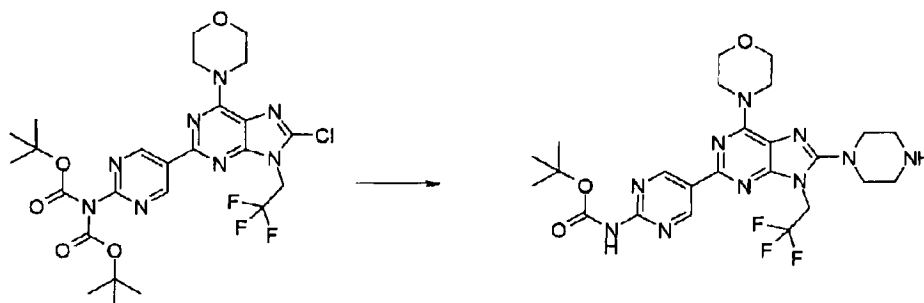


[0531] 采用与实施例3的步骤5中相同的方法合成标题化合物。

[0532]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (18H, s), 3.84-3.90 (4H, m), 4.20-4.44 (4H, m), 4.86 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 9.62 (2H, s).

[0533] 步骤5: {5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0534]

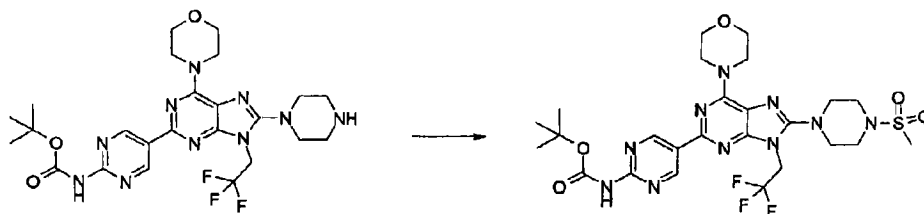


[0535] 采用与实施例6的步骤4中相同的方法合成标题化合物。

[0536]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (9H, s), 2.62 (1H, s), 3.05-3.12 (4H, m), 3.20-3.26 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.24-4.35 (4H, m), 4.72 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, brs), 9.50 (2H, s).

[0537] 步骤6: (5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0538]

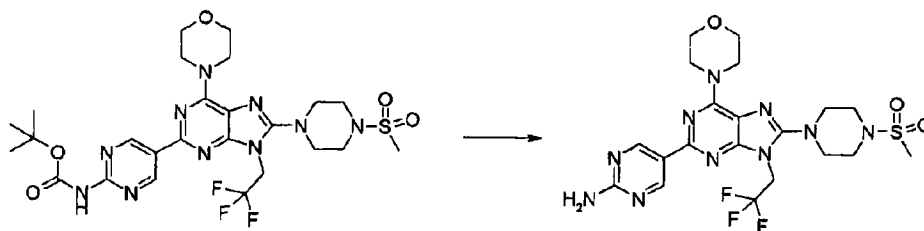


[0539] 采用与实施例6的步骤4中相同的方法合成标题化合物。

[0540]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.30-3.36 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.34 (4H, m), 4.72 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, brs), 9.47 (2H, s).

[0541] 步骤7: 5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0542]

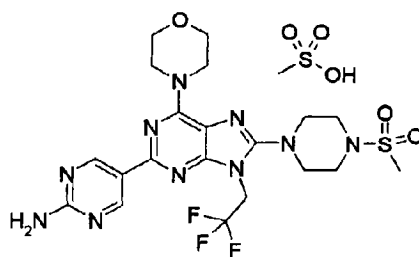


[0543] 采用与实施例 6 的步骤 3 中相同的方法合成标题化合物。

[0544]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.87 (3H, s), 3.29-3.35 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.32 (4H, m), 4.71 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 5.22 (2H, brs), 9.23 (1H, s).

[0545] 步骤 8 : 5-[8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺·甲磺酸盐

[0546]



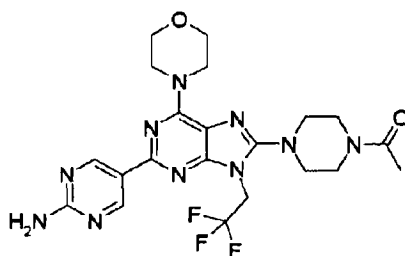
[0547] 采用与实施例 3 的步骤 8 中相同的方法合成标题化合物。

[0548]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.89 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.30-3.37 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.84-3.89 (4H, m), 4.23-4.34 (4H, m), 4.73 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, brs), 9.33 (2H, s).

[0549] 实施例 9

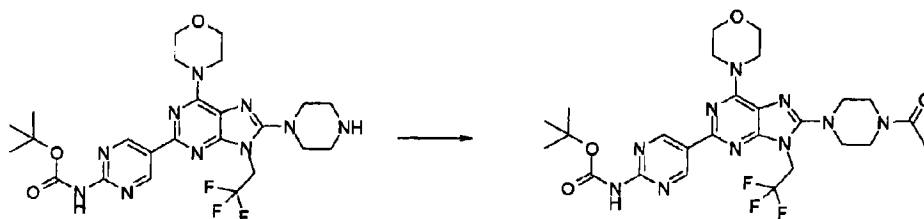
[0550] 5-[8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0551]



[0552] 步骤 1 : 5-[8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0553]



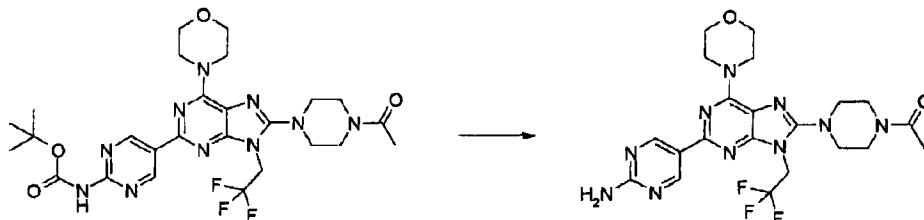
[0554] 通过已知的乙酰化方法使用乙酸酐和吡啶合成标题化合物。

[0555]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.56 (9H, s), 2.16 (3H, s), 3.15-3.21 (2H, m), 3.22-3.27 (2H, m),

3.63-3.69 (2H, m), 3.78-3.88 (6H, m), 4.22-4.34 (4H, m), 4.73 (2H, q,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 9.48 (2H, s).

[0556] 步骤2: 5-[8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0557]



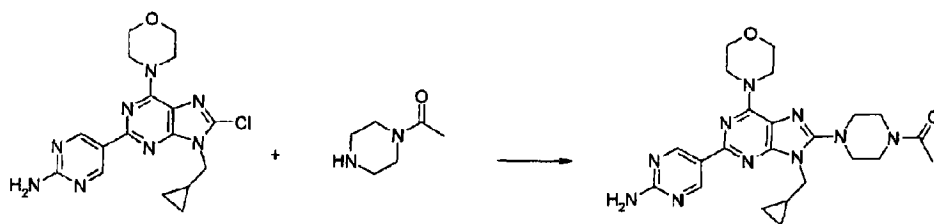
[0558] 采用与实施例6的步骤3中相同的方法脱除叔丁氧基羰基, 得到标题化合物。

[0559]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 3.14-3.20 (2H, m), 3.21-3.26 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 3.78-3.88 (6H, m), 4.21-4.33 (4H, m), 4.73 (2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 5.25 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0560] 实施例10

[0561] 5-[8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0562]



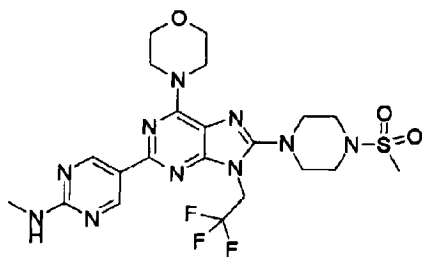
[0563] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 和 N-乙酰基哌嗪 (166mg, 1.3mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在  $150^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 7 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (105mg, 85%), 为白色固体。

[0564]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.48-0.50 (4H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 2.05 (3H, s), 3.15-3.17 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.60-3.64 (4H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.99 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.18 (4H, s), 7.00 (2H, s), 9.07 (2H, s).

[0565] 实施例11

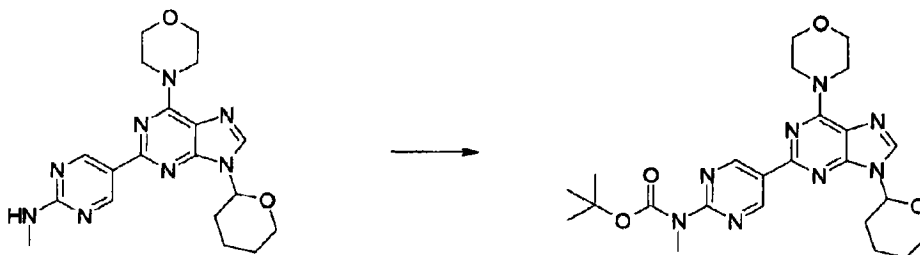
[0566] N-甲基-5-[8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0567]



[0568] 步骤 1: {5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁基酯

[0569]

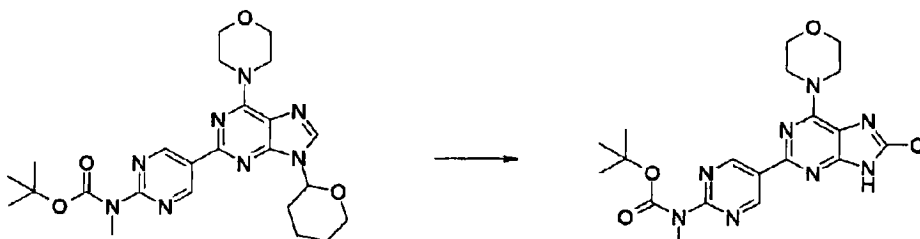


[0570] 采用与实施例 3 的步骤 4 中相同的方法得到标题化合物。

[0571]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.87 (3H, m), 1.57 (9H, s), 2.03-2.15 (3H, m), 3.51 (3H, s), 3.74-3.88 (5H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.28-4.44 (4H, m), 5.73-5.81 (1H, m), 7.98 (1H, s), 9.56 (2H, s).

[0572] 步骤 2: [5-(8-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-基] 甲基氨基甲酸叔丁基酯

[0573]

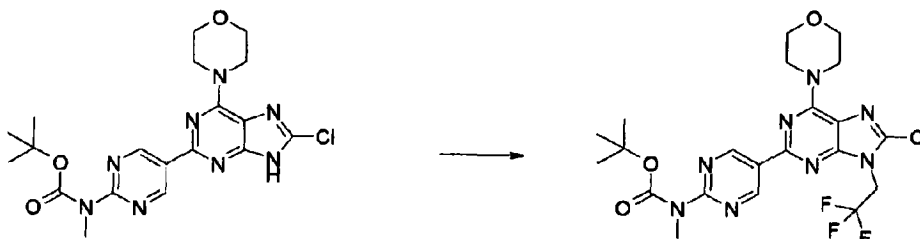


[0574] 采用与实施例 7 的步骤 7 中相同的方法合成标题化合物。

[0575]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (9H, s), 2.74 (3H, s), 3.48-3.53 (4H, m), 3.83-3.90 (4H, m), 4.30 (1H, br s), 9.57 (2H, brs).

[0576] 步骤 3: {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁基酯

[0577]



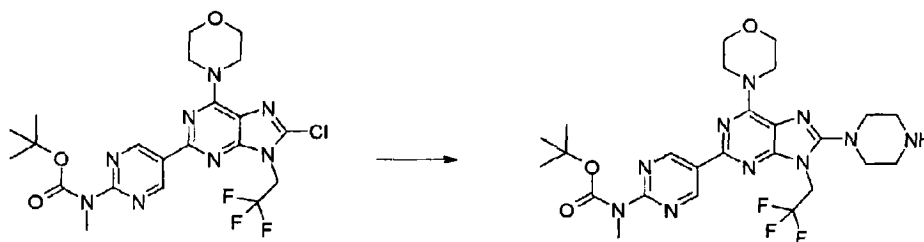
[0578] 采用与实施例 7 的步骤 8 中所述相同的烷化方法合成标题化合物。

[0579]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (9H, s), 3.48 (3H, s), 3.82-3.88 (4H, m), 4.20-4.38 (4H, m),

4.84(2H, q, J = 8.1Hz), 9.52(2H, s).

[0580] 步骤4: {5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}甲基氨基甲酸叔丁基酯

[0581]

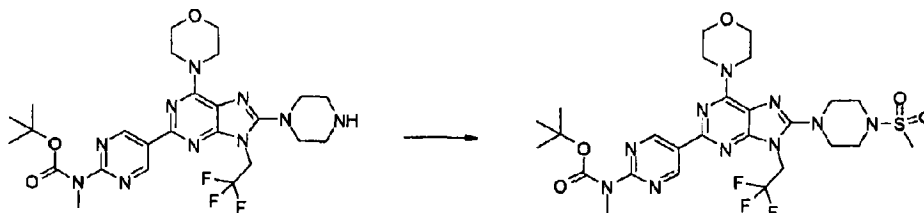


[0582] 采用与实施例6的步骤4中相同的方法合成标题化合物。

[0583]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56(9H, s), 2.83(1H, s), 3.03-3.09(4H, m), 3.16-3.23(4H, m), 3.49(3H, s), 3.82-3.88(4H, m), 4.23-4.37(4H, m), 4.71(2H, q, J = 8.5Hz), 9.53(2H, s).

[0584] 步骤5: (5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯

[0585]

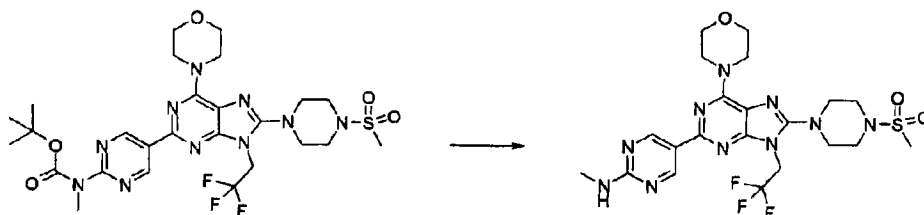


[0586] 采用与实施例6的步骤4中相同的方法合成标题化合物。

[0587]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56(9H, s), 2.87(3H, s), 3.31-3.36(4H, m), 3.42-3.47(4H, m), 3.49(3H, s), 3.82-3.88(4H, m), 4.21-4.38(4H, m), 4.72(2H, q, J = 8.3Hz), 9.5(2H, s).

[0588] 步骤6: N-甲基-5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0589]

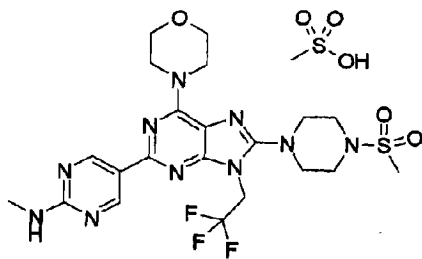


[0590] 采用与实施例6的步骤3中相同的方法合成标题化合物。

[0591]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.87(3H, s), 3.08(3H, d, J = 5.1Hz), 3.28-3.34(4H, m), 3.41-3.48(4H, m), 3.82-3.88(4H, m), 4.32-4.21(4H, m), 4.70(2H, q, J = 8.3Hz), 5.32(1H, d, J = 5.1Hz), 9.25(1H, s).

[0592] 步骤7: N-甲基-5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·甲磺酸盐

[0593]



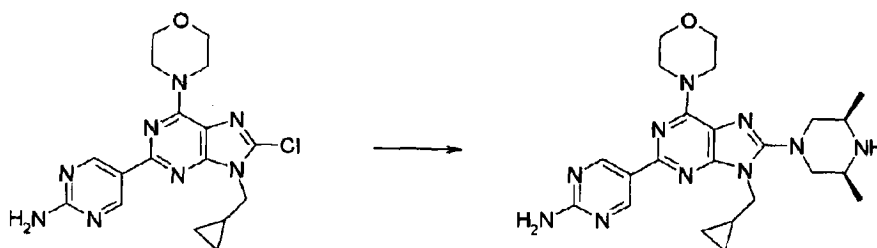
[0594] 采用与实施例 3 的步骤 8 中相同的方法合成标题化合物。

[0595]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.88 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.16-3.19 (3H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.14-4.38 (4H, m), 4.69 (2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.93 (1H, br s), 9.46 (1H, br s), 9.67 (1H, s).

[0596] 实施例 12

[0597] 5-{9-(环丙基甲基)-8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0598]



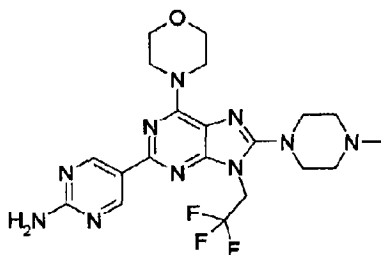
[0599] 在  $140^\circ\text{C}$  下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (76.5mg, 0.19mmol) 和顺式-2,6-二甲基哌嗪 (87.5mg, 0.77mmol) 在二甲基亚砜中的溶液 (0.8ml) 加热并搅拌 2.5 小时。让得到的混合物静置至冷却, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将得到的混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (91.1mg, 100%), 为浅褐色固体。

[0600]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.48-0.58 (4H, m), 1.15 (6H, d,  $J = 6.42\text{Hz}$ ), 1.29-1.41 (1H, m), 2.63 (2H, t,  $J = 11.46\text{Hz}$ ), 3.07-3.19 (2H, m), 3.35-3.43 (2H, m), 3.83-3.90 (4H, m), 3.95 (2H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 4.21-4.36 (4H, brm), 5.55 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0601] 实施例 13

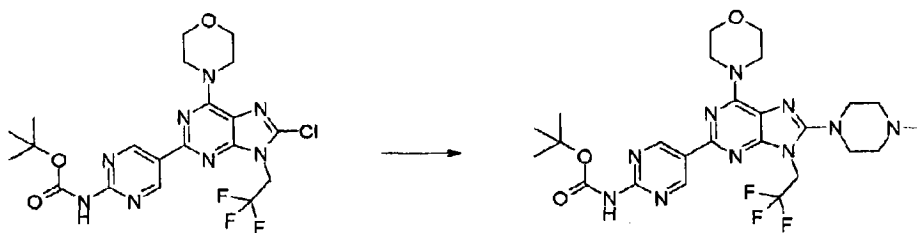
[0602] 5-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0603]



[0604] 步骤 1 : {5-[8-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0605]

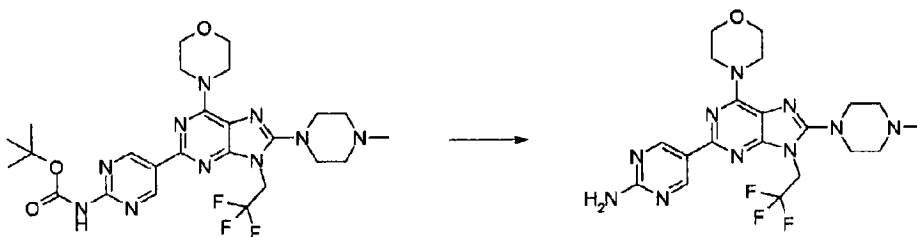


[0606] 采用与实施例 1 的步骤 5 中相同的方法,使用过量的 N- 甲基哌嗪并在 80℃ 下将得到的混合物搅拌 3 小时来合成标题化合物。

[0607]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.56 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.59-2.66 (4H, m), 3.25-3.32 (4H, m), 3.81-3.88 (4H, m), 4.22-4.33 (4H, m), 4.69 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 9.48 (2H, s).

[0608] 步骤 2 : 5-[8-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-6- 吗啉 -4- 基 -9-(2,2,2- 三氟乙基)-9H- 嘌呤 -2- 基] 嘧啶 -2- 胺

[0609]



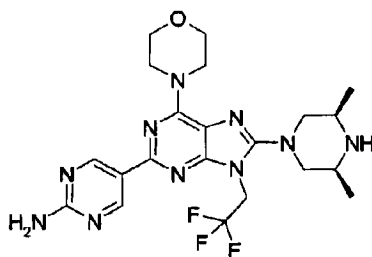
[0610] 采用与实施例 6 的步骤 3 中相同的方法合成标题化合物。

[0611]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.38 (3H, s), 2.57-2.64 (4H, m), 3.23-3.29 (4H, m), 3.83-3.88 (4H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 4.69 (2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 5.24 (2H, s), 9.22 (2H, s).

[0612] 实施例 14

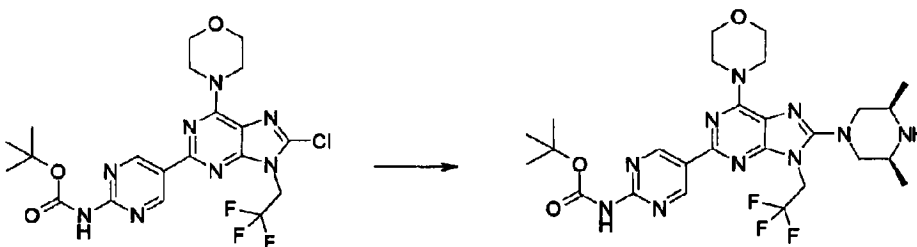
[0613] 5-[8-( 顺式 -3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基)-6- 吗啉 -4- 基 -9-(2,2,2- 三氟乙基)-9H- 嘌呤 -2- 基] 嘧啶 -2- 胺

[0614]



[0615] 步骤 1 : {5-[8-( 顺式 -3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基)-6- 吗啉 -4- 基 -9-(2,2,2- 三氟乙基)-9H- 嘌呤 -2- 基] 嘧啶 -2- 基} 氨基甲酸叔丁酯

[0616]

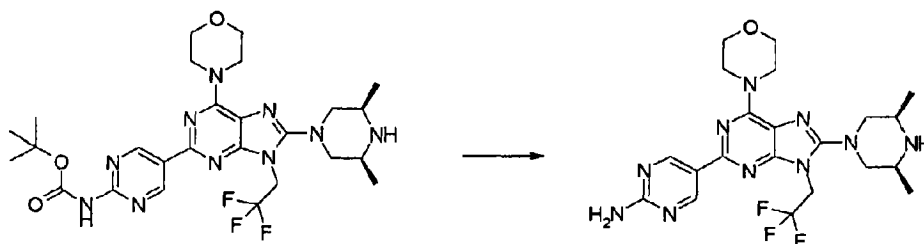


[0617] 采用与实施例 1 的步骤 5 中相同的方法,使用过量的顺式-2,6-二甲基哌嗪并在 80°C 下将得到的混合物搅拌 3 小时来合成标题化合物。

[0618]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :1.16 (6H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.56 (9H, s), 2.64-2.74 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.23-4.32 (4H, m), 4.69 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, s), 9.48 (2H, s).

[0619] 步骤 2 : {5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0620]

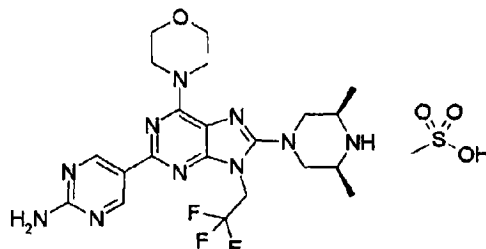


[0621] 采用与实施例 6 的步骤 3 中相同的方法合成标题化合物。

[0622]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :1.13 (6H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 2.59-2.68 (2H, m), 3.06-3.17 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.23-4.33 (4H, m), 4.69 (2H, q,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 5.24 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0623] 步骤 3 : {5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺}·甲磺酸盐

[0624]



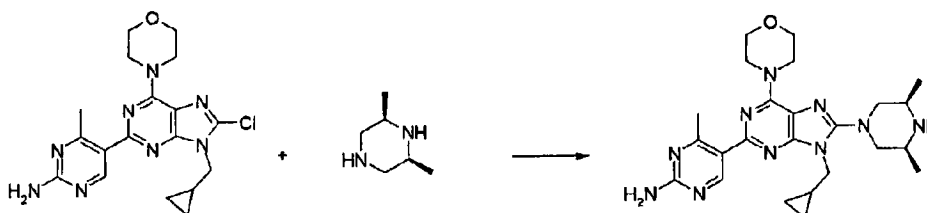
[0625] 采用与实施例 3 的步骤 8 中相同的方法合成标题化合物。

[0626]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  :1.45 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.83 (3H, s), 3.14-3.23 (2H, m), 3.35-3.43 (3H, m), 3.56-3.67 (2H, m), 3.85-3.90 (4H, m), 4.22-4.32 (4H, m), 4.74 (2H, q,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 9.20 (1H, s).

[0627] 实施例 15

[0628] 5-[9-(环丙基甲基)-8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺

[0629]



[0630] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧

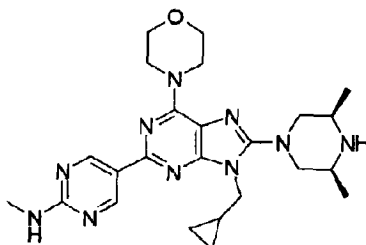
啉-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 中加入顺式-2,6-二甲基哌嗪 (114mg, 1.0mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 4 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (90mg, 75%), 为浅褐色固体。

[0631]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.40-0.43 (2H, m), 0.45-0.49 (2H, m), 1.09 (6H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 1.31-1.37 (1H, m), 2.58-2.62 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.08-3.12 (2H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.96 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.15 (4H, s), 6.77 (2H, s), 8.22 (1H, s), 8.78 (1H, s).

[0632] 实施例 16

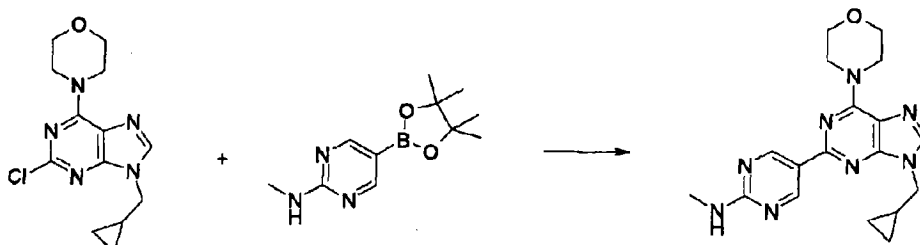
[0633] 5-{9-(环丙基甲基)-8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-N-甲基嘧啶-2-胺

[0634]



[0635] 步骤 1: 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[0636]

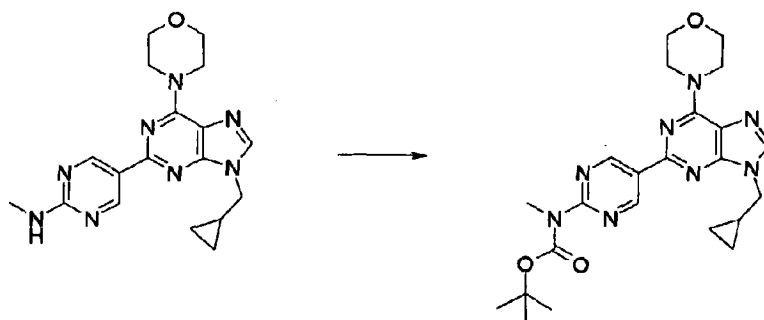


[0637] 在室温下往 2-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤 (2.22g, 7.56mmol) 和 2-甲基氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (2.31g, 9.82mmol) 在 1,4-二噁烷 (44.0ml)-水 (22.0ml) 中的混合溶液中加入碳酸钠 (2.40g, 22.7mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0.44g, 0.38mmol), 在氩气气氛下将得到的混合物加热至回流并保持 3.5 小时。让反应混合物静置冷却, 随后倾入至水中, 并加入乙酸乙酯来分离各层。水层中沉淀出的固体通过过滤收集, 用水洗涤, 随后在 50℃ 下减压干燥。同时, 有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 随后将滤液减压浓缩, 得到的固体用二氯甲烷洗涤并通过过滤收集。合并这些固体, 得到标题化合物 (1.68g, 61%), 为白色固体。

[0638]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.47-0.52 (2H, m), 0.63-0.69 (2H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 3.09 (3H, d,  $J = 5.15\text{Hz}$ ), 3.84-3.88 (4H, m), 4.06 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.27-4.45 (4H, brm), 5.24-5.34 (1H, m), 7.82 (1H, s), 9.29 (2H, s).

[0639] 步骤 2: {5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯

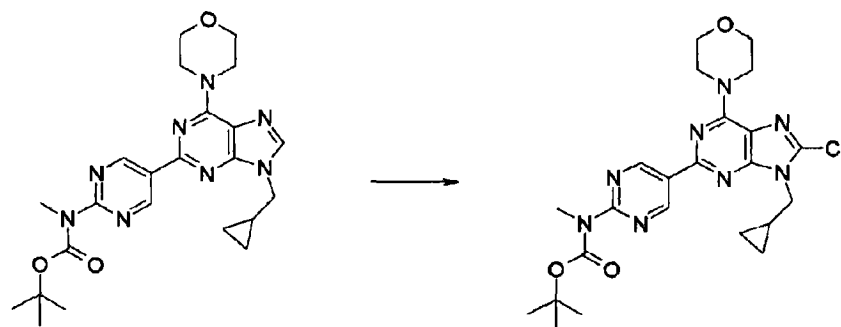
[0640]



[0641] 在室温下往 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (1.68g, 4.59mmol) 在二甲基甲酰胺中的悬浮液 (50ml) 中加入二碳酸二叔丁酯 (2.01g, 9.19mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.11g, 0.92mmol)。在 60℃ 下将得到的混合物搅拌 3.5 小时, 随后将反应化合物倾入乙酸乙酯中, 依次用 10% 柠檬酸水溶液和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到标题化合物, 为浅黄白色无定形物质。该物质无需纯化用于下一步骤 (步骤 3)。

[0642] 步骤 3: {5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0643]

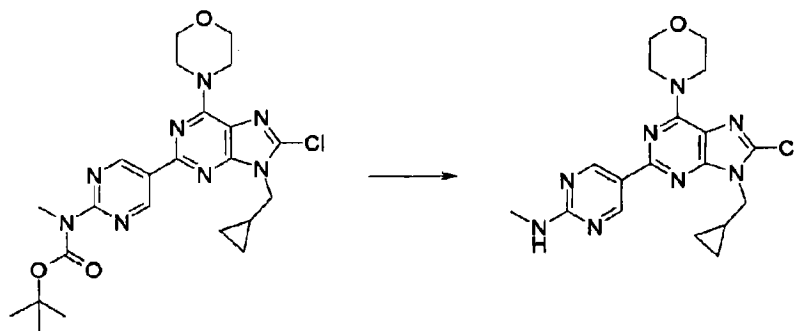


[0644] 在室温下往 {5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯 (2.14g, 4.59mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺中的溶液 (60ml) 中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (0.92g, 6.89mmol)。将得到的混合物搅拌 4.5 小时, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (0.12g, 0.92mmol) 并将得到的混合物继续搅拌 2.5 小时。将反应化合物倾入乙酸乙酯中, 用水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 17 : 3 至 3 : 1), 得到标题化合物 (1.29g, 56%, 两步骤合并), 为无色无定形物质。

[0645]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.52-0.61 (4H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 1.56-1.59 (9H, m), 3.49-3.52 (3H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.11 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.20-4.40 (4H, brm), 9.53 (2H, s).

[0646] 步骤 4: 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[0647]

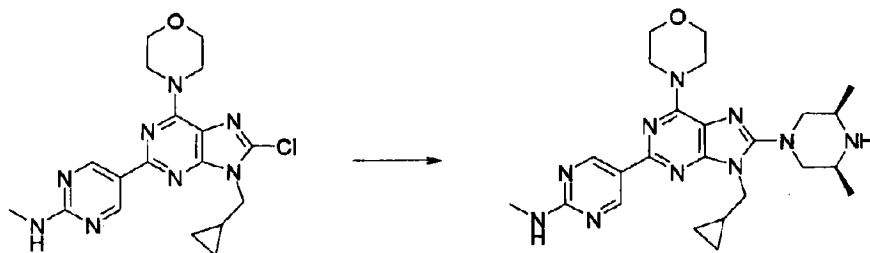


[0648] 在冰冷却下往 {5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯 (1.29g, 2.57mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (26ml) 中加入三氟乙酸 (13ml), 在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩, 随后用饱和的碳酸氢钠水溶液中和并用氯仿-乙酸乙酯 (5 : 1) 混合溶剂萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 在将反应混合物过滤后, 将滤液减压浓缩并蒸发至干, 得到标题化合物 (1.25g, 100%), 为白色固体。

[0649]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.51-0.60 (4H, m), 1.29-1.39 (1H, m), 3.09 (3H, d,  $J = 5.15\text{Hz}$ ), 3.82-3.88 (4H, m), 4.08 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.15-4.42 (4H, brm), 5.47-5.68 (1H, m), 9.25 (2H, brs).

[0650] 步骤 5 : 5-[9-(环丙基甲基)-8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[0651]



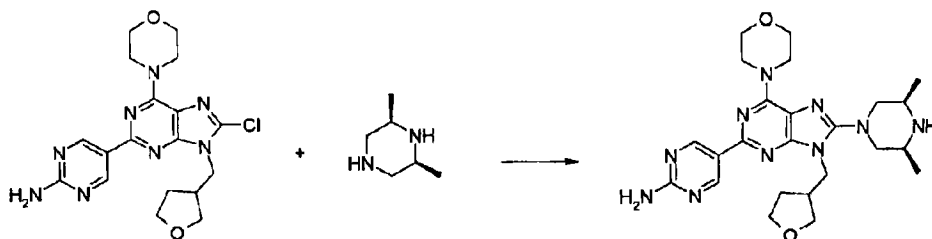
[0652] 在  $140^\circ\text{C}$  下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (112.3mg, 0.23mmol) 和顺式-2,6-二甲基哌嗪 (105.7mg, 0.93mmol) 在二甲基亚砜中的溶液 (1.0ml) 加热, 搅拌 5 小时, 并让其静置冷却, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1), 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (98.2mg, 89%), 为浅褐色固体。

[0653]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.50-0.54 (4H, m), 1.14 (6H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 1.29-1.38 (1H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 3.08 (3H, d,  $J = 5.15\text{Hz}$ ), 3.09-3.17 (2H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.94 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.20-4.35 (4H, brm), 5.27-5.34 (1H, m), 9.25 (2H, s).

[0654] 实施例 17

[0655] 5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0656]



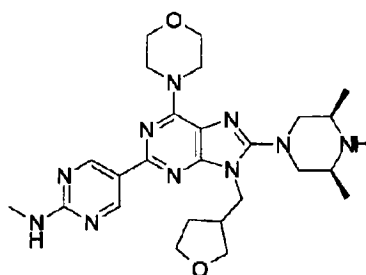
[0657] 在 150 °C 下将 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100mg, 0.24mmol)、顺式-2,6-二甲基哌嗪 (82mg, 0.72mmol) 和二甲基亚砜 (800  $\mu$ l) 的混合物搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却, 随后在乙酸乙酯和水间分配, 有机层用两次饱和盐水洗涤, 随后经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1), 得到标题化合物 (64mg, 57%), 为浅褐色固体。

[0658]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.01 (6H, d,  $J$  = 6.30Hz), 1.26-1.28 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 1.81-1.86 (1H, m), 2.38-2.44 (2H, m), 2.90-2.95 (3H, m), 3.29 (1H, brs), 3.52 (1H, dd,  $J$  = 8.59, 5.15Hz), 3.59-3.65 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.77-3.81 (1H, m), 4.09 (2H, d,  $J$  = 7.45Hz), 4.18 (4H, brs), 9.06 (2H, s).

[0659] 实施例 18

[0660] 5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[0661]



[0662] 步骤 1 : 5-溴-N-甲基嘧啶-2-胺

[0663]



[0664] 往 5-溴-2-氯嘧啶 (3g, 15.5mmol) 中加入 40% 甲基胺水溶液 (35ml) 和甲醇 (20ml), 将得到的混合物加热至回流并保持 3 天。将该混合物冷却, 随后将溶剂减压蒸发, 残余物在二氯甲烷和 1M 氢氧化钠间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (3.0g, 100%), 为白色固体。

[0665]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 2.98 (3H, d,  $J$  = 5.12Hz), 5.16 (1H, brs), 8.29 (2H, s).

[0666] 步骤 2 : N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺

[0667]

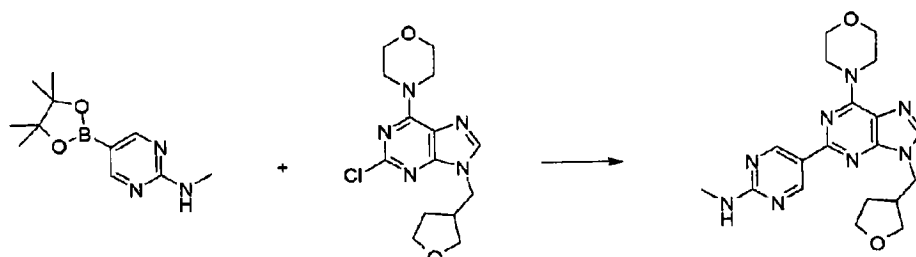


[0668] 往 5-溴-N-甲基嘧啶-2-胺 (3.0g, 16.0mmol)、二硼酸二频那醇酯 (4.86g, 19.2mmol) 和乙酸钾 (4.7g, 47.9mmol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 且反应容器中的气氛用氮气代替。加入二氯化 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯(II) 二氯甲烷络合物 (650mg, 0.80mmol), 反应容器中的空气再用氮气替代并在 80℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和盐水间分配并 Celite 硅藻土过滤, 有机层用两次饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 8 : 2 至 6 : 4), 得到标题化合物 (3.8g, 100%), 为白色固体。

[0669]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.32 (12H, s), 3.03 (3H, d,  $J = 5.12\text{Hz}$ ), 5.66 (1H, brs), 8.58 (2H, brs).

[0670] 步骤 3: N-甲基-5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0671]

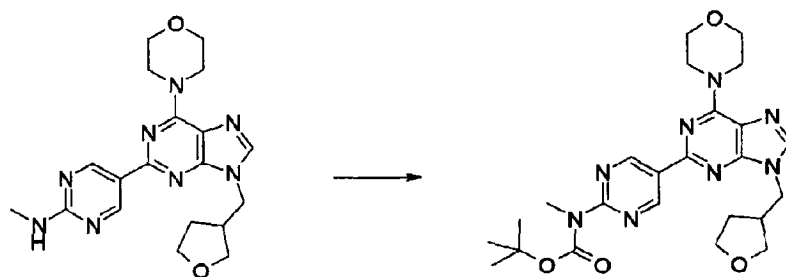


[0672] 往 N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺 (1.45g, 6.18mmol) 和 2-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤 (2.0g, 6.18mmol) 中加入 1,4-二噁烷 (40ml)、水 (20ml) 和碳酸钠 (2g, 19mmol) 且反应容器中的气氛用氮气代替。加入四(三苯基膦)合钯 (0.36g, 0.31mmol), 随后反应容器中的空气再用氮气替代, 将得到的混合物加热至回流并保持 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。往残余物中加入二氯甲烷-乙醚并通过过滤收集不溶性物质并干燥, 得到标题化合物 (1.0g, 41%), 为白色固体。

[0673]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.71-1.78 (1H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.95-2.99 (1H, m), 3.09 (3H, d,  $J = 5.15\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, dd,  $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$ ), 3.76-3.81 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J = 13.75, 8.02\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, dd,  $J = 14.03, 7.73\text{Hz}$ ), 4.35 (4H, s), 5.29-5.32 (1H, m), 7.70 (1H, s), 9.28 (2H, s).

[0674] 步骤 4: {5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁基酯

[0675]

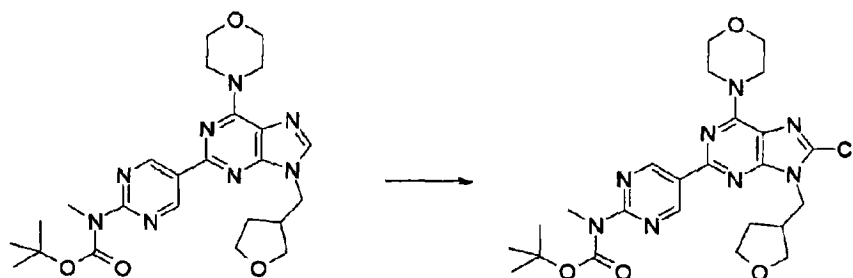


[0676] 将 N-甲基-5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (0.96g, 2.96mmol) 悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 随后加入 4-二甲基氨基吡啶 (70mg, 0.59mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.29g, 5.93mmol) 并在 60℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物冷却, 随后将其在乙酸乙酯和水间分配, 有机层用 5% 柠檬酸水溶液、水、饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (1.25g, 85%), 为白色固体。

[0677]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (9H, s), 1.69-1.78 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.64-3.67 (1H, m), 3.77-3.81 (2H, m), 3.86-3.88 (4H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J = 14.03, 7.73\text{Hz}$ ), 4.26 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.37 (4H, brs), 7.75 (1H, s), 9.56 (2H, s).

[0678] 步骤 5: {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0679]

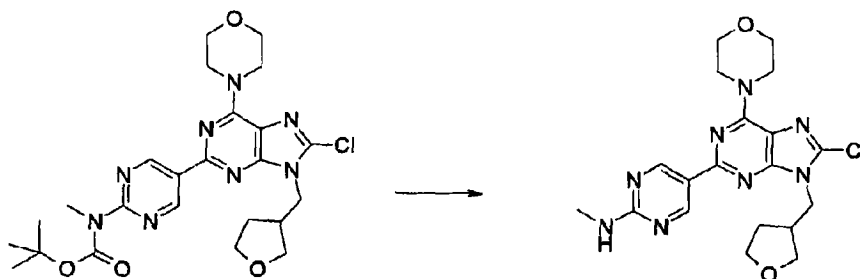


[0680] 将 {5-[6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 2.52mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (440mg, 3.27mmol) 并将得到的混合物搅拌 4 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯, 5: 5 至 0: 10), 得到标题化合物 (1.35g, 100%), 为白色固体。

[0681]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (9H, s), 1.75-1.82 (1H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.71 (1H, dd,  $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$ ), 3.78-3.82 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 4.20-4.32 (6H, m), 9.53 (2H, s).

[0682] 步骤 6: 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[0683]

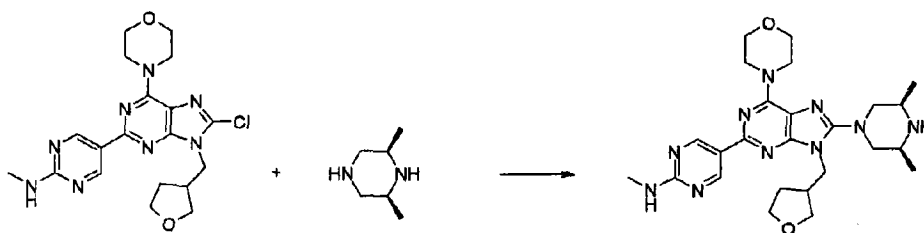


[0684] 将 {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯 (1.30g, 2.45mmol) 溶解在二氯甲烷 (5ml) 中, 随后在冰冷却下加入三氟乙酸 (10ml), 在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时。将溶剂减压蒸发, 将残余物在氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (1.1g, 100%), 为白色固体。

[0685]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-1.82 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.09 (3H, d,  $J = 5.15\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$ ), 3.78-3.81 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.20 (1H, dd,  $J = 14.32, 7.45\text{Hz}$ ), 4.25-4.29 (5H, m), 5.33 (1H, s), 9.25 (2H, s).

[0686] 步骤 7: 5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[0687]



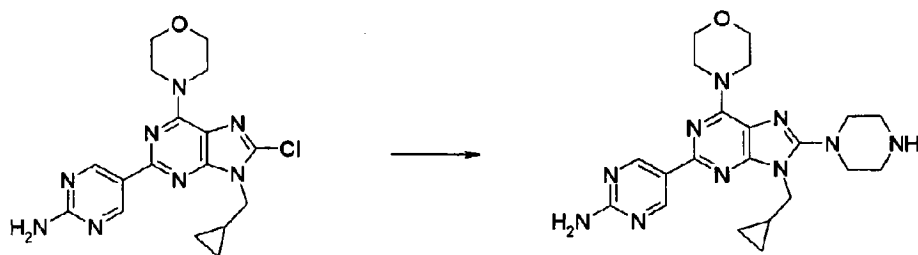
[0688] 在  $150^\circ\text{C}$  下将 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.23mmol)、顺式-2,6-二甲基哌嗪 (80mg, 0.70mmol) 和二甲基亚砜 (1ml) 的混合物搅拌 2 小时。该混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (64mg, 54%), 为浅褐色固体。

[0689]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J = 5.73\text{Hz}$ ), 1.62-1.68 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 3.02-3.09 (6H, m), 3.37-3.41 (4H, m), 3.60 (1H, dd,  $J = 9.16, 4.58\text{Hz}$ ), 3.69 (1H, dd,  $J = 8.59, 6.30\text{Hz}$ ), 3.76 (1H, dd,  $J = 15.18, 8.31\text{Hz}$ ), 3.85-3.87 (4H, m), 3.94 (1H, dd,  $J = 14.03, 8.31\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, dd,  $J = 13.75, 8.02\text{Hz}$ ), 4.09 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.27 (4H, brs), 5.77-5.80 (1H, m), 8.42 (1H, s), 9.24 (2H, s).

[0690] 实施例 19

[0691] 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0692]



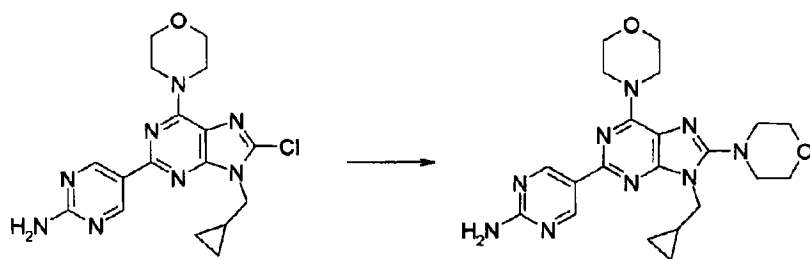
[0693] 在 140℃ 下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (78.3mg, 0.20mmol) 和哌嗪 (67.6mg, 0.78mmol) 在二甲基亚砜中的溶液 (0.8ml) 加热并搅拌 2.5 小时。让该混合物静置冷却, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1), 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 5 : 1), 得到标题化合物 (76.5mg, 89%), 为浅黄色固体。

[0694]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.49-0.56 (4H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 3.02-3.10 (4H, m), 3.21-3.28 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 3.96 (2H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 4.21-4.37 (4H, brm), 5.28 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[0695] 实施例 20

[0696] 5-[9-(环丙基甲基)-6,8-二吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0697]



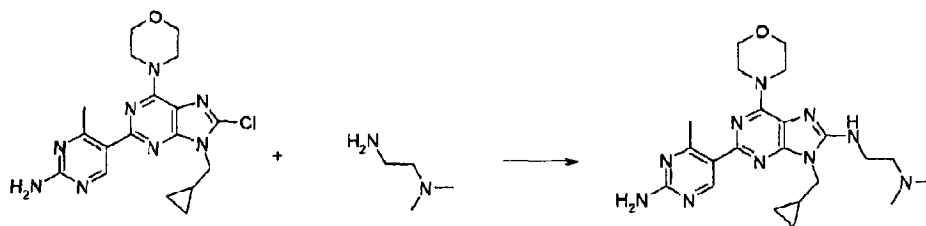
[0698] 在 140℃ 下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (75.3mg, 0.19mmol) 和吗啉 (65.8  $\mu\text{l}$ , 0.75mmol) 在二甲基亚砜中的溶液 (1.0ml) 加热并搅拌 4 小时。在室温下加入吗啉 (32.9  $\mu\text{l}$ , 0.38mmol) 并在 140℃ 下将得到的混合物继续搅拌 2 小时。让得到的混合物静置至冷却, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1), 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 15 : 1), 得到标题化合物 (85.9mg, 100%), 为白色固体。

[0699]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.51-0.58 (4H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 3.25-3.33 (4H, m), 3.83-3.91 (8H, m), 3.97 (2H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 4.20-4.38 (4H, m), 5.35 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0700] 实施例 21

[0701]  $N'$ -[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]- $N,N$ -二甲基乙-1,2-二胺

[0702]



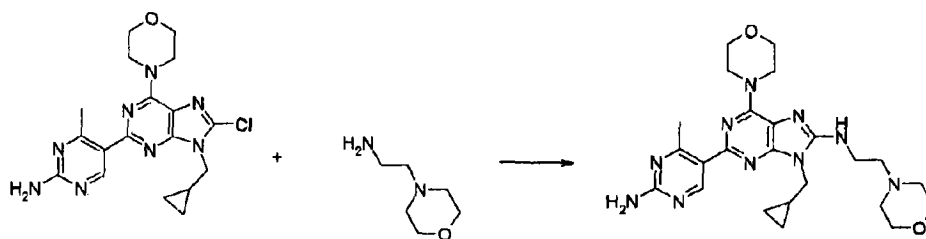
[0703] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入 N,N-二甲基乙二胺 (110mg, 1.3mmol) 和二甲基亚砜 (700  $\mu$ l) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 将有机层浓缩, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (64mg, 52%), 为浅黄色固体。

[0704]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.42-0.45 (4H, m), 1.22-1.27 (1H, m), 2.25 (6H, s), 2.55 (2H, t,  $J = 6.59\text{Hz}$ ), 2.62 (3H, s), 3.46 (2H, q,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 3.70-3.72 (4H, m), 3.89 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.08-4.10 (4H, m), 6.69 (2H, s), 6.78 (1H, t,  $J = 5.44\text{Hz}$ ), 8.17 (2H, s), 8.75 (1H, s).

[0705] 实施例 22

[0706] 2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-N-(2-吗啉-4-基乙基)-9H-嘌呤-8-胺

[0707]



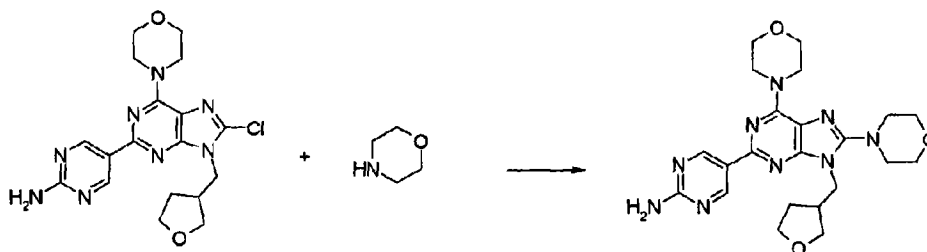
[0708] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 中加入 2-吗啉-4-基-乙基胺 (162mg, 1.25mmol) 和二甲基亚砜 (700  $\mu$ l) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 将有机层浓缩, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (101mg, 75%), 为浅黄色固体。

[0709]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.41-0.47 (4H, m), 1.23-1.28 (1H, m), 2.44 (4H, brs), 2.55 (2H, t,  $J = 6.59\text{Hz}$ ), 2.62 (3H, s), 3.47 (2H, q,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 3.56 (4H, t,  $J = 4.58\text{Hz}$ ), 3.71 (4H, t,  $J = 4.58\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.09 (4H, t,  $J = 4.30\text{Hz}$ ), 6.69 (2H, s), 6.74 (1H, t,  $J = 5.73\text{Hz}$ ), 8.14 (2H, s), 8.75 (1H, s).

[0710] 实施例 23

[0711] 5-[6,8-二吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0712]



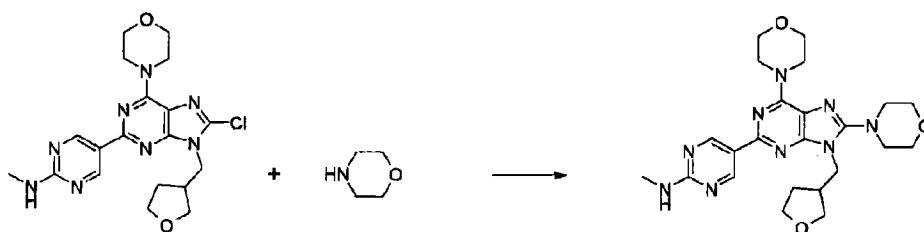
[0713] 往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100mg, 0.24mmol) 和吗啉 (63  $\mu$ l, 0.72mmol) 的混合物中加入二甲基亚砜 (1ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物冷却, 随后将其在氯仿和水间分配, 有机层再次用水洗涤, 随后经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 10 : 0 至 25 : 1 至 20 : 1), 得到标题化合物 (75mg, 67%), 为浅黄色固体。

[0714]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.64-1.70 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.23-3.25 (4H, m), 3.64 (1H, dd,  $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$ ), 3.71-3.80 (2H, m), 3.86-3.88 (8H, m), 3.93-3.98 (1H, m), 4.07 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.13 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.29 (4H, brs), 5.18 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

[0715] 实施例 24

[0716] 5-[6,8-二吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[0717]



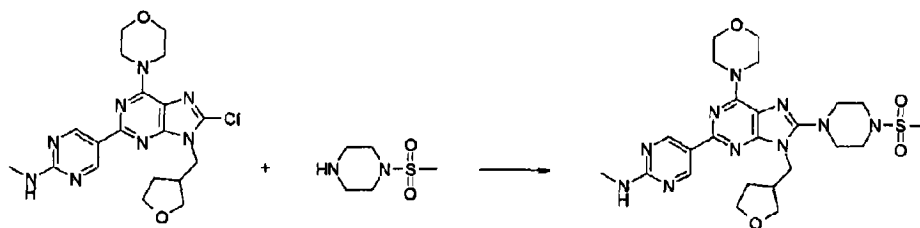
[0718] 在 150℃ 下将 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.23mmol)、吗啉 (61  $\mu$ l, 0.70mmol) 和二甲基亚砜 (1ml) 的混合物搅拌 3 小时。该混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (56mg, 50%), 为浅褐色固体。

[0719]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.64-1.70 (1H, m), 1.91-1.98 (1H, m), 3.09-3.10 (4H, m), 3.23-3.24 (4H, m), 3.63 (1H, dd,  $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$ ), 3.71-3.79 (2H, m), 3.84-3.88 (8H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.06 (1H, dd,  $J = 13.75, 8.02\text{Hz}$ ), 4.12 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.28 (4H, brs), 5.26-5.29 (1H, m), 9.25 (2H, s).

[0720] 实施例 25

[0721] N-甲基-5-[8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0722]



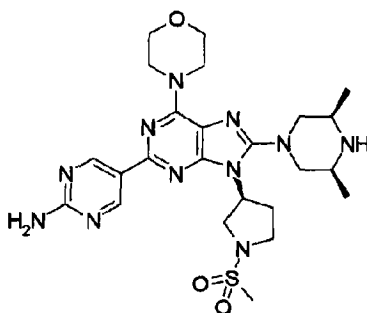
[0723] 在 150 °C 下, 将 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(四氢呋喃-3-基甲基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.23mmol)、N-甲磺酰基哌嗪 (114mg, 0.70mmol) 和二甲基亚砜 (1ml) 的混合物搅拌 4 小时。该混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (32mg, 25%), 为浅褐色固体。

[0724]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.69 (1H, m), 1.95-1.98 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.08-3.11 (4H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.43-3.44 (4H, m), 3.62 (1H, dd,  $J = 8.88, 4.87\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, dd,  $J = 9.16, 6.30\text{Hz}$ ), 3.73-3.78 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.03 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.11 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.27 (4H, brs), 5.29-5.31 (1H, m), 9.25 (2H, s).

[0725] 实施例 26

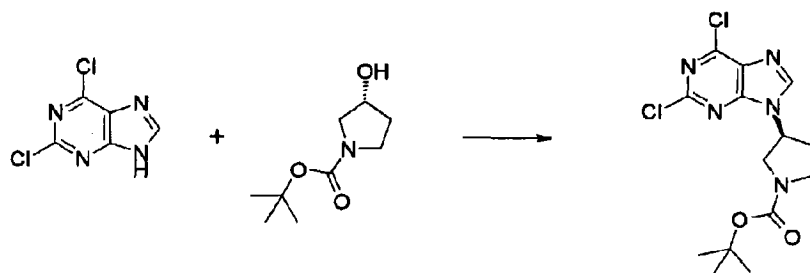
[0726] 5-{8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-9-[(3S)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0727]



[0728] 步骤 1: (3S)-3-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

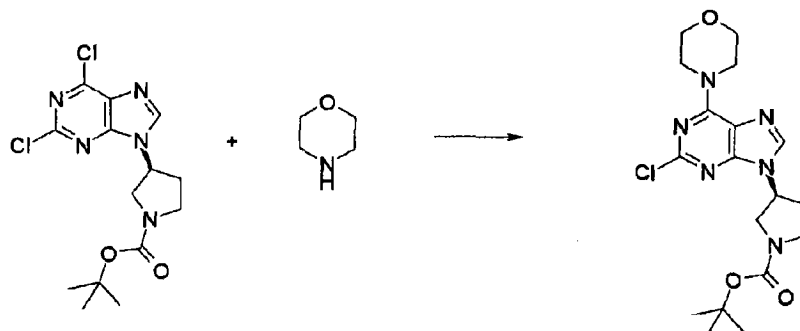
[0729]



[0730] 往 2,6-二氯嘌呤 (6g, 31.8mmol)、(3R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (5.94g, 31.8mmol) 和三苯基膦 (9.2g, 34.9mmol) 中加入四氢呋喃 (200ml) 并使得到的混合物均匀。在冰冷却下加入偶氮二甲酸二异丙酯 (6.9ml, 35mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟, 随后加热至回流并保持 1 小时。将反应混合物冷却, 随后将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 7:3 至 6:4 至 5:5 至 4:6), 得到标题化合物 (10.5g, 92%), 为白色固体。

[0731] 步骤 2: (3S)-3-(2-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0732]

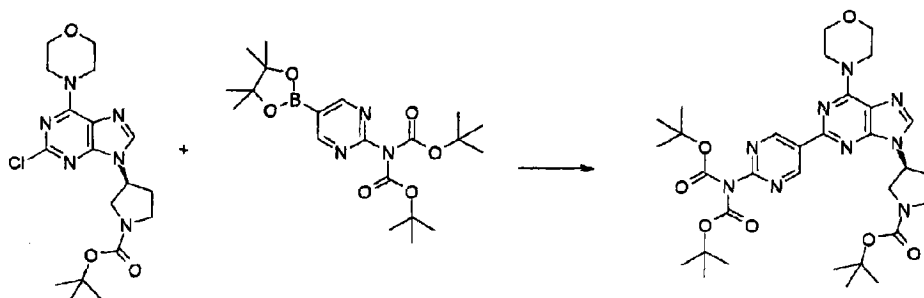


[0733] 往 (3S)-3-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.55g, 4.3mmol) 中加入吗啉 (0.8ml) 和乙醇 (10ml) 并在 80℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物冷却, 随后将溶剂减压蒸发。残余物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (1.76g, 100%), 为白色固体。

[0734]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.26-2.31 (1H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.52-3.64 (3H, m), 3.82-3.83 (4H, m), 3.89 (1H, dd,  $J = 12.03, 6.30\text{Hz}$ ), 4.28 (4H, brs), 5.19 (1H, s), 7.69 (1H, s).

[0735] 步骤 3: (3S)-3-(2-{2-[二(叔丁氧基羰基)氨基]嘧啶-5-基}-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0736]

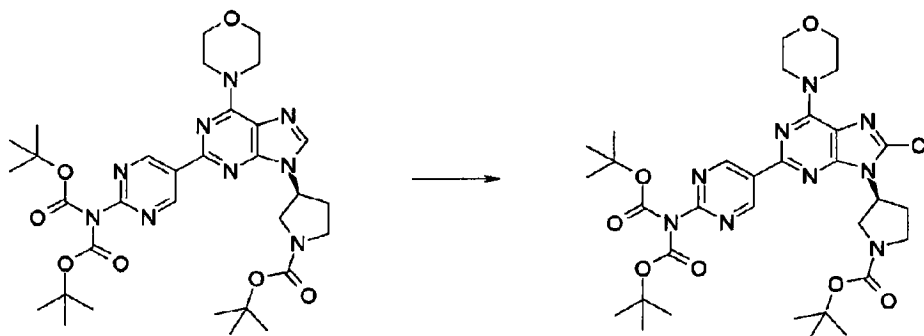


[0737] 往 (3S)-3-(2-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (806mg, 1.97mmol)、[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基]亚氨二碳酸二叔丁酯 (947mg, 2.25mmol) 和碳酸钠 (630mg, 6mmol) 中加入 1,4-二噁烷 (15ml) 和水 (8ml) 且用氮气代替反应容器中的气氛。加入四(三苯基膦)合钯 (114mg, 0.10mmol), 反应容器中的空气再用氮气替代, 随后将得到的混合物加热至回流并保持 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。将残余物溶解在四氢呋喃 (5ml) 中, 随后加入 4-二甲基氨基吡啶 (24mg) 和二碳酸二叔丁酯 (495mg, 2.27mmol) 并在 50℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 4:6 至 2:8), 得到标题化合物 (1.28g, 97%), 为无色油状物。

[0738]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.46-1.49 (29H, m), 2.44-2.54 (2H, m), 3.61-3.77 (3H, m), 3.85-3.90 (5H, m), 3.96-3.98 (1H, brm), 4.39 (4H, brs), 5.27 (1H, brs), 7.78 (1H, s), 9.66 (2H, s).

[0739] 步骤 4: (3S)-3-(2-{2-[二(叔丁氧基羰基)氨基]嘧啶-5-基}-8-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-氨基甲酸叔丁酯

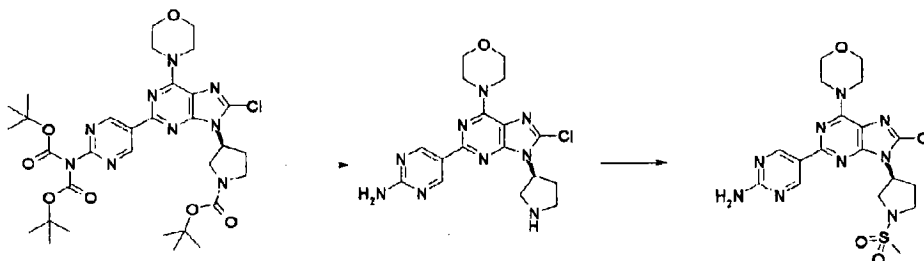
[0740]



[0741] 将 (3S)-3-(2-{2-[二(叔丁氧基羰基)氨基]嘧啶-5-基}-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.28g, 1.92mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (0.38g, 2.88mmol) 并将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用水洗涤两次, 随后经硫酸镁干燥, 将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (1.32g, 98%)。

[0742] 步骤 5: 5-{8-氯-9-[(3S)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0743]

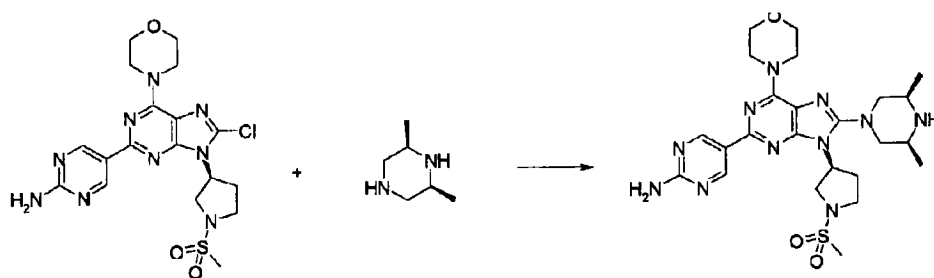


[0744] 将 (3S)-3-(2-{2-[二(叔丁氧基羰基)氨基]嘧啶-5-基}-8-氯-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-9-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.32g, 1.88mmol) 溶解在二氯甲烷 (5ml) 中, 随后加入三氟乙酸 (5ml) 并将得到的混合物搅拌 0.5 小时。溶剂通过与甲苯共沸除去并减压蒸发。将残余物溶解在二氯甲烷中, 随后在冰冷却下加入三乙胺 (1ml) 和甲磺酰氯 (170  $\mu$ l, 2.26mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 4 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 通过过滤收集不溶于任何一层的固体, 用乙酸乙酯和水洗涤, 随后干燥。将该固体悬浮在二氯甲烷中, 随后通过过滤收集不溶性物质并干燥, 得到标题化合物 (0.38g, 42%), 为浅灰色固体。

[0745]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.80-2.84 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.47-3.52 (1H, m), 3.75-3.77 (5H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 3.94 (1H, dd,  $J = 10.31, 7.45\text{Hz}$ ), 4.24 (4H, brs), 5.35-5.41 (1H, m), 9.52 (2H, s).

[0746] 步骤 6: 5-{8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-9-[(3S)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0747]



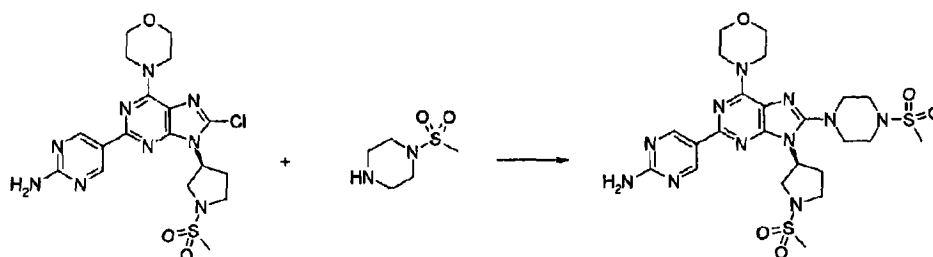
[0748] 往 5-{8-氯-9-[(3S)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (100mg, 0.21mmol) 和顺式-2,6-二甲基哌嗪 (119mg, 1.04mmol) 中加入二甲基亚砜 (1ml) 并在 140℃ 下将得到的混合物搅拌 1 小时。反应混合物在氯仿和水间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 9 : 1), 得到标题化合物 (95mg, 82%), 为浅褐色固体。

[0749]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.95-0.97 (1H, m), 1.01 (6H, d,  $J = 6.34\text{Hz}$ ), 2.33-2.35 (1H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 2.99-3.03 (5H, brm), 3.03 (3H, s), 3.17-3.20 (2H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 3.89-3.91 (1H, m), 4.18 (4H, brs), 5.02-5.05 (1H, m), 7.00 (2H, s), 9.05 (2H, s).

[0750] 实施例 27

[0751] 5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-9-[(3S)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0752]



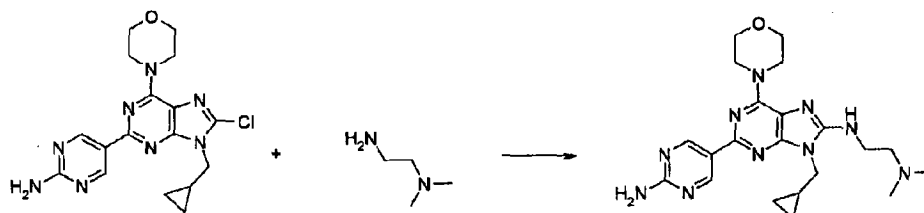
[0753] 往 5-{8-氯-9-[(3S)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (100mg, 0.21mmol) 和 N-甲磺酰基哌嗪 (171mg, 1.04mmol) 中加入二甲基亚砜 (1ml) 并在 140℃ 下将得到的混合物搅拌 1 小时。反应混合物在氯仿和水间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 得到标题化合物 (105mg, 83%), 为浅褐色固体。

[0754]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30-2.37 (1H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.24-3.28 (4H, m), 3.33-3.35 (4H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 3.72-3.83 (6H, m), 3.93 (1H, t,  $J = 9.02\text{Hz}$ ), 4.20 (4H, brs), 5.01-5.09 (1H, m), 7.02 (2H, s), 9.05 (2H, s).

[0755] 实施例 28

[0756] N'-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-N,N-二甲基乙-1,2-二胺

[0757]



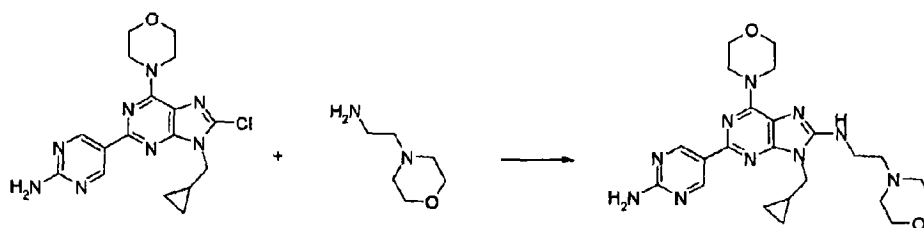
[0758] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入 N,N-二甲基乙二胺 (113mg, 1.3mmol) 和二甲基亚砜 (1ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 4 小时。反应混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (85mg, 68%), 为浅黄色固体。

[0759]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.44-0.47 (4H, m), 1.21-1.26 (1H, m), 2.30 (7H, s), 2.62 (2H, t,  $J = 6.59\text{Hz}$ ), 3.48 (2H, q,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 3.71-3.73 (4H, m), 3.91 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.12-4.14 (4H, m), 6.82 (1H, t,  $J = 5.73\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, s), 8.19 (1H, s), 9.03 (2H, s).

[0760] 实施例 29

[0761] 2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-N-(2-吗啉-4-基乙基)-9H-嘌呤-8-胺

[0762]



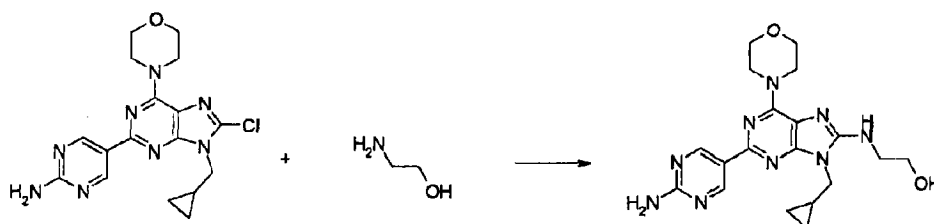
[0763] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入 2-吗啉-4-基-乙基胺 (168mg, 1.29mmol) 和二甲基亚砜 (1ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 4 小时。反应混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (85mg, 62%), 为浅黄色固体。

[0764]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.44-0.47 (4H, m), 1.21-1.27 (1H, m), 2.44 (4H, brs), 2.56 (2H, t,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 3.47 (3H, q,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 3.55-3.57 (4H, m), 3.71-3.73 (4H, m), 3.91 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.12-4.13 (4H, m), 6.73 (1H, t,  $J = 5.73\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, s), 8.14 (1H, s), 9.02 (2H, s).

[0765] 实施例 30

[0766] 2-[[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]氨基]乙醇

[0767]



[0768] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

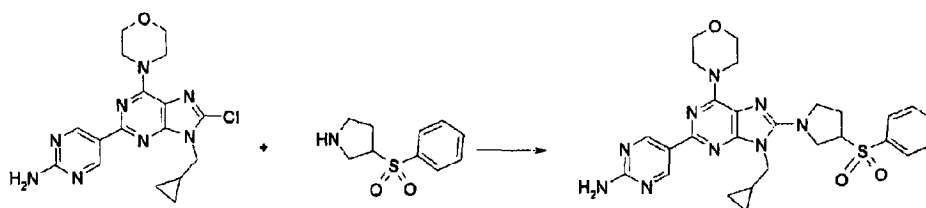
(100mg, 0.26mmol) 中加入 2-氨基乙醇 (79mg, 1.3mmol) 和二甲基亚砜 (1ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 4 小时。反应混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (70mg, 66%), 为白色固体。

[0769]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.43-0.48 (4H, m), 1.23-1.28 (1H, m), 3.42 (2H, q,  $J = 5.92\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J = 6.01\text{Hz}$ ), 3.71-3.73 (4H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.11-4.13 (4H, m), 4.75 (1H, brs), 6.82 (1H, t,  $J = 5.44\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, s), 9.03 (2H, d,  $J = 5.73\text{Hz}$ ).

#### [0770] 实施例 31

[0771] 5-{9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-8-[3-(苯基磺酰基)吡咯烷-1-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0772]



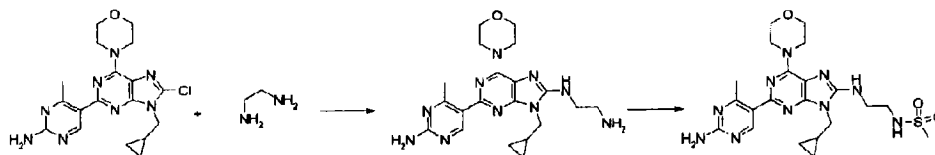
[0773] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (80mg, 0.21mmol) 中加入 3-(苯基磺酰基)吡咯烷 (110mg, 0.52mmol) 和二甲基亚砜 (0.8ml) 并在 150℃ 下将得到的混合物搅拌 4 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 2 : 1), 得到标题化合物 (20mg, 17%), 为白色固体。

[0774]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.50 (4H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.18-1.23 (1H, m), 2.31-2.36 (1H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 3.83-3.88 (4H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.24 (4H, brs), 5.15 (2H, s), 7.61 (2H, t,  $J = 7.73\text{Hz}$ ), 7.69-7.72 (1H, m), 7.96-7.98 (2H, m), 9.21 (2H, s).

#### [0775] 实施例 32

[0776] N-(2-{[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]氨基}乙基)甲磺酰胺

[0777]



[0778] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和乙二胺 (150mg, 2.49mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 3.5 小时。将反应混合物在氯仿和饱和盐水间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 随后往残余物中加入三乙胺 (100  $\mu$ l, 0.75mmol) 和甲磺酰氯 (25  $\mu$ l, 0.32mmol), 将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得

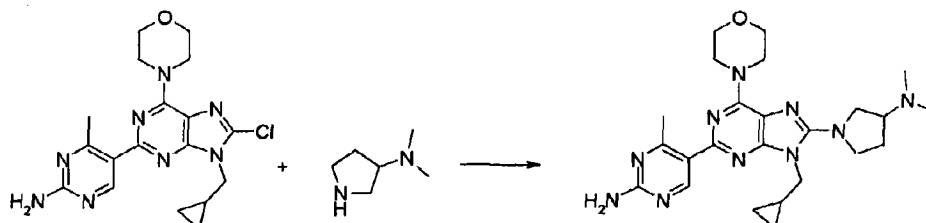
到标题化合物 (57mg, 46%), 为浅黄色固体。

[0779]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.45-0.48 (2H, m), 0.59-0.63 (2H, m), 1.17-1.22 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.47-3.49 (2H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 3.85 (4H, t,  $J = 4.87\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.17 (4H, t,  $J = 4.58\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, t,  $J = 5.44\text{Hz}$ ), 5.43 (2H, s), 8.88 (1H, s).

[0780] 实施例 33

[0781] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-胺

[0782]



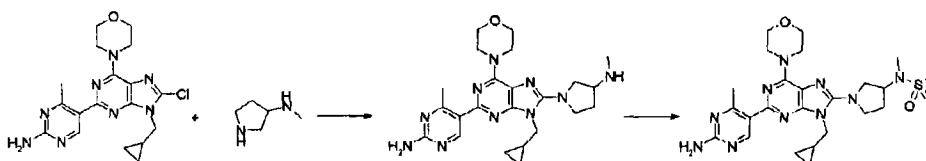
[0783] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和 3-(二甲基氨基)吡咯烷 (285mg, 2.49mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在  $120^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 3.5 小时。将反应混合物在氯仿和饱和盐水间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 随后往残余物中加入二氯甲烷-乙醚, 通过过滤收集沉淀, 用乙醚洗涤, 随后减压干燥, 得到标题化合物 (55mg, 46%), 为浅橙色固体。

[0784]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.40-0.53 (4H, m), 1.24-1.29 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.73 (3H, s), 2.86-2.92 (1H, m), 3.54 (1H, t,  $J = 8.59\text{Hz}$ ), 3.70-3.73 (2H, m), 3.76-3.79 (1H, m), 3.83-3.85 (4H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 14.61, 6.59\text{Hz}$ ), 4.10 (1H, dd,  $J = 14.89, 7.45\text{Hz}$ ), 4.22-4.24 (4H, m), 5.01 (2H, s), 8.90 (1H, s).

[0785] 实施例 34

[0786] N-{1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]吡咯烷-3-基}-N-甲基甲磺酰胺

[0787]



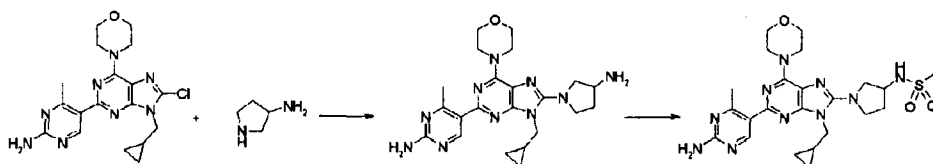
[0788] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和 3-甲基氨基吡咯烷 (130mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在  $120^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将反应混合物在氯仿和饱和盐水间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 往残余物中加入三乙胺 (100  $\mu\text{l}$ , 0.75mmol) 和甲磺酰氯 (60  $\mu\text{l}$ , 0.75mmol) 并将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (含少量的四氢呋喃) 和水间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 9:1), 得到浅黄色固体 (75mg, 50%)。

[0789]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.38-0.48 (4H, m), 1.25-1.31 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 3.71-3.78 (6H, m), 4.09 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.13 (4H, brs), 4.48-4.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 8.79 (1H, s).

[0790] 实施例 35

[0791] N-{1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]吡咯烷-3-基}甲磺酰胺

[0792]



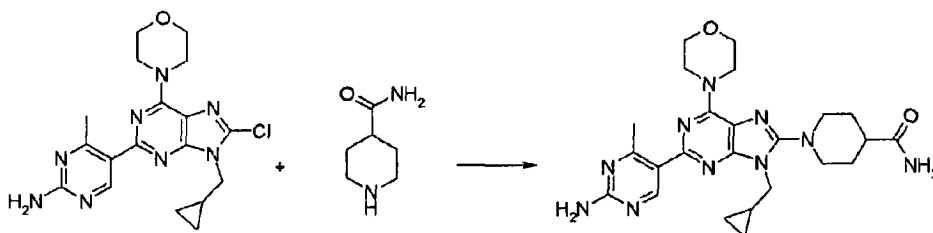
[0793] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和 3-氨基吡咯烷 (130mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在  $120^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物在氯仿和饱和盐水间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 随后往残余物中加入三乙胺 ( $100\mu\text{l}$ , 0.75mmol) 和甲磺酰氯 ( $60\mu\text{l}$ , 0.75mmol) 并将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (70mg, 53%), 为浅黄色固体。

[0794]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.42-0.47 (4H, m), 1.27-1.32 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.50 (1H, dd,  $J = 9.74, 5.15\text{Hz}$ ), 3.62-3.66 (1H, m), 3.70-3.75 (5H, m), 3.83 (1H, dd,  $J = 10.31, 6.30\text{Hz}$ ), 4.04-4.07 (7H, m), 6.72 (2H, s), 7.46 (1H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 8.78 (1H, s).

[0795] 实施例 36

[0796] 1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-4-甲酰胺

[0797]



[0798] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和 4-哌啶甲酰胺 (isonipecotamide) (191mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在  $120^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 2.5 小时。让反应混合物静置冷却, 随后加入水并通过过滤收集不溶性物质并干燥, 得到标题化合物 (85mg, 69%), 为浅黄色固体。

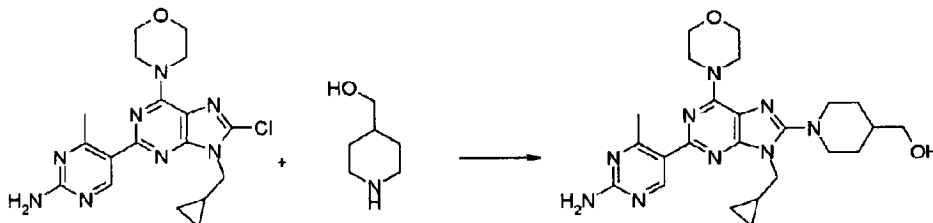
[0799]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.41-0.49 (4H, m), 1.33-1.36 (1H, m), 1.72-1.84 (4H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.72-3.74 (4H, m), 3.93 (2H, d,  $J$

= 6.87Hz), 4.15 (4H, brs), 6.75 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.32 (1H, s), 8.78 (1H, s).

[0800] 实施例 37

[0801] {1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-4-基} 甲醇

[0802]



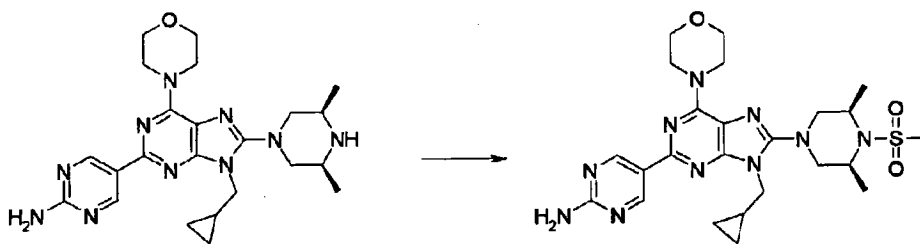
[0803] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和 4-哌啶甲醇 (172mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (69mg, 58%), 为浅黄色固体。

[0804]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.45-0.55 (4H, m), 1.35-1.41 (1H, m), 1.47 (3H, ddd,  $J = 24.49, 12.46, 3.58\text{Hz}$ ), 1.88 (2H, d,  $J = 12.60\text{Hz}$ ), 2.74 (3H, s), 2.99 (2H, td,  $J = 12.60, 2.29\text{Hz}$ ), 3.56-3.59 (2H, m), 3.60 (2H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 3.84-3.86 (4H, m), 3.93 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.26 (4H, brs), 5.17 (2H, brs), 8.90 (1H, s).

[0805] 实施例 38

[0806] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[顺式-3,5-二甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基} 嘧啶-2-胺

[0807]



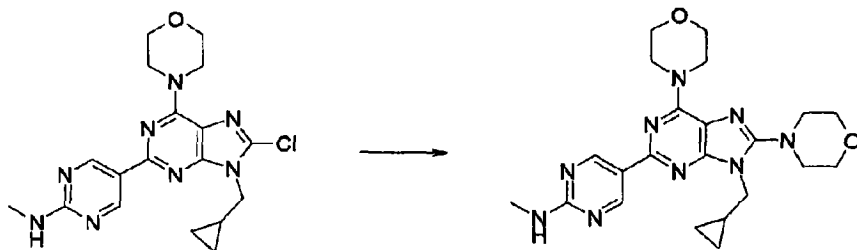
[0808] 在冰冷却下往 5-[9-(环丙基甲基)-8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基] 嘧啶-2-胺 (105.9mg, 0.23mmol) 在二氯甲烷 (2.0ml) 中的悬浮液中加入三乙胺 (127.1  $\mu\text{l}$ , 0.91mmol) 和甲磺酰氯 (35.3ml, 0.46mmol) 并在相同温度下将得到的混合物搅拌 2.5 小时, 在室温下搅拌 4 小时。在室温下加入三乙胺 (127.1  $\mu\text{l}$ , 0.91mmol) 和甲磺酰氯 (35.3ml, 0.46mmol) 并将得到的混合物搅拌 16 小时, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 并用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 将得到的残余物溶解在 1,2-二氯乙烷 (2.0ml) 中。在室温下加入三乙胺 (127.1  $\mu\text{l}$ , 0.91mmol) 和甲磺酰氯 (35.3ml, 0.46mmol) 并将得到的混合物搅拌 19 小时, 随后加入二氯甲烷并用 10% 柠檬酸水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物。

物 (16.3mg, 13%), 为浅黄色固体。

[0809]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.52-0.57 (4H, m), 1.33-1.42 (1H, m), 1.62 (6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, dd,  $J = 12.03, 4.58\text{Hz}$ ), 3.36 (2H, d,  $J = 12.03\text{Hz}$ ), 3.82-3.88 (4H, m), 4.03 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.18-4.33 (6H, m), 5.35 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[0810] 实施例 39

[0811] 5-[9-(环丙基甲基)-6,8-二吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺  
[0812]

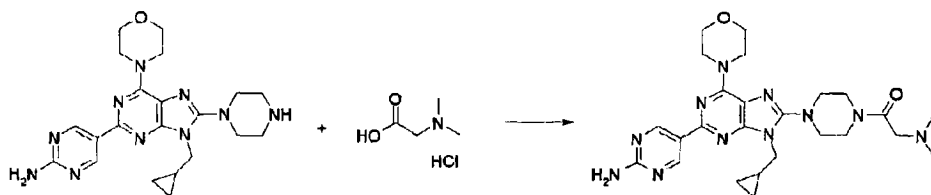


[0813] 在  $140^\circ\text{C}$  下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺 (103.3mg, 0.21mmol) 和吗啉 (74.3mg, 0.85mmol) 在二甲基亚砜中的溶液 (1.0ml) 加热并搅拌 3 小时。加入吗啉 (74.3mg, 0.85mmol), 将得到的混合物继续搅拌 3 小时, 让其静置冷却, 随后加入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1), 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (87.1mg, 91%), 为浅黄色固体。

[0814]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.52-0.56 (4H, m), 1.29-1.38 (1H, m), 3.08 (3H, d,  $J = 5.15\text{Hz}$ ), 3.26-3.32 (4H, m), 3.82-3.91 (8H, m), 3.96 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.21-4.34 (4H, brm), 5.31-5.37 (1H, m), 9.25 (2H, s).

[0815] 实施例 40

[0816] 5-[9-(环丙基甲基)-8-{4-[(二甲基氨基)乙酰基]哌嗪-1-基}-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺  
[0817]



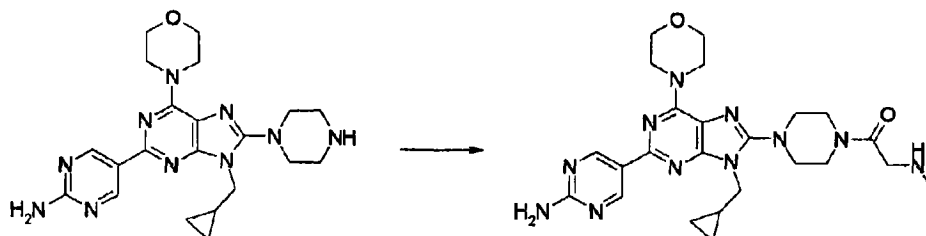
[0818] 在室温下往 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (99.7mg, 0.23mmol) 和 N,N-二甲基甘氨酸·盐酸盐 (38.3mg, 0.27mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中的悬浮液中加入 1-羟基苯并三唑·一水合物 (35.0mg, 0.23mmol)、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐 (65.7mg, 0.34mmol) 和三乙胺 (38.2  $\mu\text{l}$ , 0.27mmol)。将得到的混合物搅拌 20.5 小时并加热至  $50^\circ\text{C}$ , 随后加入三乙胺 (38.2  $\mu\text{l}$ , 0.27mmol) 并将得到的混合物搅拌 6 小时。在室温下将得到的混合物继续搅拌 17 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 5 : 1), 得到标题化合物 (84.6mg, 71%), 为浅黄色固体。

[0819]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.48-0.61 (4H, m), 1.29-1.40 (1H, m), 2.30 (6H, s), 3.17 (2H, s), 3.21-3.36 (4H, m), 3.76-3.89 (8H, m), 3.98 (2H, d,  $J = 7.07\text{Hz}$ ), 4.20-4.36 (4H, brm), 5.39 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0820] 实施例 41

[0821] 5-[9-(环丙基甲基)-8-{4-[(甲基氨基)乙酰基]哌嗪-1-基}-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0822]



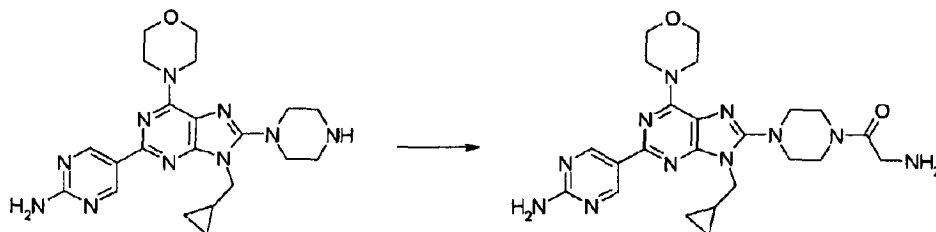
[0823] 在室温下, 往 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (100.0mg, 0.23mmol) 和 N-叔丁氧基羰基-N-甲基甘氨酸 (52.0mg, 0.27mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中的悬浮液中加入 1-羟基苯并三唑·一水合物 (35.1mg, 0.23mmol)、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐 (65.9mg, 0.34mmol) 和三乙胺 (86.2  $\mu\text{l}$ , 0.62mmol)。将得到的混合物搅拌 3 天, 将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 将得到的残余物溶解在二氯甲烷 (4.0ml) 中, 随后在冰冷却下加入三氟乙酸 (2.0ml)。在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时并浓缩, 往残余物中加入二氯甲烷, 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液中和。得到的混合物用二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 萃取, 经无水硫酸钠干燥, 随后过滤, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 5 : 1), 得到标题化合物 (67.1mg, 58%), 为浅黄色固体。

[0824]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$ )  $\delta$  : 0.49-0.62 (4H, m), 1.32-1.41 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.26-3.39 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.61-3.70 (2H, m), 3.79-3.91 (6H, m), 4.01 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.10-4.46 (4H, m), 9.19 (2H, s).

[0825] 实施例 42

[0826] 5-{8-[4-(氨基乙酰基)哌嗪-1-基]-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0827]



[0828] 在室温下往 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (96.2mg, 0.22mmol) 和 N-叔丁氧基羰基-甘氨酸 (46.3mg, 0.26mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中的悬浮液中加入 1-羟基苯并三唑·一水合物 (33.8mg, 0.22mmol)、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐 (63.4mg, 0.33mmol) 和三乙胺 (82.9  $\mu\text{l}$ ,

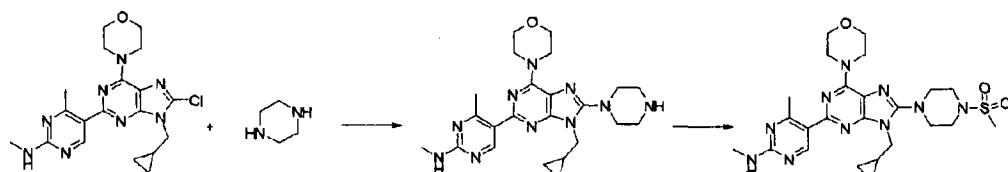
0.60mmol)。将得到的混合物搅拌 3 天,随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇(10 : 1)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,将得到的残余物溶解在二氯甲烷(4.0ml)中,随后在冰冷冷却下加入三氟乙酸(2.0ml)。在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时并浓缩,往残余物中加入二氯甲烷,得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液中和。得到的混合物用二氯甲烷-甲醇(10 : 1)萃取,经无水硫酸钠干燥,随后过滤,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇 = 5 : 1),得到标题化合物(19.1mg,18%),为浅黄色固体。

[0829]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$ )  $\delta$  : 0.50-0.62 (4H, m), 1.33-1.44 (1H, m), 3.28-3.38 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 3.81-3.90 (6H, m), 4.02 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.25-4.33 (4H, m), 9.18 (2H, s).

#### [0830] 实施例 43

[0831] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-N,4-二甲基嘧啶-2-胺

[0832]



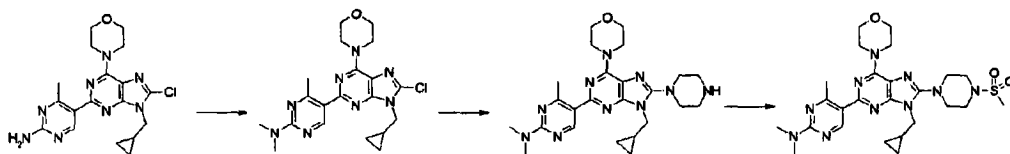
[0833] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-N,4-二甲基嘧啶-2-胺(190mg,0.46mmol) 和哌嗪(395mg,4.6mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮(2ml) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,将有机层分开,水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层级分合并,经硫酸镁干燥并将溶剂减压浓缩。在冰冷冷却下往残余物中加入三乙胺(130  $\mu$  l) 和甲磺酰氯(50  $\mu$  l) 并将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,将有机层分开,随后经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。残余物经制备 HPLC 纯化(柱,NOMURA Develosil Combi-RP-5;流动相,乙腈/水/甲酸),得到标题化合物(140mg,56%),为白色固体。

[0834]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.47-0.55 (4H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.06 (3H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 3.39-3.45 (8H, m), 3.83-3.85 (4H, m), 3.95 (2H, d,  $J = 6.83\text{Hz}$ ), 4.24-4.27 (4H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 9.00 (1H, s).

#### [0835] 实施例 44

[0836] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}-N,N,4-三甲基嘧啶-2-胺

[0837]



[0838] 将 5-(8-氯-9-环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基-嘧啶-2-胺(100mg,0.25mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(2ml) 中,随后加入 NaH(60%油分散液,20mg,0.5mmol) 并将得到的混合物搅拌 5 分钟。加入甲基碘(32  $\mu$  l),将得到的混合

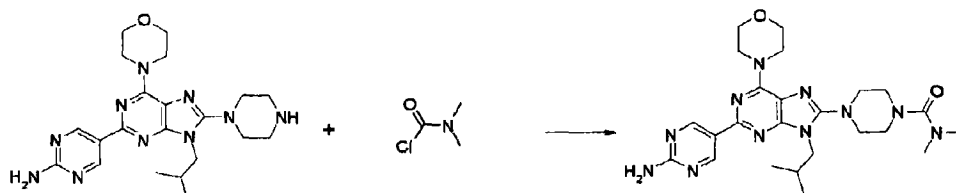
物搅拌 5 小时,随后将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。将残余物溶解在 N- 甲基吡咯烷酮 (1ml) 中,随后加入哌嗪 (215mg) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在二氯甲烷和水间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。往残余物中加入三乙胺 (70  $\mu$  l) 和甲磺酰氯 (40  $\mu$  l),将得到的混合物搅拌 2 小时,将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (60mg, 58%), 为浅褐色固体。

[0839]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.47-0.55 (4H, m), 1.32-1.38 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.25 (6H, s), 3.39-3.45 (8H, m), 3.83-3.85 (4H, m), 3.95 (2H, d,  $J = 6.83\text{Hz}$ ), 4.25 (4H, brs), 9.00 (1H, s).

#### [0840] 实施例 45

[0841] 4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0842]



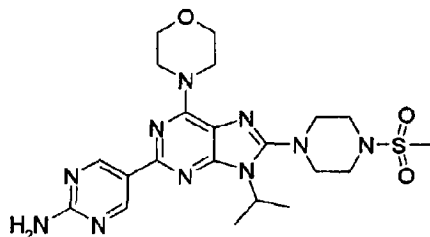
[0843] 往 5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-基胺 (100mg) 在 N- 甲基吡咯烷酮中的溶液 (1ml) 中加入三乙胺 (64  $\mu$  l) 和 2-乙酰胺-4-二甲基氨基甲酰氯 (35  $\mu$  l) 并将得到的混合物搅拌 24 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,通过过滤收集不溶性固体,随后滤液的有机层经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发,将残余物与通过过滤分别收集的固体合并,随后加入二甲基亚砜 (3ml) 和水 (3ml),将得到的混合物搅拌,并通过过滤收集不溶性物质,用水洗涤,随后干燥,得到标题化合物 (50mg, 43%), 为浅黄色固体。

[0844]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.82 (6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.36-2.44 (1H, m), 2.78 (6H, s), 3.18-3.20 (4H, m), 3.25-3.26 (4H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.95 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.18 (4H, brs), 6.99 (2H, s), 9.06 (2H, s).

#### [0845] 实施例 46

[0846] 5-{9-异丙基-8-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0847]



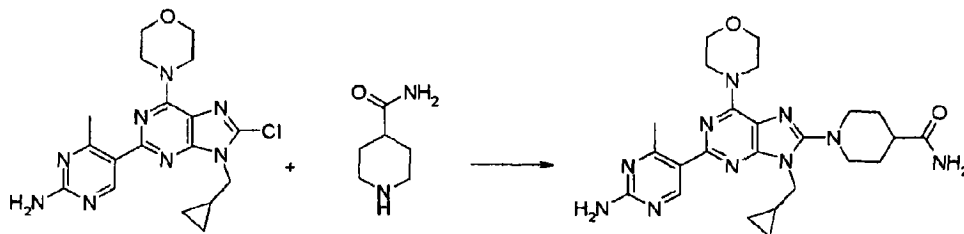
[0848] 采用与实施例 1 的步骤 1 中相同的方法,合成通过使用异丙基溴得到的中间体,随后通过实施例 1 的步骤 2 以及之后步骤由该中间体得到标题化合物。

[0849]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.71-1.72 (6H, m), 2.89 (3H, s), 3.32-3.35 (4H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.44-3.47 (4H, m), 3.84-3.87 (4H, m), 4.27-4.29 (4H, m), 9.21 (2H, s).

[0850] 实施例 47

[0851] 1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-4-甲酰胺·甲磺酸盐

[0852]



[0853] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和 4-吡啶甲酰胺 (191mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 2.5 小时。让反应混合物静置冷却, 随后加入水并过滤收集不溶性物质并干燥, 得到 1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-4-甲酰胺 (85mg, 69%), 为浅黄色固体。

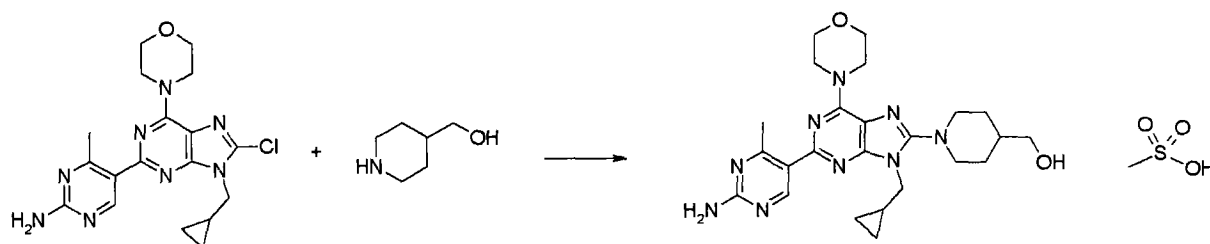
[0854] 往该化合物 (39.5mg) 中加入氯仿 (3ml) 和甲磺酸 (501) 在甲醇 (10ml) 中的溶液 (1ml)。将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (47mg), 为黄色固体。

[0855]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.40-0.50 (4H, m), 1.34-1.37 (1H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.89-2.93 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.74-3.75 (4H, m), 3.95 (2H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 4.16 (4H, s), 6.82 (1H, s), 7.32 (1H, s), 8.96 (1H, s).

[0856] 实施例 48

[0857] {1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-4-基} 甲醇·甲磺酸盐

[0858]



[0859] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (100mg, 0.25mmol) 和 4-哌啶甲醇 (172mg, 1.5mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到 {1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌啶-4-基} 甲醇 (69mg, 58%), 为浅黄色固体。

[0860] 往该化合物 (35.2mg) 中加入氯仿 (3ml) 和甲磺酸 (501) 在甲醇 (10ml) 中的溶液

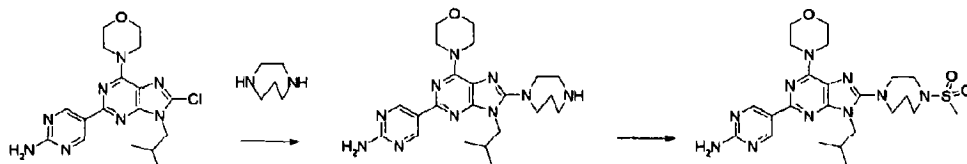
(1ml)。将溶剂减压蒸发,得到标题化合物 (40mg),为黄色固体。

[0861]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.41-0.44 (2H, m), 0.53-0.57 (2H, m), 1.31-1.38 (1H, m), 1.48 (2H, ddd,  $J = 24.77, 12.46, 3.87\text{Hz}$ ), 1.75-1.79 (2H, m), 1.90 (3H, d,  $J = 13.17\text{Hz}$ ), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.06 (2H, t,  $J = 11.74\text{Hz}$ ), 3.61-3.63 (4H, m), 3.85-3.86 (4H, m), 3.94 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.22 (4H, s), 9.14 (1H, br s).

[0862] 实施例 49

[0863] 5-{9-异丁基-8-[4-(甲基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0864]



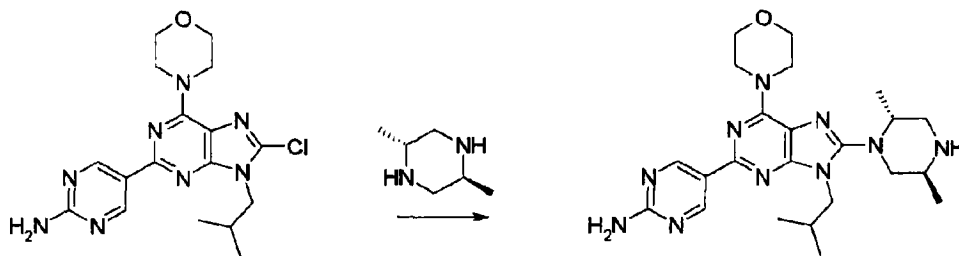
[0865] 往 5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入高哌嗪 (130mg, 1.3mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在  $120^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物冷却并在二氯甲烷和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压浓缩。往得到的混合物中加入三乙胺 (110  $\mu\text{l}$ ) 和甲磺酰氯 (45  $\mu\text{l}$ , 0.58mmol) 并将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发,残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (153mg, 75%), 为白色固体。

[0866]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.01-2.07 (2H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.48 (2H, t,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 3.60-3.66 (6H, m), 3.84-3.86 (5H, m), 3.96 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.25 (4H, br s), 5.23 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0867] 实施例 50

[0868] 5-[8-(反式-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0869]



[0870] 往 5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (100mg, 0.26mmol) 中加入反式-2,5-二甲基哌嗪 (150mg, 1.3mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (1ml) 并在  $150^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 48 小时。将反应混合物冷却并在二氯甲烷和水之间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物 (120mg), 为浅黄色固体。

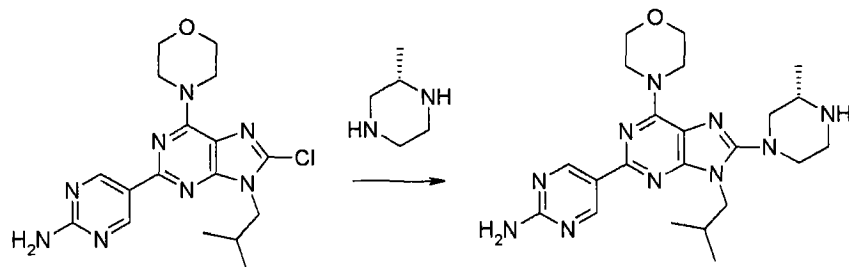
[0871]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.83-0.86 (6H, m), 0.88 (3H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 0.99 (3H, s), 1.00 (3H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.42-2.46 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m),

2.99-3.06 (2H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 3.83 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, dd,  $J = 13.75, 7.45\text{Hz}$ ), 4.20 (4H, br s), 7.01 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.07 (2H, s).

[0872] 实施例 51

[0873] 5-{9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0874]



[0875] 往 5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (200mg, 0.51mmol) 和 (2S)-2-甲基哌嗪 (412mg, 4.1mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (2ml) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 4 小时。反应混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐 (192mg), 为白色固体。

[0876]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.80-0.82 (6H, m), 1.06 (3H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.36-2.40 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.18 (4H, br s), 6.98 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.06 (2H, s).

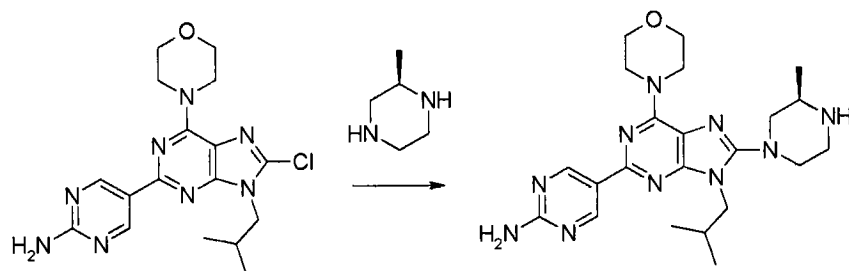
[0877] 将该混合物溶解在氯仿-甲醇 (9 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经硫酸镁干燥, 将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (150mg, 64%), 为白色固体。

[0878]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87-0.88 (6H, m), 1.13 (3H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.44-2.50 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.96-3.10 (4H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.89-3.95 (2H, m), 4.28 (4H, br s), 5.18 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[0879] 实施例 52

[0880] 5-{9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0881]



[0882] 往 5-(8-氯-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (200mg, 0.51mmol) 和 (2R)-2-甲基哌嗪 (412mg, 4.1mmol) 中加入 N-甲基吡咯烷酮 (2ml) 并在 120℃ 下将得到的混合物搅拌 4 小时。反应混合物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈 / 水 / 甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐 (204mg), 为白色固体。

[0883]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.80-0.82 (6H, m), 1.06 (3H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.36-2.40 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.87-3.03 (3H, m), 3.33-3.36 (2H, m), 3.73-3.75 (4H, m),

3.88-3.98 (2H, m), 4.18 (4H, br s), 6.98 (2H, s), 8.21 (1H, s), 9.06 (2H, s).

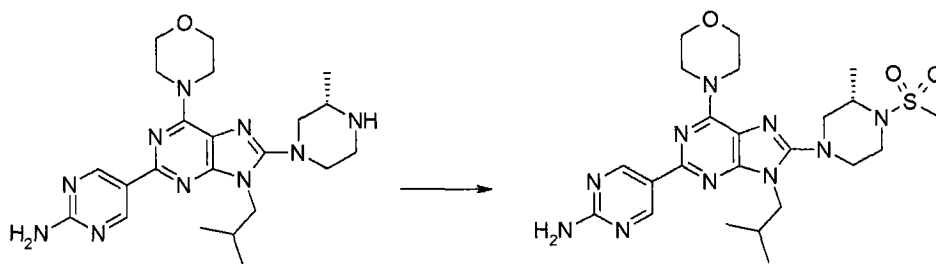
[0884] 将该化合物溶解在氯仿-甲醇 (9 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (180mg, 77%), 为白色固体。

[0885]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.87-0.88 (6H, m), 1.13 (3H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.44-2.50 (1H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 2.96-3.10 (4H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.85-3.87 (4H, m), 3.89-3.95 (2H, m), 4.28 (4H, br s), 5.18 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[0886] 实施例 53

[0887] 5-{9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0888]



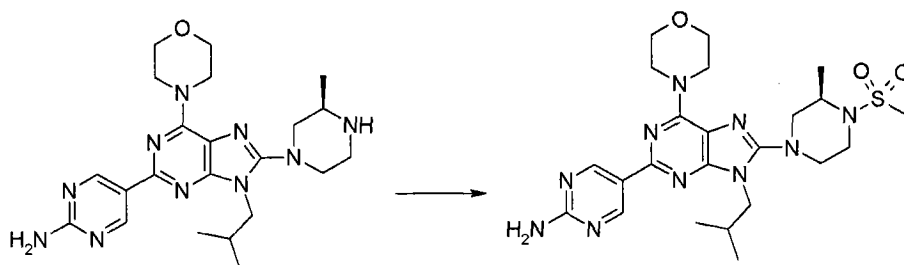
[0889] 将 5-{9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (140mg, 0.32mmol) 溶解在四氢呋喃 (5ml) 中, 随后在冰冷冷却下加入三乙胺 (68  $\mu$ l) 和甲磺酰氯 (28  $\mu$ l), 在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 5 至 0 : 10), 得到白色固体 (115g, 67%)。

[0890]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.87-0.90 (6H, m), 1.27-1.30 (2H, m), 1.50 (3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.41-2.50 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (1H, td,  $J = 12.03, 3.44\text{Hz}$ ), 3.21-3.28 (2H, m), 3.40 (1H, d,  $J = 12.60\text{Hz}$ ), 3.47 (1H, td,  $J = 12.60, 2.86\text{Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J = 13.17\text{Hz}$ ), 3.84-3.86 (4H, m), 3.91 (2H, d,  $J = 8.02\text{Hz}$ ), 4.27 (4H, br s), 5.22 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0891] 实施例 54

[0892] 5-{9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0893]



[0894] 将 5-{9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (140mg, 0.32mmol) 溶解在四氢呋喃 (5ml) 中, 随后在冰冷冷却下加入三乙胺 (68  $\mu$ l) 和甲磺酰氯 (28  $\mu$ l), 在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化

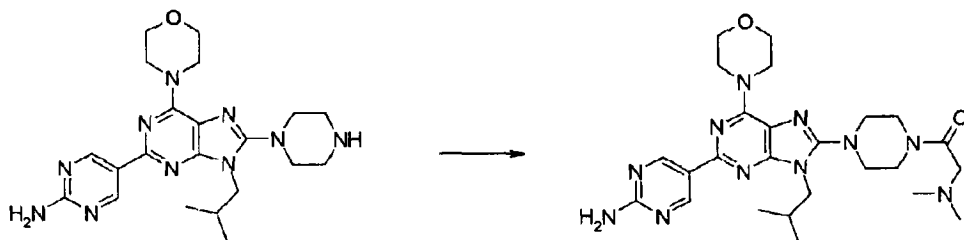
(己烷:乙酸乙酯=5:5至0:10),得到白色固体(135mg,62%)。

[0895]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.87-0.90(6H, m), 1.27-1.30(1H, m), 1.50(3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.41-2.50(1H, m), 2.94(3H, s), 3.13(1H, td,  $J = 12.03, 3.44\text{Hz}$ ), 3.21-3.28(2H, m), 3.40(1H, d,  $J = 12.60\text{Hz}$ ), 3.47(1H, td,  $J = 12.60, 2.86\text{Hz}$ ), 3.73(1H, d,  $J = 13.17\text{Hz}$ ), 3.84-3.86(4H, m), 3.91(2H, d,  $J = 8.02\text{Hz}$ ), 4.27(4H, br s), 5.22(2H, s), 9.23(2H, s).

[0896] 实施例 55

[0897] 5-(8-{4-[(二甲基氨基)乙酰基]哌嗪-1-基}-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺

[0898]



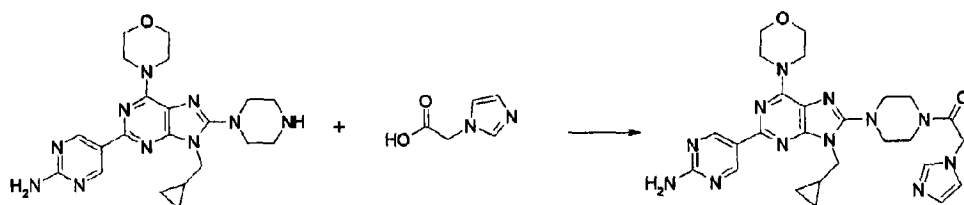
[0899] 在室温下往 5-[9-(异丁基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(140.0mg, 0.32mmol)和 N,N-二甲基甘氨酸·盐酸盐(53.5mg, 0.38mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(2.0ml)中的悬浮液中加入 1-羟基苯并三唑·一水合物(48.9mg, 0.32mmol)、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐(91.8mg, 0.48mmol)和三乙胺(164.6  $\mu\text{l}$ , 1.18mmol)。将得到的混合物搅拌 21 小时,随后将反应混合物倾入二氟甲烷-甲醇(10:1)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=5:1),得到标题化合物(103.9mg, 62%),为浅黄色固体。

[0900]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.89(6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.31(6H, s), 2.43-2.53(1H, m), 3.17(2H, s), 3.19-3.30(4H, m), 3.76-3.88(8H, m), 3.92(2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.20-4.34(4H, brm), 5.53(2H, s), 9.24(2H, s).

[0901] 实施例 56

[0902] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[4-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0903]



[0904] 在室温下往 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(109.0mg, 0.25mmol)和咪唑-1-基乙酸(37.8mg, 0.30mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(3.0ml)中的悬浮液中加入 1-羟基苯并三唑·一水合物(38.2mg, 0.25mmol)、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐(71.8mg, 0.37mmol)和三乙胺(52.2  $\mu\text{l}$ , 0.37mmol)。将得到的混合物搅拌 17.5 小时,将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇(10:1)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,

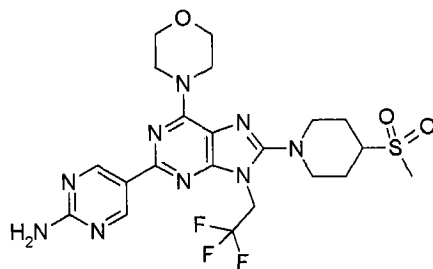
得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=6:1),得到标题化合物(108.0mg,79%),为浅黄色固体。

[0905]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.50-0.59 (4H, m), 1.28-1.37 (1H, m), 3.26-3.35 (4H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.81-3.89 (6H, m), 3.97 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.20-4.35 (4H, m), 4.84 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m), 7.53 (1H, s), 9.23 (2H, s).

[0906] 实施例 57

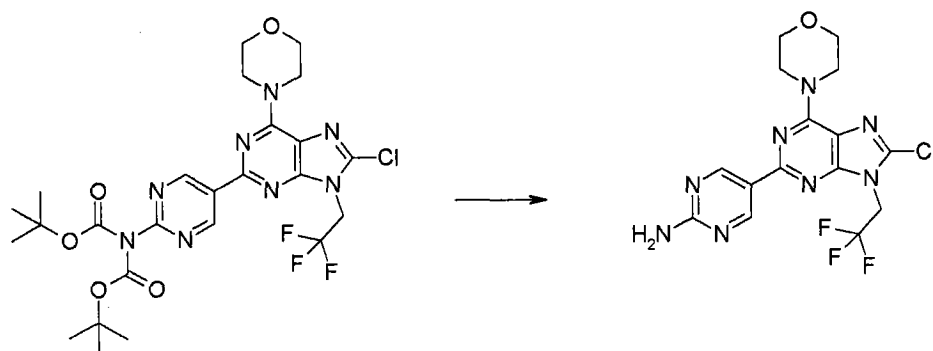
[0907] 5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0908]



[0909] 步骤 1: 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0910]

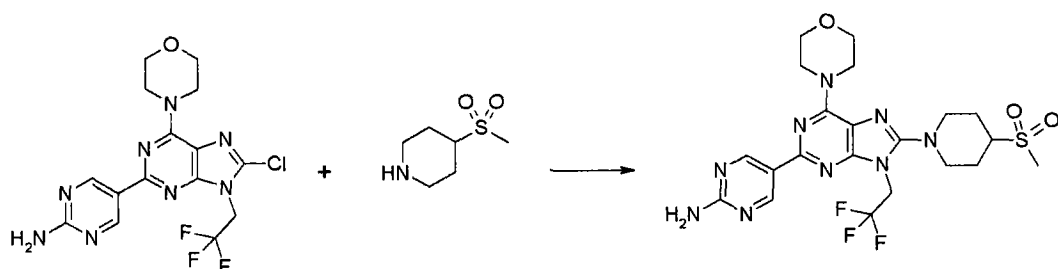


[0911] 将 {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}亚氨二碳酸二叔丁酯 (7g, 11.4mmol) 溶解在二氯甲烷 (20ml) 中,随后在冰冷却下加入三氟乙酸 (20ml),在室温下将得到的混合物搅拌 1 小时。将溶剂减压蒸发,往残余物中加入甲苯,将得到的混合物减压蒸发,随后往残余物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液和少量的甲醇并通过过滤收集不溶性物质,用水洗涤,随后干燥,得到标题化合物 (4.5g,95%),为无色固体。

[0912]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.74-3.76 (4H, m), 4.19 (4H, brs), 5.19 (2H, q,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, brs), 9.12 (2H, s).

[0913] 步骤 2: 5-{8-[4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0914]



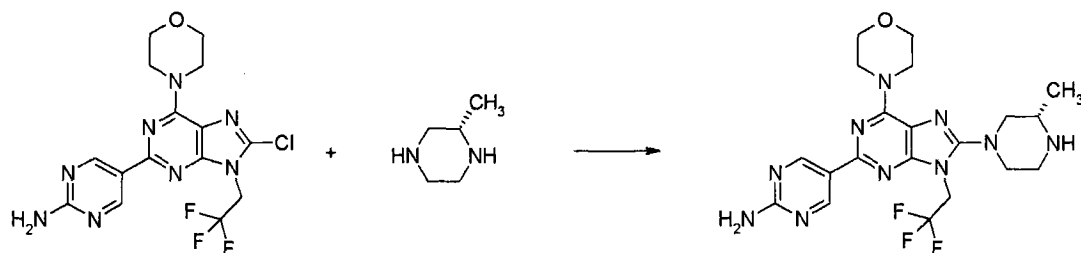
[0915] 往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (200mg, 0.48mmol) 中加入 4-甲磺酰基哌啶·盐酸盐 (385mg, 1.93mmol)、二异丙基乙基胺 (672  $\mu$ l, 3.9mmol) 和 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 并在 100℃ 下将得到的混合物搅拌 12 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 20 : 1), 得到标题化合物 (81mg, 33%), 为浅黄色固体。

[0916]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.79-1.87 (2H, m), 2.09-2.13 (2H, m), 2.95-3.00 (5H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.19 (4H, brs), 5.02 (2H, q,  $J$  = 8.8Hz), 7.05 (2H, s), 9.09 (2H, s).

[0917] 实施例 58

[0918] 5-{8-[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0919]



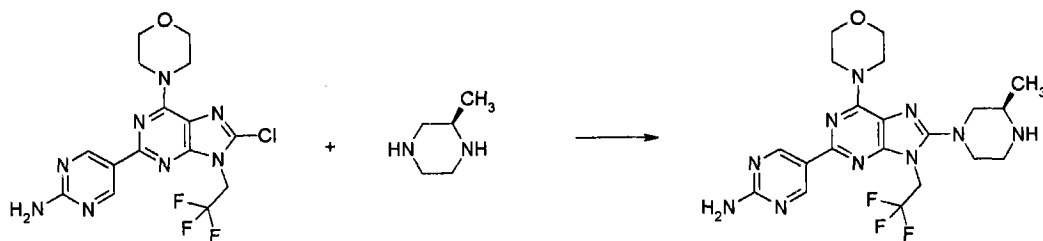
[0920] 在 120℃ 下将 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (1.02g, 2.46mmol) 和 (2S)-2-甲基哌嗪 (1.23g, 12.3mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (10ml) 中的悬浮液加热至溶解, 随后在 100℃ 下将得到的混合物搅拌 5 小时。让得到的混合物静置至冷却, 将其倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 随后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的固体用少量二氯甲烷洗涤并通过过滤收集, 得到标题化合物 (362.9mg)。将滤液减压浓缩, 得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 32 : 1 至 7 : 1), 得到标题化合物 (623.8mg)。将这几批合并, 得到标题化合物 (986.7mg, 84%), 为浅黄色固体。

[0921]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.12 (3H, d,  $J$  = 6.87Hz), 2.71 (1H, dd,  $J$  = 12.03, 10.31Hz), 2.99-3.13 (4H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.22-4.35 (4H, brm), 4.63-4.76 (2H, m), 5.19 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0922] 实施例 59

[0923] 5-{8-[ (3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0924]



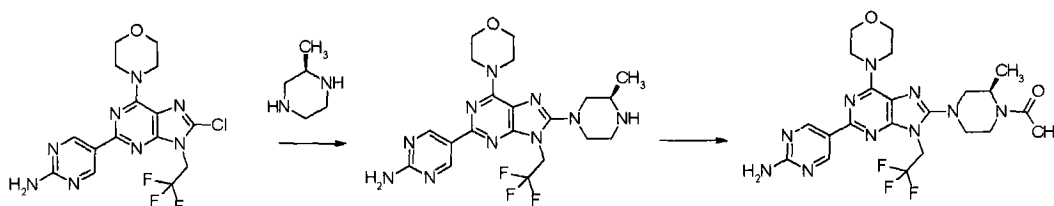
[0925] 在 120℃ 下将 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (2.42g, 5.82mmol) 和 (2R)-2-甲基哌嗪 (2.92g, 29.1mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (24ml) 中的悬浮液加热至溶解并在 100℃ 下将得到的混合物搅拌 6 小时。让得到的混合物静置至冷却, 随后倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 32 : 1 至 9 : 1), 得到标题化合物 (2.51g, 90%), 为浅黄色固体。

[0926]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (3H, d,  $J = 6.30\text{Hz}$ ), 2.71 (1H, dd,  $J = 11.74, 10.02\text{Hz}$ ), 3.00-3.13 (4H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 4.21-4.35 (4H, brm), 4.64-4.75 (2H, m), 5.18 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[0927] 实施例 60

[0928] 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0929]

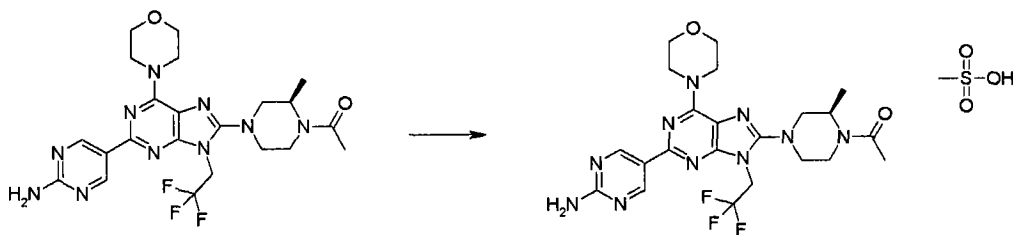


[0930] 往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (200mg, 0.48mmol) 中加入 (2R)-2-甲基哌嗪 (241mg, 2.41mmol) 和 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 并在 100℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在氯仿和水间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压浓缩。在冰冷却下往残余物中加入乙酸酐 (68  $\mu$ l) 和三乙胺 (200  $\mu$ l) 并将得到的混合物搅拌 1 小时, 将其在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配。有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 20 : 1), 得到标题化合物 (127mg, 52%), 为无色固体。

[0931]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 140℃)  $\delta$  : 1.29 (3H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.03 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 4.90-5.01 (2H, m), 6.44 (2H, brs), 9.06 (2H, s).

[0932] 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·甲磺酸盐

[0933]

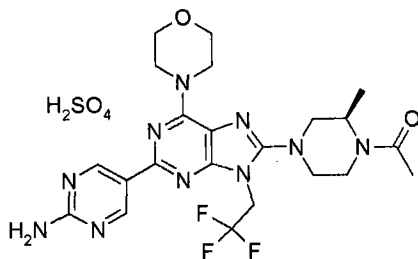


[0934] 在室温下往 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (100.4mg, 0.18mmol) 在甲醇/二氯甲烷溶液 (2/3, 3.5ml) 中的溶液中加入甲磺酸 (11.9  $\mu$ l, 0.18mmol), 将该混合物搅拌 10 分钟。随后将溶液减压除去, 将得到的固体干燥, 得到 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·甲磺酸盐 (107.1mg), 为黄色固体。

[0935]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 10/1$ )  $\delta$ : 1.35-1.51 (3H, m), 2.13-2.19 (3H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.40 (4H, m), 3.59-3.79 (1H, m), 3.81-3.90 (4H, m), 4.11-4.60 (5H, m), 4.68-4.96 (3H, m), 9.34 (2H, s).

[0936] 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·硫酸盐

[0937]

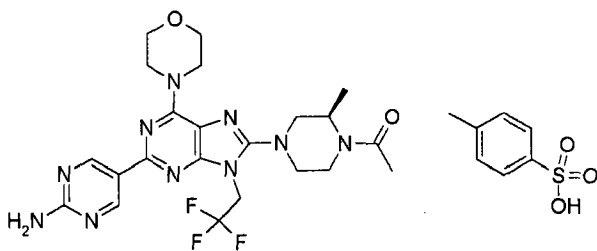


[0938] 在室温下往 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (101mg, 0.194mmol) 在 10% 乙醇水溶液 (2ml) 中的悬浮液中加入 98% 硫酸 (0.012mL, 0.213mmol), 随后将该混合物搅拌 30 分钟。收集不溶性固体并干燥, 得到 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·硫酸盐 (89mg), 为黄色固体。

[0939]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.04 (3H, s), 2.85-2.94 (1H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.17-4.21 (4H, m), 4.94-5.07 (2H, m), 9.11 (2H, s).

[0940] 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·对甲苯磺酸盐

[0941]

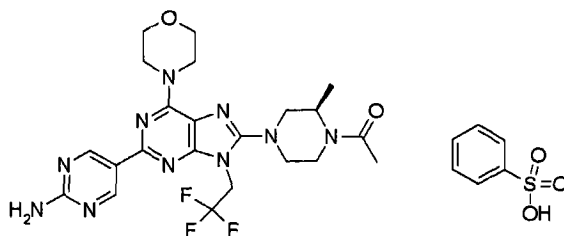


[0942] 在 50℃ 下往 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (137mg, 0.263mmol) 在 10% 乙醇水溶液 (2ml) 的悬浮液中加入对甲苯磺酸-水合物 (55.2mg, 0.290mmol), 随后让该混合物冷却至室温并搅拌 3 天。收集滤出的固体并干燥, 得到 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·对甲苯磺酸盐 (94mg), 为黄色固体。

[0943]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 80 °C)  $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J = 5.95\text{Hz}$ ), 2.04 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.93-5.12 (2H, m), 7.09 (2H, d,  $J = 7.80\text{Hz}$ ), 7.50 (2H, d,  $J = 7.80\text{Hz}$ ), 9.16 (2H, s).

[0944] 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·苯磺酸盐

[0945]



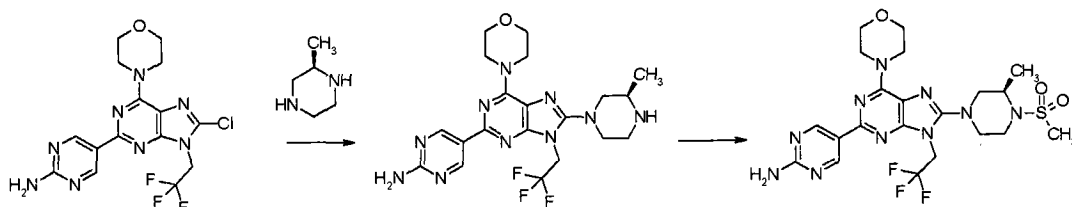
[0946] 在 50℃ 下, 往 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (126mg, 0.242mmol) 在 10% 乙醇水溶液 (5ml) 中的悬浮液中加入苯磺酸-水合物 (46.8mg, 0.266mmol), 让该混合物冷却至室温, 随后搅拌 15 小时。收集沉淀出的固体并干燥, 得到 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·苯磺酸盐 (110mg), 为黄色固体。

[0947]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 80 °C)  $\delta$ : 1.24-1.33 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.84-2.95 (1H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.97-5.09 (2H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 9.17 (2H, s).

[0948] 实施例 61

[0949] 5-{8-[(3R)-3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0950]



[0951] 往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (200mg, 0.48mmol) 中加入 (2R)-2-甲基哌嗪 (241mg, 2.41mmol) 和 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 并在 100℃ 下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在氯仿和水间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压浓缩。在冰冷却下往残余物中加入甲磺酰氯 (45  $\mu$ l) 和三

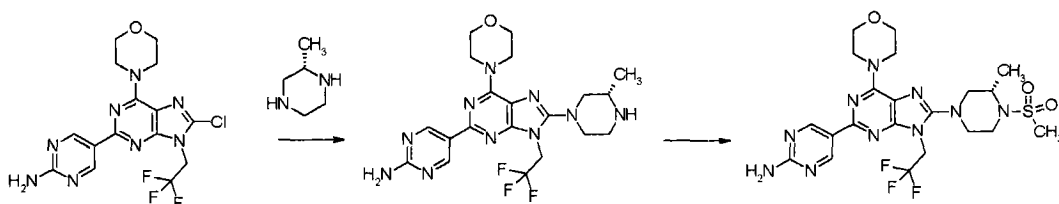
乙胺 (135  $\mu$  l) 并将得到的混合物搅拌 20 分钟,随后将其在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配。有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发,残余物经硅胶色谱纯化(氯仿:甲醇=20:1),得到标题化合物(204mg,76%),为无色固体。

[0952]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (3H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.25-4.30 (5H, m), 4.69-4.74 (2H, m), 5.24-5.26 (2H, m), 9.23 (2H, s).

[0953] 实施例 62

[0954] 5-[8-[ (3S)-3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0955]



[0956] 往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (400mg, 0.96mmol) 中加入 (2S)-2-甲基哌嗪 (480mg) 和 N-甲基-2-吡咯烷酮 (4ml) 并在 100 $^{\circ}\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在氯仿和水间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压浓缩。

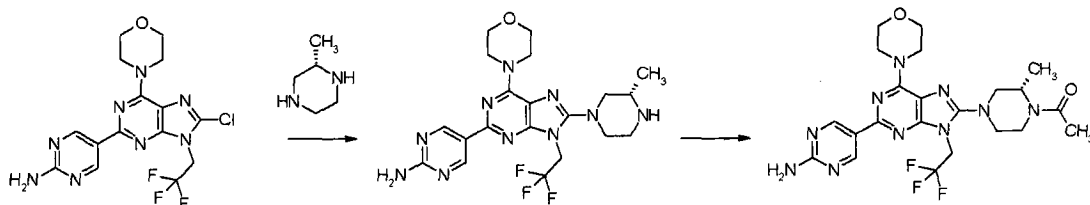
[0957] 在冰冷却下往一半量的残余物中加入三乙胺 (135  $\mu$  l) 和甲磺酰氯 (45  $\mu$  l) 并将得到的混合物搅拌 20 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化(氯仿:甲醇=20:1),得到标题化合物 (127mg),为无色固体。

[0958]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (3H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.25-4.30 (5H, m), 4.69-4.74 (2H, m), 5.24-5.26 (2H, m), 9.23 (2H, s).

[0959] 实施例 63

[0960] 5-[8-[ (3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[0961]



[0962] 往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (400mg, 0.96mmol) 中加入 (2S)-2-甲基哌嗪 (480mg) 和 N-甲基-2-吡咯烷酮 (4ml) 并在 100 $^{\circ}\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物在氯仿和水间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压浓缩。

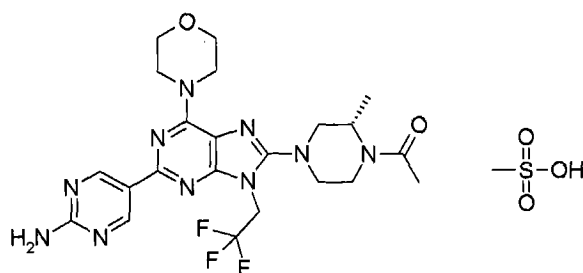
[0963] 在冰冷却下往一半量的残余物中加入三乙胺 (135  $\mu$  l) 和乙酸酐 (45  $\mu$  l) 并将得

到的混合物搅拌 20 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配,有机层经硫酸镁干燥,随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化(氯仿:甲醇=20:1),得到标题化合物(125mg),为无色固体。

[0964]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $140^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.03 (3H, s), 2.90-2.97 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 4.90-5.01 (2H, m), 6.45 (2H, brs), 9.06 (2H, s).

[0965] 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·甲磺酸盐

[0966]

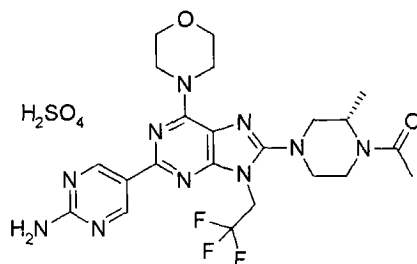


[0967] 在室温下往 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (33.2mg, 0.06mmol) 在甲醇/二氯甲烷溶液 (1/1, 1ml) 中的溶液中加入甲磺酸 ( $3.9\mu\text{L}$ , 0.06mmol), 将该混合物搅拌 3 小时。随后将溶剂减压除去, 将得到的固体干燥, 得到 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·甲磺酸盐 (31.4mg), 为黄色固体。

[0968]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.25-1.33 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.94-5.12 (2H, m), 9.19 (2H, s).

[0969] 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·硫酸盐

[0970]

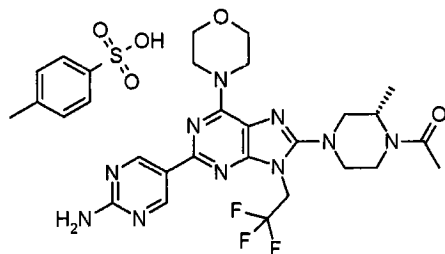


[0971] 在室温下往 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (48.7mg, 0.09mmol) 在 10% 乙醇水溶液 (1ml) 中的悬浮液中加入 98% 硫酸 ( $5.44\mu\text{L}$ , 0.09mmol), 随后将该混合物加热至  $50^\circ\text{C}$ , 随后让其冷却至室温, 搅拌 5 小时。收集沉淀出的固体并干燥, 得到 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·硫酸盐 (48.9mg), 为黄色固体。

[0972]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 2.04 (3H, s), 2.85–2.97 (1H, m), 3.04–3.14 (1H, m), 3.28–3.34 (1H, m), 3.43–3.50 (1H, m), 3.72–3.77 (4H, m), 4.16–4.22 (4H, m), 4.94–5.09 (2H, m), 9.14 (2H, s).

[0973] 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·对甲苯磺酸盐

[0974]

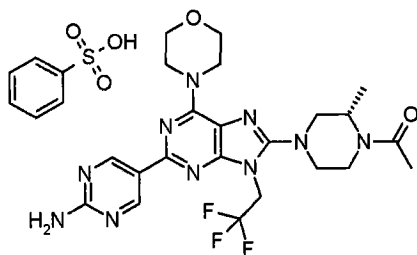


[0975] 在  $50^\circ\text{C}$  下, 往 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (56.3mg, 0.11mmol) 在 10% 乙醇水溶液 (0.5ml) 中的悬浮液中加入对甲苯磺酸一水合物 (22.6mg, 0.12mmol), 让该混合物冷却至室温, 随后在冰冷却下搅拌 2 小时。收集沉淀出的固体并干燥, 得到 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·对甲苯磺酸盐 (55.1mg), 为黄色固体。

[0976]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 2.04 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.81–2.96 (1H, m), 3.03–3.14 (1H, m), 3.27–3.34 (1H, m), 3.42–3.50 (1H, m), 3.71–3.78 (4H, m), 4.16–4.22 (4H, m), 4.92–5.10 (2H, m), 7.09 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.12 (2H, s).

[0977] 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·苯磺酸盐

[0978]



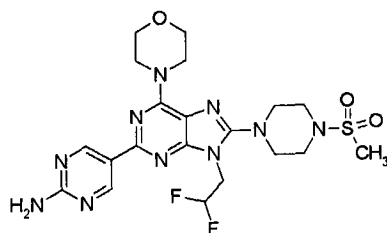
[0979] 在  $50^\circ\text{C}$  下往 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (53.8mg, 0.1mmol) 在 10% 乙醇水溶液 (0.6ml) 中的悬浮液中加入苯磺酸一水合物 (20.0mg, 0.11mmol), 让该混合物冷却至室温, 随后搅拌 5 小时。收集沉淀出的固体并干燥, 得到 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺·苯磺酸盐 (52.4mg), 为黄色固体。

[0980]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 2.04 (3H, s), 2.82–2.95 (1H, m), 3.04–3.14 (1H, m), 3.27–3.34 (1H, m), 3.42–3.49 (1H, m), 3.72–3.77 (4H, m), 4.16–4.22 (4H, m), 4.94–5.08 (2H, m), 7.25–7.32 (3H, m), 7.59–7.64 (2H, m), 9.12 (2H, s).

[0981] 实施例 64

[0982] 5-{9-(2,2-二氟-乙基)-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[0983]



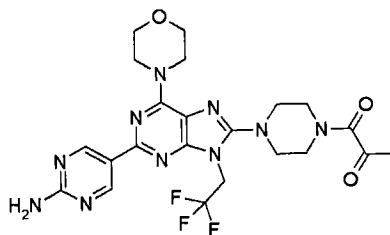
[0984] 采用与实施例 1 的步骤 1 中相同的方法,合成通过使用对甲苯磺酸 2,2-二氟-乙基酯得到的中间体,随后中间体通过实施例 1 的步骤 2 以及其后的步骤得到标题化合物。

[0985]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.87 (3H, s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.43-3.46 (4H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.28 (4H, s), 4.37 (2H, td,  $J = 12.8, 4.7\text{Hz}$ ), 5.35 (2H, s), 6.55 (1H, tt,  $J = 56.2, 4.8\text{Hz}$ ), 9.21 (2H, s).

[0986] 实施例 65

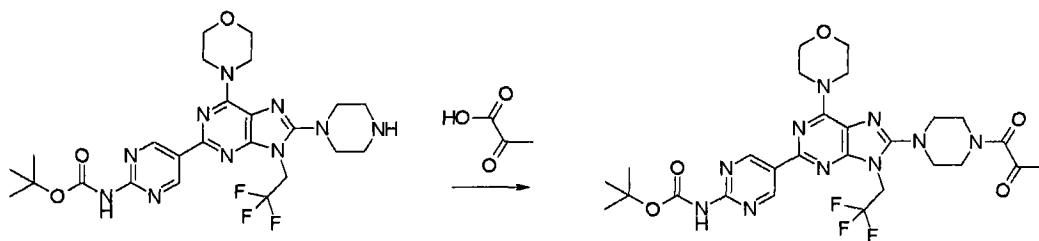
[0987] 1-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-1-氧代丙酮

[0988]



[0989] 步骤 1: {5-[6-吗啉-4-基-8-(4-丙酮酰哌嗪-1-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0990]



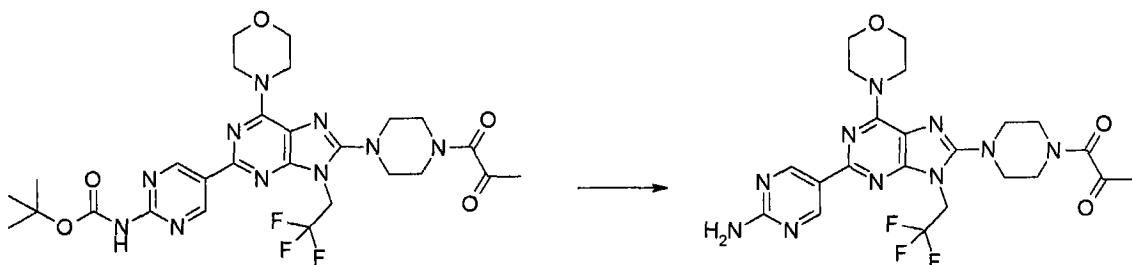
[0991] 往 {5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.27mmol) 中加入 2-氧代-丙酸 (26mg, 0.29mmol)、羟基苯并三唑水合物 (45mg, 0.29mmol) 和四氢呋喃 (5ml)。加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (56mg, 0.29mmol) 和三乙胺 (74  $\mu\text{l}$ , 0.53mmol) 并将得到的混合物搅拌 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发,随后残余物经硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯),得到标题化合物 (91mg, 54%),为无色固体。

[0992]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.25-3.27 (4H, m), 3.71-3.73 (2H, m),

3.84-3.86 (6H, m), 4.28 (4H, brs), 4.72 (2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 9.48 (2H, s).

[0993] 步骤2: 1-[4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基]-1-氧代丙酮

[0994]



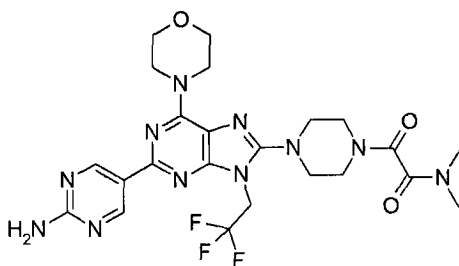
[0995] 往 {5-[6-吗啉-4-基-8-(4-丙酮酰哌嗪-1-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯 (91mg, 0.14mmol) 中加入三氟乙酸 (5ml) 并将得到的混合物搅拌 30 分钟。加入甲苯并将溶剂减压蒸发。将残余物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 随后加入 4M 盐酸-1,4-二噁烷 (3ml), 将溶剂减压蒸发并干燥, 得到标题化合物 (70mg, 76%), 为黄色固体。

[0996]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 3.28-3.30 (4H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 3.80-3.83 (6H, m), 4.30 (4H, brs), 4.99 (2H, q,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 9.37 (2H, s).

[0997] 实施例 66

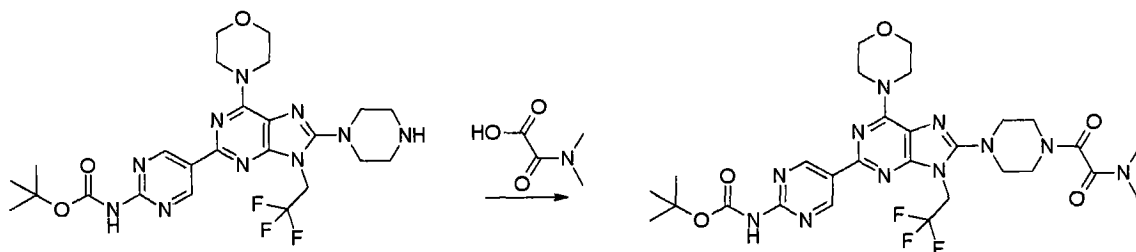
[0998] 2-[4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺

[0999]



[1000] 步骤1: {5-[8-{4-[(二甲基氨基)(氧代)乙酰基]哌嗪-1-基}-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[1001]



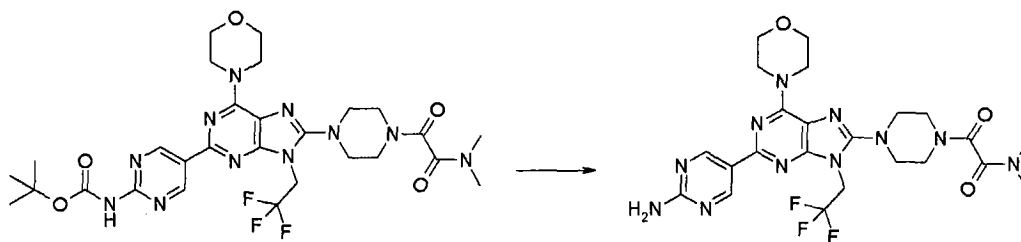
[1002] 往 {5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯 (150mg, 0.27mmol) 中加入 N,N-二甲基-草酸酰胺 (oxalamic acid) (34mg, 0.29mmol)、羟基苯并三唑水合物 (45mg, 0.29mmol) 和四氢呋喃 (5ml)。加入

1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (56mg, 0.29mmol) 和三乙胺 (74  $\mu$ l, 0.53mmol) 并将得到的混合物搅拌 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤并经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 得到标题化合物 (148mg, 84%), 为白色固体。

[1003]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (9H, s), 3.03 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.25-3.29 (4H, m), 3.61-3.62 (2H, m), 3.84-3.87 (6H, m), 4.27 (4H, brs), 4.72 (2H, q,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 9.49 (2H, s).

[1004] 步骤 2: 2-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺

[1005]



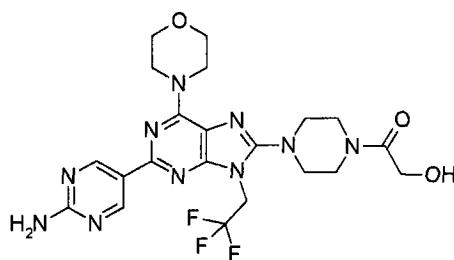
[1006] 往 {5-[8-{4-[(二甲基氨基)(氧代)乙酰基]哌嗪-1-基}-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯 (148mg, 0.22mmol) 中加入三氟乙酸 (5ml) 并将得到的混合物搅拌 30 分钟。加入甲苯并将溶剂减压蒸发。往残余物中加入盐酸-甲醇, 将溶剂蒸发并干燥, 得到标题化合物 (118mg, 88%), 为黄色固体。

[1007]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.05 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.31-3.34 (4H, m), 3.61-3.64 (1H, m), 3.87-3.89 (8H, m), 4.32 (2H, brs), 4.87 (2H, q,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, s), 9.38 (2H, s).

[1008] 实施例 67

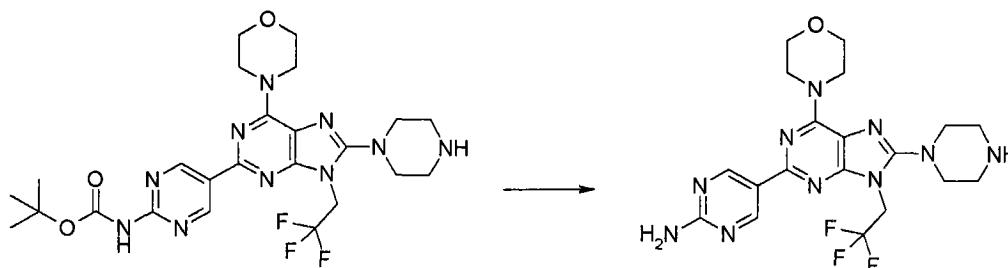
[1009] 2-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙醇

[1010]



[1011] 步骤 1: 5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺·三氟乙酸盐

[1012]

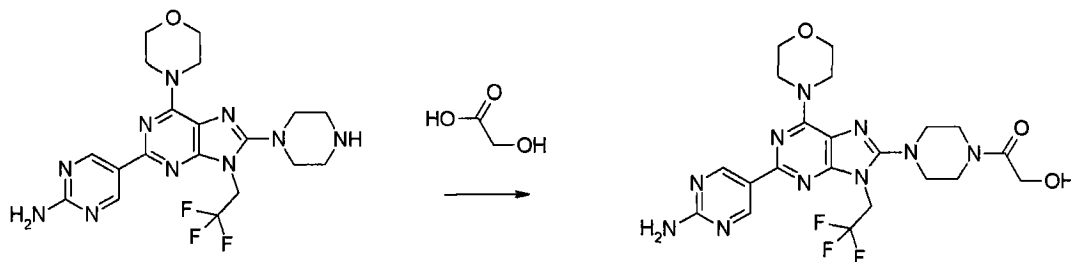


[1013] 将 {5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 氨基甲酸叔丁酯 (1.18g, 2.09mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中, 随后在冰冷却下加入三氟乙酸 (10ml), 在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时。将溶剂减压蒸发, 随后加入甲苯并再减压蒸发, 得到标题化合物 (1.5g, 100%), 为黄色固体。

[1014]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.29-3.31 (4H, m), 3.36-3.38 (4H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.20 (4H, brs), 5.09 (2H, q,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 8.81 (2H, brs), 9.13 (2H, s).

[1015] 步骤 2: 2-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙醇

[1016]



[1017] 往 5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺·三氟乙酸盐 (120mg, 0.17mmol) 中加入 2-羟基乙酸 (15mg, 0.19mmol)、羟基苯并三唑水合物 (37mg, 0.19mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (37mg, 0.19mmol)、二甲基甲酰胺 (3ml) 和三乙胺 (100  $\mu\text{l}$ ) 并将得到的混合物搅拌 4 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 得到标题化合物 (70mg), 为无色固体。

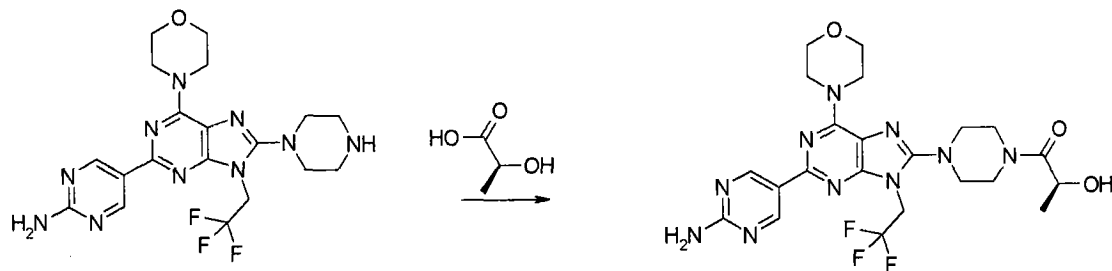
[1018] 往该化合物中加入 4M 盐酸-1,4-二噁烷, 将溶剂减压蒸发并干燥, 得到标题化合物的盐酸盐 (75mg, 77%), 为黄色固体。

[1019]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.16-3.21 (4H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 4.14 (2H, s), 4.19 (4H, brs), 5.08 (2H, q,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, brs), 9.16 (2H, s).

[1020] 实施例 68

[1021] (2S)-1-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-1-氧代丙-2-醇

[1022]



[1023] 往 5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺·三氟乙酸盐 (120mg, 0.17mmol) 中加入 L-乳酸 (17mg, 0.19mmol)、羟基苯并三唑水合物 (37mg, 0.19mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (37mg,

0.19mmol)、二甲基甲酰胺 (3ml) 和三乙胺 (100  $\mu$ l) 并将得到的混合物搅拌 5 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 得到标题化合物, 为无色固体。

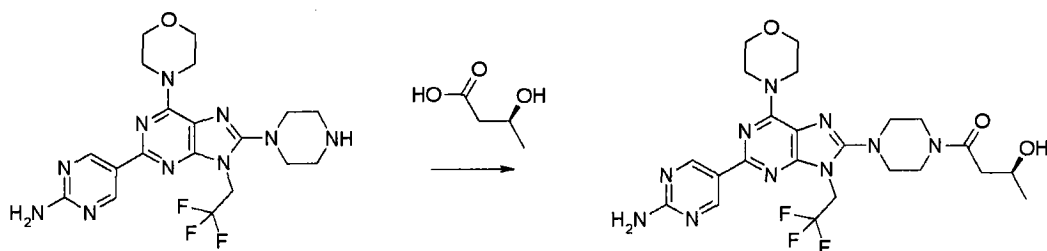
[1024] 往该化合物中加入 4M 盐酸 /1,4-二噁烷, 将溶剂减压蒸发并干燥, 得到标题化合物的盐酸盐 (77mg, 78%), 为黄色固体。

[1025]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.13-3.24 (4H, m), 3.57-3.76 (8H, m), 4.17-4.23 (4H, m), 4.47 (1H, q,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, q,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 9.26 (2H, s).

[1026] 实施例 69

[1027] (2S)-4-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-4-氧代丁-2-醇

[1028]



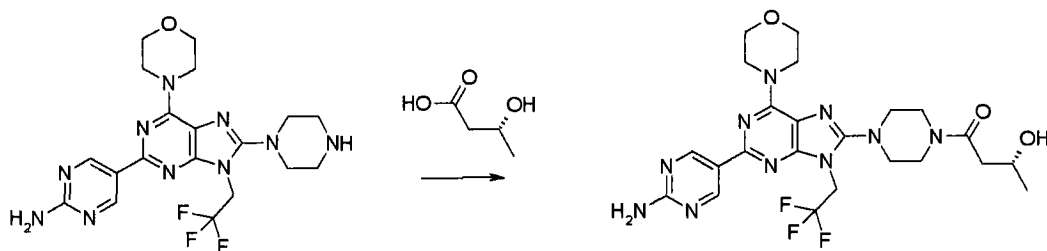
[1029] 往 5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺·三氟乙酸盐 (200mg, 0.29mmol) 中加入 (S)-3-羟基丁酸 (39mg, 0.38mmol)、羟基苯并三唑水合物 (58mg, 0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (72mg, 0.38mmol)、二甲基甲酰胺 (5ml) 和三乙胺 (161  $\mu$ l) 并将得到的混合物搅拌 15 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 得到标题化合物 (80mg, 50%), 为白色固体。

[1030]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 2.38 (1H, dd,  $J = 16.3, 9.5\text{Hz}$ ), 2.53 (1H, dd,  $J = 16.6, 2.3\text{Hz}$ ), 3.17-3.24 (4H, m), 3.63-3.80 (4H, m), 3.84-3.89 (5H, m), 4.27 (4H, brs), 4.73 (2H, q,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 9.23 (2H, s).

[1031] 实施例 70

[1032] (2R)-4-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-4-氧代丁-2-醇

[1033]



[1034] 往 5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺·三氟乙酸盐 (200mg, 0.29mmol) 中加入 (R)-3-羟基丁酸 (39mg, 0.38mmol)、羟基

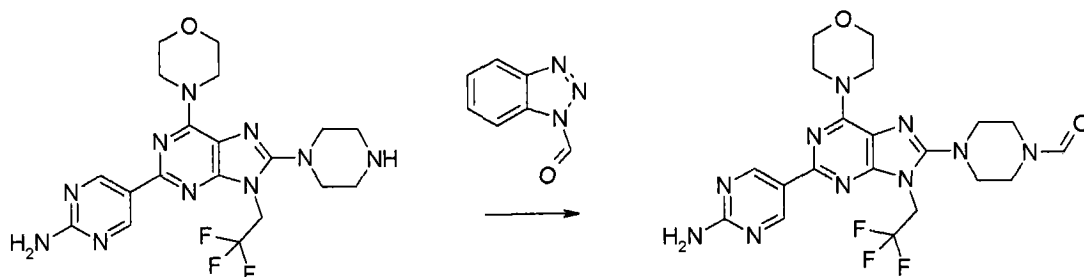
基苯并三唑水合物 (58mg, 0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (72mg, 0.38mmol)、二甲基甲酰胺 (5ml)、三乙胺 (161  $\mu$ l) 并将得到的混合物搅拌 15 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液间分配, 有机层经硫酸镁干燥, 随后将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 得到标题化合物 (77mg, 48%), 为无色固体。

[1035]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.26 (3H, d,  $J$  = 6.3Hz), 2.38 (1H, dd,  $J$  = 16.3, 9.5Hz), 2.53 (1H, dd,  $J$  = 16.6, 2.3Hz), 3.17-3.24 (4H, m), 3.63-3.80 (4H, m), 3.84-3.89 (5H, m), 4.27 (4H, brs), 4.73 (2H, q,  $J$  = 8.4Hz), 5.28-5.30 (2H, m), 9.23 (2H, s).

[1036] 实施例 71

[1037] 4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-甲醛

[1038]



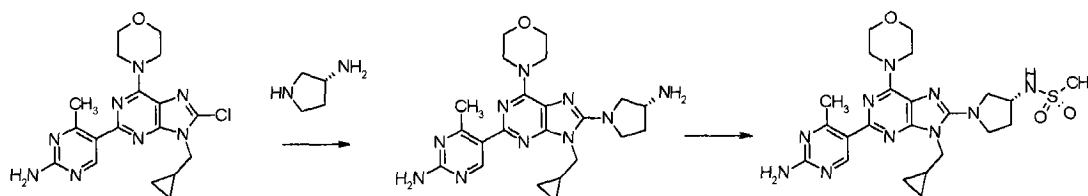
[1039] 将苯并三唑-1-甲醛 (55mg, 0.38mmol) 溶解在四氢呋喃 (10ml) 中, 随后加入 5-[6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺·三氟乙酸盐 (200mg, 0.29mmol)。将得到的混合物搅拌 20 分钟, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1M 氢氧化钠和饱和盐水洗涤, 随后经硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 19 : 1), 得到白色固体 (80mg, 56%)。

[1040]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 3.17-3.19 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.58-3.59 (2H, m), 3.75-3.77 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.28 (4H, s), 4.73 (2H, q,  $J$  = 8.4Hz), 5.20-5.23 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.23 (2H, s).

[1041] 实施例 72

[1042] N-[(3R)-1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]吡咯烷-3-基]甲磺酰胺

[1043]



[1044] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (300mg, 0.75mmol) 和 (3R)-氨基吡咯烷 (516mg) 中加入 N-甲基-2-吡咯烷酮 (3ml) 并在 140 $^{\circ}\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物冷却, 随后用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 随后经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 随后加入三乙胺 (261  $\mu$ l), 在冰冷却下加入甲磺酰氯 (70  $\mu$ l), 在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟。在冰冷却下另加入甲磺酰

氯 (25  $\mu$  l), 在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟并在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水洗涤三次, 随后经硫酸镁干燥, 将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 20 : 1), 得到浅褐色固体 (355mg, 90%)。

[1045]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.45-0.54 (4H, m), 1.26-1.29 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.60-3.79 (3H, m), 3.82-3.84 (4H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 4.17-4.24 (5H, m), 5.17-5.20 (2H, m), 5.88 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, s)。

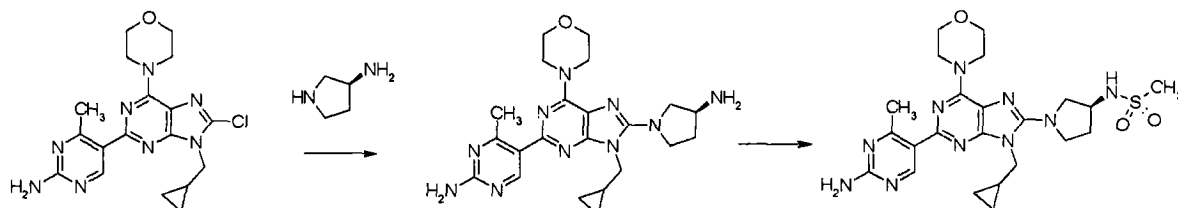
[1046] 将该化合物溶解在氯仿 (10ml)- 甲醇 (10ml) 中, 随后在冰冷却下加入甲磺酸 (43  $\mu$  l), 随后将溶剂减压蒸发, 得到甲磺酸盐 (450mg), 为黄色固体。

[1047]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.40-0.49 (4H, m), 1.26-1.32 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.52 (1H, dd,  $J = 10.3, 5.2\text{Hz}$ ), 3.64-3.69 (1H, m), 3.72-3.76 (5H, m), 3.85 (1H, dd,  $J = 9.7, 6.3\text{Hz}$ ), 4.05-4.14 (7H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, brs), 9.03 (1H, s)。

[1048] 实施例 73

[1049] N-[(3S)-1-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]吡咯烷-3-基]甲磺酰胺

[1050]



[1051] 往 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]-4-甲基嘧啶-2-胺 (300mg, 0.75mmol) 和 (3S)-氨基吡咯烷 (516mg) 中加入 N-甲基-2-吡咯烷酮 (3ml) 并在 140 $^{\circ}\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 1 小时。将反应混合物冷却, 随后用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 并经硫酸镁干燥。将溶剂减压浓缩, 随后加入三乙胺 (261  $\mu$  l), 在冰冷却下加入甲磺酰氯 (70  $\mu$  l), 在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟。在冰冷却下另加入甲磺酰氯 (25  $\mu$  l), 随后在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟并将其在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水洗涤三次, 经硫酸镁干燥, 将溶剂减压蒸发。残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 20 : 1), 得到标题化合物 (328mg), 为浅黄色固体。

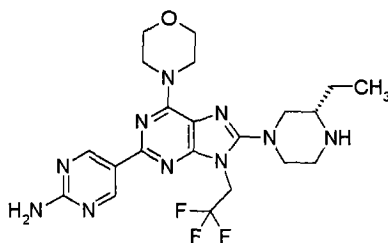
[1052] 将该化合物溶解在氯仿 (10ml)- 甲醇 (10ml) 中, 随后在冰冷却下加入甲磺酸 (40  $\mu$  l), 随后将溶剂减压蒸发, 得到甲磺酸盐 (370mg, 79%), 为黄色固体。

[1053]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.40-0.49 (4H, m), 1.26-1.32 (1H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.52 (1H, dd,  $J = 10.3, 5.2\text{Hz}$ ), 3.64-3.69 (1H, m), 3.72-3.76 (5H, m), 3.85 (1H, dd,  $J = 9.7, 6.3\text{Hz}$ ), 4.05-4.14 (7H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, brs), 9.03 (1H, s)。

[1054] 实施例 74

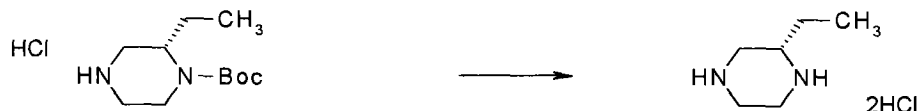
[1055] 5-{8-[ (3S)-3-乙基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1056]



[1057] 步骤 1 :2-(S)-乙基哌嗪·二盐酸盐

[1058]

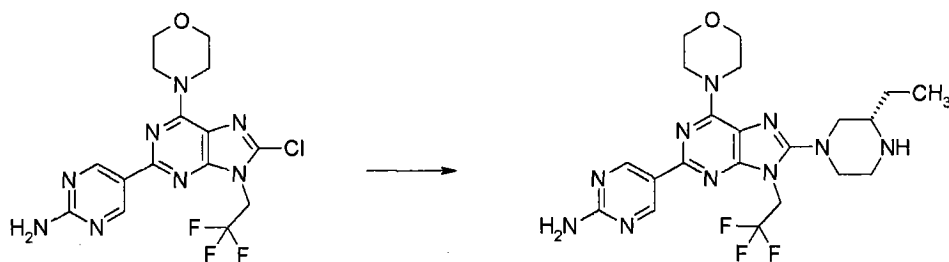


[1059] 往 2-(S)-乙基-1-叔丁氧基羰基哌嗪 (986mg, 4.27mmol) 中加入浓盐酸 (3ml) 并将得到的混合物搅拌 20 分钟, 随后减压浓缩, 随后将溶剂与乙醇共沸除去。得到的固体用 2-丙醇洗涤, 得到标题化合物 (694mg), 为无色固体。该化合物无需纯化用于下一步骤。

[1060] 步骤 2 :

[1061] 5-{8-[(3S)-3-乙基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1062]



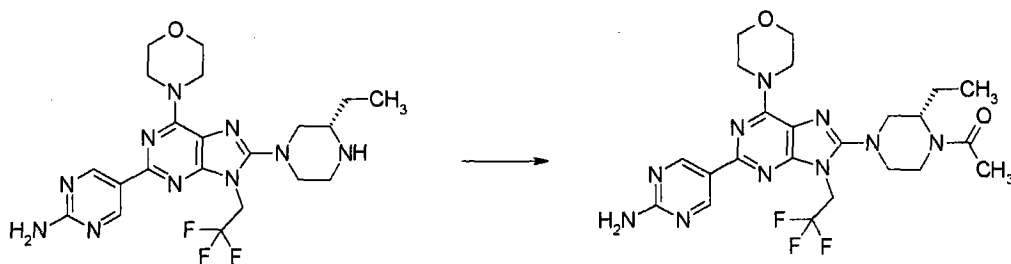
[1063] 往 2-(S)-乙基哌嗪·二盐酸盐 (529mg, 2.83mmol) 和 2-(2-氨基嘧啶-5-基)-8-氯-6-(吗啉-4-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤 (391mg, 0.94mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (4ml) 中的悬浮液中加入二异丙基乙基胺 (1.48ml, 8.49mmol) 并在 100℃ 下将得到的混合物搅拌 4 天。往反应混合物中加入水, 得到的混合物用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并, 用水和饱和盐水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 随后得到的残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 97 : 3 至 90 : 10), 得到标题化合物 (379mg), 为浅黄色固体。

[1064]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.98 (3H, t,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 1.42-1.50 (2H, m), 2.71 (1H, t,  $J = 10.86\text{Hz}$ ), 2.80-2.84 (1H, m), 3.05-3.13 (3H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.84-3.88 (4H, m), 4.27-4.30 (4H, m), 4.69 (2H, q,  $J = 8.38\text{Hz}$ ), 5.21 (2H, brs), 9.24 (2H, brs).

[1065] 实施例 75

[1066] 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-乙基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1067]



[1068] 在冰冷却下往 5-{8-[ (3S)-3- 乙基哌嗪 -1- 基 ]-6- 吗啉 -4- 基 -9-(2,2,2- 三氟乙基)-9H- 嘌呤 -2- 基 } 嘧啶 -2- 胺 (123mg, 0.25mmol) 和三乙胺 (0.069ml, 0.50mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (6ml) 中滴加乙酸酐 (0.035ml, 0.38mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 1.5 小时。将得到的混合物在乙酸乙酯和饱和的氯化铵水溶液间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 95 : 5), 得到标题化合物 (92mg), 为浅黄色固体。

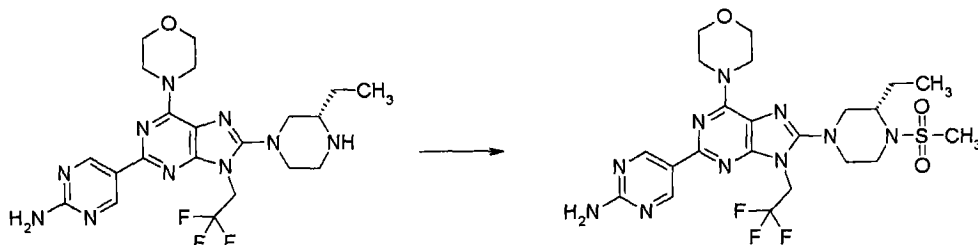
[1069]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.92-1.00 (3H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.98-3.12 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.51-3.74 (2H, m), 3.84-3.86 (4H, m), 4.28-3.32 (4H, m), 4.64-4.80 (3H, m), 5.21 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

[1070]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  : 0.85 (3H, t,  $J = 7.33\text{Hz}$ ), 1.71-1.90 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.81-2.99 (2H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 4.17-4.19 (4H, m), 4.92-5.01 (2H, m), 6.66 (2H, brs), 9.07 (2H, s).

[1071] 实施例 76

[1072] 5-{8-[ (3S)-3- 乙基 -4-( 甲基磺酰基 ) 哌嗪 -1- 基 ]-6- 吗啉 -4- 基 -9-(2,2,2- 三氟乙基)-9H- 嘌呤 -2- 基 } 嘧啶 -2- 胺

[1073]



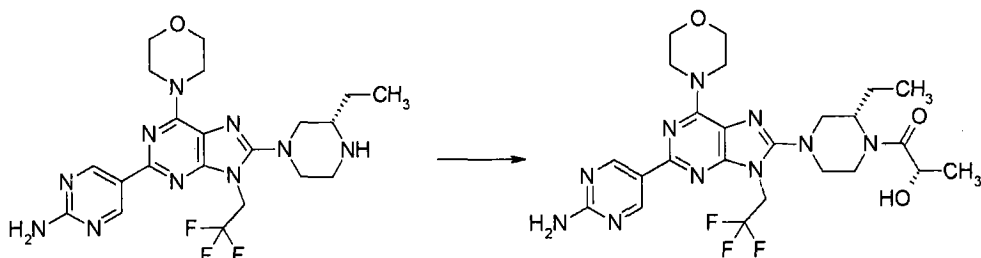
[1074] 在冰冷却下往 5-{8-[ (3S)-3- 乙基哌嗪 -1- 基 ]-6- 吗啉 -4- 基 -9-(2,2,2- 三氟乙基)-9H- 嘌呤 -2- 基 } 嘧啶 -2- 胺 (107mg, 0.22mmol) 和三乙胺 (0.061ml, 0.44mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (6ml) 中滴加甲磺酰氯 (0.022ml, 0.28mmol) 并在相同的温度下将得到的混合物搅拌 2 小时。将得到的混合物在乙酸乙酯和饱和的氯化铵水溶液之间分配, 有机层用饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 95 : 5), 得到标题化合物 (86mg), 为浅黄色固体。

[1075]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.01 (3H, t,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 1.81-1.89 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.14 (1H, td,  $J = 12.21, 3.17\text{Hz}$ ), 3.21-3.26 (3H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.83 (5H, m), 3.96 (1H, t,  $J = 7.57\text{Hz}$ ), 4.28 (4H, brs), 4.71 (2H, q,  $J = 8.30\text{Hz}$ ), 5.21 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

[1076] 实施例 77

[1077] (2S)-1-{(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-乙基哌嗪-1-基}-1-氧代丙-2-醇

[1078]



[1079] 往 5-{8-[(3S)-3-乙基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (136mg, 0.28mmol)、三乙胺 (0.096ml, 0.69mmol)、L-乳酸 (30mg, 0.33mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (47mg, 0.30mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液 (5ml) 中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (80mg, 0.42mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 16 小时。将得到的混合物在乙酸乙酯和饱和的氯化铵水溶液之间分配, 有机层用水和饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 95 : 10), 得到标题化合物 (31mg), 为浅黄色固体。

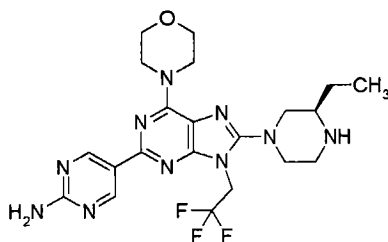
[1080]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-1.02 (3H, m), 1.40-1.51 (3H, m), 1.75-2.03 (2H, m), 3.01-3.34 (4H, m), 3.50-3.86 (7H, m), 4.27-4.54 (5H, m), 4.63-4.80 (3H, m), 5.24 (2H, brs), 9.23 (2H, s).

[1081]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $60^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, t,  $J = 7.57\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, d,  $J = 6.59\text{Hz}$ ), 1.69-1.93 (2H, m), 2.72-3.12 (2H, m), 3.28-3.57 (3H, m), 3.68-3.82 (5H, m), 3.96-4.55 (8H, m), 4.79-5.22 (3H, m), 6.84 (2H, s), 9.08 (2H, s).

[1082] 实施例 78

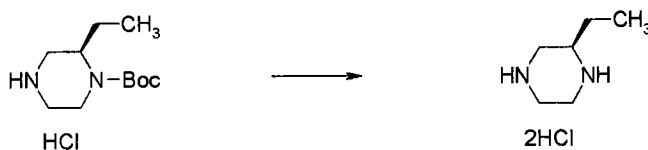
[1083] 5-{8-[(3R)-3-乙基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1084]



[1085] 步骤 1: 2-(R)-乙基哌嗪·二盐酸盐

[1086]

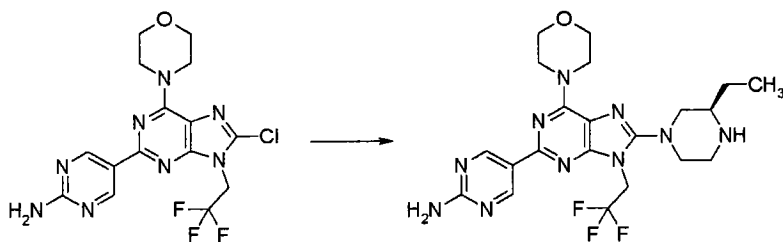


[1087] 往 2-(R)-乙基-1-叔丁氧基羰基哌嗪 (918mg, 3.66mmol) 中加入浓盐酸 (3ml), 将得到的混合物搅拌 20 分钟并减压浓缩, 将溶剂与乙醇共沸除去, 得到的固体用 2-丙醇洗

涤,得到标题化合物 (751mg),为无色固体。该化合物无需纯化用于下一步骤。

[1088] 步骤 2:5-{8-[(3R)-3-乙基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1089]



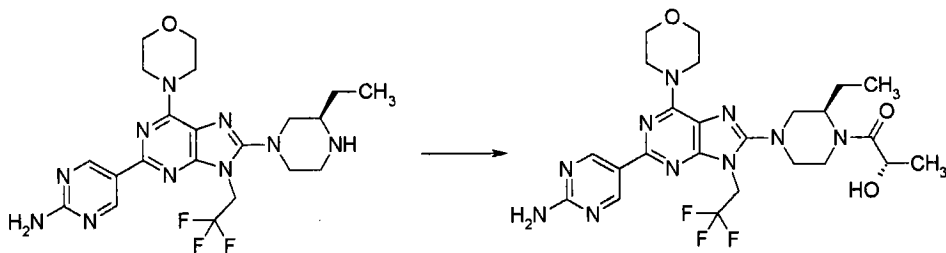
[1090] 往 2-(R)-乙基哌嗪-2-盐酸盐 (751mg) 和 2-(2-氨基嘧啶-5-基)-8-氯-6-(吗啉-4-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤 (506mg, 1.22mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (5ml) 中的悬浮液中加入二异丙基乙基胺 (1.91ml, 10.98mmol) 并将得到的混合物于 100℃ 下加热并搅拌 5 天。往反应混合物中加入水,得到的混合物用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并,用水和饱和盐水洗涤,随后经无水硫酸钠干燥,将该混合物过滤,将滤液减压浓缩,得到的残余物经硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 97 : 3 至 90 : 10), 得到标题化合物 (562mg), 为浅黄色固体。

[1091]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98 (3H, t,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 1.42-1.50 (2H, m), 2.71 (1H, t,  $J = 10.86\text{Hz}$ ), 2.80-2.84 (1H, m), 3.05-3.13 (3H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.86 (4H, m), 4.27-4.30 (4H, m), 4.69 (2H, q,  $J = 8.38\text{Hz}$ ), 5.21 (2H, brs), 9.24 (2H, s).

[1092] 实施例 79

[1093] (2S)-1-{(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-乙基哌嗪-1-基}-1-氧代丙-2-醇

[1094]



[1095] 往 5-{8-[(3R)-3-乙基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (124mg, 0.25mmol)、三乙胺 (0.087ml, 0.63mmol)、L-乳酸 (27.2mg, 0.30mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (42.6mg, 0.28mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液 (5ml) 中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (72.4mg, 0.38mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 17 小时, 随后加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (72.4mg, 0.38mmol), 在 40℃ 下将得到的混合物搅拌 8 小时。将得到的混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机层用水和饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 90 : 10), 得到标题化合物 (38.9mg), 为浅黄色固体。

[1096]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89-1.02 (3H, m), 1.40-1.51 (3H, m), 1.49-1.69 (2H, m), 3.17-3.31 (4H, m), 3.61-3.89 (7H, m), 4.25-4.38 (4H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 4.67-4.79 (3H,

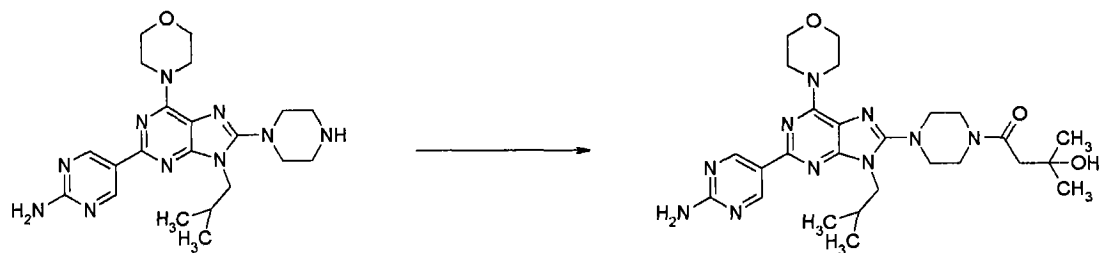
m), 5.19 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1097]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $60^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 0.81-0.83 (3H, m), 1.18-1.23 (3H, m), 1.62-1.93 (2H, m), 2.66-3.17 (3H, m), 3.36-3.49 (3H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 3.89-4.31 (4H, m), 4.48-4.74 (3H, m), 4.95-5.08 (2H, m), 6.87 (2H, s), 9.08 (2H, s)

[1098] 实施例 80

[1099] 4-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-2-甲基-4-氧代丁-2-醇

[1100]



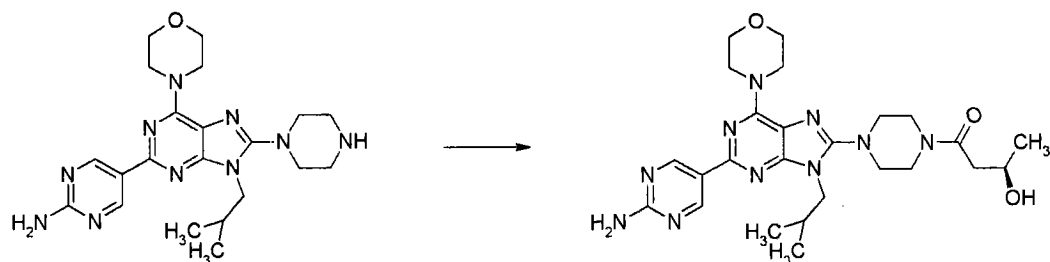
[1101] 将 5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (128mg, 0.67mmol)、1-羟基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol) 和 3-羟基-3-甲基丁酸 (79mg, 0.67mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (5ml) 中并将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂减压蒸发, 残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (120mg, 67%), 为白色固体。

[1102]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.32 (6H, s), 2.46-2.50 (3H, m), 3.22-3.27 (4H, m), 3.66-3.67 (2H, m), 3.82-3.87 (6H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 4.28 (4H, brs), 4.99 (1H, s), 5.23 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[1103] 实施例 81

[1104] (2R)-4-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-4-氧代丁-2-醇

[1105]



[1106] 将 5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (128mg, 0.67mmol)、1-羟基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol) 和 (R)-3-羟基丁酸 (70mg, 0.67mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (5ml) 中并将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (62mg, 36%), 为白色固体。

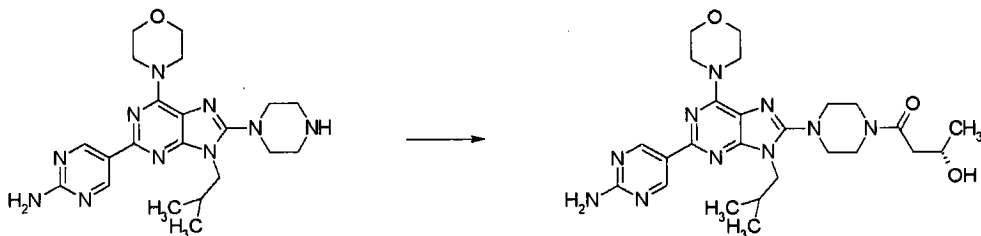
[1107]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (6H, d,  $J = 6.59\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, d,  $J = 6.35\text{Hz}$ ),

2.34-2.57 (3H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 3.74-3.88 (6H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 7.32\text{Hz}$ ), 4.21-4.33 (5H, m), 5.24 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[1108] 实施例 82

[1109] (2S)-4-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-4-氧代丁-2-醇

[1110]



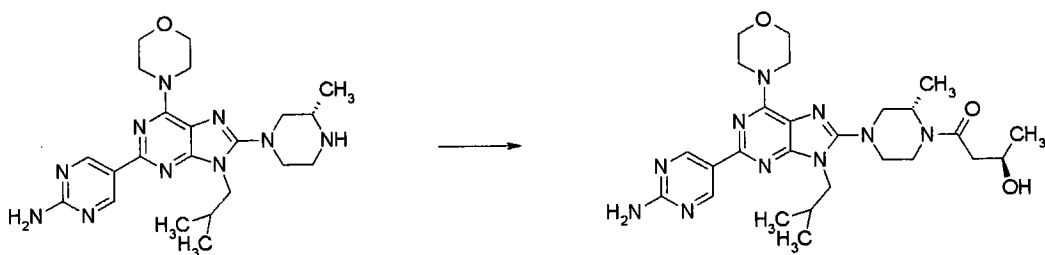
[1111] 将 5-(9-异丁基-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (128mg, 0.67mmol)、1-羟基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol) 和 (S)-3-羟基丁酸 (70mg, 0.67mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (5ml) 中并将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (97mg, 56%), 为白色固体。

[1112]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.26 (3H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 2.35-2.56 (3H, m), 3.21 (2H, t,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 3.26 (2H, t,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J = 5.0\text{Hz}$ ), 3.81-3.85 (6H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 4.25-4.28 (5H, m), 5.22 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[1113] 实施例 83

[1114] (2R)-4-{(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基}-4-氧代丁-2-醇

[1115]



[1116] 将 5-{9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol)、二环己基碳二亚胺 (103mg, 0.5mmol)、1-羟基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol) 和 (R)-3-羟基丁酸 (70mg, 0.67mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (5ml) 中并在 40℃ 下将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (50mg, 28%), 为白色固体。

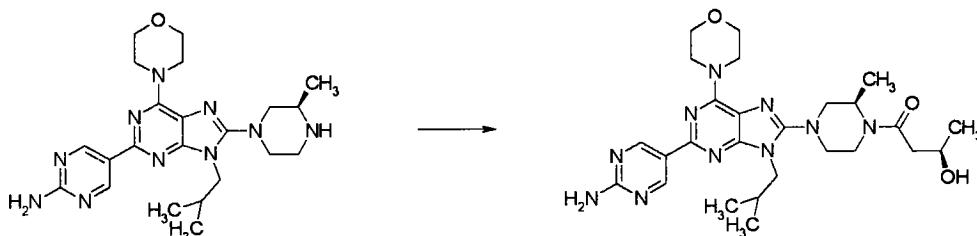
[1117]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.24-1.27 (3H, m), 1.39 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.47 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.27-2.57 (4H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 3.29 (1H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.69-3.71 (0.5H, m),

3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.67 (2H, s), 9.22 (2H, s).

[1118] 实施例 84

[1119] (2R)-4-[(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代丁-2-醇

[1120]



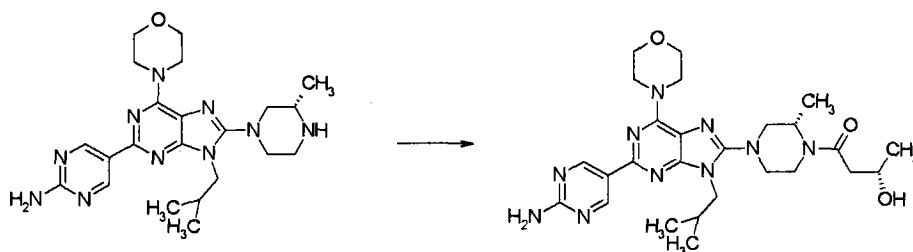
[1121] 将 5-[9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (150mg, 0.33mmol)、二环己基碳二亚胺 (103mg, 0.5mmol)、1-羟基苯并三唑 (45mg, 0.33mmol) 和 (R)-3-羟基丁酸 (70mg, 0.67mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (5ml) 中并在 40℃ 下将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (90mg, 50%), 为白色固体。

[1122]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.24-1.27 (3H, m), 1.40 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.48 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.32-2.64 (4H, m), 2.96-3.20 (3H, m), 3.27 (1H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.69-3.71 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.64 (2H, s), 9.22 (2H, s).

[1123] 实施例 85

[1124] (2S)-4-[(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代丁-2-醇

[1125]



[1126] 将 5-[9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (230mg, 0.5mmol)、二环己基碳二亚胺 (160mg, 0.77mmol)、1-羟基苯并三唑 (70mg, 0.51mmol) 和 (S)-3-羟基丁酸 (107mg, 1.0mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (5ml) 中并在 40℃ 下将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (131mg, 48%), 为白色固体。

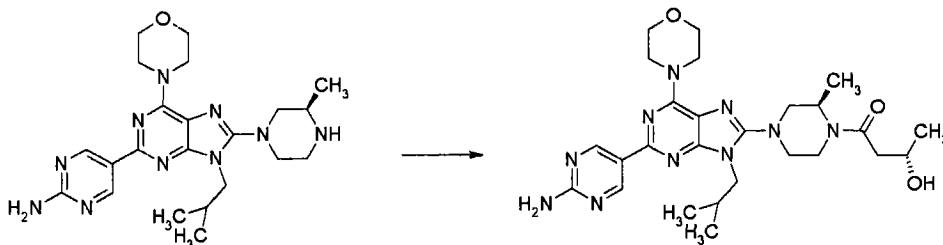
[1127]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.24-1.27 (3H, m), 1.40 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.48 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.28-2.64 (4H, m), 3.01-3.15 (3H, m), 3.27 (1H,

d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.72-3.74 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.49 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1128] 实施例 86

[1129] (2S)-4-[(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-4-氧代丁-2-醇

[1130]



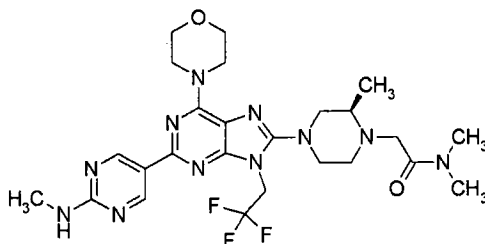
[1131] 将 5-{9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (230mg, 0.5mmol)、二环己基碳二亚胺 (160mg, 0.77mmol)、1-羟基苯并三唑 (70mg, 0.51mmol) 和 (S)-3-羟基丁酸 (107mg, 1.0mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (5ml) 中并在 40℃ 下将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂减压蒸发, 随后残余物经制备 HPLC 纯化 (柱, NOMURA Develosil Combi-RP-5; 流动相, 乙腈/水/甲酸), 得到标题化合物 (167mg, 61%), 为白色固体。

[1132]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.90 (6H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.24-1.27 (3H, m), 1.39 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.47 (1.5H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.27-2.57 (4H, m), 2.96-3.20 (3H, m), 3.29 (1H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, d,  $J = 12.2\text{Hz}$ ), 3.54-3.56 (0.5H, m), 3.71-3.74 (0.5H, m), 3.84-3.96 (6H, m), 4.18-4.27 (6H, m), 4.58-4.61 (0.5H, m), 4.92-4.95 (0.5H, m), 5.50 (2H, s), 9.22 (2H, s).

[1133] 实施例 87

[1134] N,N-二甲基-2-[(2R)-2-甲基-4-{2-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基}哌嗪-1-基]乙酰胺

[1135]



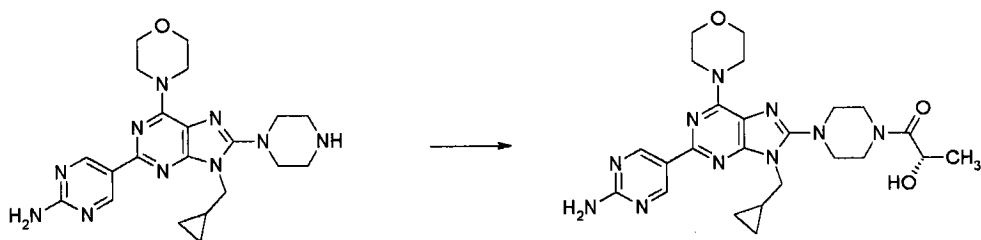
[1136]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.16 (3H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 2.76 (1H, s), 2.92-2.94 (3H, m), 2.97 (3H, s), 3.08 (3H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.13 (3H, s), 3.18-3.25 (4H, m), 3.63 (0.5H, s), 3.67 (0.5H, s), 3.84 (4H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 4.27 (4H, brs), 4.64-4.71 (2H, m), 5.30-5.31 (1H, m), 9.25 (2H, s).

[1137] 实施例 88

[1138] (2S)-1-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基}-4-氧代丁-2-醇

呤-8-基]哌嗪-1-基}-1-氧代丙-2-醇

[1139]



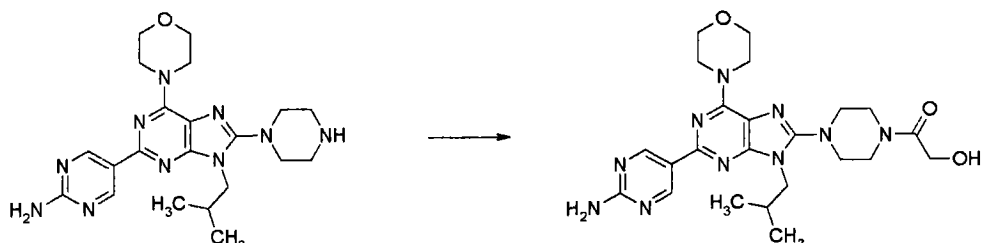
[1140] 在室温下往 5-[9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (104.5mg, 0.24mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中的悬浮液中加入 L-乳酸 (25.2  $\mu$ l, 0.29mmol)、1-羟基苯并三唑-1-水合物 (36.7mg, 0.24mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (68.8mg, 0.36mmol) 和三乙胺 (50.1  $\mu$ l, 0.36mmol)。将得到的混合物搅拌 17 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (80.1mg, 66%), 为浅黄色固体。

[1141]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.50-0.59 (4H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.39 (3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.93-2.11 (1H, m), 3.24-3.37 (4H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.81-3.93 (6H, m), 3.98 (2H, d,  $J = 7.45\text{Hz}$ ), 4.22-4.33 (4H, brm), 4.49-4.57 (1H, m), 5.50 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

[1142] 实施例 89

[1143] 2-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙醇

[1144]



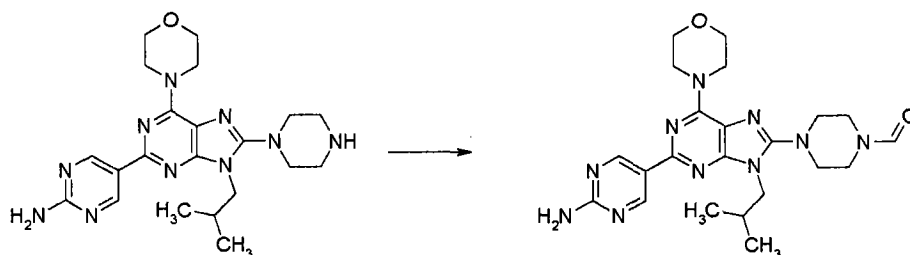
[1145] 在室温下往 5-[9-(异丁基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (108.5mg, 0.25mmol) 和乙醇酸 (22.6mg, 0.30mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中的悬浮液中加入 1-羟基苯并三唑-1-水合物 (37.9mg, 0.25mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (71.2mg, 0.37mmol) 和三乙胺 (51.7  $\mu$ l, 0.37mmol)。将得到的混合物搅拌 21 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (89.2mg, 73%), 为浅黄色固体。

[1146]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (6H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 2.41-2.53 (1H, m), 3.21-3.32 (4H, m), 3.44-3.52 (2H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 3.82-3.89 (6H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 7.34\text{Hz}$ ), 4.20-4.33 (6H, m), 5.38 (2H, s), 9.23 (2H, s)。

[1147] 实施例 90

[1148] 4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-甲醛

[1149]



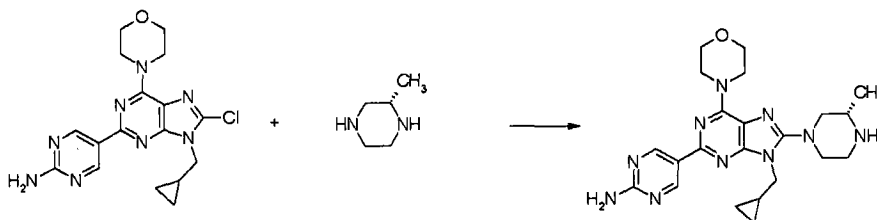
[1150] 在室温下往 1H-苯并三唑-1-甲醛 (48.4mg, 0.30mmol) 在四氢呋喃中的溶液 (7.0ml) 中加入 5-[9-(异丁基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (129.8mg, 0.30mmol) 并将得到的混合物搅拌 75 分钟。往反应混合物中加入二氯甲烷并将得到的混合物倾入 2N 氢氧化钠水溶液中并用二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 49 : 1 至 32 : 1), 得到标题化合物 (103.4mg, 75%), 为浅黄色固体。

[1151]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.89 (6H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 2.42-2.54 (1H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.54-3.61 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.82-3.88 (4H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 7.34\text{Hz}$ ), 4.20-4.35 (4H, brm), 5.32 (2H, s), 8.13 (1H, s), 9.24 (2H, s).

[1152] 实施例 91

[1153] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1154]



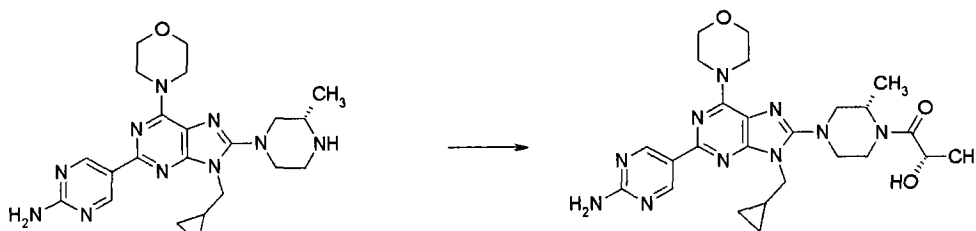
[1155] 在 100℃ 下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (476.1mg, 1.23mmol) 和 (2S)-2-甲基哌嗪 (616.4mg, 6.15mmol) 在二甲基亚砜 (5ml) 中的悬浮液加热使其溶解并在 85℃ 下将得到的混合物搅拌 18.5 小时。加入 (2S)-2-甲基哌嗪 (123.3mg, 1.23mmol) 并在 85℃ 下将得到的混合物继续搅拌 5.5 小时, 让其静置冷却, 将其倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 32 : 1 至 9 : 1), 得到标题化合物 (516.0mg, 93%), 为浅黄色固体。

[1156]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.48-0.57 (4H, m), 1.15 (3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.31-1.41 (1H, m), 2.71 (1H, t,  $J = 11.17\text{Hz}$ ), 2.98-3.15 (4H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 3.90-4.02 (2H, m), 4.18-4.41 (4H, brm), 5.60 (2H, brs), 9.24 (2H, s).

[1157] 实施例 92

[1158] (2S)-1-[(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1159]



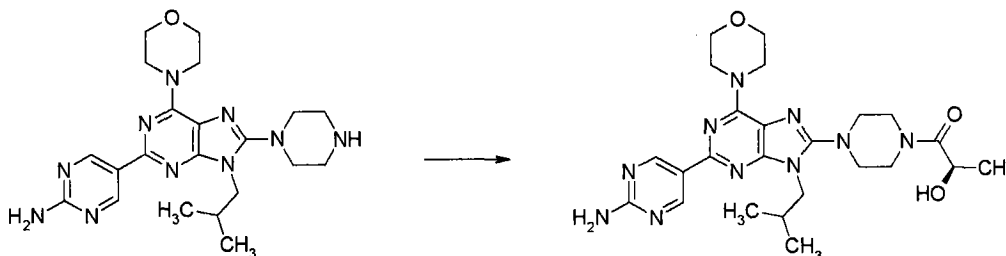
[1160] 在室温下往 5-[9-(环丙基甲基)-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (115.6mg, 0.26mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液 (2.0ml) 中加入 L-乳酸 (27.1  $\mu$ l, 0.31mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物 (39.3mg, 0.26mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (73.8mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (53.6  $\mu$ l, 0.38mmol)。将得到的混合物搅拌 20 小时, 随后加入 L-乳酸 (27.1  $\mu$ l, 0.31mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (73.8mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (53.6  $\mu$ l, 0.38mmol) 并将得到的混合物搅拌 3 天。另加入 L-乳酸 (27.1  $\mu$ l, 0.31mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (73.8mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (53.6  $\mu$ l, 0.38mmol), 将得到的混合物搅拌 2 天, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (用二氯甲烷: 甲醇 = 15 : 1 双展开), 得到标题化合物 (89.7mg, 67%), 为浅黄色固体。

[1161]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 80  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 0.45-0.53 (4H, m), 1.24 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 1.30-1.44 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.02 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.06-4.26 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 6.70 (2H, s), 9.06 (2H, s).

[1162] 实施例 93

[1163] (2R)-1-[(4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-醇

[1164]



[1165] 在室温下往 5-[9-(异丁基)-6-吗啉-4-基-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (106.5mg, 0.24mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中的悬浮液中加入 D-乳酸 (26.3mg, 0.29mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物 (37.2mg, 0.24mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (69.8mg, 0.36mmol) 和三乙胺 (50.8  $\mu$ l, 0.36mmol)。将得到的混合物搅拌 4 天, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳

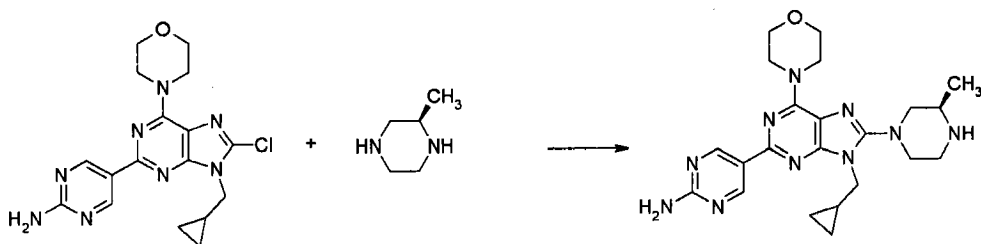
酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1),得到标题化合物(89.9mg,73%),为浅黄色固体。

[1166]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.89(6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.39(3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.42-2.53(1H, m), 3.19-3.34(4H, m), 3.57-3.65(2H, m), 3.79-3.98(9H, m), 4.21-4.34(4H, brm), 4.47-4.57(1H, m), 5.46(2H, s), 9.24(2H, s).

[1167] 实施例 94

[1168] 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1169]



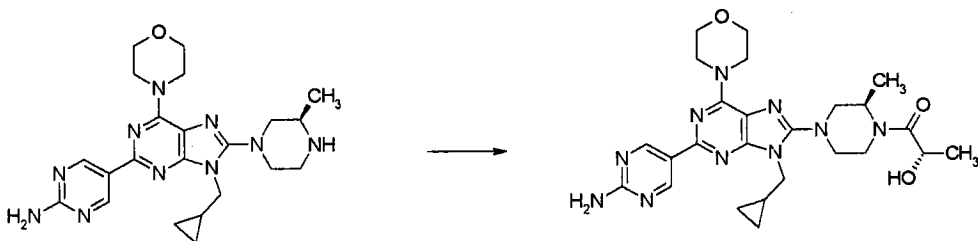
[1170] 在  $100^\circ\text{C}$  下将 5-[8-氯-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(502.6mg, 1.30mmol) 和 (2R)-2-甲基哌嗪(650.7mg, 6.50mmol) 在二甲基亚砜(5ml) 中的悬浮液加热至溶解,随后在  $85^\circ\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 18.5 小时。加入 (2R)-2-甲基哌嗪(130.1mg, 1.30mmol) 并在  $85^\circ\text{C}$  下将得到的混合物继续搅拌 5.5 小时,随后让其静置冷却,倾入二氯甲烷-甲醇(10:1) 中,随后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,将该混合物过滤,将滤液减压浓缩,得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=32:1至9:1),得到标题化合物(556.6mg, 95%),为浅黄色固体。

[1171]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.48-0.57(4H, m), 1.11-1.17(3H, m), 1.30-1.40(1H, m), 2.70(1H, t,  $J = 11.17\text{Hz}$ ), 2.97-3.14(4H, m), 3.35-3.45(2H, m), 3.82-3.89(4H, m), 3.89-4.02(2H, m), 4.17-4.40(4H, m), 5.37-5.59(2H, brm), 9.23(2H, s).

[1172] 实施例 95

[1173] (2S)-1-[(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1174]



[1175] 在室温下 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺(114.3mg, 0.25mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(2.0ml) 中的悬浮液中加入 L-乳酸(26.8  $\mu\text{l}$ , 0.30mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物(38.9mg, 0.25mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐(73.0mg, 0.38mmol) 和

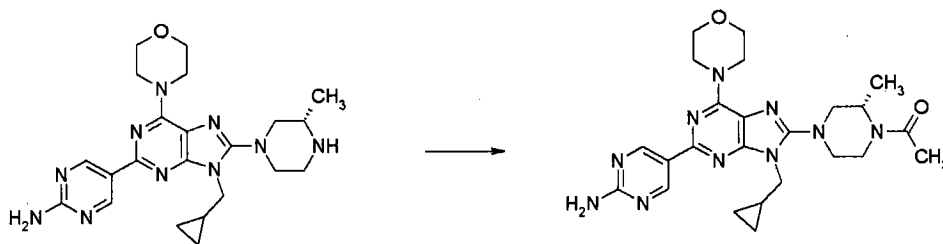
三乙胺 (53.0  $\mu$ l, 0.38mmol)。将得到的混合物搅拌 20 小时, 随后加入 L- 乳酸 (26.8  $\mu$ l, 0.30mmol)、1- 乙基-3-(3- 二甲基氨基丙基)- 碳二亚胺  $\cdot$  盐酸盐 (73.0mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (53.0  $\mu$ l, 0.38mmol) 并将得到的混合物搅拌 3 天。另加入 L- 乳酸 (26.8  $\mu$ l, 0.30mmol)、1- 乙基-3-(3- 二甲基氨基丙基)- 碳二亚胺  $\cdot$  盐酸盐 (73.0mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (53.0  $\mu$ l, 0.38mmol), 将得到的混合物搅拌 2 天, 将反应混合物倾入二氯甲烷- 甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (54.3mg, 41%), 为浅黄色固体。

[1176]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 80  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  : 0.45-0.53 (4H, m), 1.19-1.50 (7H, m), 2.83-2.99 (1H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.26-3.47 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.02 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.11-4.26 (5H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 4.52-4.73 (2H, brm), 6.70 (2H, s), 9.06 (2H, s).

[1177] 实施例 96

[1178] 5-{8-[(3S)-4- 乙酰基-3- 甲基哌嗪-1-基]-9-(环丙基甲基)-6- 吗啉-4-基-9H- 嘌呤-2-基} 嘧啶-2- 胺

[1179]



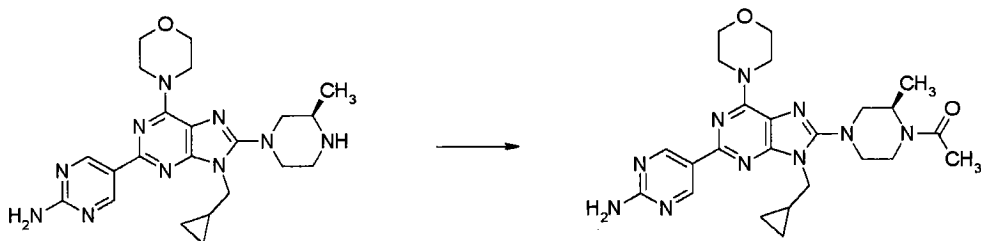
[1180] 在室温下往 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(3S)-3- 甲基哌嗪-1-基]-6- 吗啉-4-基-9H- 嘌呤-2-基} 嘧啶-2- 胺 (108.1mg, 0.24mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (80.3  $\mu$ l, 0.58mmol), 随后在冰冷却下加入乙酸酐 (27.2  $\mu$ l, 0.29mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷- 甲醇 (10 : 1) 中, 用水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 49 : 1 至 19 : 1), 得到标题化合物 (115.8mg, 98%), 为浅黄色固体。

[1181]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 0.47-0.62 (4H, m), 1.31-1.53 (4H, m), 2.12-2.20 (3H, m), 2.91-3.28 (2.5H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.57-3.77 (1H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 3.89-4.10 (2H, m), 4.11-4.21 (0.5H, m), 4.21-4.35 (4H, m), 4.52-4.64 (0.5H, m), 4.87-5.00 (0.5H, m), 5.48 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1182] 实施例 97

[1183] 5-{8-[(3R)-4- 乙酰基-3- 甲基哌嗪-1-基]-9-(环丙基甲基)-6- 吗啉-4-基-9H- 嘌呤-2-基} 嘧啶-2- 胺

[1184]



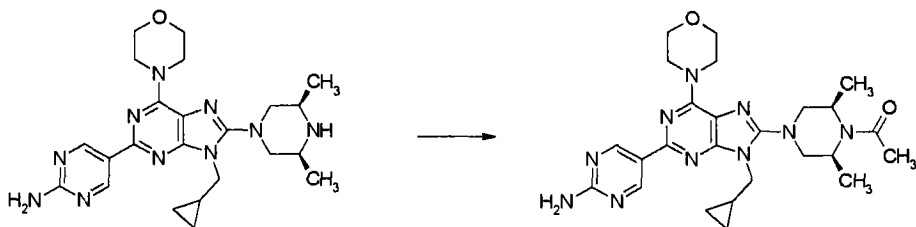
[1185] 在室温下往 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (104.1mg, 0.23mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (77.3  $\mu$ l, 0.55mmol), 随后在冰冷却下加入乙酸酐 (26.2  $\mu$ l, 0.28mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 95 分钟, 将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 32 : 1 至 16 : 1), 得到标题化合物 (114.3mg, 100%), 为浅黄色固体。

[1186]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.49-0.60 (4H, m), 1.31-1.51 (4H, m), 2.11-2.20 (3H, m), 2.91-3.28 (2.5H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.58-3.77 (1H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 3.89-4.10 (2H, m), 4.10-4.20 (0.5H, m), 4.21-4.36 (4H, m), 4.53-4.63 (0.5H, m), 4.89-4.99 (0.5H, m), 5.42 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1187] 实施例 98

[1188] 5-{8-[4-乙酰基-顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1189]



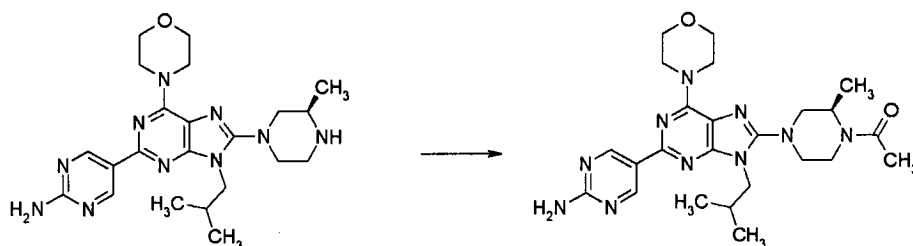
[1190] 在室温下往 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (102.3mg, 0.22mmol) 在二氯甲烷 (10ml)-二甲基甲酰胺 (1.5ml) 中的混合溶液中加入三乙胺 (73.7  $\mu$ l, 0.53mmol), 随后在冰冷却下加入乙酸酐 (24.9  $\mu$ l, 0.26mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 3 天, 随后加入乙酸酐 (6.2  $\mu$ l, 0.07mmol) 并将得到的混合物继续搅拌 3 天。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (107.7mg, 97%), 为浅黄色固体。

[1191]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.50-0.60 (4H, m), 1.33-1.60 (7H, m), 2.18 (3H, s), 2.93-3.26 (2H, brm), 3.33-3.43 (2H, m), 3.77-3.93 (4H, m), 3.97-4.18 (3H, brm), 4.19-4.37 (4H, brm), 4.59-4.97 (1H, brm), 5.31 (2H, s), 9.24 (2H, s).

[1192] 实施例 99

[1193] 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1194]



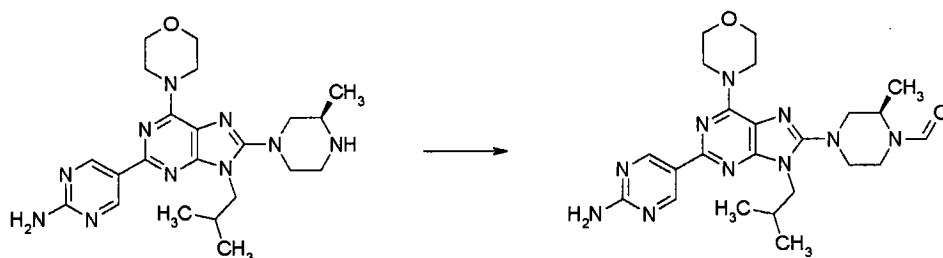
[1195] 在室温下往 5-{9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (108.1mg, 0.24mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (79.9  $\mu$ l, 0.57mmol), 随后在冰冷却下加入乙酸酐 (27.1  $\mu$ l, 0.29mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 1 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (110.9mg, 94%), 为浅黄色固体。

[1196]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.84-0.95 (6H, m), 1.33-1.52 (3H, m), 2.10-2.20 (3H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.89-3.34 (3.5H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.56-3.76 (1H, m), 3.80-4.01 (6H, m), 4.10-4.20 (0.5H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.52-4.62 (0.5H, m), 4.88-4.98 (0.5H, m), 5.40 (2H, s), 9.24 (2H, s)。

[1197] 实施例 100

[1198] (2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-甲醛

[1199]



[1200] 在室温下往 1H-苯并三唑-1-甲醛 (39.6mg, 0.24mmol) 在四氢呋喃中的溶液 (7.0ml) 中加入 5-{9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (109.5mg, 0.24mmol) 并将得到的混合物搅拌 70 分钟。往反应混合物中加入二氯甲烷并将得到的混合物倾入 2N 氢氧化钠水溶液中并用二氯甲烷萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (107.9mg, 93%), 为浅黄色固体。

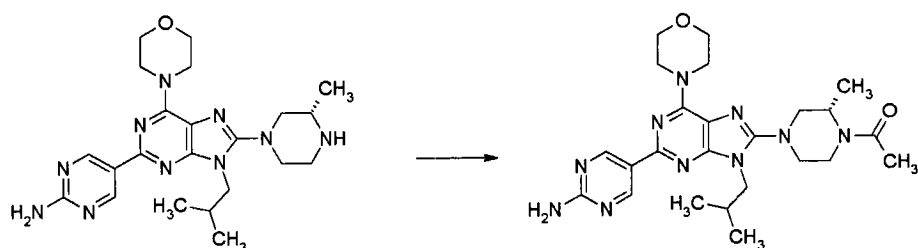
[1201]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.86-0.95 (6H, m), 1.44 (1.5H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 1.51 (1.5H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 2.40-2.55 (1H, m), 2.97-3.12 (1.5H, m), 3.18-3.55 (4H, m), 3.59-3.69 (0.5H, m), 3.82-4.00 (6H, m), 4.16-4.37 (4.5H, m), 4.66-4.83 (0.5H, m), 5.39 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.24 (2H, s)。

[1202] 实施例 101

[1203] 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤

啉-2-基}嘧啶-2-胺

[1204]



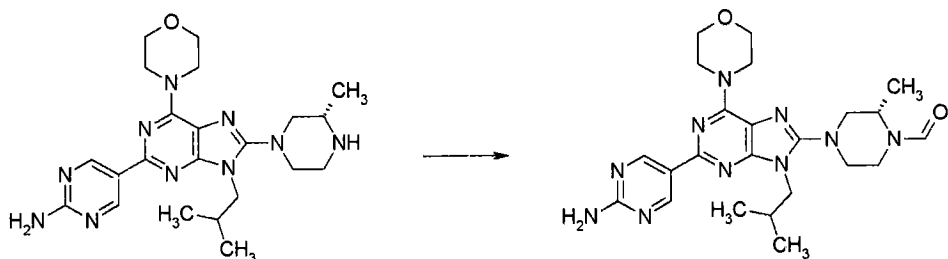
[1205] 在室温下往 5-[9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (116.8mg, 0.26mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (86.3  $\mu$ l, 0.62mmol), 随后在冰冷却下加入乙酸酐 (29.2  $\mu$ l, 0.31mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 70 分钟, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (107.1mg, 84%), 为浅黄色固体。

[1206]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 140 $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 0.88 (6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.31 (3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.03 (3H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.24-3.36 (2H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.94-4.07 (3H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 4.42-4.53 (1H, m), 6.38 (2H, s), 9.05 (2H, s).

[1207] 实施例 102

[1208] (2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-甲醛

[1209]



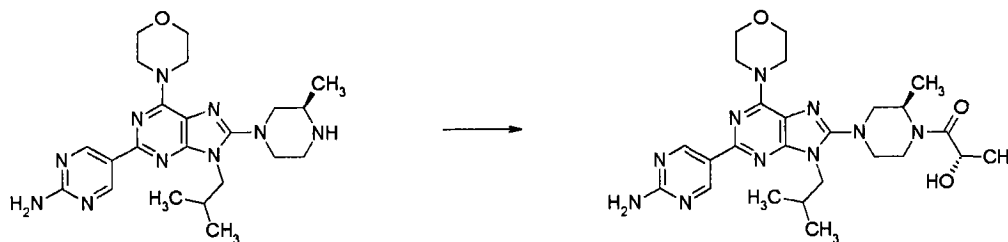
[1210] 在室温下往 1H-苯并三唑-1-甲醛 (44.6mg, 0.27mmol) 在四氢呋喃中的溶液 (7.0ml) 中加入 5-[9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (123.4mg, 0.27mmol) 并将得到的混合物搅拌 35 分钟。往反应混合物中加入二氯甲烷, 随后将得到的混合物倾入 2N 氢氧化钠水溶液中并用二氯甲烷萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (98.3mg, 75%), 为浅黄色固体。

[1211]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.87-0.93 (6H, m), 1.44 (1.5H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.51 (1.5H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.42-2.52 (1H, m), 2.98-3.11 (1.5H, m), 3.19-3.55 (4H, m), 3.60-3.68 (0.5H, m), 3.82-4.00 (6H, m), 4.17-4.33 (4.5H, m), 4.69-4.81 (0.5H, m), 5.42 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.24 (2H, s).

[1212] 实施例 103

[1213] (2S)-1-[(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1214]



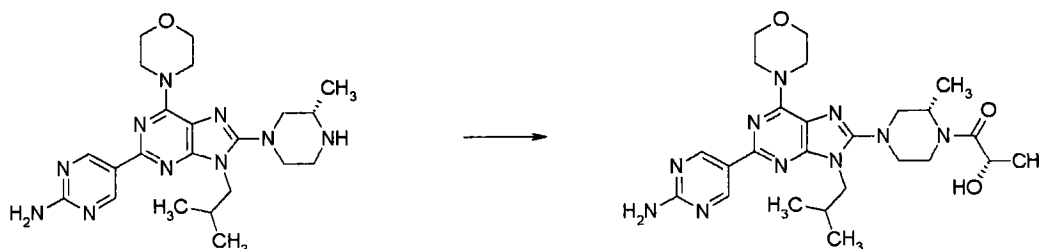
[1215] 在室温下往 5-[9-异丁基-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (111.0mg, 0.25mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液 (2.0ml) 中加入 L-乳酸 (25.9  $\mu$ l, 0.29mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物 (37.6mg, 0.25mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (70.5mg, 0.37mmol) 和三乙胺 (51.3  $\mu$ l, 0.37mmol)。将得到的混合物搅拌 2 天, 随后加入 L-乳酸 (25.9  $\mu$ l, 0.29mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (70.5mg, 0.37mmol) 和三乙胺 (51.3  $\mu$ l, 0.37mmol)。将得到的混合物搅拌 25 小时, 将反应混合物倾入中二氯甲烷-甲醇 (10 : 1), 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 将得到的残余物溶解在二氯甲烷 (3.0ml) 中, 随后在室温下加入 L-乳酸 (25.9  $\mu$ l, 0.29mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物 (37.6mg, 0.25mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (70.5mg, 0.37mmol) 和三乙胺 (51.3  $\mu$ l, 0.37mmol)。将得到的混合物搅拌 18 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (64.8mg, 50%), 为浅黄色固体。

[1216]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 140 $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 0.88 (6H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, d,  $J = 5.95\text{Hz}$ ), 1.33 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 2.36-2.47 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.97 (2H, d,  $J = 7.33\text{Hz}$ ), 4.06-4.15 (1H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 6.38 (2H, s), 9.05 (2H, s)。

[1217] 实施例 104

[1218] (2S)-1-[(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1219]



[1220] 在室温下往 5-[9-异丁基-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (127.2mg, 0.28mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液 (3.0ml) 中加入 L-乳酸 (29.6  $\mu$ l, 0.34mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物 (43.0mg, 0.28mmol)、1-乙

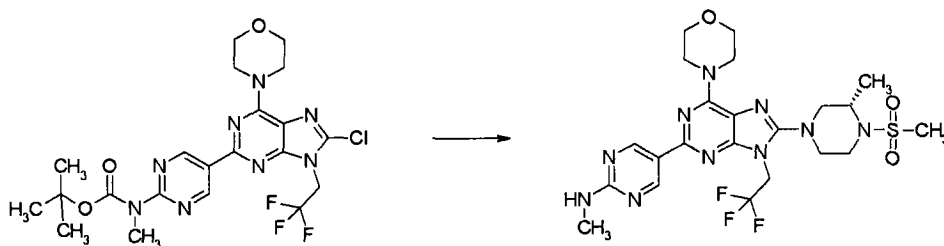
基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐(80.8mg,0.42mmol)和三乙胺(58.8μl,0.42mmol)。将得到的混合物搅拌1天,随后加入L-乳酸(29.6μl,0.34mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐(80.8mg,0.42mmol)、三乙胺(58.8μl,0.42mmol)和二氯甲烷(3.0ml)。将得到的混合物搅拌1天,随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇(10:1)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液真空浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1),得到标题化合物(77.9mg,53%),为浅黄色固体。

[1221]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,140℃)  $\delta$ :0.88(6H, d,  $J$  = 6.87Hz),1.26(3H, d,  $J$  = 6.41Hz),1.34(3H, d,  $J$  = 6.41Hz),2.35-2.47(1H, m),2.87-2.98(1H, m),3.03-3.11(1H, m),3.29-3.41(2H, m),3.42-3.51(1H, m),3.70-3.77(4H, m),3.97(2H, d,  $J$  = 7.33Hz),4.08-4.20(5H, m),4.39-4.48(1H, m),4.48-4.55(1H, m),4.56-4.64(1H, m),6.38(2H, s),9.05(2H, s).

[1222] 实施例 105

[1223] N-甲基-5-{8-[ (3S)-3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1224]



[1225] 在90℃下将{5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}甲基氨基甲酸叔丁酯(153mg,0.29mmol)和(S)-2-甲基哌嗪(145mg,1.45mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2ml)中的溶液搅拌3小时。将反应混合物回至室温。反应混合物经快速硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=19:1)。

[1226] 在室温下将得到的残余物、甲磺酰氯(45μl,0.58mmol)和三乙胺(88μl,0.64mmol)在二氯甲烷(5ml)中的溶液搅拌1小时并减压浓缩。残余物经制备薄层色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=1:2)。

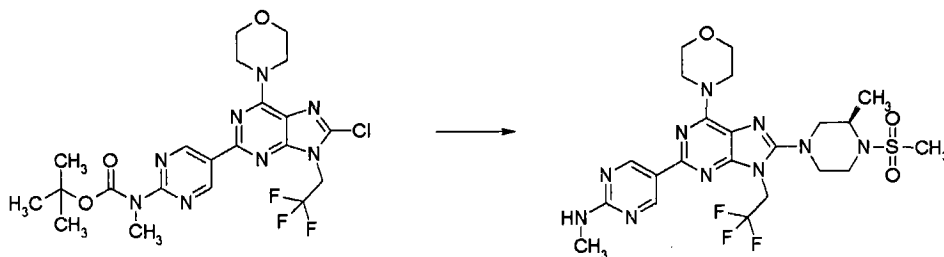
[1227] 在室温下将得到的残余物和三氟乙酸(1ml)在二氯甲烷(3ml)中的溶液搅拌2小时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液,得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,在过滤后,将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=19:1),得到固体。往得到的固体中加入乙醚,通过过滤收集固体并干燥,得到标题化合物(94mg,57%),为粉末。

[1228]  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :1.49(3H, d,  $J$  = 6.8Hz),2.94(3H, s),3.07-3.10(3H, m),3.12-3.21(2H, m),3.25-3.33(2H, m),3.42-3.51(1H, m),3.70-3.78(1H, m),3.82-3.87(4H, m),4.21-4.32(5H, m),4.71(2H, q,  $J$  = 8.3Hz),5.26-5.33(1H, m),9.25(2H, s).

[1229] 实施例 106

[1230] N-甲基-5-{8-[ (3R)-3-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1231]



[1232] 在90℃下将{5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}甲基氨基甲酸叔丁酯(154mg, 0.29mmol)和(R)-2-甲基哌嗪(145mg, 1.46mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2ml)中的溶液搅拌3小时。将反应混合物回至室温。反应混合物经快速硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=9:1)。

[1233] 在室温下将得到的残余物、甲磺酰氯(45 μl, 0.58mmol)和三乙胺(89 μl, 0.64mmol)在二氯甲烷(5ml)中的溶液搅拌2小时并减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=97:3)。

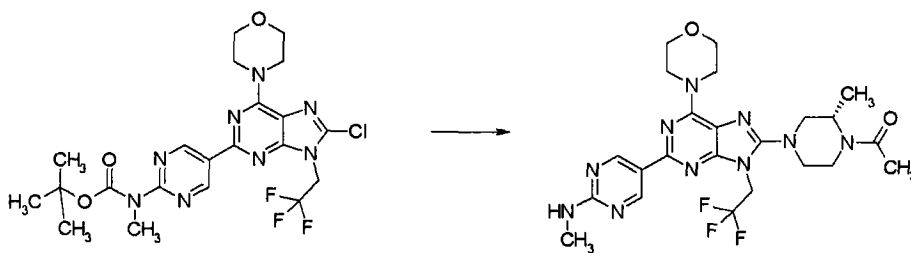
[1234] 在室温下将得到的残余物和三氟乙酸(1ml)在二氯甲烷(3ml)中的溶液搅拌3小时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液,得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(5%甲醇:二氯甲烷),得到固体。往得到的固体中加入乙醚,通过过滤收集固体并干燥,得到标题化合物(94mg, 57%),为粉末。

[1235]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.07-3.10 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 4.21-4.32 (5H, m), 4.71 (2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 5.26-5.33 (1H, m), 9.25 (2H, s)。

[1236] 实施例 107

[1237] 5-{8-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}-N-甲基嘧啶-2-胺

[1238]



[1239] 在90℃下将{5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基}甲基氨基甲酸叔丁酯(152mg, 0.29mmol)和(S)-2-甲基哌嗪(144mg, 1.44mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2ml)中的溶液搅拌3小时。将反应混合物回至室温。反应混合物经快速硅胶柱色谱纯化(10%甲醇:氯仿)。

[1240] 在室温下将得到的残余物、乙酸酐(54 μl, 0.57mmol)和三乙胺(80 μl, 0.57mmol)在二氯甲烷(5ml)中的溶液搅拌1小时并减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(3%甲醇:氯仿)。

[1241] 在室温下将得到的残余物和三氟乙酸(1ml)在二氯甲烷(3ml)中的溶液搅拌3小

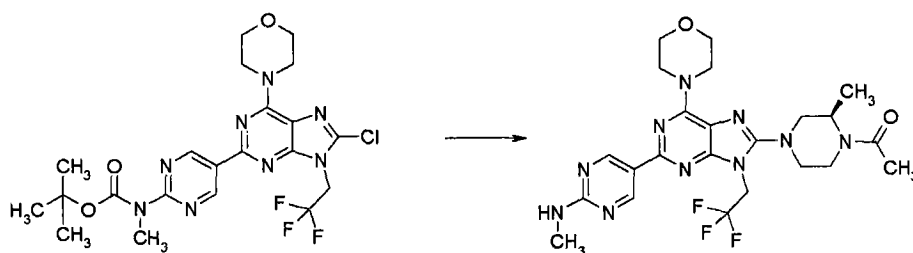
时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液,得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=95:5),得到固体。往得到的固体中加入乙醚,通过过滤收集固体并干燥,得到标题化合物(77mg,50%),为粉末。

[1242]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $140^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.03 (3H, s), 2.89-2.98 (4H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.26-3.37 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.15-4.20 (4H, m), 4.47 (1H, brs), 4.88-5.02 (2H, m), 6.88 (1H, brs), 9.09 (2H, s).

[1243] 实施例 108

[1244] 5-{8-[(3R)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}-N-甲基嘧啶-2-胺

[1245]



[1246] 在  $90^\circ\text{C}$  下将 {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基] 甲基氨基甲酸叔丁酯 (154mg, 0.29mmol) 和 (R)-2-甲基哌嗪 (145mg, 1.46mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 中的溶液搅拌 3 小时。将反应混合物回至室温。反应混合物经快速硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=95:5)。

[1247] 在室温下将得到的残余物、乙酸酐 ( $55\mu\text{l}$ , 0.58mmol) 和三乙胺 ( $89\mu\text{l}$ , 0.64mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液搅拌 1 小时并减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=95:5)。

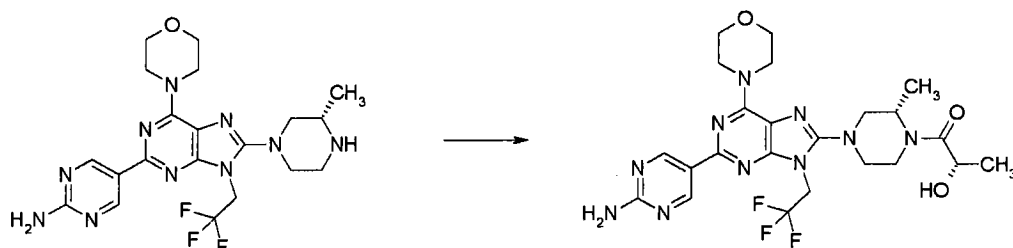
[1248] 在室温下将得到的残余物和三氟乙酸 (1ml) 在二氯甲烷 (3ml) 中的溶液搅拌 22 小时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液,得到的混合物用氯仿萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=95:5),得到固体。往得到的固体中加入乙醚,通过过滤收集固体并干燥,得到标题化合物 (90mg, 58%), 为粉末。

[1249]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $140^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.03 (3H, s), 2.89-2.98 (4H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 3.96-4.07 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.47 (1H, brs), 4.89-5.02 (2H, m), 6.88 (1H, brs), 9.09 (2H, s).

[1250] 实施例 109

[1251] (2S)-1-[(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1252]



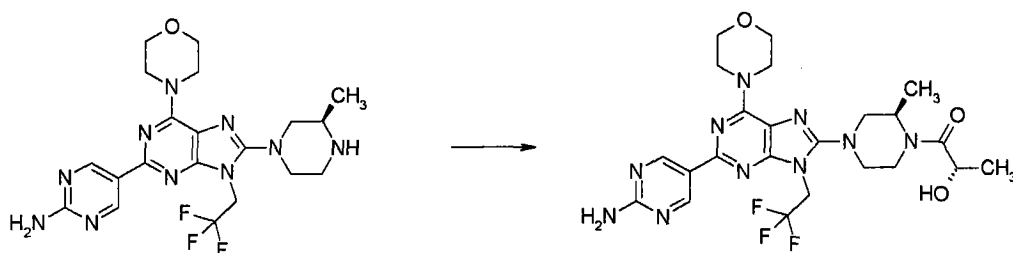
[1253] 在室温下往 5-[8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (132.7mg, 0.28mmol) 在二氯甲烷 (3.0ml)-N,N-二甲基甲酰胺 (3.0ml) 中的混合溶液中加入 L-乳酸 (48.7  $\mu$ l, 0.55mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物 (42.5mg, 0.28mmol)、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐 (106.3mg, 0.55mmol) 和三乙胺 (77.3  $\mu$ l, 0.55mmol)。将得到的混合物搅拌 5 天, 随后加入 L-乳酸 (48.7  $\mu$ l, 0.55mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (106.3mg, 0.55mmol) 和三乙胺 (77.3  $\mu$ l, 0.55mmol)。将得到的混合物搅拌 1 天, 将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (72.4mg, 47%), 为浅黄色固体。

[1254]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 140 $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, d,  $J = 5.95\text{Hz}$ ), 1.33 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 2.89-2.99 (1H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 3.26-3.49 (3H, m), 3.72-3.77 (4H, m), 4.09-4.21 (5H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 4.89-5.04 (2H, m), 6.44 (2H, s), 9.06 (2H, s).

[1255] 实施例 110

[1256] (2S)-1-[(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1257]



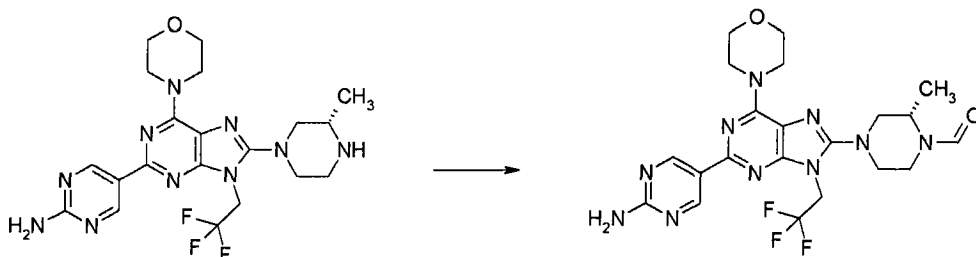
[1258] 在室温下往 5-[8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (131.1mg, 0.27mmol) 在二氯甲烷 (3.0ml)-N,N-二甲基甲酰胺 (3.0ml) 中的混合溶液中加入 L-乳酸 (48.2  $\mu$ l, 0.55mmol)、1-羟基苯并三唑·一水合物 (42.0mg, 0.27mmol)、1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐 (105.1mg, 0.55mmol) 和三乙胺 (76.4  $\mu$ l, 0.55mmol)。将得到的混合物搅拌 5 天, 随后加入 L-乳酸 (48.2  $\mu$ l, 0.55mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺·盐酸盐 (105.1mg, 0.55mmol) 和三乙胺 (76.4  $\mu$ l, 0.55mmol)。将得到的混合物搅拌 1 天, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (53.9mg, 36%), 为浅黄色固体。

[1259]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $140^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, d,  $J = 5.95\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 2.90-3.01 (1H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.27-3.50 (3H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 4.89-5.04 (2H, m), 6.44 (2H, s), 9.06 (2H, s).

[1260] 实施例 111

[1261] (2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-甲醛

[1262]



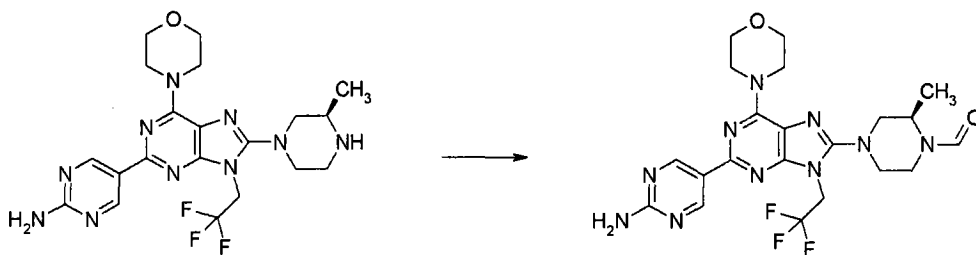
[1263] 在室温下往 1H-苯并三唑-1-甲醛 (36.6mg, 0.22mmol) 在四氢呋喃中的溶液 (5.0ml) 中加入 5-{8-[ (3S)-3-甲基哌嗪-1-基 ]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (107.1mg, 0.22mmol) 并将得到的混合物搅拌 45 分钟。将反应混合物倾入 2N 氢氧化钠水溶液中, 得到的混合物用二氯甲烷萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (100.2mg, 88%), 为浅黄色固体。

[1264]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (1.5H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.51 (1.5H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 3.01-3.31 (3.5H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.47-3.55 (0.5H, m), 3.61-3.69 (0.5H, m), 3.82-3.87 (4H, m), 3.91-3.98 (0.5H, m), 4.17-4.36 (4.5H, m), 4.66-4.83 (2.5H, m), 5.30 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.23 (2H, s).

[1265] 实施例 112

[1266] (2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-甲醛

[1267]



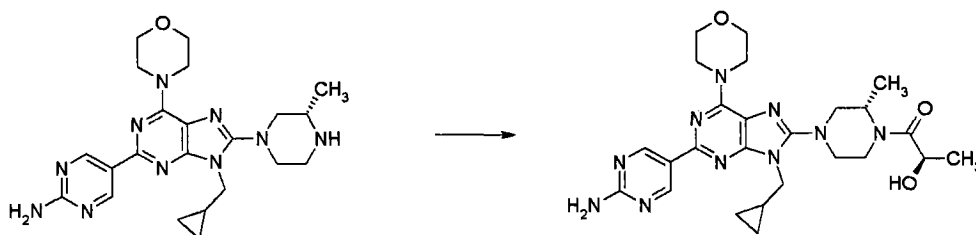
[1268] 在室温下往 1H-苯并三唑-1-甲醛 (34.8mg, 0.21mmol) 在四氢呋喃中的溶液 (5.0ml) 中加入 5-{8-[ (3R)-3-甲基哌嗪-1-基 ]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (101.9mg, 0.21mmol) 并将得到的混合物搅拌 105 分钟。将反应混合物倾入 2N 氢氧化钠水溶液中, 得到的混合物用二氯甲烷萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (96.8mg, 90%), 为浅黄色固体。

[1269]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.43 (1.5H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.51 (1.5H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 3.01-3.31 (3.5H, m), 3.33-3.42 (1H, m), 3.48-3.55 (0.5H, m), 3.61-3.69 (0.5H, m), 3.83-3.87 (4H, m), 3.91-3.98 (0.5H, m), 4.17-4.35 (4.5H, m), 4.66-4.82 (2.5H, m), 5.30 (2H, s), 8.07 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 9.23 (2H, s).

[1270] 实施例 113

[1271] (2R)-1-[(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1272]



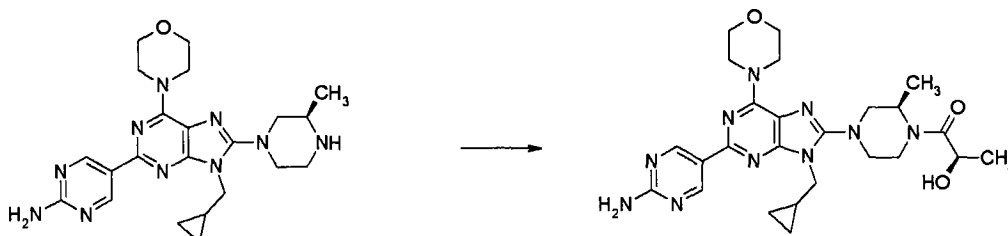
[1273] 在室温下往 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (115.6mg, 0.26mmol) 和 D-乳酸 (25.3mg, 0.28mmol) 在 N, N'-二甲基甲酰胺中的溶液 (3.0ml) 中加入 1-羟基苯并三唑 (31.3mg, 0.23mmol)、N, N'-二环己基碳二亚胺 (71.6mg, 0.35mmol) 和三乙胺 (64.5  $\mu\text{l}$ , 0.46mmol)。将得到的混合物搅拌 18.5 小时, 随后加入 N, N'-二环己基碳二亚胺 (71.6mg, 0.35mmol) 并在 40 $^{\circ}\text{C}$  下将得到的混合物搅拌 22 小时。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (68.7mg, 57%), 为浅黄色固体。

[1274]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 140^{\circ}\text{C})$   $\delta$  : 0.44-0.55 (4H, m), 1.24 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 1.31-1.43 (4H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.32-3.43 (2H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 4.03 (2H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 4.06-4.15 (1H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 4.54-4.64 (1H, m), 6.39 (2H, s), 9.05 (2H, s).

[1275] 实施例 114

[1276] (2R)-1-[(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(环丙基甲基)-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-1-氧代丙-2-醇

[1277]



[1278] 在室温下往 5-{9-(环丙基甲基)-8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (110.8mg, 0.25mmol) 和 D-乳酸 (26.9mg, 0.30mmol) 在 N, N'-二甲基甲酰胺 (3.0ml)-二氯甲烷 (3.0ml) 中的混合溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (33.2mg, 0.25mmol)、N, N'-二环己基碳二亚胺 (76.1mg, 0.37mmol) 和三乙胺 (102.8  $\mu\text{l}$ ,

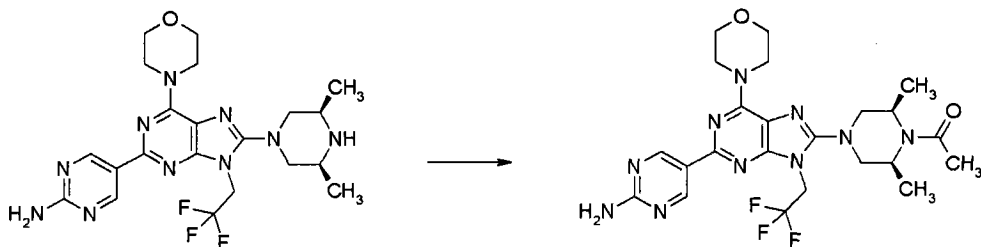
0.75mmol)。将得到的混合物搅拌 18.5 小时,随后加入 N,N'-二环己基碳二亚胺 (76.1mg, 0.37mmol) 并在 40℃ 下将得到的混合物搅拌 22 小时。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10 : 1),得到标题化合物 (98.1mg, 76%),为浅黄色固体。

[1279]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 140 °C)  $\delta$ : 0.43-0.55 (4H, m), 1.26 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 1.31-1.44 (4H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.70-3.77 (4H, m), 4.00-4.06 (2H, m), 4.08-4.21 (5H, m), 4.39-4.65 (3H, m), 6.39 (2H, s), 9.05 (2H, s).

[1280] 实施例 115

[1281] 5-[8-(4-乙酰基-顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[1282]



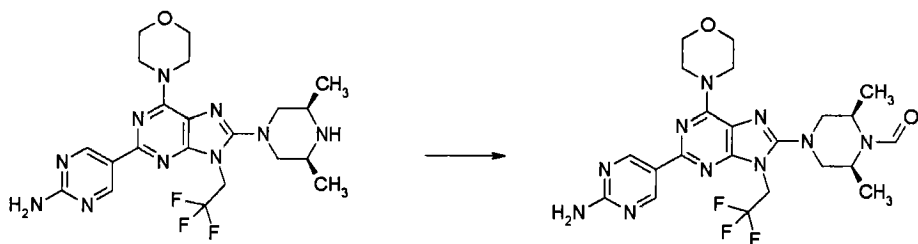
[1283] 在室温下往 5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (108.7mg, 0.22mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (9.0ml) 中加入三乙胺 (73.8  $\mu\text{l}$ , 0.53mmol), 随后在冰冷却下加入乙酸酐 (25.0  $\mu\text{l}$ , 0.26mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 3 天,随后加入乙酸酐 (8.3  $\mu\text{l}$ , 0.09mmol) 并将得到的混合物搅拌 1 天。往得到的混合物中另加入乙酸酐 (4.2  $\mu\text{l}$ , 0.04mmol), 将得到的混合物搅拌 1 天,将反应混合物倾入二氯甲烷中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10 : 1),得到标题化合物 (109.8mg, 93%),为浅黄色固体。

[1284]  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49 (6H, brs), 2.18 (3H, s), 3.05-3.31 (4H, m), 3.81-3.89 (4H, m), 4.14-4.41 (5H, m), 4.68-4.89 (3H, m), 5.30 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1285] 实施例 116

[1286] 4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-甲醛

[1287]



[1288] 在室温下往 1H-苯并三唑-1-甲醛 (33.8mg, 0.21mmol) 在四氢呋喃中的溶液 (5.0ml) 中加入 5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (108.7mg, 0.22mmol), 随后在冰冷却下加入乙酸酐 (25.0  $\mu\text{l}$ , 0.26mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 3 天,随后加入乙酸酐 (8.3  $\mu\text{l}$ , 0.09mmol) 并将得到的混合物搅拌 1 天。往得到的混合物中另加入乙酸酐 (4.2  $\mu\text{l}$ , 0.04mmol), 将得到的混合物搅拌 1 天,将反应混合物倾入二氯甲烷中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10 : 1),得到标题化合物 (109.8mg, 93%),为浅黄色固体。

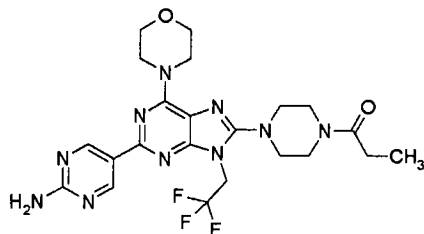
基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(101.7mg,0.21mmol)并将得到的混合物搅拌1天。加入1H-苯并三唑-1-甲醛(5.1mg,0.03mmol),将得到的混合物再搅拌1天,随后将反应混合物倾入二氯甲烷中并用2N氢氧化钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,将该混合物过滤,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1),得到标题化合物(98.0mg,91%),为浅黄色固体。

[1289]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.50(3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 1.56(3H, d,  $J = 6.87\text{Hz}$ ), 3.10(1H, dd,  $J = 12.31, 4.30\text{Hz}$ ), 3.19-3.32(3H, m), 3.82-3.88(4H, m), 3.92-4.00(1H, m), 4.20-4.36(4H, brm), 4.62-4.70(1H, m), 4.70-4.86(2H, m), 5.25(2H, s), 8.15(1H, s), 9.23(2H, s).

[1290] 实施例 117

[1291] 5-[6-吗啉-4-基-8-(4-丙酰基哌嗪-1-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[1292]



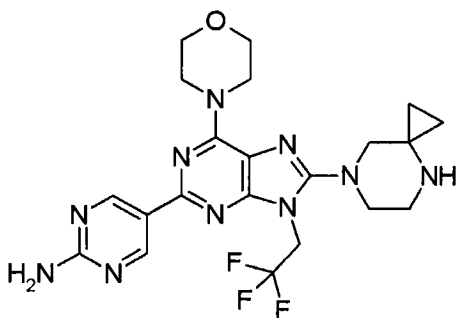
[1293] 采用与实施例 9 中相同的方法,使用丙酰氯作为酰化剂合成标题化合物。

[1294]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.20(4H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.41(2H, q,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.16-3.23(4H, m), 3.65-3.67(2H, m), 3.81-3.86(6H, m), 4.28(4H, brs), 4.73(2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 5.34(2H, s), 9.23(2H, s).

[1295] 实施例 118

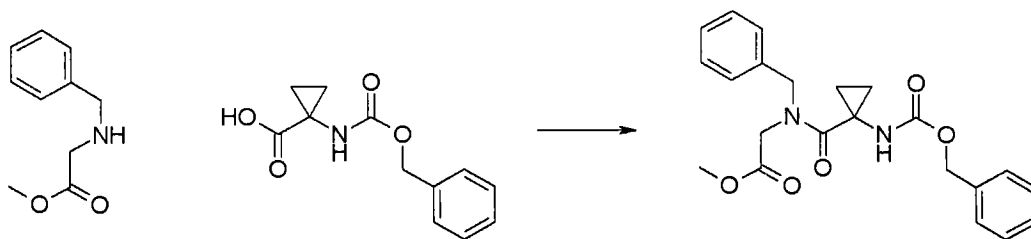
[1296] 5-[8-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[1297]



[1298] 步骤 1 :N-苄基-N-[(1-[(苄氧基)羰基]氨基]环丙基)羰基]甘氨酸乙酯

[1299]

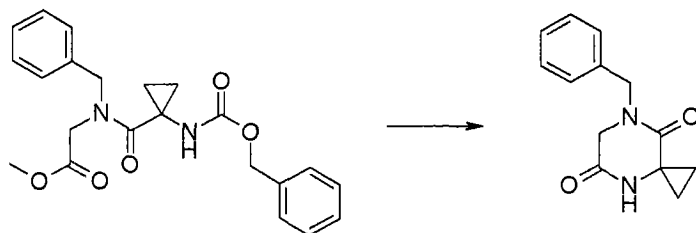


[1300] 在冰冷却下往 1-[( (苄氧基) 羰基 ) 氨基 ] 环丙烷甲酸 (23.5g, 100mmol) 和 N-苄基甘氨酸乙酯 (19.3g, 100mmol) 在二氯甲烷 (235ml) 中的溶液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺·盐酸盐 (21.0g, 110mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (2.70g, 20mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 24 小时。将溶剂减压浓缩, 随后用乙酸乙酯稀释, 依次用 1N 盐酸水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发, 得到的残余物经硅胶柱色谱纯化 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1), 得到标题化合物 (35.7g, 87%), 为无色固体。

[1301]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (2H, br), 1.22 (3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 1.25 (2H, br), 1.66 (2H, s), 3.91 (1H, br), 4.12 (2H, q,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 4.91 (2H, brs), 5.36 (2H, brs), 7.19-7.31 (10H, m).

[1302] 步骤 2 : 7-苄基 -4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -5,8-二酮

[1303]

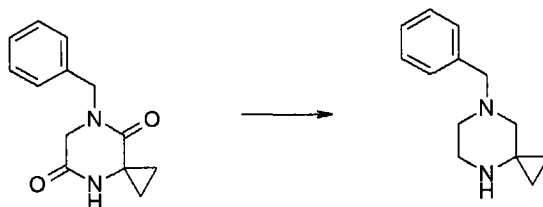


[1304] 往以上步骤 1 中得到的化合物 (35.5g, 86.5mmol) 在乙醇 (700ml) 中溶液中加入 5% 钨碳 (3.6g) 并在氢气气氛下进行接触还原 2 小时。催化剂经 Celite 硅藻土过滤, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经硅胶柱色谱纯化 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1), 得到标题化合物 (20g, 100%), 为无色固体。

[1305]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93-1.00 (2H, m), 1.55-1.59 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.25-7.37 (5H, m), 7.86 (1H, brs).

[1306] 步骤 3 : 7-苄基 -4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷

[1307]



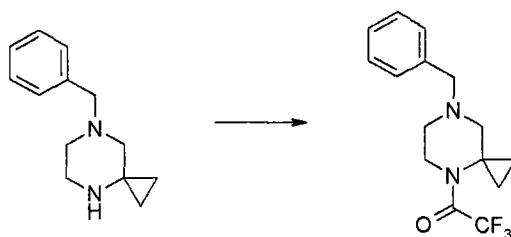
[1308] 在冰冷却下往以上步骤 2 中得到的化合物 (20g, 86.8mmol) 在四氢呋喃 (200ml) 中的溶液中加入硼烷-四氢呋喃络合物 (0.93M 四氢呋喃溶液) (375ml, 0.35mol), 随后将得到的混合物加热至回流并保持 19 小时。在冰冷却下往反应混合物中加入甲醇 (130ml), 将得到的混合物搅拌 60 分钟, 随后将溶剂减压浓缩。往得到的残余物中加入乙醇 (450ml)、

水 (150ml) 和三乙胺 (150ml), 将得到的混合物加热至回流并保持 2 小时, 随后将溶剂减压浓缩。得到的残余物用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发, 得到的残余物经硅胶柱色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (10.4g, 59%), 为无色油状物。

[1309]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.41-0.44 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m), 1.49 (1H, br), 2.22 (2H, s), 2.45 (2H, brs), 2.97 (2H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, s), 7.22-7.32 (5H, m).

[1310] 步骤 4: 7-苄基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[1311]

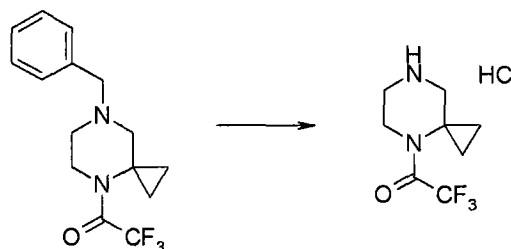


[1312] 在冰冷却下往以上步骤 3 中得到的化合物 (10.3g, 50.9mmol) 和三乙胺 (17ml, 122mmol) 在二氯甲烷 (200ml) 中的溶液中滴加无水三氟乙酸 (8.50ml, 61.1mmol) 并在相同温度下将得到的混合物搅拌 1 小时。往反应混合物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿稀释, 用饱和盐水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸发, 得到标题化合物 (15.5g, 100%), 为无色油状物。

[1313] MS (ESI)  $m/z$ : 299  $[(M+H)^+]$ .

[1314] 步骤 5: 4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷·盐酸盐

[1315]



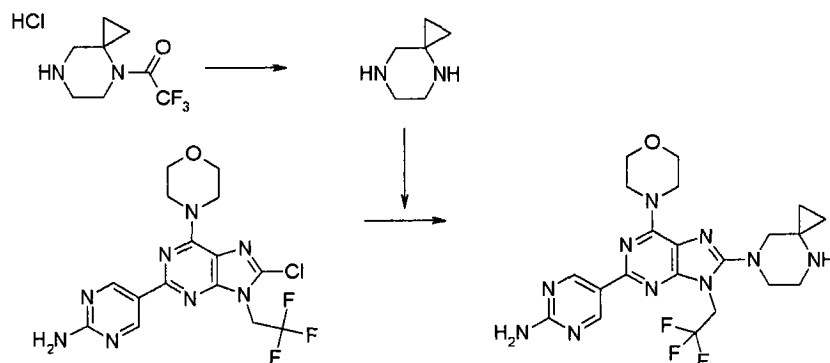
[1316] 往以上步骤 4 中得到的化合物 (15.5g, 51mmol) 在乙醇 (250ml) 中的溶液中加入 1N 盐酸-乙醇 (105ml, 105mmol) 和 5% 钨碳 (3g) 且在氢气气氛中进行接触还原反应 15 小时。催化剂经 Celite 硅藻土过滤, 随后将滤液减压浓缩, 往得到的残余物中加入乙醇-乙醚混合溶剂, 随后通过过滤收集沉淀出的固体, 得到标题化合物 (10.3g, 83%), 为无色固体。

[1317]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.18 (4H, s), 3.16 (2H, s), 3.25 (2H, t,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, brs), 9.71 (2H, br).

[1318] MS (ESI)  $m/z$ : 209  $[(M+H)^+]$ .

[1319] 步骤 6: 5-[8-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[1320]



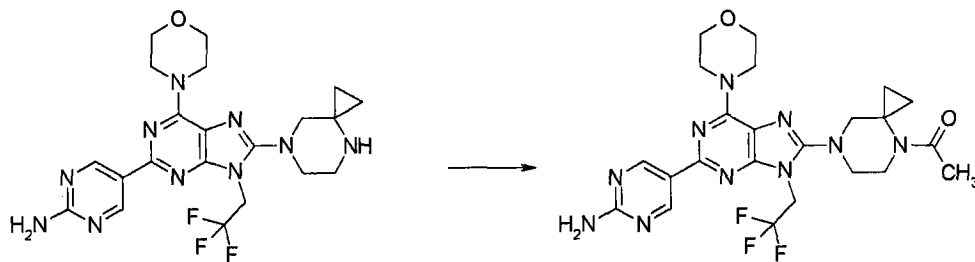
[1321] 在室温下往 4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷·盐酸盐 (1.0g, 4.09mmol) 在甲醇中的溶液 (10ml) 中加入碳酸钾 (1.19g, 8.58mmol) 并在 50℃ 下将得到的混合物搅拌 16 小时。让得到的混合物静置至冷却, 随后通过过滤除去碳酸钾, 将滤液浓缩, 得到粗制的 4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷。往 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (277.4mg, 0.67mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮中的悬浮液中加入该化合物并在 120℃ 下溶解, 随后加入二异丙基乙基胺 (1.16ml, 6.69mmol) 并在 100℃ 下将得到的混合物搅拌 4 天。让得到的混合物静置至冷却, 随后将其倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 24 : 1 至 12 : 1), 得到标题化合物 (83.3mg, 26%), 为褐色无定形的固体。

[1322]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.56-0.60 (2H, m), 0.71-0.75 (2H, m), 3.04 (2H, s), 3.11-3.19 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.21-4.35 (4H, m), 4.70 (2H, q,  $J = 8.40\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1323] 实施例 119

[1324] 5-[8-(4-乙酰基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[1325]



[1326] 在室温下往 5-[8-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (83.3mg, 0.17mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (56.8  $\mu\text{l}$ , 0.41mmol) 和乙酸酐 (19.2  $\mu\text{l}$ , 0.20mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (44.0mg, 49%), 为浅褐色固体。

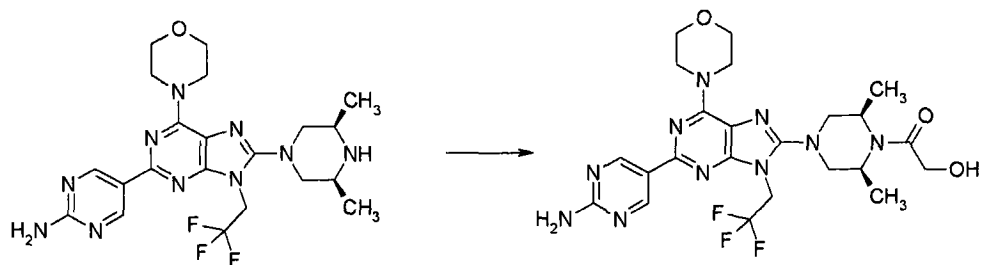
[1327]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 140 °C)  $\delta$  : 0.92-1.00 (2H, m), 1.03-1.10 (2H, m), 2.09 (3H, s), 3.09-3.14 (2H, m), 3.20-3.27 (2H, m), 3.71-3.82 (6H, m), 4.14-4.22 (4H, m), 4.87-4.99 (2H,

m), 6.43 (2H, s), 9.05 (2H, s).

[1328] 实施例 120

[1329] 2-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-基}-2-氧代乙醇

[1330]



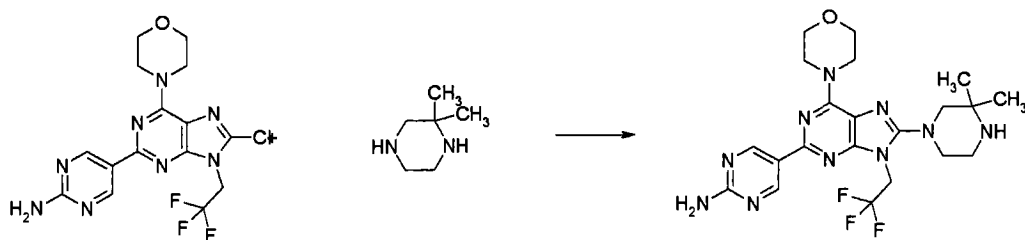
[1331] 在冰冷下往 5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (92.9mg, 0.19mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (57.8  $\mu$ l, 0.41mmol) 和乙酰氧基乙酰氯 (23.0  $\mu$ l, 0.21mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 25 小时, 随后加入三乙胺 (15.8  $\mu$ l, 0.11mmol) 和乙酰氧基乙酰氯 (6.3  $\mu$ l, 0.06mmol) 并将得到的混合物搅拌 17 小时。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 往得到的残余物在甲醇 (9.0ml) 中的悬浮液中加入 25% 重量甲醇钠-甲醇溶液 (86.3  $\mu$ l, 0.38mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 5.5 小时。加入四氢呋喃 (3.0ml), 在 40°C 下将得到的混合物搅拌 16.5 小时, 随后在减压下将甲醇浓缩至半量, 将得到的混合物倾入二氯甲烷中, 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液真空浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (82.6mg, 80%), 为浅黄色固体。

[1332]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-1.59 (6H, m), 3.08-3.31 (4H, m), 3.71-3.90 (6H, m), 4.10-4.42 (6H, brm), 4.64-4.92 (3H, brm), 5.40 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1333] 实施例 121

[1334] 5-[8-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[1335]



[1336] 在 120°C 下将 5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (492.8mg, 1.19mmol) 和 2,2-二甲基哌嗪 (JMC, 1995, Vol. 38, No. 22, 4389) (571.3mg, 4.75mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (5.0ml) 中的悬浮液加热至溶解并在 100°C 下将得到的混合物搅拌 12 小时。让得到的混合物静置至冷却, 倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减

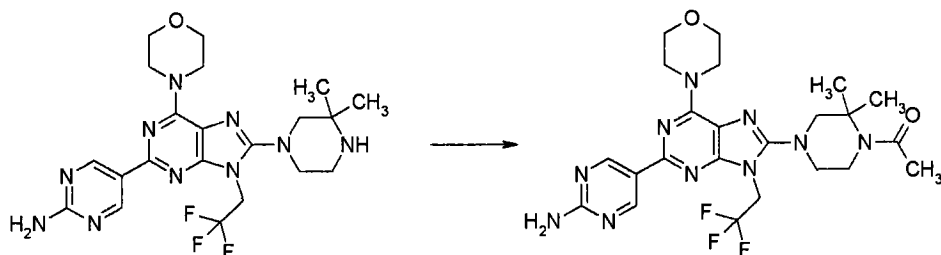
压浓缩,得到的残余物经中压硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=49:1至13:1),得到标题化合物(554.4mg,95%),为浅黄色固体。

[1337]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 1/1$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, s), 2.97 (2H, s), 3.06-3.11 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.84-3.91 (4H, m), 4.25-4.34 (4H, m), 4.82 (2H, q,  $J = 8.40\text{Hz}$ ), 9.17 (2H, s).

[1338] 实施例 122

[1339] 5-[8-(4-乙酰基-3,3-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺

[1340]



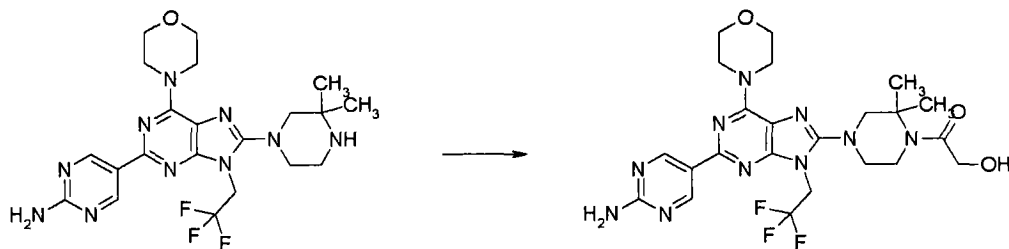
[1341] 在冰冷却下往 5-[8-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (107.2mg, 0.22mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (72.8  $\mu\text{l}$ , 0.52mmol) 和乙酸酐 (24.6  $\mu\text{l}$ , 0.26mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时,随后在冰冷却下加入乙酸酐 (4.1  $\mu\text{l}$ , 0.04mmol),在室温下将得到的混合物搅拌 4.5 小时。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10:1) 中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1),得到标题化合物 (102.6mg, 88%),为浅黄色固体。

[1342]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58 (6H, s), 2.13 (3H, s), 3.18 (2H, s), 3.46 (2H, t,  $J = 5.44\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J = 5.44\text{Hz}$ ), 3.84-3.88 (4H, m), 4.22-4.33 (4H, brm), 4.76 (2H, q,  $J = 8.21\text{Hz}$ ), 5.27 (2H, s), 9.23 (2H, s).

[1343] 实施例 123

[1344] 2-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2,2-二甲基哌嗪-1-基}-2-氧代乙醇

[1345]



[1346] 在室温下往 5-[8-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (101.3mg, 0.21mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (3.0ml) 中加入三乙胺 (63.1  $\mu\text{l}$ , 0.45mmol),随后在冰冷却下加入乙酰氧基乙酰氯 (27.4  $\mu\text{l}$ , 0.25mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 1 小时,随后在冰冷却下加入三乙胺 (17.2  $\mu\text{l}$ , 0.13mmol) 和乙酰氧基乙酰氯 (6.8  $\mu\text{l}$ , 0.06mmol) 并在室温下将得到的混合物继续搅拌 16

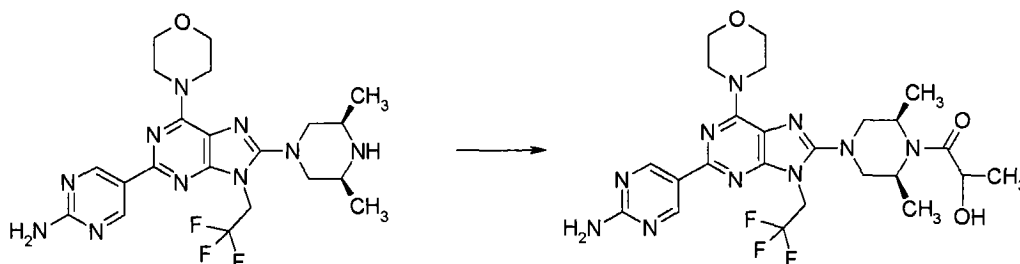
小时。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇(10 : 1)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液真空浓缩,往得到的残余物在甲醇-四氢呋喃(3 : 1)混合物(8.0ml)中的溶液中加入25%重量甲醇钠-甲醇溶液(94.1  $\mu$ l, 0.41mmol),在室温下将得到的混合物搅拌17小时。将反应混合物倾入二氯甲烷中并用水洗涤,有机层经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10 : 1),得到标题化合物(94.2mg, 83%),为浅黄色固体。

[1347]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 10/1$ )  $\delta$  : 1.62(6H, s), 3.24(2H, s), 3.36-3.54(4H, m), 3.83-3.91(4H, m), 4.11-4.15(2H, m), 4.21-4.33(4H, brm), 4.74-4.85(2H, m), 9.19(2H, s).

[1348] 实施例 124

[1349] 1-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-基}-1-氧代丙-2-醇

[1350]



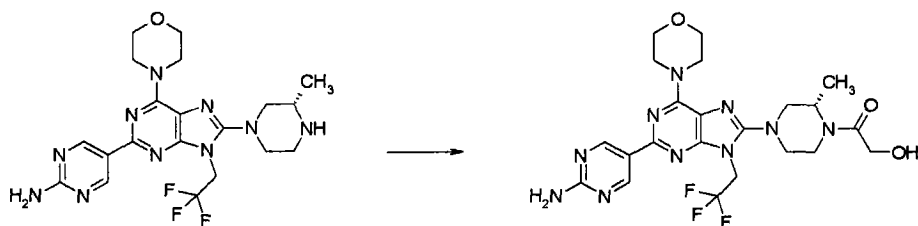
[1351] 在冰冷却下往 5-[8-(顺式-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺(112.7mg, 0.23mmol)在二氯甲烷(7.0ml)中的悬浮液中加入三乙胺(70.2  $\mu$ l, 0.50mmol)和(S)-(-)-2-乙酰氧基丙酰氯(32.9  $\mu$ l, 0.25mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌3小时,随后在冰冷却下加入(S)-(-)-2-乙酰氧基丙酰氯(9.0  $\mu$ l, 0.07mmol),在室温下将得到的混合物搅拌1天。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇(10 : 1)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液减压浓缩,将得到的残余物溶解在二氯甲烷(7.0ml)中,随后在冰冷却下加入三乙胺(140.3  $\mu$ l, 1.01mmol)和(S)-(-)-2-乙酰氧基丙酰氯(65.7  $\mu$ l, 0.50mmol),在室温下将得到的混合物搅拌1天。将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇(10 : 1)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后,将滤液真空浓缩,往得到的残余物在甲醇(6.0ml)中的溶液中加入25%重量甲醇钠-甲醇溶液(157.0  $\mu$ l, 0.69mmol),在50℃下将得到的混合物搅拌22小时。让得到的混合物静置至冷却,随后将反应混合物倾入二氯甲烷中并用饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,将该混合物过滤,将滤液减压浓缩,得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=10 : 1),得到标题化合物(132.6mg, 96%),为浅黄色固体。

[1352]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38-1.44(3H, m), 1.52(3H, d,  $J = 6.88\text{Hz}$ ), 1.55-1.61(3H, m), 3.10-3.31(4H, m), 3.79(1H, d,  $J = 8.25\text{Hz}$ ), 3.82-3.89(4H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.09-4.37(4H, brm), 4.38-4.49(1H, m), 4.66-4.90(3H, m), 5.26(2H, s), 9.24(2H, s).

[1353] 实施例 125

[1354] 2-{(2S)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基}-2-氧代乙醇

[1355]



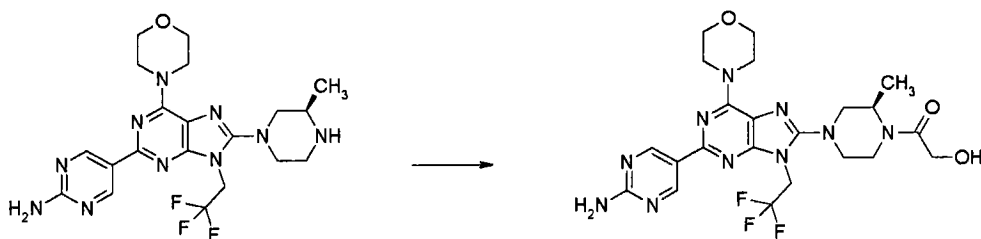
[1356] 在室温下往 5-{8-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (87.1mg, 0.18mmol) 在二氯甲烷 (3.0ml) 中的悬浮液中加入三乙胺 (55.8  $\mu$ l, 0.40mmol), 随后在冰冷却下加入乙酰氧基乙酰氯 (24.2  $\mu$ l, 0.22mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 90 分钟, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 往得到的白色固体在甲醇-四氢呋喃 (1 : 1) 混合物 (12.0ml) 中的溶液中加入 25% 重量甲醇钠-甲醇溶液 (83.3  $\mu$ l, 0.36mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 25.5 小时。将反应混合物倾入二氯甲烷中并用饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (85.0mg, 87%), 为浅黄色固体。

[1357]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 80  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J$  = 6.87Hz), 2.84-2.97 (1H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.24-3.41 (2H, brm), 3.41-3.50 (1H, m), 3.70-3.78 (4H, m), 3.84-4.04 (1H, brm), 4.13 (2H, d,  $J$  = 5.04Hz), 4.15-4.22 (4H, m), 4.31-4.55 (2H, brm), 4.90-5.10 (2H, m), 6.76 (2H, s), 9.07 (2H, s)。

[1358] 实施例 126

[1359] 2-{[(2R)-4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-8-基]-2-甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙醇

[1360]



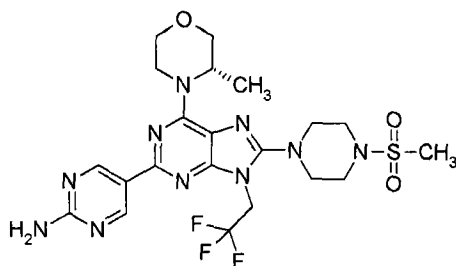
[1361] 在室温下往 5-{8-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (87.2mg, 0.18mmol) 在二氯甲烷 (3.0ml) 中的悬浮液中加入三乙胺 (55.9  $\mu$ l, 0.40mmol), 随后在冰冷却下加入乙酰氧基乙酰氯 (24.2  $\mu$ l, 0.22mmol)。在室温下将得到的混合物搅拌 1 小时, 随后将反应混合物倾入二氯甲烷-甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。在过滤后, 将滤液减压浓缩, 往得到的白色固体在甲醇-四氢呋喃 (1 : 1) 混合物 (12.0ml) 中的溶液中加入 25% 重量甲醇钠-甲醇溶液 (83.3  $\mu$ l, 0.36mmol), 在室温下将得到的混合物搅拌 24 小时。将反应混合物倾入二氯甲烷中并用饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 将该混合物过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的残余物经制备薄层硅胶色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1), 得到标题化合物 (85.2mg, 87%), 为浅黄色固体。

[1362]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ :80  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J = 6.41\text{Hz}$ ), 2.84-2.96 (1H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.25-3.40 (2H, brm), 3.41-3.50 (1H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.82-4.06 (1H, brm), 4.10-4.15 (2H, m), 4.15-4.21 (4H, m), 4.32-4.55 (2H, brm), 4.90-5.10 (2H, m), 6.76 (2H, s), 9.07 (2H, s).

[1363] 实施例 127

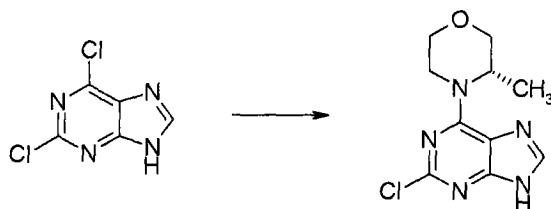
[1364] 5-{6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1365]



[1366] 步骤 1: 2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤

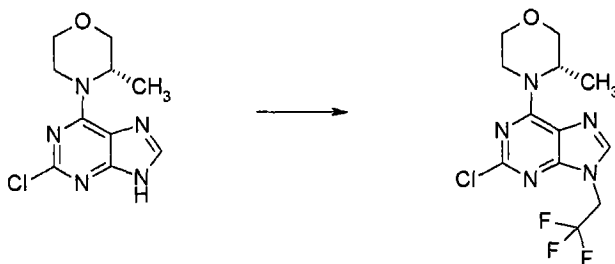
[1367]



[1368] 将 2,6-二氯-9H-嘌呤 (187mg, 0.99mmol)、(S)-3-甲基-吗啉 (100mg, 0.99mmol) 和 N,N'-二异丙基乙基胺 (252  $\mu\text{l}$ , 1.48mmol) 在乙醇 (5ml) 中的溶液加热至回流并保持 15 小时。将反应混合物回至室温并减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 98:2 至 97:3), 得到标题化合物 (132mg, 53%), 为固体。ESI-MS( $m/z$ ): 254 ( $M+1$ ) $^+$ .

[1369] 步骤 2: 2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤

[1370]

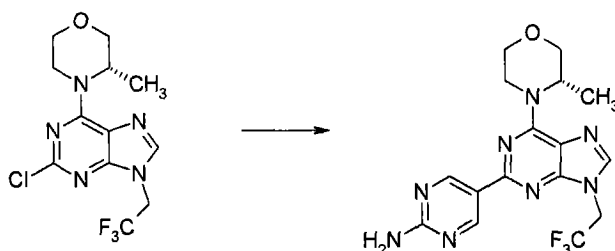


[1371] 在冰冷却下往 2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤 (132mg, 0.52mmol) 和碳酸钾 (86mg, 0.62mmol) 在 N,N'-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的悬浮液中加入磺酸 2,2,2-三氟乙基三氟甲基酯 (83  $\mu\text{l}$ , 0.57mmol)。在 50 $^\circ\text{C}$  下将反应混合物搅拌 2 小时并回至室温。往反应混合物中加入水, 得到的混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤并经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (30% 乙酸乙酯: 己烷), 得到标题化合物 (133mg, 76%), 为固体。

[1372] ESI-MS( $m/z$ ): 336 ( $M+1$ ) $^+$ .

[1373] 步骤3: 5-{6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1374]



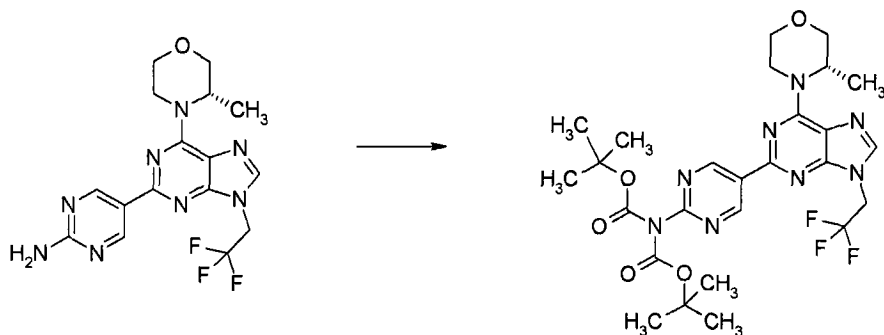
[1375] 往 2-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤 (361mg, 1.08mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺 (261mg, 1.18mmol) 和碳酸钠 (342mg, 3.23mmol) 在二噁烷 (5ml)-水 (1ml) 中的悬浮液中加入四三苯基磷 (62mg, 0.05mmol)。将反应混合物加热至回流并保持 2.5 小时并回到室温。往反应混合物中加入水,得到的混合物用 10% 甲醇-氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化 (氯仿至氯仿: 甲醇 = 15 : 1), 得到固体。得到的固体用 50% 乙酸乙酯-己烷洗涤并干燥, 得到标题化合物 (423mg), 为粉末。

[1376] ESI-MS(m/z): 395 (M+1)<sup>+</sup>.

[1377] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (3H, d, J = 6.8Hz), 3.47-3.89 (4H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.84 (2H, q, J = 8.5Hz), 5.00-5.61 (4H, m), 7.80 (1H, s), 9.26 (2H, s).

[1378] 步骤4: (5-{6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)亚氨二氨基甲酸二叔丁酯

[1379]



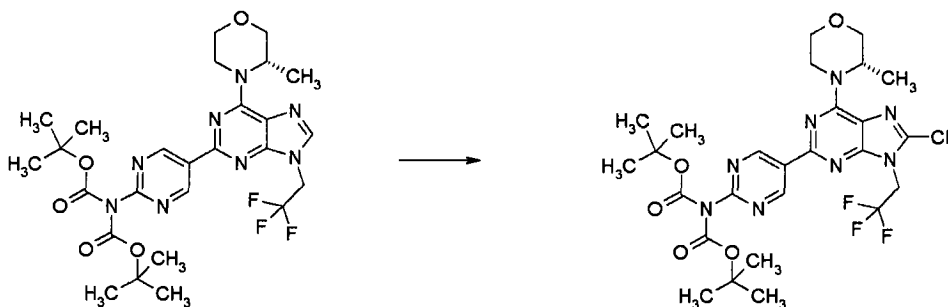
[1380] 往 5-{6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (423mg, 1.07mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (26mg, 0.21mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (4ml) 中的溶液中加入二碳酸叔丁酯 (1.17g, 5.36mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (4ml) 中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌 17 小时。往反应混合物中加入乙酸乙酯, 得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1), 得到标题化合物 (606mg, 95%), 为无定形的物质。

[1381] ESI-MS(m/z): 595 (M+1)<sup>+</sup>.

[1382] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.50 (21H, m), 3.51-3.90 (4H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.87 (2H, q, J = 8.6Hz), 5.01-5.65 (2H, m), 7.87 (1H, s), 9.65 (2H, s).

[1383] 步骤5: (5-{8-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)亚氨二氨基甲酸二叔丁酯

呤-2-基}嘧啶-2-基)亚氨二氨基甲酸二叔丁酯  
[1384]

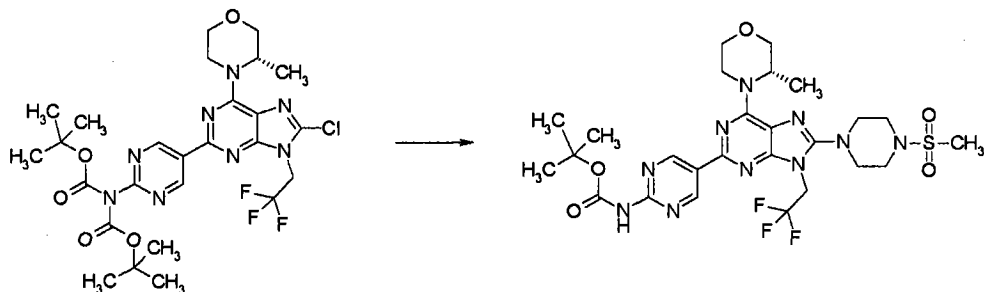


[1385] 在 50℃ 下将 (5-{6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)亚氨二氨基甲酸二-叔丁酯 (606mg, 1.02mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺 (177mg, 1.32mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液搅拌 1 小时。往反应溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (136mg, 1.02mmol) 并在 50℃ 下将得到的混合物搅拌 1 小时并回到室温。往反应溶液中加入乙酸乙酯, 得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 8 : 2), 得到标题化合物 (306mg, 48%), 为固体。

[1386]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.46 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.49 (18H, s), 3.50-3.89 (4H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.86 (2H, q,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 4.93-5.48 (2H, m), 9.62 (2H, s).

[1387] 步骤 6: (5-{6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1388]



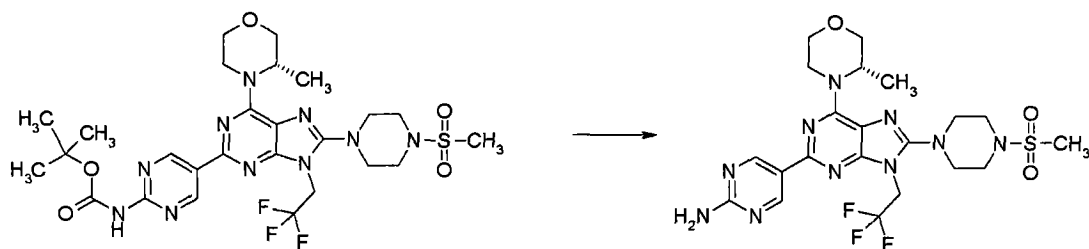
[1389] 在 80℃ 下将 (5-{8-氯-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)亚氨二氨基甲酸二叔丁酯 (306mg, 0.49mmol) 和哌嗪 (210mg, 2.43mmol) 在二甲基亚砜 (2ml) 中的溶液搅拌 3 小时。将反应混合物回至室温, 随后加入乙酸乙酯, 得到的混合物用饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (7N 氨-甲醇溶液: 二氯甲烷 = 97 : 3)。

[1390] 在冰冷却下往得到的残余物、三乙胺 (122  $\mu\text{l}$ , 0.88mmol) 和催化量的 4-二甲基氨基吡啶在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液中加入甲磺酰氯 (57  $\mu\text{l}$ , 0.74mmol)。在室温下将反应溶液搅拌 16 小时并减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 6 : 4), 得到标题化合物 (199mg, 62%)。

[1391]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.41 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.56 (9H, s), 2.87 (3H, s), 3.30-3.36 (4H, m), 3.41-3.53 (5H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.71 (2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 5.00-5.40 (2H, m), 7.79 (1H, s), 9.48 (2H, s).

[1392] 步骤 7: 5-{6-[ (3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1393]



[1394] 在室温下将 5-{6-[ (3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (199mg, 0.30mmol) 和三氟乙酸 (1ml) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液搅拌 1.5 小时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 96 : 4), 得到固体。得到的固体用乙醚-己烷洗涤并干燥, 得到标题化合物 (140mg, 83%), 为粉末。

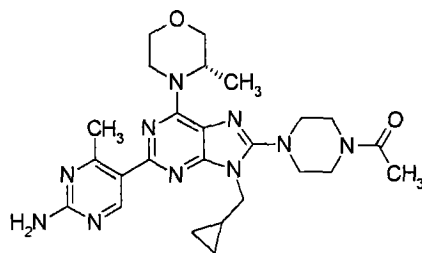
[1395] ESI-MS ( $m/z$ ): 557 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[1396] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.41 (3H, d,  $J$  = 6.8Hz), 2.87 (3H, s), 3.29-3.35 (4H, m), 3.41-3.55 (5H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.71 (2H, q,  $J$  = 8.4Hz), 4.98-5.16 (1H, m), 5.22 (2H, s), 5.29-5.43 (1H, m), 9.23 (2H, s).

[1397] 实施例 128

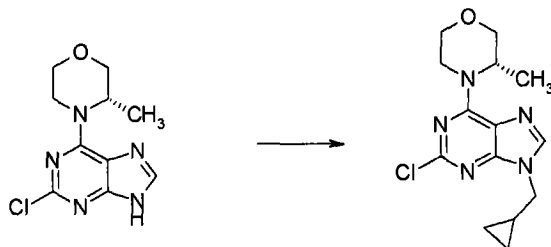
[1398] 5-{8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-9-(环丙基甲基)-6-[ (3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-胺

[1399]



[1400] 步骤 1: 2-氯-9-(环丙基甲基)-6-[ (3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤

[1401]



[1402] 在冰冷却下往 2-氯-9-(环丙基甲基)-6-[ (3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤 (522mg, 2.06mmol)、环丙基甲醇 (163mg, 2.26mmol) 和三苯基膦 (648mg, 2.47mmol) 在四氢呋喃 (20ml) 中的溶液中加入偶氮二甲酸二异丙基酯 (1.9M 甲苯溶液, 1.3ml)。在室温下将

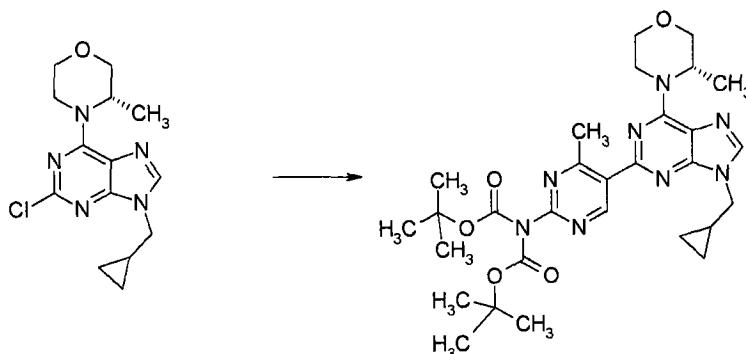
反应混合物搅拌 16 小时。往反应混合物中加入乙酸乙酯,得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥,在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=7:3)。得到的残余物经快速硅胶柱色谱纯化(己烷:丙酮=4:1),得到标题化合物(516mg,82%)。

[1403] ESI-MS( $m/z$ ):307( $M+1$ )<sup>+</sup>.

[1404] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :0.40-0.46(2H, m),0.63-0.70(2H, m),1.23-1.37(1H, m),1.43(3H, d,  $J$  = 6.8Hz),3.42-3.68(2H, m),3.75-3.84(2H, m),3.97-4.05(3H, m),4.93-5.64(2H, m),7.82(1H, s).

[1405] 步骤 2:(5-{9-(环丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-基)亚氨二碳酸二叔丁酯

[1406]

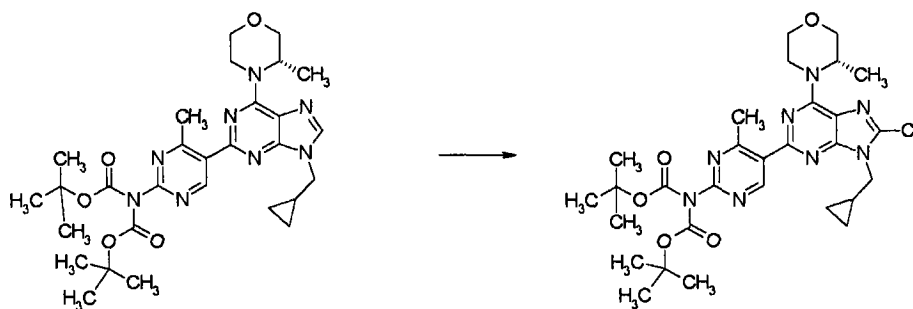


[1407] 将 2-氯-9-(环丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤(248mg,0.81mmol)、[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基]亚氨二碳酸二叔丁酯(178mg,0.81mmol)、四(三苯基膦)合钯(93mg,0.08mmol)和碳酸钠(256mg,2.42mmol)在二噁烷(5ml)-水(1ml)中的悬浮液加热至回流并保持 3 小时并回到室温。往反应混合物中加入水,得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥,在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=1:1),得到标题化合物(426mg,84%),为无定形的物质。

[1408] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :0.44-0.50(2H, m),0.65-0.71(2H, m),1.30-1.39(1H, m),1.45(3H, d,  $J$  = 6.8Hz),1.49(18H, s),2.92(3H, s),3.46-3.73(2H, m),3.79-3.88(2H, m),4.03-4.10(3H, m),5.06-5.69(2H, s),7.90(1H, s),9.33(1H, s).

[1409] 步骤 3:(5-{8-氯-9-(环丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-基)亚氨二碳酸二叔丁酯

[1410]

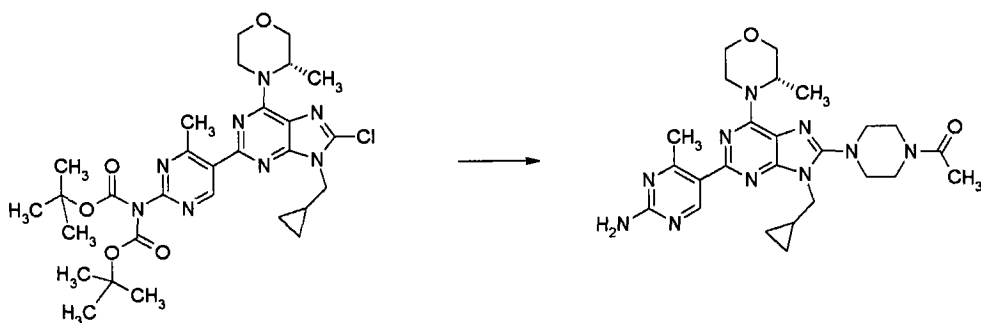


[1411] 在室温下将 (5-{9-(环丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-基) 亚氨二碳酸二叔丁酯 (426mg, 0.73mmol) 和 N-氯代琥珀酰亚胺 (118mg, 0.88mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液搅拌 4 小时。往反应混合物中加入乙酸乙酯, 得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 7 : 3), 得到标题化合物 (344mg, 76%), 为无定形的物质。

[1412]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.49-0.62 (4H, m), 1.32-1.41 (1H, m), 1.44 (3H, d, = 6.8Hz), 1.50 (18H, s), 2.90 (3H, s), 3.43-3.71 (2H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.02-4.13 (3H, m), 4.99-5.47 (2H, s), 9.31 (1H, s).

[1413] 步骤 4: 5-{8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-9-(环丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-胺

[1414]



[1415] 在室温下将 (5-{8-氯-9-(环丙基甲基)-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}-4-甲基嘧啶-2-基) 亚氨二碳酸二叔丁酯 (344mg, 0.56mmol) 和三氟乙酸 (1ml) 在二氯甲烷 (3ml) 中的溶液搅拌 2 小时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。

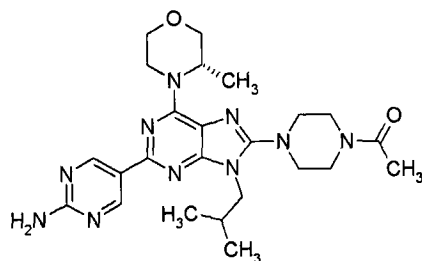
[1416] 在 120°C 下将得到的残余物和 1-乙酰基哌嗪 (717mg, 5.59mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 中的溶液搅拌 16 小时。将反应混合物回至室温, 随后加入二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 95 : 5)。得到的残余物经快速 NH 硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯), 得到固体。得到的固体用己烷洗涤并干燥, 得到标题化合物 (79mg, 28%), 为粉末。

[1417]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.46-0.59 (4H, m), 1.32-1.42 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.21-3.33 (4H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 3.62-3.71 (3H, m), 3.78-3.84 (4H, m), 3.97 (2H, d, J = 7.1Hz), 4.00-4.06 (1H, m), 5.02-5.12 (3H, m), 5.27-5.43 (1H, m), 8.92 (1H, s).

[1418] 实施例 129

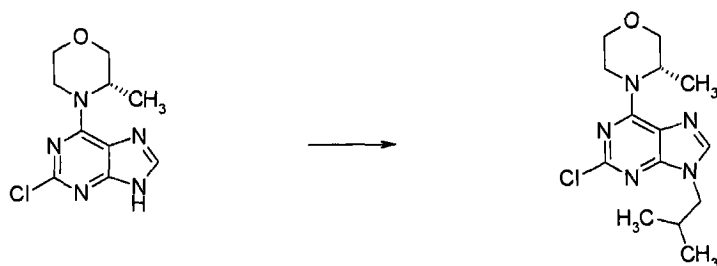
[1419] 5-{8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1420]



[1421] 步骤 1 : 2-氯-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤

[1422]

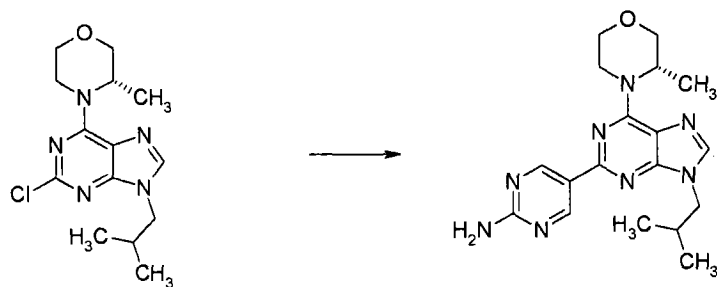


[1423] 在 50℃ 下将 2-氯-6-[(S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤 (839mg, 3.31mmol)、1-碘-2-甲基丙烷 (730mg, 3.97mmol) 和碳酸钾 (594mg, 4.30mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的悬浮液搅拌 4 小时。将反应混合物回至室温。往反应混合物中加入乙酸乙酯, 得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 7 : 3), 得到标题化合物 (868mg, 85%), 为无定形的物质。

[1424]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94 (6H, d,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.43 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.18-2.31 (1H, m), 3.40-3.68 (2H, m), 3.75-3.84 (2H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 4.91-5.65 (2H, m), 7.66 (1H, s).

[1425] 步骤 2 : 5-{9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基} 嘧啶-2-胺

[1426]



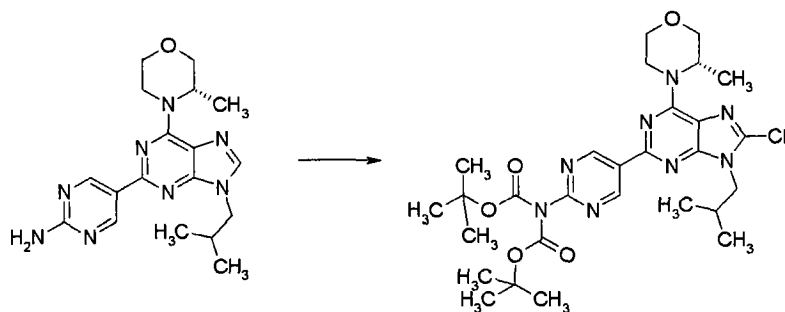
[1427] 将 2-氯-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤 (317mg, 1.02mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 嘧啶-2-胺 (226mg, 1.02mmol)、碳酸钠 (325mg, 3.07mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (118mg, 0.10mmol) 在二噁烷 (5ml)-水 (1ml) 中的悬浮液加热至回流并保持 2.5 小时。将反应混合物回至室温。往反应混合物中加入水, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 96 : 4)。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯), 得到标题化合物 (287mg, 76%), 为固体。

[1428]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.45 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.24-2.35 (1H, m), 3.47-3.74 (2H, m), 3.83-3.86 (2H, m), 4.00-4.10 (3H, m), 5.14-5.26 (3H, m),

5.39-5.62(1H, m), 7.69(1H, s), 9.27(2H, s).

[1429] 步骤3: (5-{8-氯-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)亚氨二碳酸二叔丁酯

[1430]



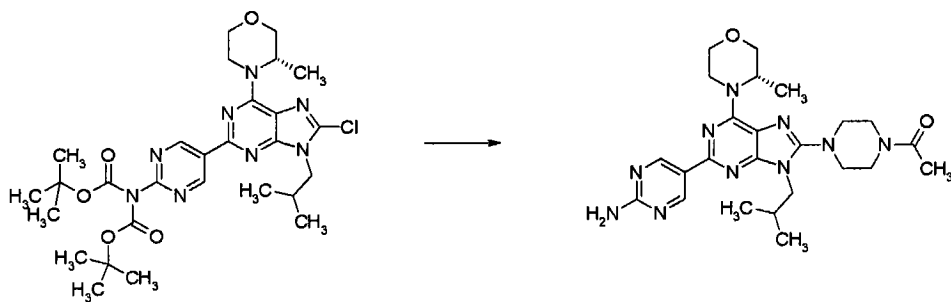
[1431] 在室温下将 5-{9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (287mg, 0.78mmol)、二碳酸二叔丁酯 (850mg, 3.89mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (19mg, 0.16mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液搅拌 15 小时。往反应混合物中加入乙酸乙酯, 得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 1)。

[1432] 在室温下将得到的残余物和 N-氯代琥珀酰亚胺 (109mg, 0.81mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液搅拌 5 小时。往反应混合物中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (50mg), 在室温下将得到的混合物搅拌 21 小时。往反应混合物中加入乙酸乙酯, 得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯 = 7 : 3), 得到标题化合物 (290mg), 为无定形的物质。

[1433]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99(6H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.45(3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.49(18H, s), 2.32-2.41(1H, m), 3.47-3.72(2H, m), 3.79-3.89(2H, m), 4.02-4.11(3H, m), 4.99-5.48(2H, m), 9.64(2H, s).

[1434] 步骤4: 5-{8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1435]



[1436] 在室温下将 (5-{8-氯-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基)亚氨二碳酸二叔丁酯 (290mg, 0.48mmol) 和三氟乙酸 (1ml) 在二氯甲烷 (3ml) 中的溶液搅拌 2 小时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。

[1437] 在 150℃ 下将得到的残余物和 1-乙酰基哌嗪 (616mg, 0.48mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 中的溶液搅拌 2 小时。将反应混合物回至室温。反应混合物经快速硅胶柱色

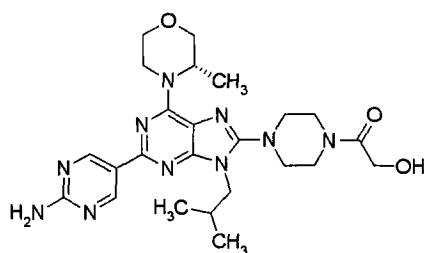
谱纯化 (5% 甲醇 : 氯仿)。残余物经快速 NH 硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯), 得到固体。将该固体溶解在乙酸乙酯中, 得到的混合物用水和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩, 得到固体。往得到的固体中加入乙醚, 通过过滤收集固体并干燥, 得到标题化合物 (160mg), 为粉末。

[1438]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.16 (3H, s), 2.42-2.54 (1H, m), 3.16-3.29 (4H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.61-3.72 (3H, m), 3.76-3.85 (4H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 4.04 (1H, dd,  $J = 11.4, 3.1\text{Hz}$ ), 5.03-5.20 (3H, m), 5.31-5.44 (1H, m), 9.24 (2H, s).

[1439] 实施例 130

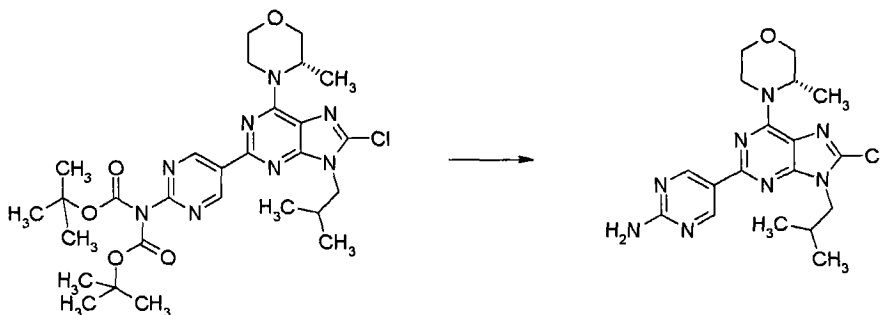
[1440] 2-(4-{2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-8-基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙醇

[1441]



[1442] 步骤 1 : 5-{8-氯-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1443]

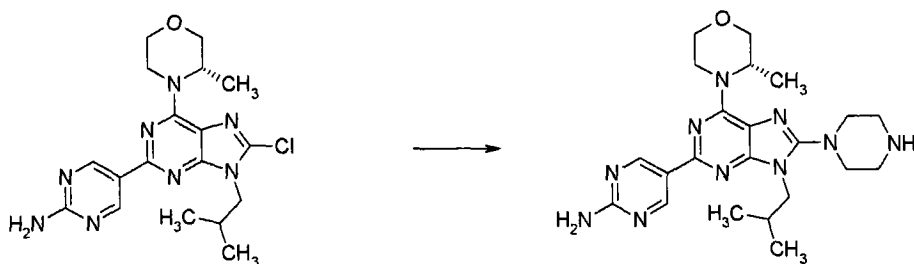


[1444] 在室温下将 (5-{8-氯-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-基) 亚氨二碳酸二叔丁酯 (1.22g, 2.02mmol) 和三氟乙酸 (2ml) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液搅拌 16 小时并减压浓缩。往残余物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩, 得到标题化合物 (934mg), 为固体。

[1445] ESI-MS  $m/z$  : 403 ( $M+1$ ) $^+$ .

[1446] 步骤 2 : 5-{9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺

[1447]

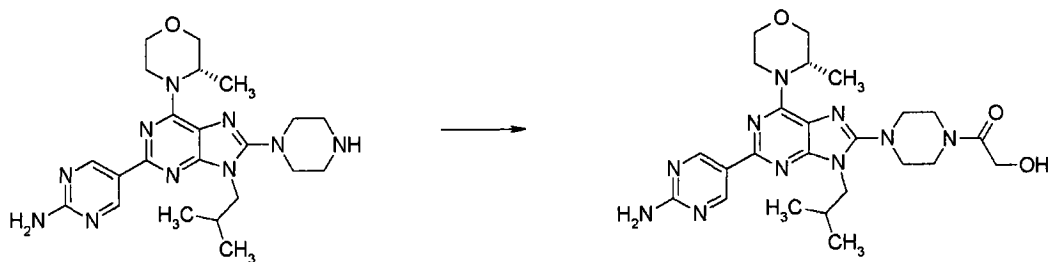


[1448] 在 150 °C 下将 5-{8-氯-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (307mg, 0.76mmol) 和哌嗪 (328mg, 3.81mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 中的溶液搅拌 90 分钟并回到室温。反应混合物经快速硅胶柱色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 95 : 5 至 85 : 15), 得到标题化合物 (245mg, 71%), 为固体。

[1449]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.88 (6H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.42-2.53 (1H, m), 3.02-3.08 (4H, m), 3.18-3.24 (4H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 3.91 (2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.00-4.08 (1H, m), 5.07-5.18 (3H, m), 5.32-5.47 (1H, m), 9.24 (2H, s).

[1450] 步骤 3 : 2-(4-{2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-8-基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙醇

[1451]



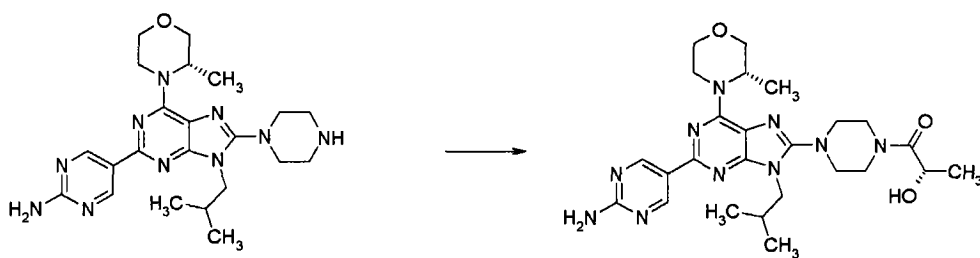
[1452] 在室温下将 5-{9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (126mg, 0.28mmol)、羟基乙酸 (25mg, 0.33mmol)、1-羟基苯并三唑 (37mg, 0.28mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺·盐酸盐 (64mg, 0.33mmol) 和三乙胺 (58  $\mu\text{l}$ , 0.42mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液搅拌 2 天。往反应混合物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 96 : 4), 得到固体。往得到的固体中加入乙醚, 通过过滤收集固体并干燥, 得到标题化合物 (110mg, 77%), 为粉末。

[1453]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (6H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.41-2.53 (1H, m), 3.21-3.30 (4H, m), 3.43-3.54 (3H, m), 3.58-3.72 (2H, m), 3.80-3.88 (4H, m), 3.91 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.99-4.07 (1H, m), 4.23 (2H, d,  $J = 4.6\text{Hz}$ ), 5.04-5.22 (3H, m), 5.29-5.43 (1H, m), 9.24 (2H, s).

[1454] 实施例 131

[1455] (2S)-1-(4-{2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-8-基}哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-醇

[1456]



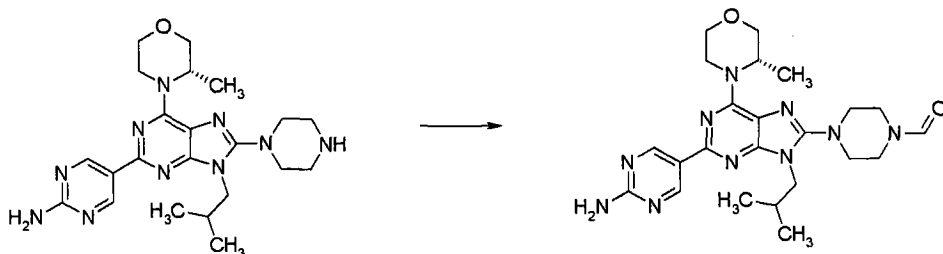
[1457] 在室温下将 5-{9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (119mg, 0.26mmol)、(S)-2-羟基丙酸 (28mg, 0.32mmol)、1-羟基苯并三唑 (35mg, 0.26mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺·盐酸盐 (60mg, 0.32mmol) 和三乙胺 (55  $\mu$ l, 0.39mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液搅拌 2 天。往反应混合物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (氯仿: 甲醇 = 96 : 4), 得到固体。得到的固体经快速 NH 硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 99 : 1), 得到标题化合物 (63mg, 46%), 为固体。

[1458]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.36-1.42 (6H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 3.20-3.31 (3H, m), 3.43-3.94 (11H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 5.04-5.42 (4H, m), 9.24 (2H, s).

[1459] 实施例 132

[1460] 4-{2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-8-基}哌嗪-1-甲醛

[1461]



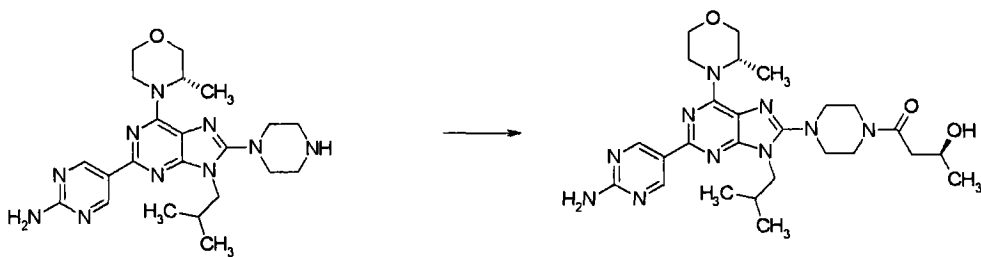
[1462] 在室温下将 5-{9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基}嘧啶-2-胺 (103mg, 0.23mmol) 和 1H-苯并三唑-1-甲醛 (37mg, 0.25mmol) 在四氢呋喃 (3ml) 中的溶液搅拌 16 小时。往反应混合物中加入氯仿和 2N 氢氧化钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 95 : 5), 得到固体。往得到的固体中加入乙醚, 通过过滤收集固体并干燥, 得到标题化合物 (86mg, 79%), 为粉末。

[1463]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (6H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.41-2.54 (1H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 3.43-3.78 (6H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.00-4.08 (1H, m), 5.03-5.20 (3H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 8.12 (1H, s), 9.24 (2H, s).

[1464] 实施例 133

[1465] (2S)-4-(4-{2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-9H-嘌呤-8-基}哌嗪-1-基)-4-氧代丁-2-醇

[1466]



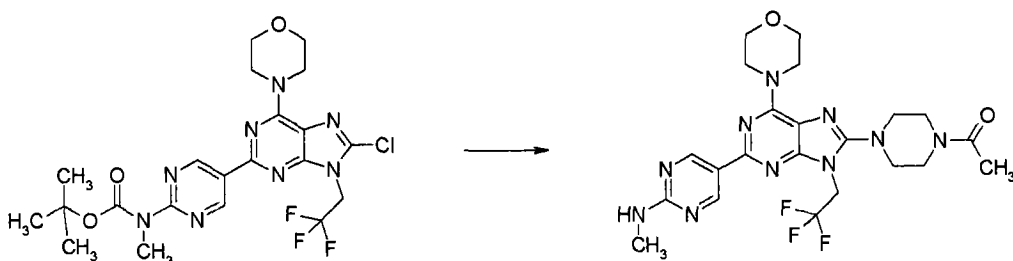
[1467] 在室温下将 5-[9-异丁基-6-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-8-哌嗪-1-基-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-胺 (94mg, 0.21mmol)、(3S)-3-羟基丁酸 (24mg, 0.23mmol)、1-羟基苯并三唑 (28mg, 0.21mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺·盐酸盐 (60mg, 0.31mmol) 和三乙胺 (44  $\mu$ l, 0.31mmol) 在二氯甲烷 (3ml) 中的溶液搅拌 21 小时。往反应混合物中加入氯仿和饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 95 : 5), 得到无定形的物质。往得到的无定形的物质中加入乙酸乙酯-己烷, 将得到的混合物固化, 通过过滤收集固体并干燥, 得到标题化合物 (91mg, 81%), 为粉末。

[1468]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (6H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.26 (3H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.33-2.58 (3H, m), 3.16-3.29 (4H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 3.59-3.72 (3H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 3.99-4.13 (2H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 5.03-5.21 (3H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 9.24 (2H, s).

[1469] 实施例 134

[1470] 5-[8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]-N-甲基嘧啶-2-胺

[1471]



[1472] 在 90 $^{\circ}\text{C}$  下将 {5-[8-氯-6-吗啉-4-基-9-(2,2,2-三氟乙基)-9H-嘌呤-2-基]嘧啶-2-基} 甲基氨基甲酸叔丁酯 (157mg, 0.30mmol) 和哌嗪 (128mg, 1.48mmol) 在 N-甲基-2-吡咯烷酮 (2ml) 中的溶液搅拌 2 小时。将反应混合物回至室温。反应混合物经快速硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 甲醇 = 98 : 2 至氯仿: 甲醇 = 90 : 10)。

[1473] 在室温下将残余物、乙酸酐 (56  $\mu$ l, 0.59mmol) 和三乙胺 (91  $\mu$ l, 0.65mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液搅拌 16 小时并减压浓缩。往残余物中加入乙酸乙酯, 得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 96 : 4)。

[1474] 在室温下将残余物和三氟乙酸 (1ml) 在二氯甲烷 (3ml) 中的溶液搅拌 3 小时。往残余物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 得到的混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥, 在过滤后将滤液减压浓缩。残余物经快速硅胶柱色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 97 : 3 至 95 : 5), 得到固体。往得到的固体中加入乙醚, 通过过滤收集固体并干燥, 得到标题化合

物 (87mg, 56%), 为粉末。

[1475]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 3.08 (3H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 3.13–3.26 (4H, m), 3.62–3.69 (2H, m), 3.77–3.87 (6H, m), 4.21–4.32 (4H, m), 4.71 (2H, q,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 5.25–5.33 (1H, m), 9.25 (2H, s).

[1476] 制剂实施例

[1477] 制剂实施例 1 散剂

[1478] 使用共混机将 5g 实施例化合物、895g 乳糖、100g 玉米淀粉混合得到散剂。

[1479] 制剂实施例 2 颗粒剂

[1480] 将 5g 实施例化合物、895g 乳糖和 100g 低取代羟丙基纤维素混合, 随后加入 300g 10% 羟丙基纤维素水溶液并将得到的混合物一起捏合。通过使用挤出制粒机将该混合物制粒并将产品干燥得到颗粒剂。

[1481] 制剂实施例 3 片剂

[1482] 使用共混机将 5g 实施例化合物、90g 乳糖、34g 玉米淀粉、20g 微晶纤维素和 1g 硬脂酸镁混合并用压片机将得到的混合物压片得到片剂。

[1483] 测试实施例 1 PI3K 激酶活性抑制测定

[1484] 在试验化合物存在和不存在下测定 PI3K  $\alpha$  激酶活性。将试验化合物溶解在 DMSO 中并用 ATP 溶液 (30  $\mu\text{M}$  ATP, 50mM HEPES, pH 7.4, 50mM NaCl, 0.05% CHAPS, 10mM  $\text{MgCl}_2$  和 5mM 二硫苏糖醇 [DTT]) 进行系列稀释。首先, 往黑色 384-孔板的各孔中加入 7  $\mu\text{l}$  各系列稀释的试验化合物溶液。随后, 往 384-孔板的各孔中加入 7  $\mu\text{l}$  磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸酯 ( $\text{PIP}_2$ ) 溶液 (45  $\mu\text{M}$   $\text{PIP}_2$ , 50mM HEPES, pH 7.4, 50mM NaCl, 0.05% CHAPS, 10mM  $\text{MgCl}_2$  和 5mM DTT)。最后, 往 384-孔板的各孔中加入 7  $\mu\text{l}$  含 PI3K  $\alpha$  的溶液 (50nM PI3K  $\alpha$ , 50mM HEPES, pH 7.4, 50mM NaCl, 0.05% CHAPS, 10mM  $\text{MgCl}_2$  和 5mM DTT) 来启动反应。在室温下让该混合物反应 2 小时, 随后往 384-孔板的各孔中加入 21  $\mu\text{l}$  Kinase-Glo Plus reagent (Promega) 来终止反应。在反应终止后, 让该溶液静置 15 分钟, 随后用 ARVO (PerkinElmer Co., Ltd.) 测定发光来监测反应溶液中剩余的 ATP。

[1485] 得到各孔在反应中消耗的 ATP 量并作为 PI3K  $\alpha$  激酶活性的指示。通过下式 (1) 计算不含试验化合物孔中的 PI3K  $\alpha$  激酶活性。此外, 通过下式 (2) 计算含试验化合物孔中的 PI3K  $\alpha$  激酶活性。通过下式 (3) 计算试验化合物的 PI3K  $\alpha$  抑制活性 (%)。

[1486] 不含试验化合物孔中的 PI3K  $\alpha$  激酶活性 = B-C(1)

[1487] 含试验化合物孔中的 PI3K  $\alpha$  激酶活性 = B-P(2)

[1488] 试验化合物的 PI3K  $\alpha$  抑制活性 (%) =  $100 - 100 \times [(B-P)/(B-C)]$  (3)

[1489] B: 不含 PI3K  $\alpha$  或试验化合物孔中的测定值

[1490] C: 含 PI3K  $\alpha$  且不含试验化合物孔中的测定值

[1491] P: 含 PI3K  $\alpha$  和试验化合物孔中的测定值

[1492] 此外, 使用系列稀释的试验化合物的各浓度和各浓度的 PI3K  $\alpha$  抑制活性 (%) 用 Graph Pad Prism 4 计算最佳曲线, 得到显示 50% 抑制的浓度作为 PI3K  $\alpha$  抑制活性的 IC50 值。

[1493] 实施例 3、6 至 8、10、13 至 14、31、36、39、41 至 42、49、52、55 至 63、65 至 67、69、71 至 73、75 至 77、79 至 81、84 至 89、91、93 至 94、96、98、100、102、105 至 107、109 至 112、114

至 117、119 至 120、122、125 至 127、132 和 133 至 134 的化合物对 PI3K 的  $IC_{50}$  值低于 10nM, 实施例 1 至 2、4 至 5、9、11 至 12、19 至 22、28 至 30、34 至 35、37 至 38、40、43、47 至 48、50 至 51、53 至 54、64、68、70、82 至 83、90、92、95、97、99、101、103 至 104、108、113、123 至 124 和 128 至 131 的化合物对 PI3K 的  $IC_{50}$  值为 10nM 或更高且低于 20nM, 实施例 5、12、15 至 17、23、25 至 27、32、33、45 和 46 的化合物对 PI3K 的  $IC_{50}$  值为 20nM 或更高且低于 50nM, 实施例 18 和 24 的化合物对 PI3K 的  $IC_{50}$  值为 50nM 或更高且低于 100nM。

[1494] 测试实施例 2 mTOR 激酶活性抑制测定

[1495] 在试验化合物存在和不存在下测定 mTOR 激酶活性。底物肽由 mTOR 激酶活性磷酸化。链霉亲和素-XL665 与抗磷酸化 S6K(Thr389) 抗体-抗小鼠 IgG-穴合物的络合物和该磷酸化肽结合。同时, 激发光辐射引起荧光共振能量从激发的穴合物向 XL665 转移, 在 665nm 处发射荧光。利用该原理, 检测 mTOR 激酶活性。当存在 mTOR 抑制剂时, 底物肽的磷酸化被抑制, 而且以上提及的络合物与底物肽的结合被抑制。结果, 不发生荧光共振能量的转移, 且荧光在 665nm 处衰减。

[1496] (1) 样品的制备和酶反应

[1497] 将 His 标签引入人 mTOR 的 C 末侧上 1362 至 2549 氨基酸部分的 N 端, 并制备细胞系, 使得 His- 标记的 mTOR 应当恒定地表达在 HEK293 细胞中。由该恒定表达 His- 标记的 mTOR(1362C) 的 HEK293 细胞制备细胞裂解液, 由常规方法利用 His 标签得到 His- 标记的 mTOR(1362C) 的粗品。

[1498] 随后, 制备 mTOR 酶溶液, 其含以上提及的 His- 标记的 mTOR(1362C) 酶和 8  $\mu$ g/ml 生物素化肽 (Biotin-Ahx-KKANQVFLGFTYVAPSVLESVKE-酰胺 [Sigma]), 以及 50mM HEPES(pH 7.5)、20mM  $MnCl_2$ 、1mg/ml BSA、适量的蛋白酶抑制剂混合物 (完全无 EDTA, Roche Ltd.)、100ng/ml 花萼海绵诱癌素 A 和 4  $\mu$ g/ml 斑蝥素作为其他组分。

[1499] 将试验化合物溶解在二甲基亚砜 (DMSO) 中并用 20  $\mu$ M ATP 溶液 (50mM HEPES(pH 7.5), 20  $\mu$ M ATP) 进行系列稀释, 得到测定所需浓度。往由 Greiner Bio-one Co., Ltd 生产的 384- 孔小容量白板的各孔中加入 5  $\mu$ l 该化合物溶液。

[1500] 往以上提及的含试验化合物的孔中加入 5  $\mu$ l mTOR 酶溶液并在室温下将得到的混合物静置 3 小时进行酶反应。

[1501] 进行相同的操作, 使用将 DMSO 溶解在 20  $\mu$ M ATP 溶液中得到的溶液作为阳性对照和将 DMSO 溶解在 50mM HEPES 缓冲液 (pH 7.5) 中得到的溶液作为阴性对照。

[1502] (2) 酶反应的检测

[1503] 在酶反应后, 以该顺序加入铈溶液 (将抗小鼠 IgG-穴合物 [SCETI Medical Labo K.K.] 和抗磷酸化 S6K[Thr389] 抗体 [Cell Signaling Technology Inc.] 溶解于 50mM HEPES[pH 7.5]、100mM EDTA 和 1.5mg/ml BSA 中得到的溶液) 和 XL665 溶液 (将 Streptavidin-XL 665[SCETI Medical Labo K.K.] 溶解于 50mM HEPES[pH 7.5]、100mM EDTA、0.8M KF 和 1.5mg/ml BSA 中得到的溶液) 各 5  $\mu$ l 并混合, 在 4 $^{\circ}$ C 下让得到的混合物静置过夜。第二天, 让该混合物返至室温, 随后用 337nm 激发光辐射并用 RUBYstar (BMG LABTECH JAPAN Ltd.) 测定 620 和 665nm 处的荧光。

[1504] 使用由测定值计算的比率计算 mTOR 抑制活性 (%) 作为酶活性指标。此处, 由下式 (1) 计算比率。

[1505] 比率 =  $10,000 \times 665\text{nm 处荧光} / 620\text{nm 处荧光}$  (1)

[1506] mTOR 酶抑制活性 (%) 由下式 (2) 计算。

[1507]  $\text{mTOR 酶抑制活性}(\%) = 100 \times [(P-S)/(P-N)]$  (2)

[1508] P : 在阳性对照孔中的比率

[1509] N : 在阴性对照孔中的比率

[1510] S : 在含试验化合物的孔中的比率

[1511] 此外, 使用系列稀释的试验化合物溶液的各浓度和各浓度的 mTOR 酶抑制活性 (%) 产生最佳曲线, 得到表现 50% 抑制的浓度作为 mTOR 酶抑制活性的 IC<sub>50</sub> 值。

[1512] 实施例 8 至 9、11、57、60、62 至 71、75 至 76、79、83、85、96、98、101 至 102、105 至 113、115 至 117、120、122 至 127、130 和 134 的化合物对 mTOR 的 IC<sub>50</sub> 值低于 10nM, 实施例 1 至 3、5、10、13 至 14、38、49、51、53、56、58 至 59、61、77、80 至 82、84、86 至 87、89 至 95、97、99 至 100、103 至 104、114、119、129 和 131 至 132 的化合物对 mTOR 的 IC<sub>50</sub> 值为 10nM 或更高且低于 30nM, 实施例 4、16、19 至 20、23、25、27、30 至 31、39、41 至 42、45 至 46、50、52、54 至 55 和 88 的化合物对 mTOR 的 IC<sub>50</sub> 值为 30nM 或更高且低于 100nM, 实施例 6、7、15、17、18、24、26、28、29、34、36、37、40、43、47、48 和 128 的化合物对 mTOR 的 IC<sub>50</sub> 值为 100nM 或更高且低于 500nM, 实施例 21、22、32、33、35、44、72 和 73 的化合物对 mTOR 的 IC<sub>50</sub> 值为 500nM 或更高。

[1513] 试验实施例 3 试验化合物体外测定 : 细胞生长抑制试验

[1514] 在用试验化合物处理培养的癌细胞株预定的时间后, 通过 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑鎓 (MTT) 方法测定活细胞计数来进行细胞生长抑制试验。

[1515] 将人子宫内膜癌细胞株 AN3CA、人卵巢癌细胞株 IGROV1 和人结肠癌细胞株 HT29 分别以每孔 5000、1000 和 5000 个细胞接种在 96-孔板中。在接种后一天, 加入预定浓度的试验化合物并在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 中继续培养 3 天。在培养最后一天, 加入 MTT 反应溶液并将得到的混合物反应 4 小时以通过活细胞中所含脱氢酶来形成甲臆。随后, 除去培养肉汤, 加入 DMSO 来溶解甲臆, 使用微板读数器通过测定 540nm 处的吸光度来确定产生的甲臆量。

[1516] 由于产生的甲臆量与活细胞计数的相关性已经被证实, 因此通过下式计算细胞生长速率。

[1517] 在加入试验化合物后细胞生长速率 (T/C%) =  $100 \times [(B-C)/(A-C)]$

[1518] A : 不含试验化合物孔的吸光度 (培养最后一天)

[1519] B : 含试验化合物孔的吸光度 (培养最后一天)

[1520] C : 加入试验化合物前即刻测定的吸光度 (在细胞接种的后一天)

[1521] 此外, 得到各浓度的系列稀释试验化合物溶液的细胞生长速率, 由期间包含 50% 的两个浓度得到产生 50% 生长速率的试验化合物的浓度作为 GI<sub>50</sub> 值并选择生产速率。

[1522] 本申请中的实施例 1 至 43、45 至 73、75 至 77、79 至 117、119 至 120 以及 122 至 134 的化合物在 5 μM 或更低浓度下表现出对人子宫内膜癌细胞株 AN3CA、人卵巢癌细胞株 IGROV1 和人结肠癌细胞株 HT29 的抗细胞作用 (anti-cell effect)。

[1523] 试验实施例 4 试验化合物体内测定 : 异种移植中 Akt 和 S6 磷酸化抑制测定

[1524] 肿瘤部分由雌性裸鼠中作为皮下移植肿瘤形成的人子宫内膜癌细胞株 AN3CA 肿块制备, 异种移植模型通过将肿瘤皮下移植至雌性裸鼠来制备。口服给予预定浓度的试验

化合物。在预定的时间后,将麻醉的小鼠放血至死,随后分离肿块。使用含蛋白酶和脱磷酸酶抑制剂(Cell Signaling Technology, Inc.)的裂解缓冲液使肿块破碎并通过离心分离上清液,得到肿瘤提取物。使用DC Protein Assay Kit(Bio-Rad Laboratories, Inc.)测定肿瘤提取物的蛋白含量并通过常用的western印迹技术使用含相同量蛋白的肿瘤提取物分析Akt(苏氨酸308)和S6(丝氨酸235和236)的磷酸化条件。用于检测各分子的第一抗体和第二抗体为兔抗-磷酸-Akt(T308)抗体和HRP-标记的山羊抗兔IgG抗体或小鼠抗-磷酸-S6(S235/236)抗体和HRP-标记的绵羊抗小鼠IgG抗体。

[1525] 使用图形分析器Typhoon 9400(GE Healthcare)将检测的信号强度量化,通过下式计算磷酸化抑制速率(%)。

[1526] 在用试验化合物处理后Akt和S6的磷酸化抑制活性(%) =  $100 - 100 \times (B/A)$

[1527] A:从未用试验化合物处理的小鼠分离的肿块中由磷酸化蛋白得到的信号强度

[1528] B:从用试验化合物处理的小鼠分离的肿块中由磷酸化蛋白得到的信号强度

[1529] 在异种移植中,以10mg/kg的剂量给予6小时后,本申请中实施例3、6、8、60至61、63、68至71、75至77、79、81至90、92至93、95至96、100至104、106至116、131至133化合物表现出超过60%的Akt磷酸化抑制。

[1530] 在异种移植中,以10mg/kg的剂量给予6小时后,本申请中实施例53至54、57、62、64至67、80、97至99、105、117、119、128、130、134化合物表现出30%至60%的Akt磷酸化抑制。

[1531] 在异种移植中,以10mg/kg的剂量给予6小时后,本申请中实施例3、8、57、60至65、68至71、75至77、79至86、90、92至93、96、98、100至116、119、130至134化合物表现出超过90%的S6磷酸化抑制。

[1532] 在异种移植中,以10mg/kg的剂量给予6小时后,本申请中实施例66至67、88至89、95、97、117、129化合物表现出70%至90%的S6磷酸化抑制。

[1533] 试验实施例5试验化合物体内测定:使用小鼠-皮下移植模型的抗肿瘤作用测定

[1534] 肿瘤部分由雌性裸鼠中作为皮下移植肿瘤形成的人子宫内膜癌细胞株AN3CA肿块制备,随后异体移植模型通过将肿瘤部分移植至雌性裸鼠来制备。将估计肿瘤体积为80至200mm<sup>3</sup>(长径x短径x短径/2)的带瘤小鼠分开,这样与进行试验的阴性对照组相比,在平均估计肿瘤体积和体重上不应该有显著差异。以预定剂量口服连续给予试验化合物8天。在最后给予日之后一天,将带瘤小鼠麻醉并放血至死并将肿块分离测定肿瘤重量(实施例1、3、6、8、11、12和14的化合物)。此外,作为类似试验,口服连续给予试验化合物5天,在给予的最后一天将动物处死,测定肿瘤重量(实施例60、63、75、77、79、89、92、107、108、109、110和127化合物)。

[1535] 在所有的试验中,通过下式计算抗肿瘤作用。

[1536]  $\{1 - (\text{化合物处理组中肿瘤重量} / \text{阴性对照组中肿瘤重量})\} \times 100$

[1537] 结果见表19。

[1538] [表19]

|              | 剂量<br>(mg/kg/天) | 抗肿瘤作用<br>(肿瘤生长抑制率) |
|--------------|-----------------|--------------------|
| 实施例 1 的化合物   | 10              | 92                 |
|              | 5               | 79                 |
| 实施例 2 的化合物   | 10              | 70                 |
|              | 5               | 44                 |
| 实施例 3 的化合物   | 10              | 86                 |
|              | 5               | 75                 |
| 实施例 6 的化合物   | 10              | 69                 |
|              | 5               | 66                 |
| 实施例 8 的化合物   | 5               | 93                 |
|              | 2.5             | 72                 |
| 实施例 10 的化合物  | 20              | 73                 |
|              | 10              | 39                 |
|              | 5               | 85                 |
| 实施例 11 的化合物  | 2.5             | 68                 |
|              | 20              | 71                 |
| 实施例 12 的化合物  | 10              | 61                 |
|              | 10              | 82                 |
| 实施例 14 的化合物  | 5               | 64                 |
|              | 10              | 68                 |
| 实施例 53 的化合物  | 5               | 45                 |
|              | 20              | 82                 |
| 实施例 54 的化合物  | 10              | 74                 |
|              | 20              | 59                 |
| 实施例 55 的化合物  | 10              | 32                 |
|              | 6               | 89                 |
| 实施例 60 的化合物  | 1.5             | 64                 |
|              | 3.5             | 88                 |
| 实施例 63 的化合物  | 0.875           | 52                 |
|              | 7.5             | 77                 |
| 实施例 75 的化合物  | 1.875           | 44                 |
|              | 15              | 84                 |
| 实施例 77 的化合物  | 3.75            | 47                 |
|              | 10              | 59                 |
| 实施例 79 的化合物  | 2.5             | 27                 |
|              | 10              | 74                 |
| 实施例 81 的化合物  | 5               | 37                 |
|              | 10              | 54                 |
| 实施例 88 的化合物  | 5               | 30                 |
|              | 10              | 69                 |
| 实施例 89 的化合物  | 5               | 56                 |
|              | 10              | 80                 |
| 实施例 90 的化合物  | 5               | 40                 |
|              | 10              | 61                 |
| 实施例 92 的化合物  | 5               | 52                 |
|              | 5               | 54                 |
| 实施例 93 的化合物  | 2.5             | 42                 |
|              | 10              | 62                 |
| 实施例 95 的化合物  | 5               | 44                 |
|              | 5               | 62                 |
| 实施例 100 的化合物 | 2.5             | 53                 |
|              | 5               | 69                 |
| 实施例 101 的化合物 | 2.5             | 42                 |
|              | 5               | 64                 |
| 实施例 102 的化合物 | 2.5             | 54                 |
|              | 5               | 76                 |
| 实施例 107 的化合物 | 1.25            | 46                 |
|              | 10              | 82                 |
| 实施例 108 的化合物 | 2.5             | 53                 |
|              | 7.5             | 80                 |
| 实施例 109 的化合物 | 1.875           | 42                 |
|              | 7.5             | 73                 |
| 实施例 110 的化合物 | 1.875           | 43                 |
|              | 10              | 79                 |
| 实施例 127 的化合物 | 5               | 69                 |

[1539]