(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118908957 A
(43)申请公布日 2024.11.08

(21)申请号 202410972792.2
(22)申请日 2020.05.29
(30)优先权数据
62/855144 2019.05.31 US
62/907833 2019.09.30 US
(62)分案原申请数据
202080057418.X 2020.05.29
(71)申请人 詹森药业有限公司
地址 比利时贝尔瑟
(72)发明人 J·K·巴贝 柴文英
W·埃克莱斯 M·D·哈克
A·T·赫尔曼 W·M·琼斯
P·J·克劳丘克 K·D·克鲁特
A·D·勒贝克 D·J·皮佩尔
A·R·罗维拉 R·L·沃林
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李进 林毅斌
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 475/06(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 401/10(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)

权利要求书13页 说明书360页

(54)发明名称

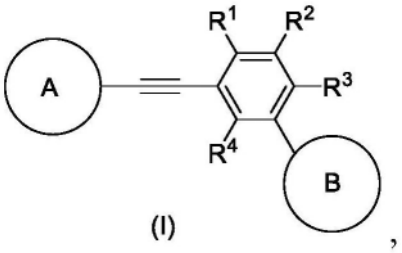
NF-κB诱导激酶的小分子抑制剂

(57)摘要

本发明涉及NF-κB诱导激酶的小分子抑制剂,涉及抑制NIK的化合物和包含此类化合物的药物组合物及其使用方法。设想这些化合物和药物组合物可用于预防或治疗疾病诸如癌症(诸如B细胞恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤和骨髓瘤)、炎性障碍、自身免疫障碍、免疫皮肤病学障碍,诸如掌跖脓疱病和化脓性汗腺炎,以及代谢障碍,诸如肥胖和糖尿病。

CN 118908957 A

1.一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



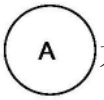
(I)，

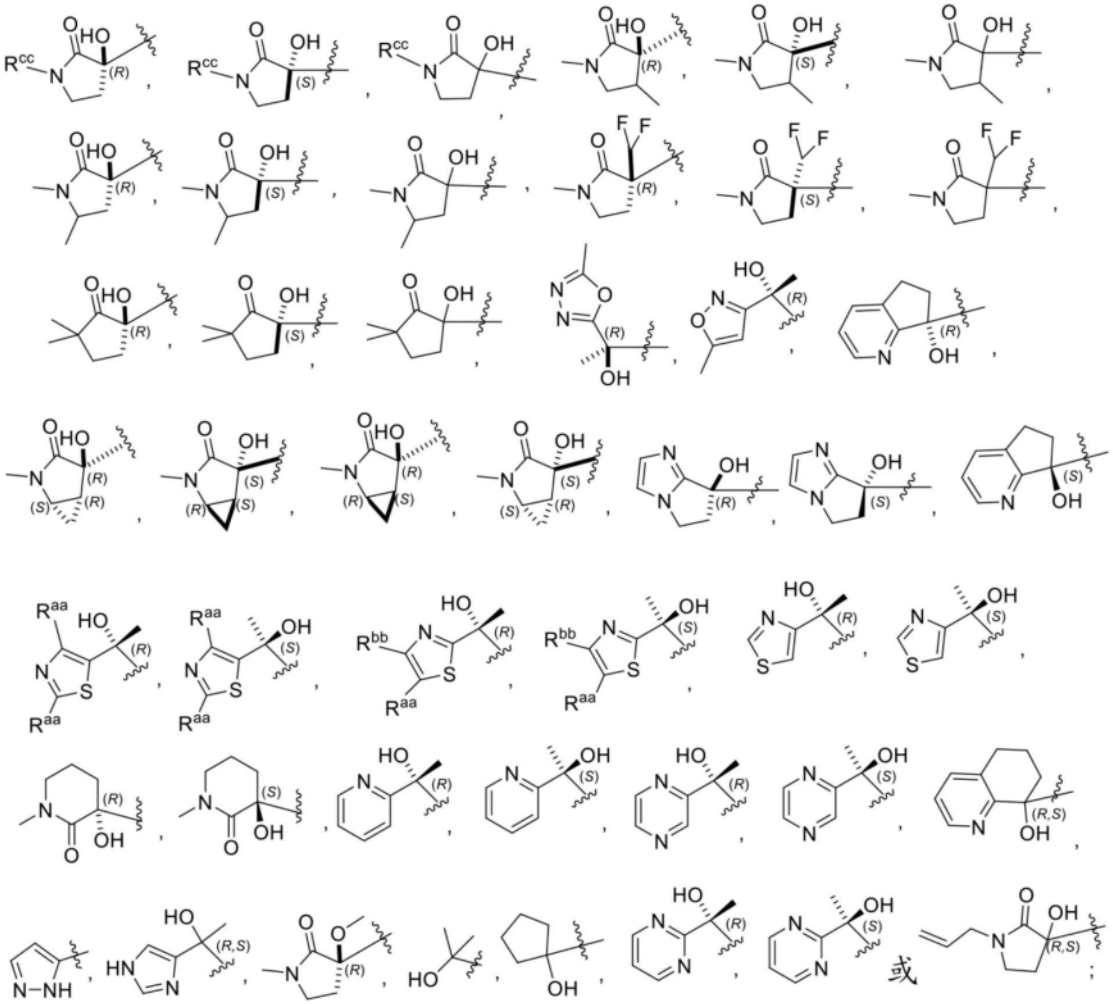
其中

R^1为H或-CH_3；

R^2为H或-CH_3；

R^3为H、-C_1-C_5烷基、-OCH_3或-O-C_1-C_3卤代烷基；R^4为H或-CH_3；

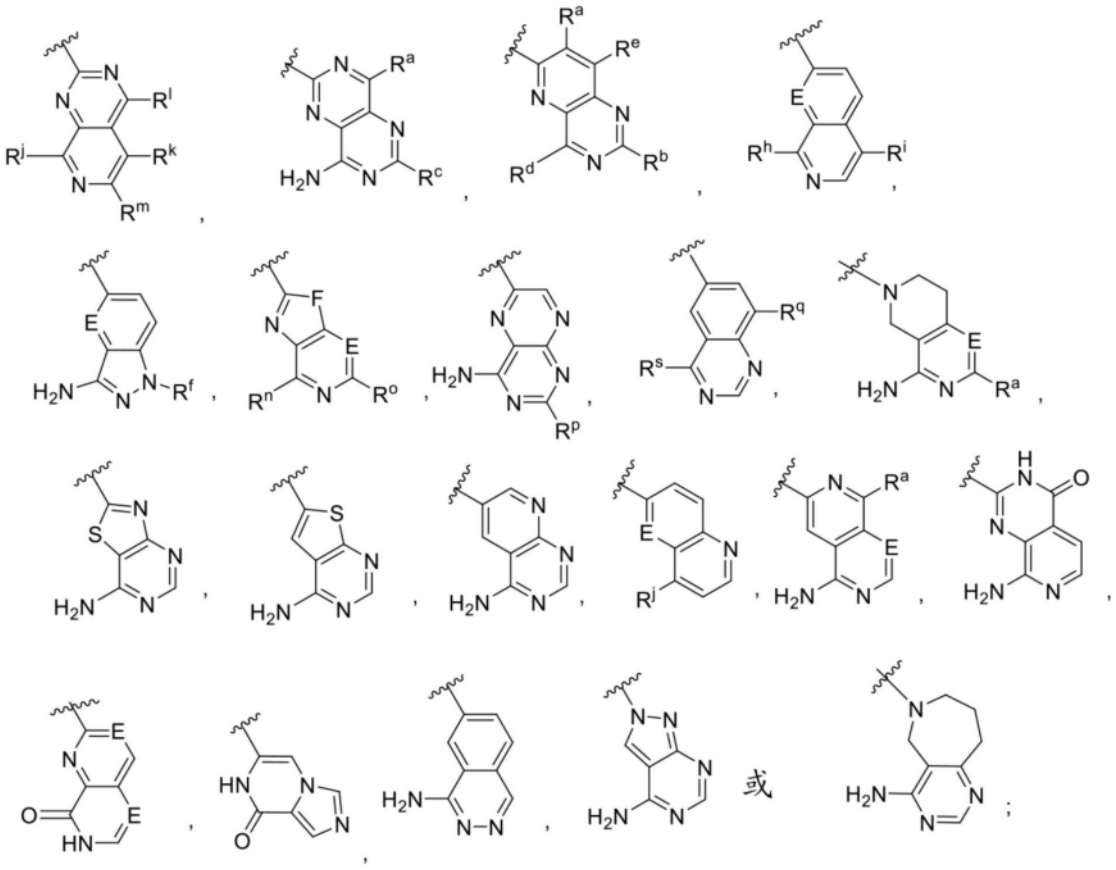
部分为



R^{aa}为H或-CH_3；

R^{bb}为H、-CH_3或-CF_3；

R^{cc}为-CH_3、-CD_3或-CH_2CF_3;部分 B 为



E为N或CH;

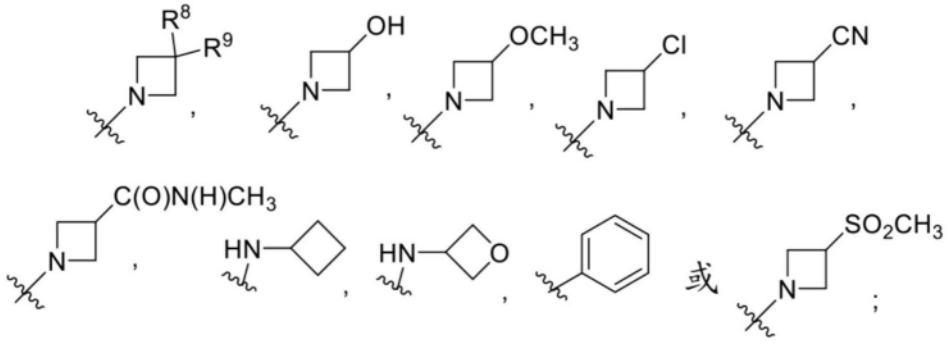
F为O、S、NH或NCH_3;

R^a为H或-CH_3;

R^b为H、D、-OH、F、-C_1-C_5烷基、-CH_2OCH_3、-C_1-C_5卤代烷基、-NH_2、环丙基或-CH_2OH;

R^c为H、D或-CH_3;

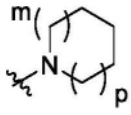
R^d为H、-CN、-CF_3、-C_1-C_5烷基、-C_3-C_6环烷基、-O-C_1-C_3烷基、-N(R^6)R^7,



其中

R^6为H或-C_1-C_3烷基;

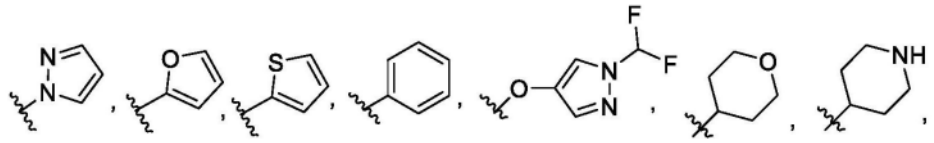
R^7为H、-C_1-C_3烷基、-SO_2CH_3、-$COCH_3$、-C_1-C_4卤代烷基或-CH_2CN,或者R^6和R^7与它们所连接的氮合在一起以形成部分

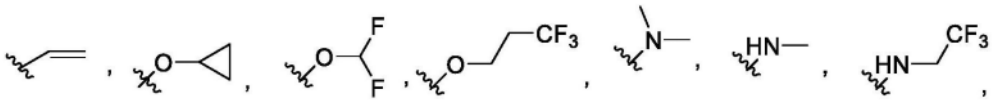

其中m为0或1,并且p为0或1;

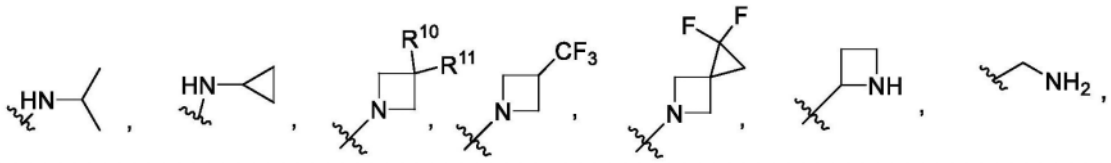
R^8为H、F或-C_1-C_3烷基;

R^9为H、F或-C_1-C_3烷基;

R^e为H、-CD_3、Br、-C_1-C_5烷基、-C_3-C_6环烷基,

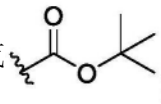


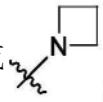

或被

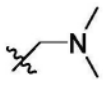
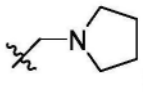

1至3个R^g基团取代的-C_1-C_5烷基,其中R^g为-NH_2或F;

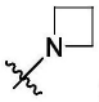
R^{10}为H或F;

R^{11}为H或F;

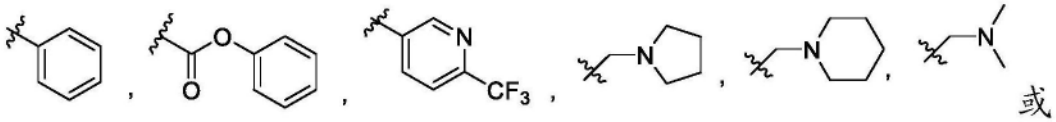
R^f为H、-CH_3或;

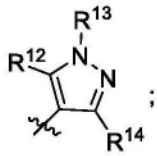
R^h为-CH_3、-NH_2或;

R^i为H、-CH_3、-CN、Br、或;

R^j为-NH_2或;

R^k为H、-CF_3、I、Cl、Br、-CN、-C_1-C_6烷基,


或

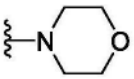
;

R^{12}为H或-CH_3;

R^{13}为H、-CH_3、-CH_2(C)(CH_3)$_2$OH、-(CH_2)$_3$CN或-

$(CH_2)_2NH_2$;

R^{14}为H或-CH_3;

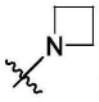
R^1为H、-C_1-C_4烷基、-CF_3、，，或；

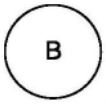
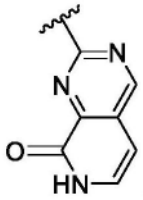
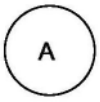
R^m为H或-CH_3;

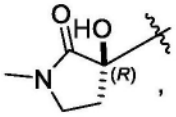
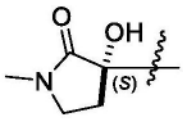
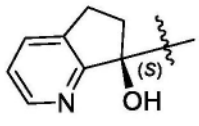
R^n为-NH_2;

R^o为H或-CH_3;

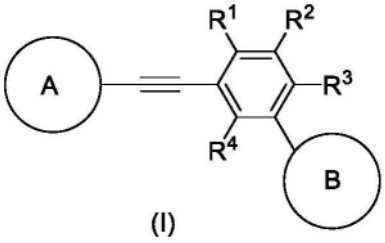
R^p为H或-CH_3;

R^q为H、-CN、F、Cl、-OCH_3、-CF_3或-CH_3;并且R^s为-NH_2或;

前提条件是当部分为并且每个R^1、R^2、R^3和R^4为H时,则部分为

，，或。

2.根据权利要求1所述的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,



(I)，

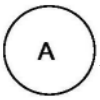
其中

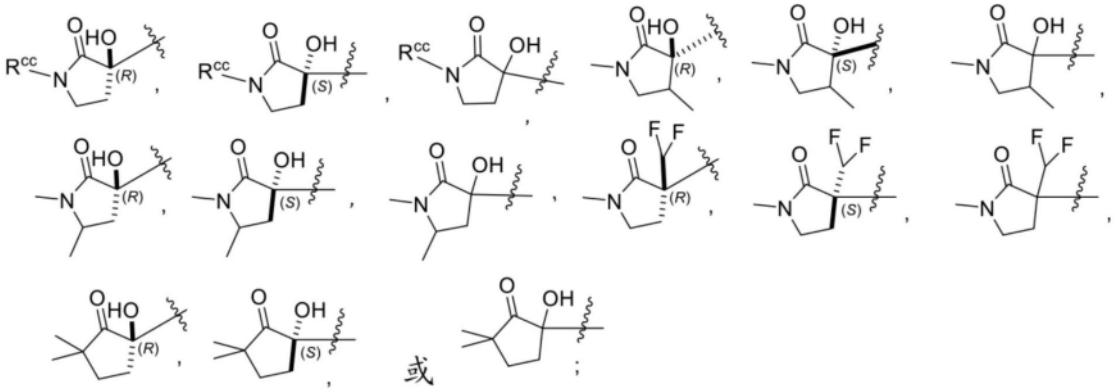
R^1为H或-CH_3;

R^2为H或-CH_3;

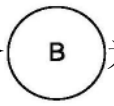
R^3为H、-C_1-C_5烷基、-OCH_3或-O-C_1-C_3卤代烷基;

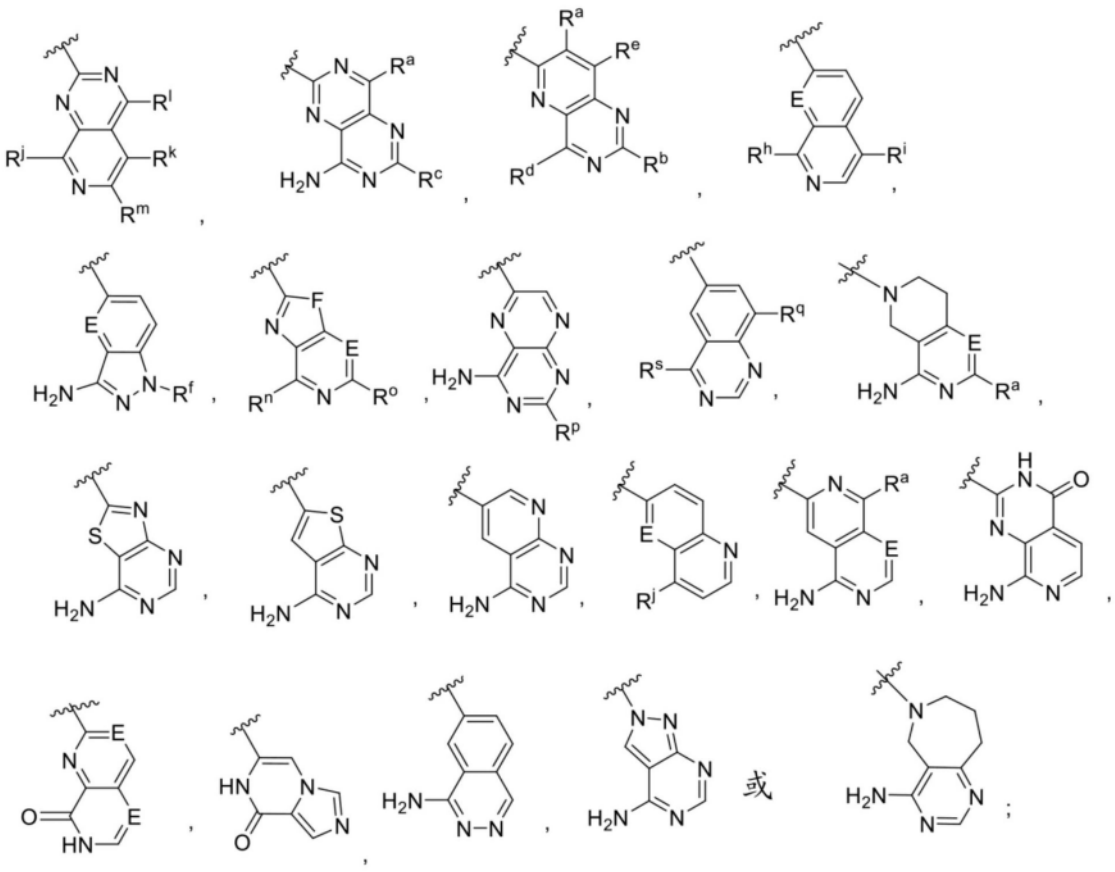
R^4为H或-CH_3;

部分为



R^{cc}为-CH_3、-CD_3或-CH_2CF_3；

部分为



E为N或CH；

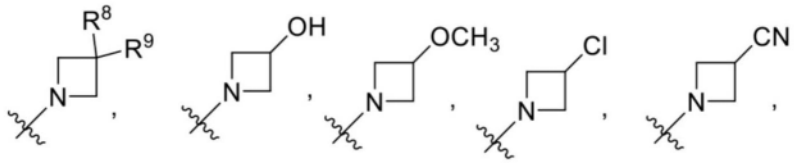
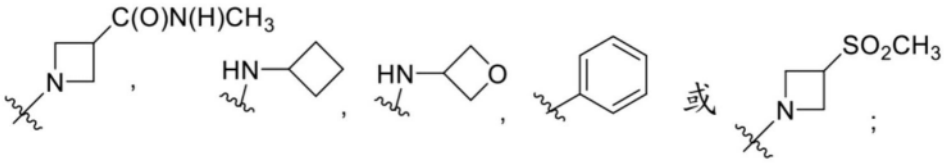
F为O、S、NH或NCH_3；

R^a为H或-CH_3；

R^b为H、D、-OH、F、-C_1-C_5烷基、-CH_2OCH_3、-C_1-C_5卤代烷基、-NH_2、环丙基或-CH_2OH；

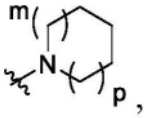
R^c为H、D或-CH_3；

R^d为H、-CN、-CF_3、-C_1-C_5烷基、-C_3-C_6环烷基、-O-C_1-C_3烷基、-$N(R^6)R^7$，

其中

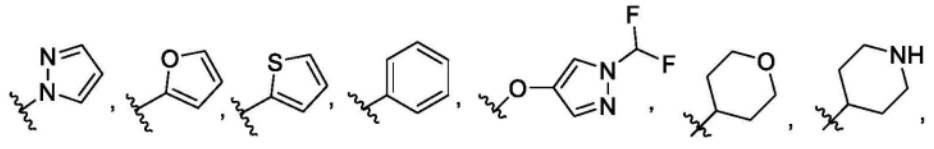
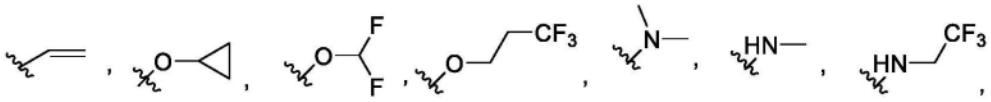
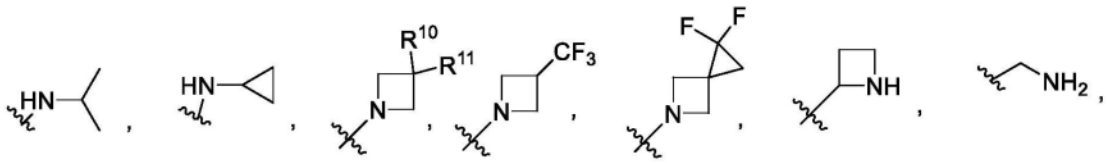
R^6为H或-C_1-C_3烷基;

R^7为H、-C_1-C_3烷基、-SO_2CH_3、-$COCH_3$、-C_1-C_4卤代烷基或-CH_2CN,或者R^6和R^7与它们所连接的氮合在一起以形成所述部分其中m为0或1,并且p为0或1;

R^8为H、F或-C_1-C_3烷基;

R^9为H、F或-C_1-C_3烷基;

R^e为H、-CD_3、Br、-C_1-C_5烷基、-C_3-C_6环烷基,

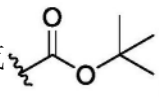




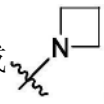
或

被1至3个R^g基团取代的-C_1-C_5烷基,其中R^g为-NH_2或F;

R^{10}为H或F;

R^{11}为H或F;

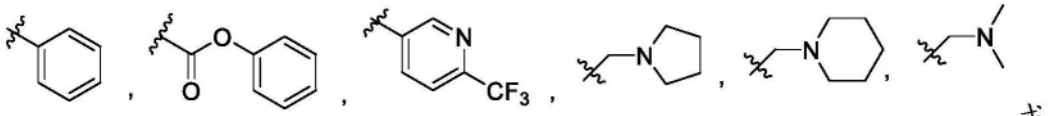
R^f为H、-CH_3或;

R^h为-CH_3、-NH_2或;

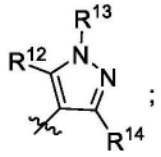
R^i为H、-CH_3、-CN、Br、;

R^j为-NH_2或；

R^k为H、-CF_3、I、Cl、Br、-CN、-C_1-C_6烷基，



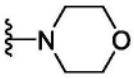
或

；

R^{12}为H或-CH_3；

R^{13}为H、-CH_3、-CH_2(C)(CH_3)$_2$OH、-(CH_2)$_3$CN或-(CH_2)$_2$$NH_2$；

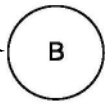
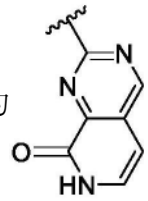
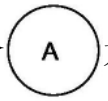
R^{14}为H或-CH_3；

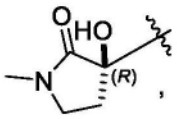
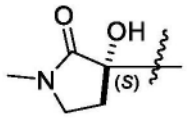
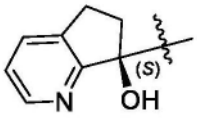
R^l为H、-C_1-C_4烷基、-CF_3、，，或；R^m为H或-CH_3；

R^n为-NH_2；

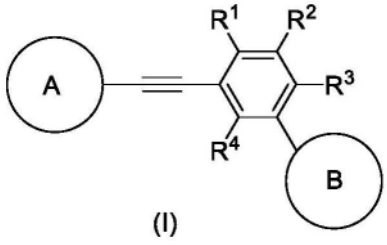
R^o为H或-CH_3；

R^p为H或-CH_3；

R^q为H、-CN、F、Cl、-OCH_3、-CF_3或-CH_3；并且R^s为-NH_2或；前提条件是当部分为并且每个R^1、R^2、R^3和R^4为H时，则部分为

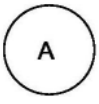
，，或。

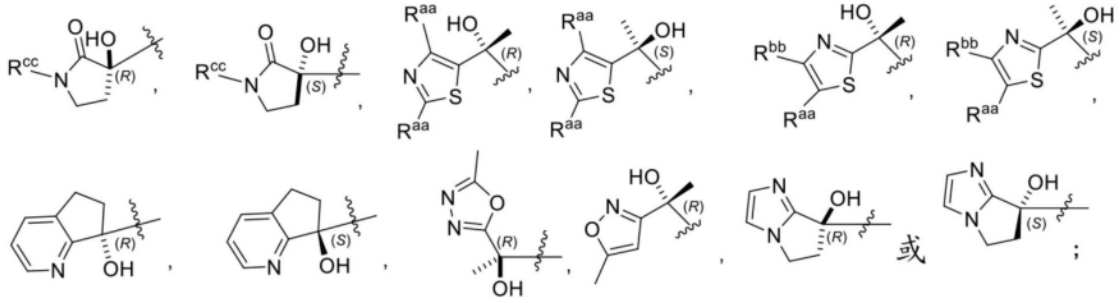
3.根据权利要求1所述的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐，



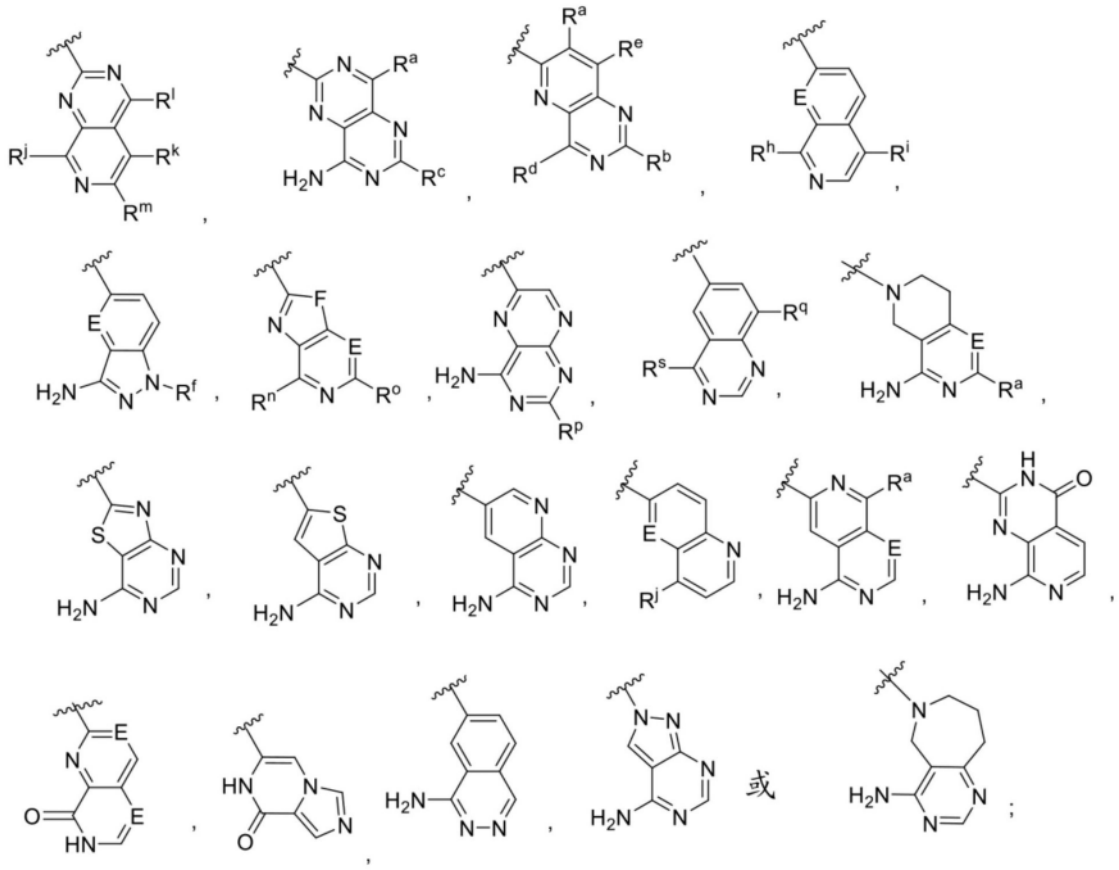
(I)，

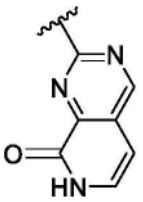
其中

部分为

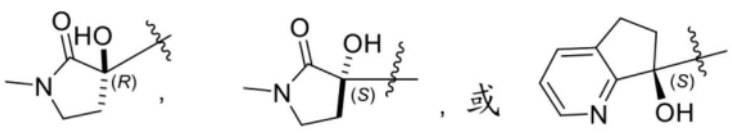


并且部分 B 为



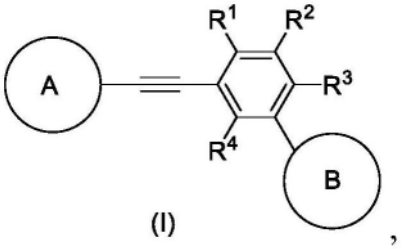
前提条件是当所述部分 B 为  并且R^1、R^2、R^3和R^4为H时，则所述部分

A 为



。

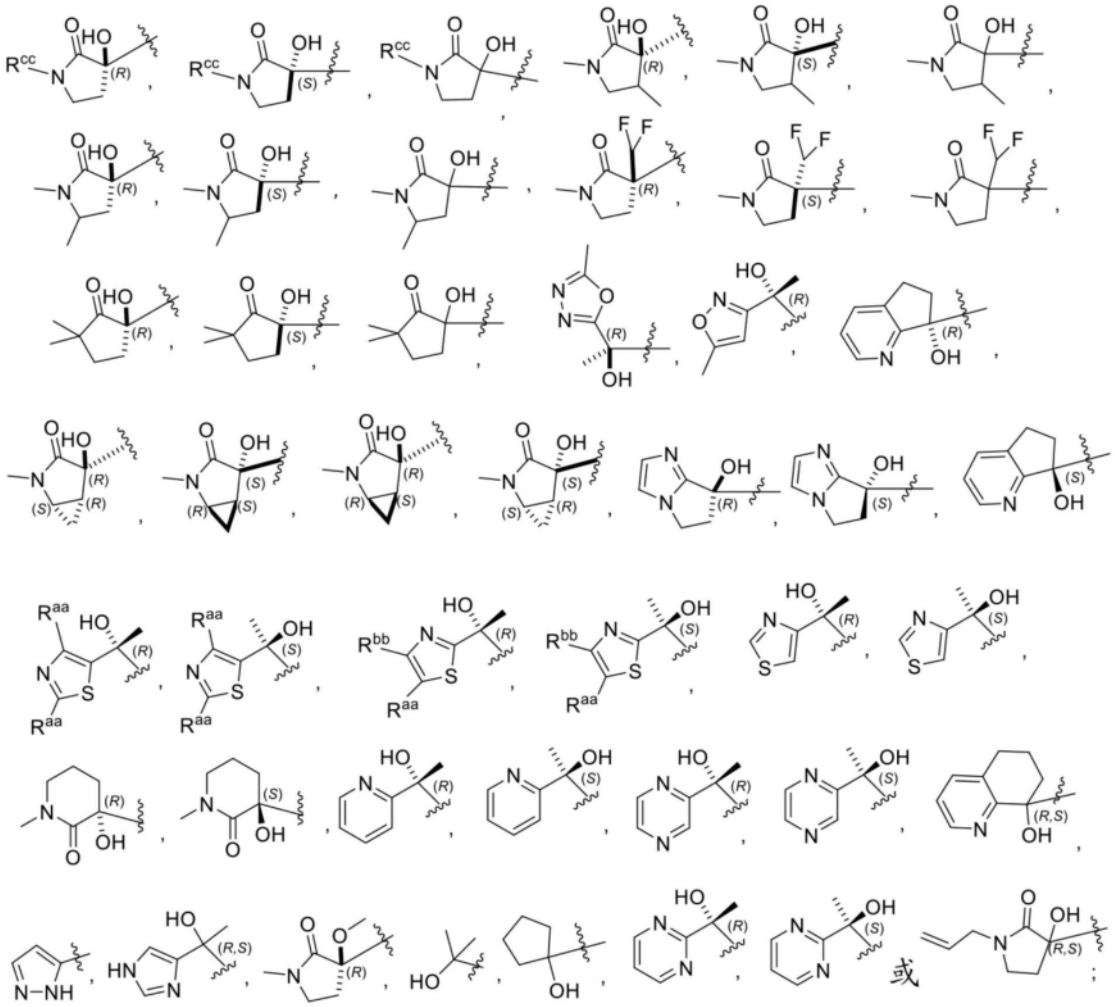
4.根据权利要求1所述的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐，



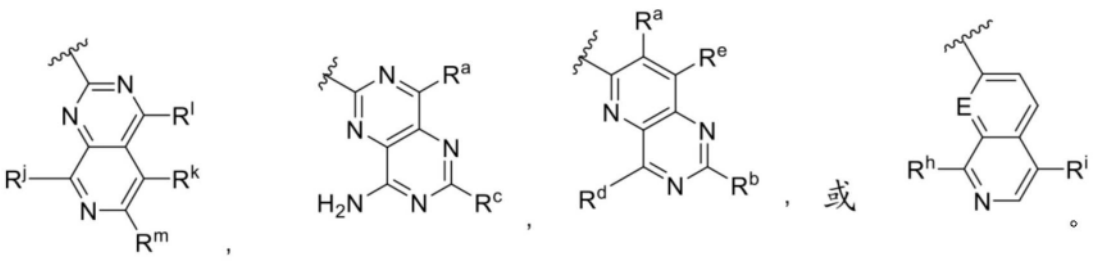
(I)，

其中

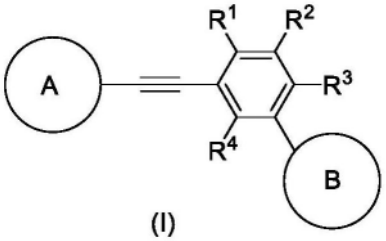
部分 A 为



并且部分 B 为

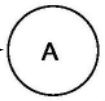


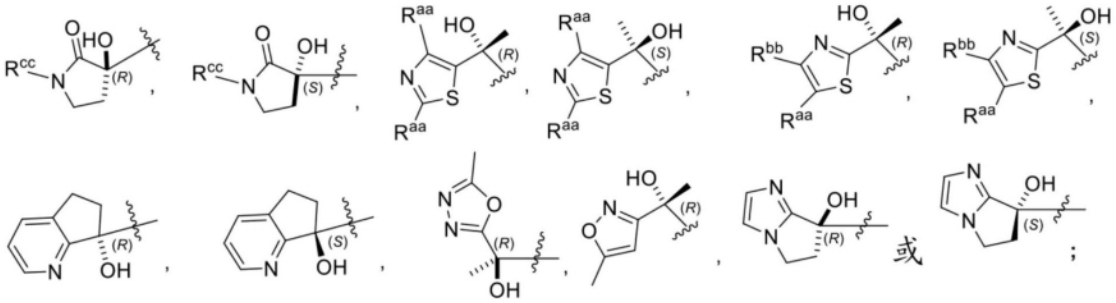
5.根据权利要求1所述的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,

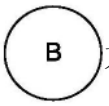


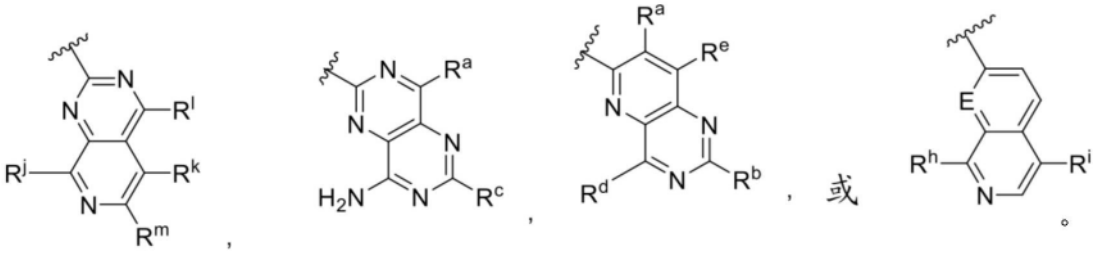
(I),

其中

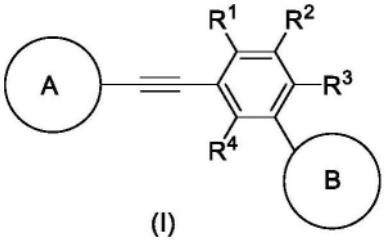
部分为



并且部分为

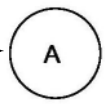


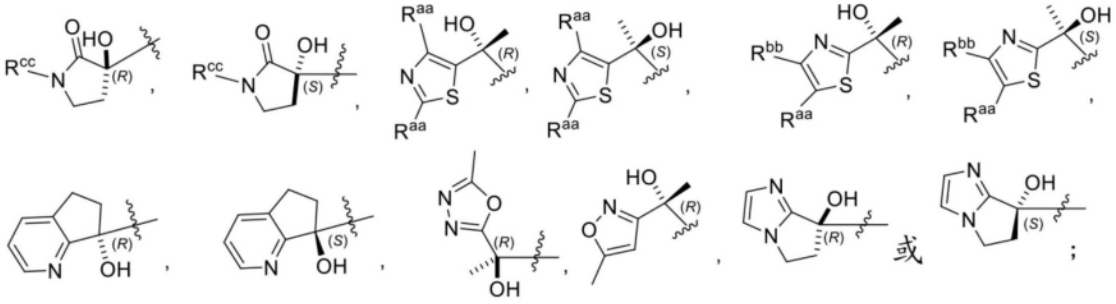
6.根据权利要求1所述的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,

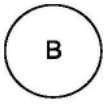


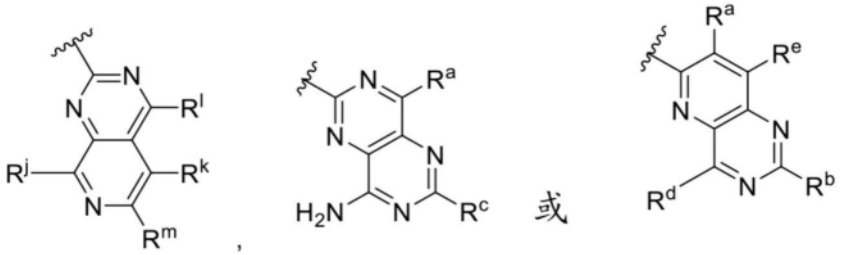
(I),

其中

部分为

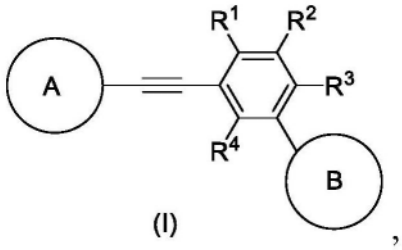


并且部分为



。

7.根据权利要求1所述的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,



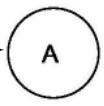
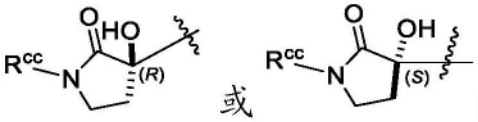
其中

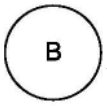
R^1为H;

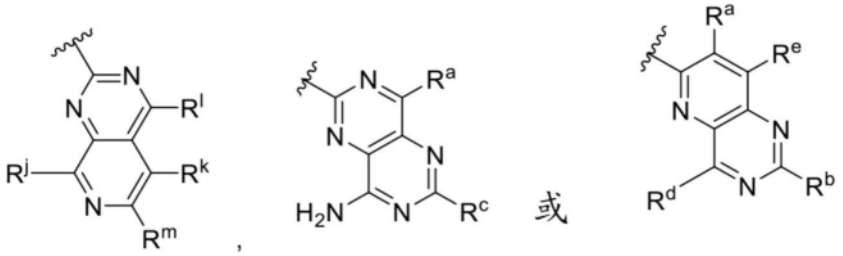
R^2为H;

R^3为H;

R^4为H;

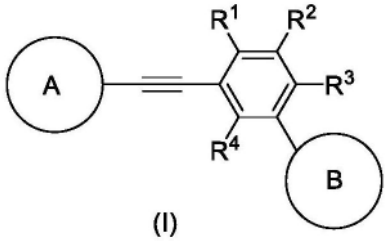
部分为

并且部分为



。

8.根据权利要求1所述的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐



(I),

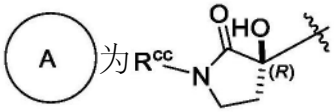
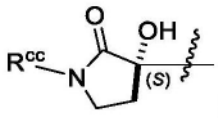
其中

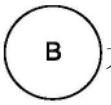
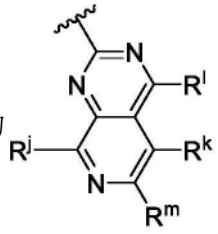
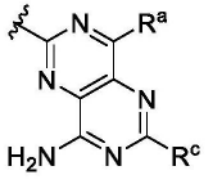
R^1为H;

R^2为H;

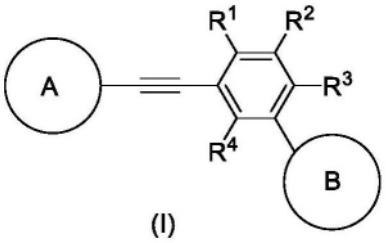
R^3为H或-C_1-C_5烷基;

R^4为H;

部分为或;

并且部分为或。

9.根据权利要求1所述的式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,



(I),

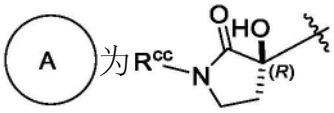
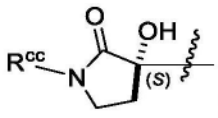
其中

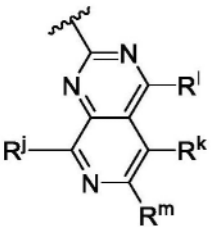
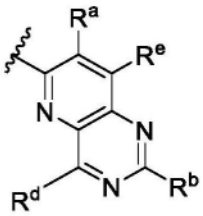
R^1为H;

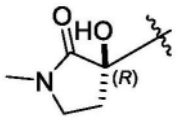
R^2为H;

R^3为H或-C_1-C_5烷基;

R^4为H;

部分为或;

并且部分 B 为  或  。

10.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中部分 A 为  。

NF-κB诱导激酶的小分子抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2020年5月29日,申请号为202080057418.X,发明名称为“NF-κB诱导激酶的小分子抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] NF-κB诱导激酶(称为NIK,也称为MAP3K14)是非经典NIK级联的调节因子和驱动因子,并且因此代表了治疗干预的有吸引力的靶标。本发明涉及抑制NIK的化合物和包含此类化合物的药物组合物。设想这些化合物和药物组合物可用于预防或治疗疾病诸如癌症(诸如B细胞恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤和骨髓瘤)、炎性障碍、自身免疫障碍、免疫皮肤病学障碍,诸如掌跖脓疱病和化脓性汗腺炎,以及代谢障碍,诸如肥胖和糖尿病。本发明还涉及预防或治疗此类疾病的方法。

背景技术

[0003] NIK是丝氨酸/苏氨酸激酶转录因子,促进了涉及免疫反应障碍、细胞增殖障碍、粘附、凋亡和致癌的各种基因的表达。由于这种免疫系统调节作用,抑制NIK会阻断产生炎症分子的若干下游途径。利用生物制剂的临床验证已证实了在自身免疫疾病中几种NIK依赖性途径的关键作用。参见例如S.V.Navarra等人,The Lancet,2011年,第377卷第9767期:第721-731页。NIK依赖性转录激活是严格控制的信号传导途径,通过包括磷酸化和蛋白质降解在内的连续事件。在被称为非经典途径的NIK激活途径中,激活是通过如下方式来完成的:磷酸化催化复合物亚基IKKα,导致基因产物p100的部分蛋白水解,从而释放DNA结合蛋白p52,该DNA结合蛋白随后与另一种DNA结合蛋白RelB异二聚化、转位到细胞核并介导基因表达。非经典途径由配体激活,配体诸如CD40配体、B细胞活化因子(BAFF)、淋巴毒素β受体配体、TNF相关的凋亡弱诱导剂(TWEAK)细胞因子以及核因子κ-B配体的受体激活剂(RANKL),也称为肿瘤坏死因子配体超家族成员11(TNFSF11)。NIK被证明是通过这些配体激活途径所必需的(S.-C.Sun,Nat Rev Immunol.,2017年,第17卷第9期,第545-558页)。由于其作用,NIK表达受到严格调控。在正常的非刺激条件下,NIK蛋白水平非常低。这是由于它与含有杆状病毒IAP重复序列的蛋白质3(BIRC3,也称为CIAP2)和一系列TNF受体相关因子(TRAF2和TRAF3)的相互作用,这些因子是泛素连接酶并导致NIK降解。据信当非经典途径在病理/异常条件下被配体刺激时,激活的受体现在竞争TRAF,解离TRAF-BIRC3-NIK复合物,并由此增加NIK的水平(关于该背景的更详细分析,参见例如,S.-C.Sun(如上文所引用的)和Thu和Richmond,Cytokine Growth F.R.,2010年,第21卷,第213-226页)。如上所述,NIK在促进免疫反应障碍、细胞增殖障碍、粘附、凋亡和致癌方面起作用,因此NIK水平的增加是不期望的,减轻或消除与这种增加相关的不利影响的一种方法是NIK抑制。

[0004] BAFF/BAFF-R是一种临床验证的治疗靶标,其抑制被认为有利于系统性红斑狼疮(SLE)的治疗。贝利单抗(抗BAFF抗体)已被批准用于治疗血清阳性SLE患者(S.V.Navarra等人,The Lancet,2011年,第377卷第9767期:第721-731页)。CD40L/CD40途径在T依赖性B细胞活化、树突状细胞成熟和组织炎症/免疫中起关键作用(R.Elgueta等人,Immunol.Rev.,

2009年,第229卷第1期:第152-172页)。抗CD40L抗体在SLE患者的2期临床研究中显示出有希望的疗效(P.I.Sidiropoulos和D.T.Boumpas,Lupus,2004年5月,第13卷第5期,第391-397页)。缺乏NIK的小鼠(R.Shinkura等人,Nature Genetics,1999年,第22卷第1期:第74-77页;H.D.Brightbill等人,J Immunol.,2015年,第195卷第3期:第953-964页)或NIK的条件敲除(H.D.Brightbill等人,JImmunol.,2015年,第195卷第3期:第953-964页)或携带NIK基因突变的人类患者(K.L.Willmann等人,Nature Comm.,2014年,第5卷,第5360页)表明,NIK非经典激活途径诸如BAFF和CD40l途径的缺乏、外周血和淋巴器官中减少的B淋巴细胞以及较低的T细胞依赖性抗体反应均支持NIK作为用于SLE的治疗靶标。

[0005] NIK已被描述为"在炎症性关节炎的免疫和骨破坏性组分中是重要的,并且代表这些疾病的可能治疗靶标。"K.Aya等人(J.Clin.Invest.,2005年,第115卷,第1848-1854页)。缺乏功能性NIK的小鼠没有外周淋巴结,具有缺陷型B细胞和T细胞,并且具有NIK配体刺激的破骨细胞生成的受损受体激活剂。K.Aya等人(J.Clin.Invest.,2005年,第115卷,第1848-1854页)使用NIK-/-小鼠研究了NIK在炎症性关节炎的小鼠模型中的作用。据报道,血清转移关节炎模型由预先形成的抗体启动,并且仅需要接受者中完整的中性粒细胞和补体系统。虽然NIK-/-小鼠具有与NIK+/+对照相当的炎症,但Ada等人(如上文所引用的)揭示了关节周围破骨细胞生成明显减少,骨侵蚀减少。相比之下,NIK-/-小鼠对抗原诱导关节炎(AIA)具有完全抵抗力,该抗原诱导关节炎需要完整的抗原呈递和淋巴细胞功能,但不需要淋巴结。此外,NIK+/+脾细胞或T细胞向Rag2-/-小鼠的转移赋予了对AIA的易感性,而NIK-/-细胞的转移则没有这种作用。NIK-/-小鼠也对遗传、自发形式的关节炎有抵抗力,这种关节炎是在表达KRN T细胞受体和H-2g7两者的小鼠中产生的。转基因小鼠与缺乏其TRAF3结合结构域(NT3)的NIK的OC谱系表达一起使用,以证明NIK的组成型激活在基础条件下和对炎症刺激的反应中驱动了增强的破骨细胞生成和骨再吸收。参见Aya等人,如上文所引用的。此外,已经得出结论,"NIK的组成型激活在基础条件下和对炎症刺激的反应中均驱动了增强的破骨细胞生成和骨再吸收。"(C.Yang等人,PLoS ONE,2010年,第5卷第11期,第e15383页,doi:10.1371/journal.pone.0015383)。

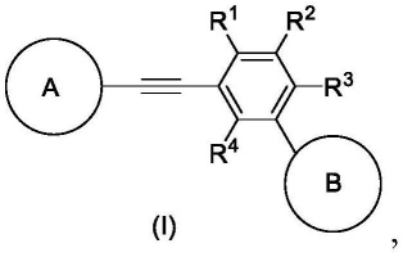
[0006] 还假设操纵T细胞中NIK的水平可能具有治疗价值。降低T细胞的NIK活性可能会显著改善自身免疫反应和同种异体反应,如GvHD(移植物抗宿主病)和移植排斥,而不会像另一种称为经典途径的NIK激活途径的抑制剂那样严重破坏免疫系统(S.E.Murray等人,"NF-κB-inducing kinase plays an essential T cell-intrinsic role in graft-versus-host disease and lethal autoimmunity in mice",J.Clin.Invest.,2011年,第121卷第12期,第4775-4786页)(提供被描述为"表明[NIK]严格调控对于避免自身免疫至关重要"的资料)。(经典的NIK激活途径依赖于IκB激酶,特别是IκBα的诱导性降解,导致各种NF-κB复合物的核转位,主要是p50/RelA二聚体。IκBα的降解通过其被IκB激酶(IKK)磷酸化来介导,IκB激酶是由两个催化亚基IKKα和IKKβ以及一个调节亚基IKKγ(也称为NF-κB必需调节因子或NEMO)组成的三聚体复合物。在非经典NIK激活途径中,使用依赖于p100的诱导型加工而不是IκBα降解的机制来激活RelB/p52 NF-κB复合物。参见例如,S.-C.Sun,Cell Res.,2011年1月,第21卷第1期,第71-85页)。

[0007] NIK也是其他BAFF、CD40L或淋巴毒素β受体配体驱动的自身免疫障碍诸如干燥综合征(J.Groom等人,J.Clin.Invest.,2002年,第109卷第1期,第59-68页;增生性狼疮性肾

炎(D.T.Boumpas等人,Arthritis&Rheumatism,2003年,第48卷第3期,第719-727页)、多发性硬化症(J.Tan等人,J.Neuroimmunol,1999年,第97卷第1-2期,第77-85页;J.Krumbholz等人,J.Exp.Med.,2005年,第201卷第2期,第195-200页)和寻常型天疱疮(Z.Liu等人,J.Invest.Dermatol.,2006年,第126卷第1期,第11-13页)。

发明内容

[0008] 本发明的实施方案包括式(I)的化合物及其药学上可接受的盐

[0009] 

(I),

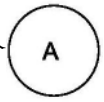
[0010] 其中

[0011] R^1为H或$-CH_3$;

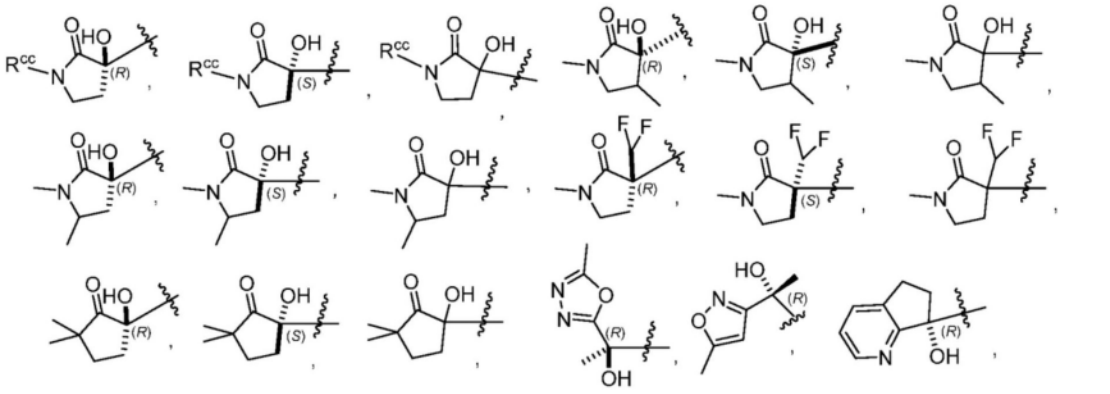
[0012] R^2为H或$-CH_3$;

[0013] R^3为H、$-C_1-C_5$烷基、$-OCH_3$或$-O-C_1-C_3$卤代烷基;

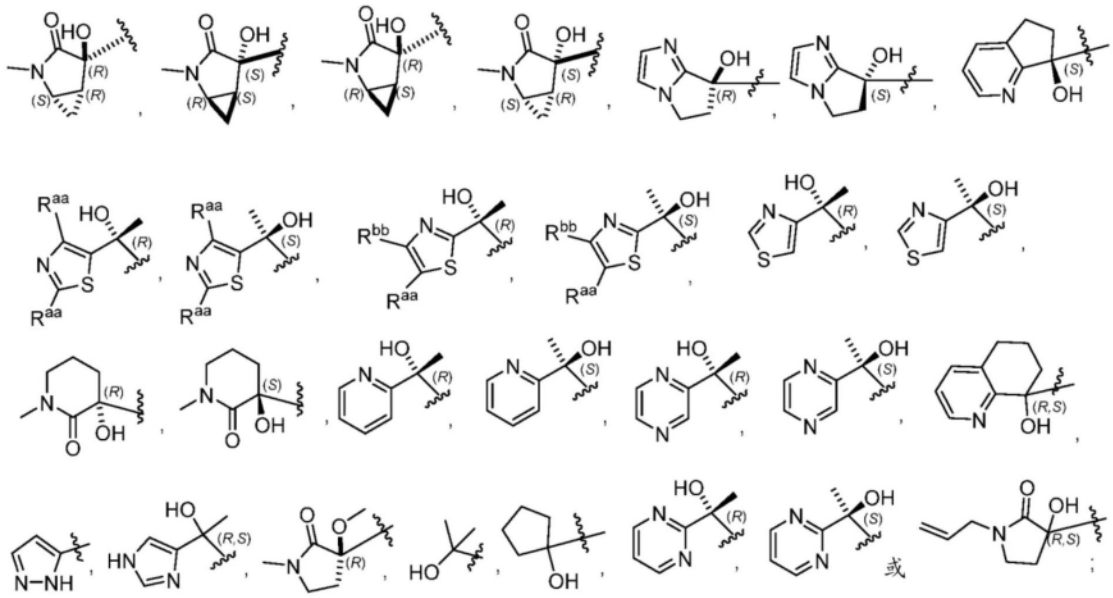
[0014] R^4为H或$-CH_3$;

[0015] 部分

为



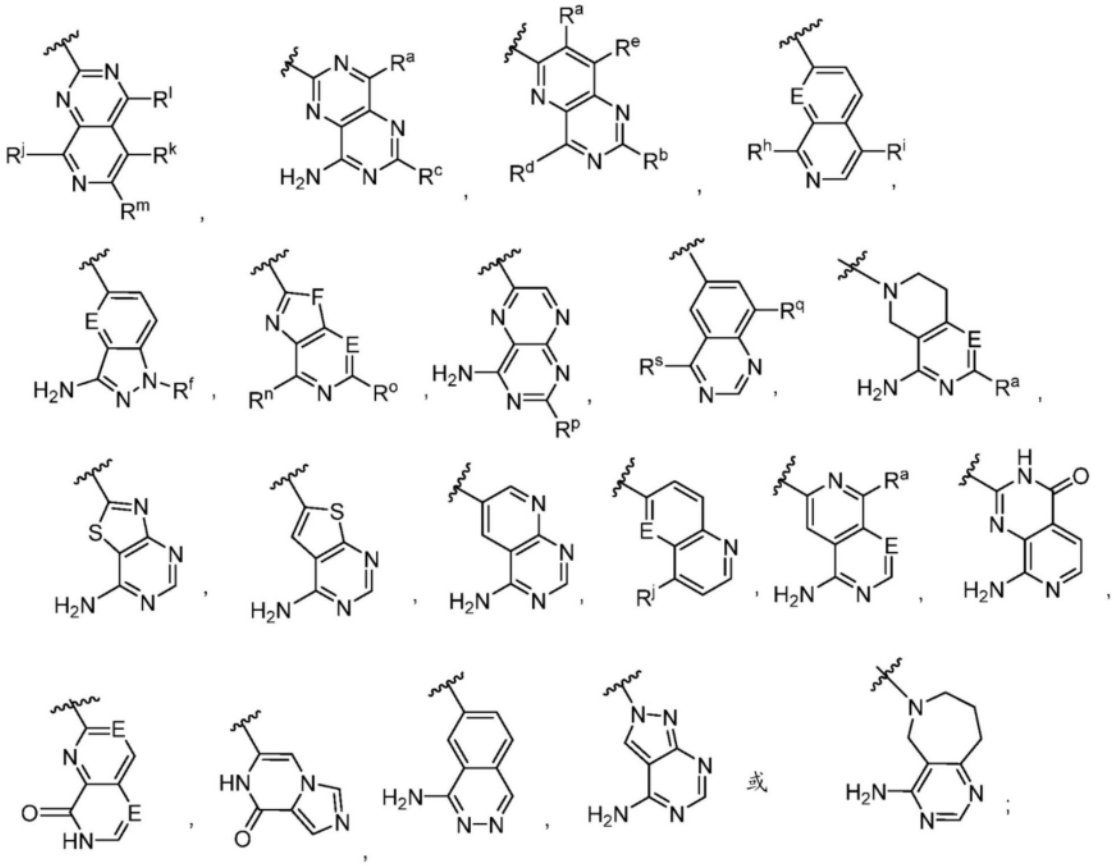
[0016]



[0017] R^{aa}为H或-CH_3；

[0018] R^{bb}为H、-CH_3或-CF_3；

[0019] R^{cc}为-CH_3、-CD_3或-CH_2CF_3；部分 B 为

[0020] 

[0021] E为N或CH;

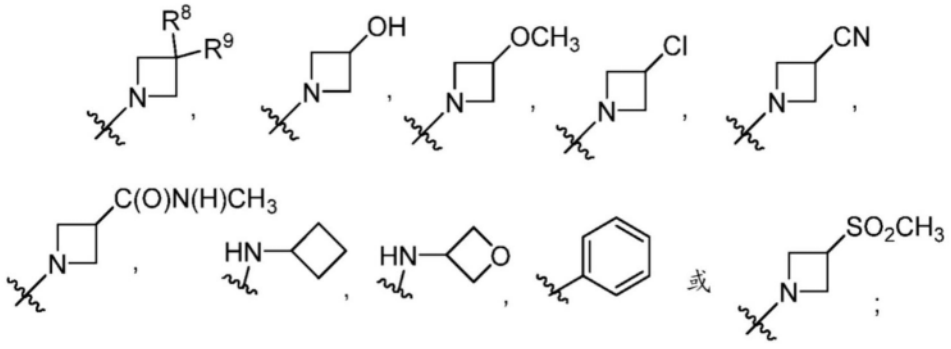
[0022] F为O、S、NH或NCH_3;

[0023] R^a为H或$-CH_3$;

[0024] R^b为H、D、-OH、F、$-C_1-C_5$烷基、$-CH_2OCH_3$、$-C_1-C_5$卤代烷基、$-NH_2$、环丙基或$-CH_2OH$;

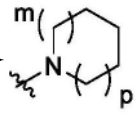
[0025] R^c为H、D或$-CH_3$;

[0026] R^d为H、-CN、$-CF_3$、$-C_1-C_5$烷基、$-C_3-C_6$环烷基、$-O-C_1-C_3$烷基、$-N(R^6)R^7$,

[0027] 

[0028] 其中

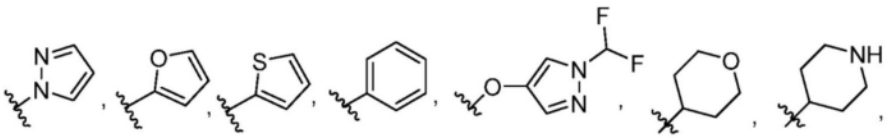
[0029] R^6为H或$-C_1-C_3$烷基;

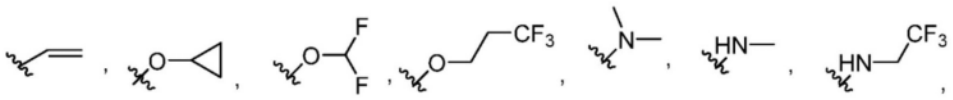
[0030] R^7为H、$-C_1-C_3$烷基、$-SO_2CH_3$、$-COCH_3$、$-C_1-C_4$卤代烷基或$-CH_2CN$,或者R^6和R^7与它们所连接的氮合在一起以形成部分  其中m为0或1,并且p为0或1;

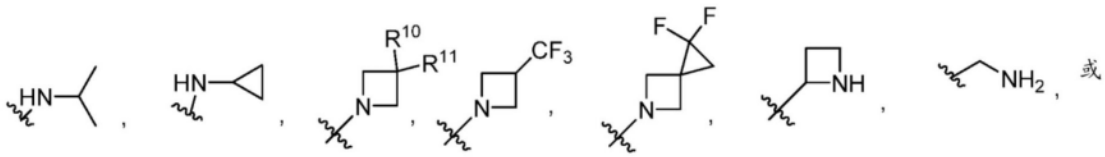
[0031] R^8为H、F或$-C_1-C_3$烷基;

[0032] R^9为H、F或-C_1-C_3烷基；

[0033] R^e为H、-CD_3、Br、-C_1-C_5烷基、-C_3-C_6环烷基，



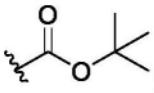
[0034] 

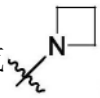


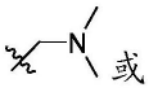
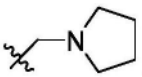
[0035] 被1至3个R^g基团取代的-C_1-C_5烷基，其中R^g为-NH_2或F；

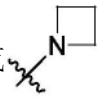
[0036] R^{10}为H或F；

[0037] R^{11}为H或F；

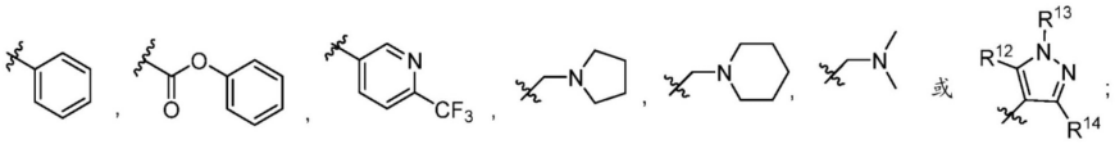
[0038] R^f为H、-CH_3或；

[0039] R^h为-CH_3、-NH_2或；

[0040] R^i为H、-CH_3、-CN、Br、或；

[0041] R^j为-NH_2或；

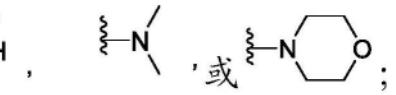
[0042] R^k为H、-CF_3、I、Cl、Br、-CN、-C_1-C_6烷基，

[0043] 

[0044] R^{12}为H或-CH_3；

[0045] R^{13}为H、-CH_3、-CH_2(C)(CH_3)$_2$OH、-(CH_2)$_3$CN或-(CH_2)$_2$$NH_2$；

[0046] R^{14}为H或-CH_3；

[0047] R^l为H、-C_1-C_4烷基、-CF_3、；

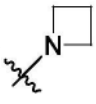
[0048] R^m为H或-CH_3；

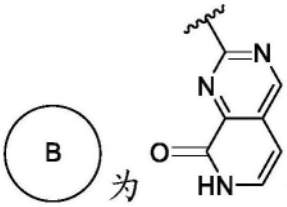
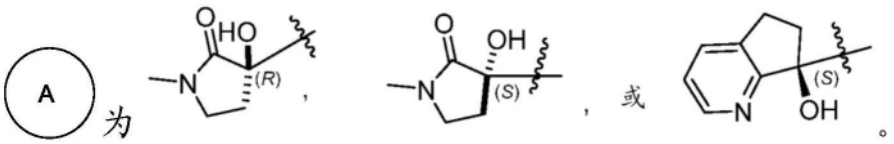
[0049] R^n为-NH_2；

[0050] R^o为H或-CH_3；

[0051] R^p为H或-CH_3；

[0052] R^q为H、-CN、F、Cl、$-OCH_3$、$-CF_3$或$-CH_3$;并且

[0053] R^s为$-NH_2$或;

[0054] 前提条件是当部分并且每个R^1、R^2、R^3和R^4为H时,则部分。

[0055] 式(I)化合物的例示性实施方案为化合物

[0056] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0057] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0058] (R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0059] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0060] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0061] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0062] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0063] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0064] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0065] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0066] (S)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0067] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0068] (R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0069] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0070] (R)-3-[2-[3-(4-氨基蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0071] (R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0072] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0073] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0074] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0075] (R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0076] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0077] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0078] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0079] (R)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0080] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0081] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0082] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0083] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0084] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0085] (R)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0086] (S)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0087] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0088] 1-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]环戊醇;

[0089] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-

3-炔-2-醇;

[0090] 4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇;

[0091] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0092] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0093] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0094] (R)-3-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0095] (R)-3-((5-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0096] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0097] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0098] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0099] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0100] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0101] (S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0102] (R)-2-[3-[2-(7-羟基-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0103] (R)-4-(3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0104] (R)-4-(3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0105] (R)-4-(3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0106] (R)-4-(3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0107] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0108] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0109] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-异丁基苯基)乙炔基)-3-羟基-

1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0110] (R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0111] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0112] (R)-3-((3-(8-氨基-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0113] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0114] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0115] (R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0116] (R)-7-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0117] (R)-7-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0118] (R)-7-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0119] (S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0120] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0121] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0122] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0123] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0124] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0125] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0126] (S)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0127] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0128] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0129] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-

噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0130] (R)-7-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0131] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0132] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0133] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0134] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0135] (R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0136] (R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0137] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0138] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮;

[0139] (R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0140] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0141] (R)-7-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0142] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0143] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0144] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0145] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0146] (R)-7-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0147] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0148] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0149] (R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲

基吡咯烷-2-酮;

[0150] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0151] (R)-3-[2-[3-(4-氨基酞嗪-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0152] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0153] (R)-3-((3-(8-氨基-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0154] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0155] (R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-甲腈;

[0156] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0157] (R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0158] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0159] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0160] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0161] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0162] 2-(3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺;

[0163] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0164] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0165] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0166] (R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0167] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0168] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-氟-喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0169] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲氧基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0170] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0171] (R)-3-((3-(4-氨基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0172] (R)-3-((3-(4-氨基-8-氯喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0173] (R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-1,7-萘啶-5-甲腈;

[0174] (R)-3-[2-[3-(5-氨基-2,6-萘啶-3-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0175] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0176] (R)-3-((3-(8-氨基-5-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0177] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0178] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0179] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0180] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0181] (R)-4-氨基-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)喹唑啉-8-甲腈;

[0182] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0183] (R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸苯酯;

[0184] (R)-3-((3-(8-氨基-5-乙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0185] (R)-3-((3-(8-氨基-5-异丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0186] (R)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮;

[0187] (S)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮;

[0188] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0189] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0190] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙

炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0191] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0192] (R)-4-(3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0193] (R)-3-((3-(8-氨基-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0194] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0195] (R)-4-[4-[8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基]吡唑-1-基]丁腈;

[0196] (R)-3-((3-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0197] (R)-3-((3-(7-氨基噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0198] (R)-3-((3-(6-氨基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0199] (R)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0200] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-哌啶基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0201] (R)-7-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0202] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0203] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-2-甲基-蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0204] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0205] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0206] (R)-3-((3-(8-氨基-5-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0207] (R)-3-((5-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0208] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0209] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0210] (S)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0211] (R)-3-((3-(8-氨基-4,6-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0212] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0213] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0214] (R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0215] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0216] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0217] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0218] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0219] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0220] 外消旋-8-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇;

[0221] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0222] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0223] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基-6-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0224] (R)-3-氨基-5-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吲唑-1-羧酸叔丁酯;

[0225] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0226] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0227] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0228] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(羟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0229] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-

酮;

[0230] (R)-3-((3-(4-氨基-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0231] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0232] (R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0233] (R)-3-((3-(4-氨基-2,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0234] (R)-3-((3-(4-氨基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0235] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0236] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0237] (R)-3-[2-[3-(7-氨基-5-甲基-噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0238] (R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0239] (R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0240] 1-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]环戊醇;

[0241] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[0242] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[0243] (R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0244] (R)-3-((3-(4-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0245] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇;

[0246] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇;

[0247] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0248] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0249] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-

1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0250] 1-烯丙基-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

[0251] 外消旋-1-烯丙基-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

[0252] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0253] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0254] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[0255] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0256] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0257] 外消旋-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)丁-3-炔-2-醇;

[0258] (R)-3-((3-(2,4-二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0259] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0260] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0261] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0262] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0263] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮;

[0264] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇;

[0265] (R)-3-((3-(4-氨基-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0266] (R)-3-((3-(4-氨基-2-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0267] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇;

[0268] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0269] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0270] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0271] (R)-3-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0272] (R)-4-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0273] (R)-6-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮;

[0274] (R)-3-((3-(8-氨基-1,5-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0275] (R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0276] (R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0277] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0278] ((R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0279] (R)-3-((3-(4-氨基-5,7,8,9-四氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0280] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0281] (R)-3-((3-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0282] (R)-3-((3-(4-(乙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0283] (R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0284] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0285] (R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0286] (S)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0287] (R)-3-((3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0288] (R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲

基吡咯烷-2-酮;

[0289] (R)-3-((3-(1-(氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-7-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0290] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0291] (R)-3-((3-(4-(环丁基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0292] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0293] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺;

[0294] (R)-3-((3-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0295] (R)-2-((6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈;

[0296] (R)-3-((3-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0297] (R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0298] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0299] (R)-3-((3-(4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0300] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0301] (R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[0302] (R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0303] (S)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0304] (R)-3-((3-(5-溴-8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0305] (R)-3-((3-(4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0306] (R)-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-8-甲基-1,7-萘啶-5-甲腈;

[0307] (R)-3-((3-(5,8-二甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0308] (R)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0309] (S)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0310] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0311] (S)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0312] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0313] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺;

[0314] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)乙酰胺;

[0315] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0316] (3R,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0317] (3R,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0318] (3S,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0319] (3S,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0320] (3R,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0321] (3S,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0322] (3S,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0323] (3R,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0324] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺;

[0325] (R)-3-((3-(4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0326] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0327] (R)-3-羟基-3-((3-(4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基

吡咯烷-2-酮;

[0328] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0329] (1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0330] (1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0331] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0332] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0333] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0334] (R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈;

[0335] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0336] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0337] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(氨基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0338] (R)-3-((3-(4-氨基-8-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0339] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0340] (R)-3-((3-(4-氨基-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0341] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0342] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0343] (R)-3-((3-(4-氨基-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0344] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0345] (S)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0346] (3R,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0347] (3R,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0348] (3S,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0349] (3S,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0350] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0351] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0352] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0353] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0354] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0355] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0356] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0357] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0358] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-吡唑-1-基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0359] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0360] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]氧基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0361] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0362] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.3]己-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0363] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0364] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0365] (R)-3-((3-(4-氨基-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0366] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-

羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0367] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0368] (3R)-3-((3-(4-氨基-8-(氮杂环丁烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0369] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0370] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0371] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0372] (R)-3-((3-(4-氨基-8-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0373] (1R,4R,5S)-4-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0374] (3R,5R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;以及

[0375] 其药学上可接受的盐。

[0376] 本发明的实施方案涉及化合物,包含这些化合物的药物组合物,制备和纯化这些化合物的方法,将这些化合物用作NIK抑制剂的方法和将这些化合物用于治疗由NIK介导的疾病状态、障碍和病症的方法。

[0377] 本发明的附加实施方案是使用本发明的化合物治疗患有或诊断有由NIK介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法。

[0378] 由以下具体实施方式和通过实施本发明,本发明的附加实施方案、特征和优点将显而易见。

具体实施方式

[0379] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”是以其开放的、非限制性的意思使用。

[0380] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些数量表述没有用术语“约”修饰。应当理解,无论是否明确使用术语“约”,本文所给出的每个量意在指实际的给定值,并且其还意在指根据本领域一般技术将可合理推理得到的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的等价值和近似值。

[0381] 除非在具体使用实例中具体说明,否则术语“烷基”是指链中具有1至8个碳原子的直链或支链烷基基团。烷基基团的示例包括甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导会被认为与前述示例中的任何一者等同的基团。“C_1-C_4烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。

[0382] 术语“卤素”表示氯、氟、溴或碘。

[0383] 术语“卤代烷基”指链中具有1至6个碳原子的直链或支链的烷基基团,其任选地用

卤素取代一个或多个H。如本文所用的术语“C_1-C_4卤代烷基”是指链中具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团,其任选地用卤素取代一个或多个H。“卤代烷基”基团的示例包括三氟甲基(CF_3)、二氟甲基(CF_2H)、一氟甲基(CH_2F)、五氟乙基(CF_2CF_3)、四氟乙基($CHFCF_3$)、一氟乙基(CH_2CH_2F)、三氟乙基(CH_2CF_3)、四氟三氟甲基乙基($CF(CF_3)_2$)以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导会被认为与前述示例中的任何一者等同的基团。

[0384] 术语“环烷基”指每个碳环具有3至10个环原子的饱和、单环、稠合多环或螺多环的碳环。环烷基基团的例示性示例包括以适当键合部分、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基的形式的下述实体。

[0385] 术语“取代的”是指指定的基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未取代的”是指指定的基团不带有取代基。术语“任选地取代的”是指特定的基团是未取代的或者被一个或多个取代基取代。如果术语“取代的”用于描述结构体系,则指取代在该体系上任何化合价允许的位置处发生。

[0386] 本文给出的任何式旨在表示具有给出结构式所示的结构的化合物以及某些变型或形式。具体地,本文给出的任何式的化合物可具有不对称中心,因此可以不同的对映体形式存在。具有通式的化合物的所有光学异构体和立体异构体以及它们的混合物均被认为是在此类式的范围内。本发明的化合物可具有一个或多个非对称中心;因此,此类化合物可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为它们的混合物制备。因此,除非另外明确指明,否则本文给出的任何式旨在表示外消旋体、其对映体形式中的一种或多种形式、其非对映体形式中的一种或多种形式,以及它们的混合物。

[0387] 某些示例含有包含(R*)或(S*)术语的化学结构。当(R*)或(S*)用于化合物的名称或化合物的化学表示时,旨在表示该化合物是该立体中心处的单一异构体,然而该立体中心的绝对构型尚未确定。因此,被命名为(R*)的化合物是指在该立体中心处为单一异构体的化合物,具有(R)或(S)的绝对构型。被命名为(S*)的化合物是指在该立体中心处为单一异构体的化合物,具有(R)或(S)的绝对构型。在绝对的立体化学已被确定的情况下,使用(R)和(S)命名结构。在化合物名称中使用术语(R,S)或“外消旋”表示该化合物是外消旋物。

[0388] 本文中对化合物的提及代表着对以下任何一者的提及:(a)这种化合物的实际述及的形式,和(b)这种化合物在提到化合物时所考虑的该化合物所处介质中的任何形式。例如,本文中对诸如R-COOH的化合物的提及涵盖对例如以下任何一者的提及:R-COOH(s)、R-$COOH_{(sol)}$和R-$COO^-_{(sol)}$。在此示例中,R-COOH(s)是指固体化合物,其例如可以为片剂或某些其他固体药物组合物或制剂的形式;R-COOH(sol)是指化合物在溶剂中的未离解形式;而R-$COO^-_{(sol)}$是指化合物在溶剂中的离解形式,诸如化合物在含水环境中的离解形式,无论此类离解形式是衍生自R-COOH、其盐还是衍生自在所考虑介质中经解离后产生R-COO-的任何其他实体。在另一个示例中,诸如“使实体暴露于式R-COOH的化合物”的表述是指使该实体暴露于化合物R-COOH在发生该暴露的介质中所存在的一种或多种形式。在又一个示例中,诸如“使实体与式R-COOH的化合物反应”之类的表述是指使(a)这种实体(为这种实体在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式)与(b)化合物R-COOH在发生该反应的介质中所存在的一种或多种化学相关形式反应。就这一点而言,如果该实体例如处于含水环境中,则应理解化合物R-COOH是在该相同介质中,因此该实体正被暴露于诸如R-$COOH_{(aq)}$和/或R-$COO^-_{(aq)}$之类的物质,其中下标“(aq)”根据其在化学和生物化学中的常规含义代表

“含水”。在这些命名示例中选择了羧酸官能团;然而,此选择并非意图进行限定,而仅为举例说明。应当理解,可用其他官能团提供类似的示例,这些官能团包括但不限于羟基、碱性氮成员(如在胺中的那些)和任何其他在含有该化合物的介质中按照已知方式进行相互作用或转化的基团。此类相互作用和转化包括但不限于解离、缔合、互变异构、溶剂分解包括水解、溶剂化包括水合、质子化和去质子化。就这一点本文不提供进一步的示例,因为在给定介质中的这些相互作用和转化为本领域任何普通技术人员所知。

[0389] 本文给定的任何式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出式所描绘的结构,不同的是一个或多个原子被呈富集形式的具有选定的原子量或质量数的原子所代替。可以以超过天然丰度的形式掺入本发明的化合物中的同位素的示例分别包括:氢、碳、氮和氧的同位素,诸如^{2}H(或D)、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O和^{17}O。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(例如利用^{14}C),反应动力学研究(利用例如氘(即,D或^{2}H);或氚(即,T或^{3}H)),检测或成像技术[诸如正电子发射断层显像(PET)或单光子发射计算机断层显像(SPECT)],包括药物或底物组织分布测定,或在患者的放射性治疗中。具体地,^{18}F或^{11}C标记的化合物可用于PET或SPECT研究。此外,用较重的同位素诸如氘进行置换可以提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势,例如局部体内半衰期延长或需要的剂量减少。同位素标记的本发明的化合物通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂以执行下文描述的“方案”中或“实施例和制备”中所公开的程序来制备。

[0390] 当相同的多个取代基被指派给多个基团时,指派给此类基团中的每一个基团的具体单独的取代基指派意在相对于指派给其余基团的具体单独的取代基独立地选取。以举例的方式,但并非作为限制,如果基团Q和R中的每一者可为H或F,则对Q的H或F的选择独立于对R的H或F的选择来进行,因此除非另有明确说明,否则对Q的指派的选择不确定或决定对R的指派的选择,或反之,对R的指派的选择不确定或决定对Q的指派的选择。就这一点而言,例示性的权利要求表述将理解为“Q和R中的每一者独立地为H或F”,或者“Q和R中的每一者独立地选自H和F”。

[0391] “互变异构体”是指为特定化合物结构的可互换形式,并且氢和电子的位置发生变化的化合物。因此,在不同位置具有H成员的两种结构可处于平衡状态,同时满足化合价规则。例如,烯醇与酮是互变异构体,因为它们迅速地通过用酸或碱处理而互相转化。当涉及本文给出的包含至少一种互变异构体的任何式时,除非另有明确说明,否则这种给出的式旨在涵盖所有相关的互变异构体。

[0392] 当提及本文给出的任何式时,对于指定的变量,从可能的种类的列表中选择具体的部分并非意图限定所述变量在其他地方出现时要选择相同的种类。换句话讲,除非另外指明,否则当变量不止一次出现时,从指定列表中选择该种类与对式别处的同一变量选择该种类无关。

[0393] 就取代基术语的第一示例而言,如果取代基$S^{1}_{实施例}$为S_1和S_2中的一者,并且取代基$S^{2}_{实施例}$为S_3和S_4中的一者,则这些指派是指根据以下选择所产生的本发明的实施方案:$S^{1}_{实施例}$为S_1并且$S^{2}_{实施例}$为S_3;$S^{1}_{实施例}$为S_1并且$S^{2}_{实施例}$为S_4;$S^{1}_{实施例}$为S_2并且$S^{2}_{实施例}$为S_3;$S^{1}_{实施例}$为S_2并且$S^{2}_{实施例}$为S_4;以及此类选择中每一者的等同指派。因此为简明起见,本文使用较短的术语“$S^{1}_{实施例}$为S_1和S_2中的一者,并且$S^{2}_{实施例}$为S_3和S_4中的一者”或者“$S^{1}_{实施例}$为S_1或S_2,并且$S^{2}_{实施例}$为S_3或S_4”,但

并非限制性的。上述以通用术语陈述的关于取代基术语的第一示例,是旨在举例说明本文描述的不同取代基指派。

[0394] 此外,当对任何成员或取代基给出多于一种指派时,本发明的实施方案包括可从所列举的指派独立选取而作出的多种分组,及其等同物。就取代基术语的第二示例而言,如果其在本文中描述取代基$S_{实施例}$为S_1、S_2和S_3中的一者,则该列举是指以下本发明的实施方案:$S_{实施例}$为S_1;$S_{实施例}$为S_2;$S_{实施例}$为S_3;$S_{实施例}$为S_1和S_2中的一者;$S_{实施例}$为S_1和S_3中的一者;$S_{实施例}$为S_2和S_3中的一者;$S_{实施例}$为S_1、S_2和S_3中的一者;以及$S_{实施例}$为这些选择中每一者的任何等同指派。因此为简明起见,本文使用较短的术语"$S_{实施例}$为S_1、S_2和S_3中的一者"或者"$S_{实施例}$为S_1、S_2或S_3",但并非限制性的。上述以通称方式陈述的关于取代基术语的第二个示例,是旨在举例说明本文描述的多个取代基指派。

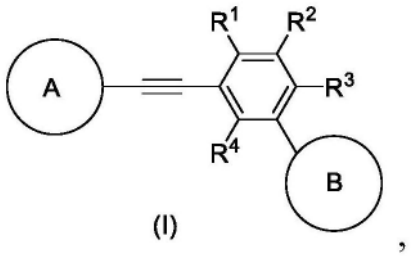
[0395] 术语"C_i-C_j"(j>i),当在本文中应用于一组取代基时,意在指这样的本发明实施方案:从i到j(包括i和j在内)的碳成员数目中的各个和每一个数目都是独立实现的。以举例的方式,术语C_1-C_3独立地指具有一个碳成员的实施方案(C_1)、具有两个碳成员的实施方案(C_2)和具有三个碳成员的实施方案(C_3)。例如,术语C_i-C_j烷基是指无论是直链还是支链的脂族链,链中碳成员的总数N满足i≤N≤j,并且i>j。

[0396] "药学上可接受的盐"是化合物(诸如本发明的化合物)的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话讲在生物学上适于施用于受治疗者。一般参见以下文献:S.M.Berge等人,"Pharmaceutical Salts",J.Pharm.Sci.,第66卷:第1-19页(1977年);Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection,and Use,Stahl和Wermuth编辑,Wiley-VCH and VHCA,Zurich,2002年;和G.S.Paulekuhn等人,"Pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book database",J.Med.Chem.,第50卷:第6665-6672页(2007年))。本发明的化合物可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团或同时具有这两种类型的官能团,从而相应地可与多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应以形成可药用盐。药学上可接受的盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0397] 如果本发明的化合物含有至少一种碱性氮,则所需的药学上可接受的盐可通过本领域可用的任何合适方法制备,例如,用下述酸处理游离碱:无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸和磷酸;或者有机酸,如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、延胡索酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羟基酸(如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸)、芳族酸(如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸)、诸如本文作为例子给出的那些酸的任何相容混合物,以及根据本技术领域的普通技能水平视为等同物或可

接受替代物的任何其他酸及其混合物。

[0398] 本发明的实施方案包括式(I)的化合物及其药学上可接受的盐

[0399] 

,

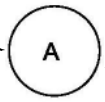
[0400] 其中

[0401] R^1为H或-CH_3;

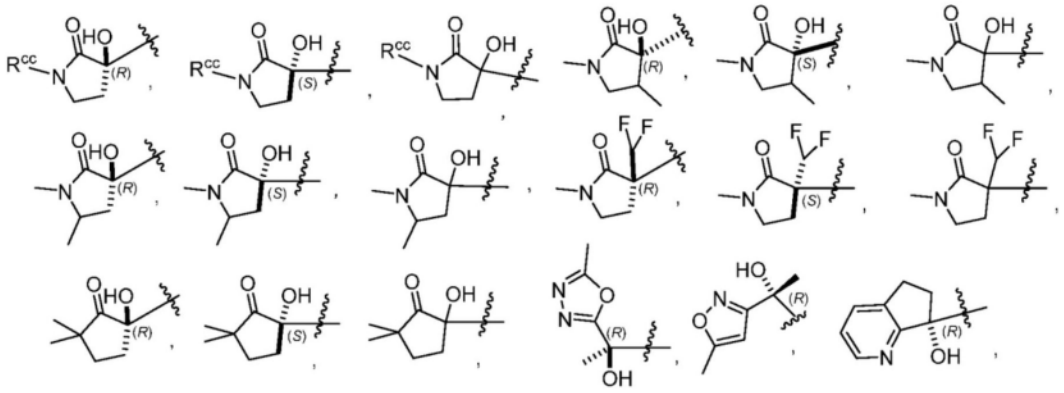
[0402] R^2为H或-CH_3;

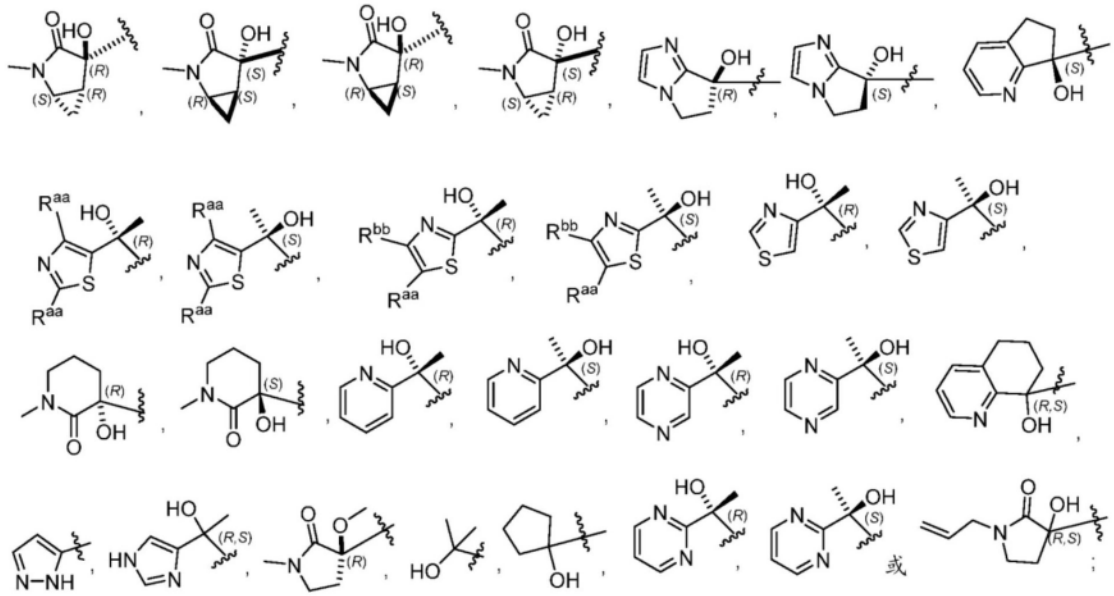
[0403] R^3为H、-C_1-C_5烷基、-OCH_3或-O-C_1-C_3卤代烷基;

[0404] R^4为H或-CH_3;

[0405] 部分

为



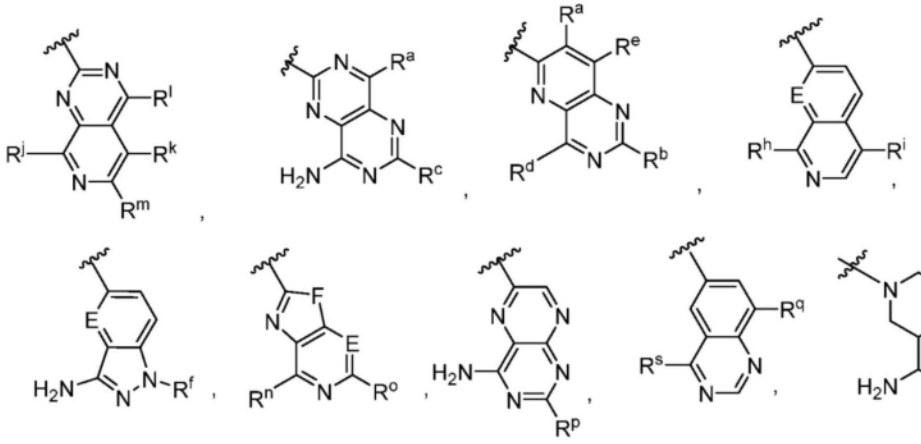
[0406] 

;

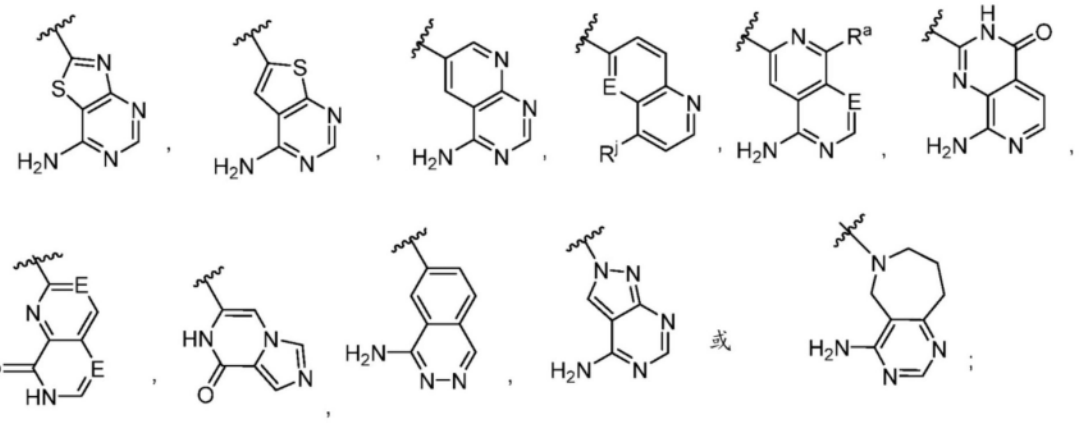
[0407] R^{aa}为H或-CH_3;

[0408] R^{bb}为H、-CH_3或-CF_3;

[0409] R^{cc}为-CH_3、-CD_3或-CH_2CF_3；部分 B 为



[0410]



[0411] E为N或CH；

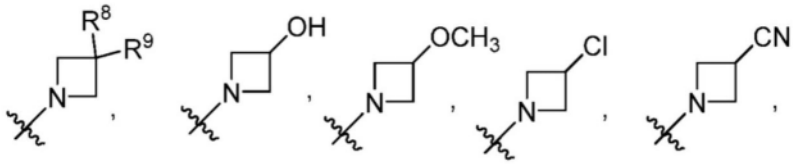
[0412] F为O、S、NH或NCH_3；

[0413] R^a为H或-CH_3；

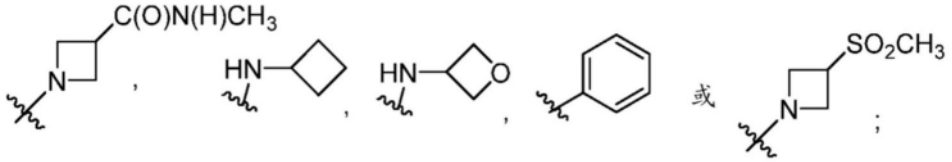
[0414] R^b为H、D、-OH、F、-C_1-C_5烷基、-CH_2OCH_3、-C_1-C_5卤代烷基、-NH_2、环丙基或-CH_2OH；

[0415] R^c为H、D或-CH_3；

[0416] R^d为H、-CN、-CF_3、-C_1-C_5烷基、-C_3-C_6环烷基、-O-C_1-C_3烷基、-N(R^6)R^7，

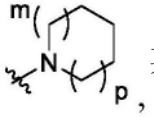


[0417]



[0418] R^6为H或-C_1-C_3烷基；

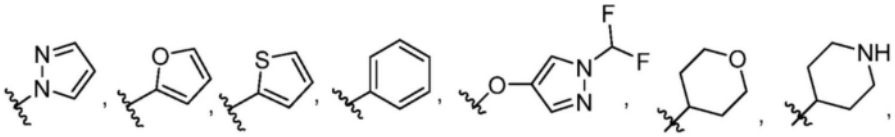
[0419] R^7为H、-C_1-C_3烷基、-SO_2CH_3、-$COCH_3$、-C_1-C_4卤代烷基或CH_2CN；

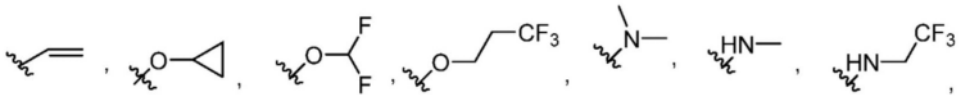
[0420] 或者R^6和R^7与它们所连接的氮合在一起以形成部分，其中m为0或1，并且p为0或1；

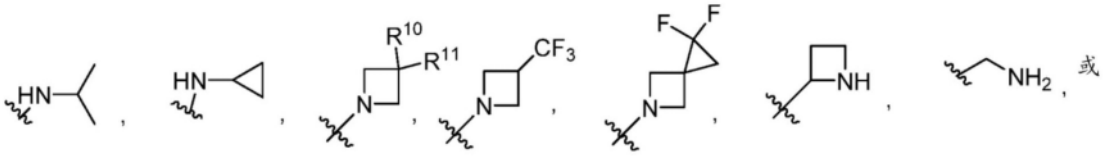
[0421] R^8为H、F或-C_1-C_3烷基；

[0422] R^9为H、F或-C_1-C_3烷基；

[0423] R^e为H、-CD_3、Br、-C_1-C_5烷基、-C_3-C_6环烷基，



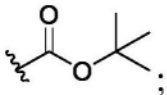
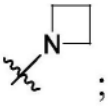
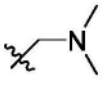
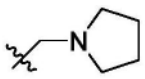
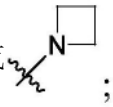
[0424] 

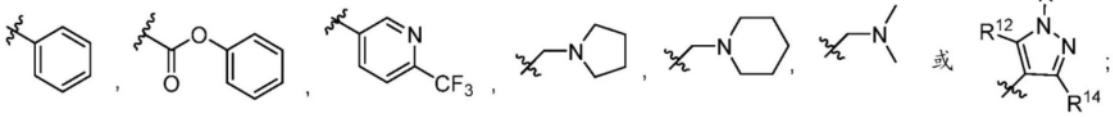


[0425] 被1至3个R^g基团取代的-C_1-C_5烷基，其中R^g为-NH_2或F；

[0426] R^{10}为H或F；

[0427] R^{11}为H或F；

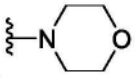
[0428] R^f为H、-CH_3或；R^h为-CH_3、-NH_2或；R^i为H、-CH_3、-CN、Br、或；R^j为-NH_2或；R^k为H、-CF_3、I、Cl、Br、-CN、-C_1-C_6烷基，

[0429] 

[0430] R^{12}为H或-CH_3；

[0431] R^{13}为H、-CH_3、-CH_2(C)(CH_3)$_2$OH、-(CH_2)$_3$CN或-(CH_2)$_2$$NH_2$；

[0432] R^{14}为H或-CH_3；

[0433] R^l为H、-C_1-C_4烷基、-CF_3、，，或；R^m为H或-CH_3；

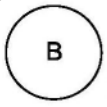
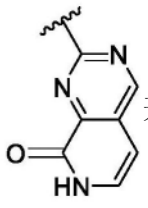
[0434] R^n为-NH_2；

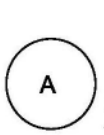
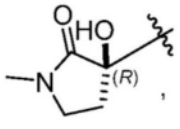
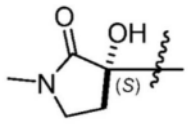
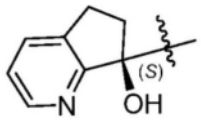
[0435] R^o为H或-CH_3；

[0436] R^p为H或-CH_3；

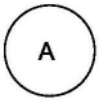
[0437] R^q为H、-CN、F、Cl、-OCH_3、-CF_3或-CH_3；并且

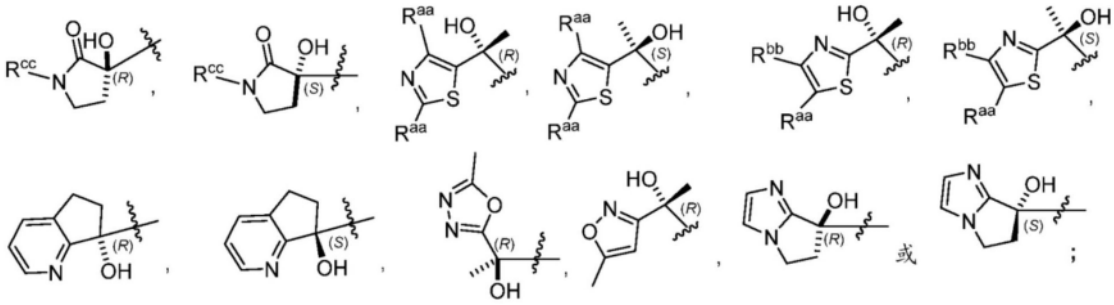
[0438] R^s为-NH_2或;

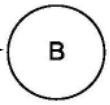
[0439] 前提条件是当所述部分为并且R^1、R^2、R^3和R^4为H时,则所述部分

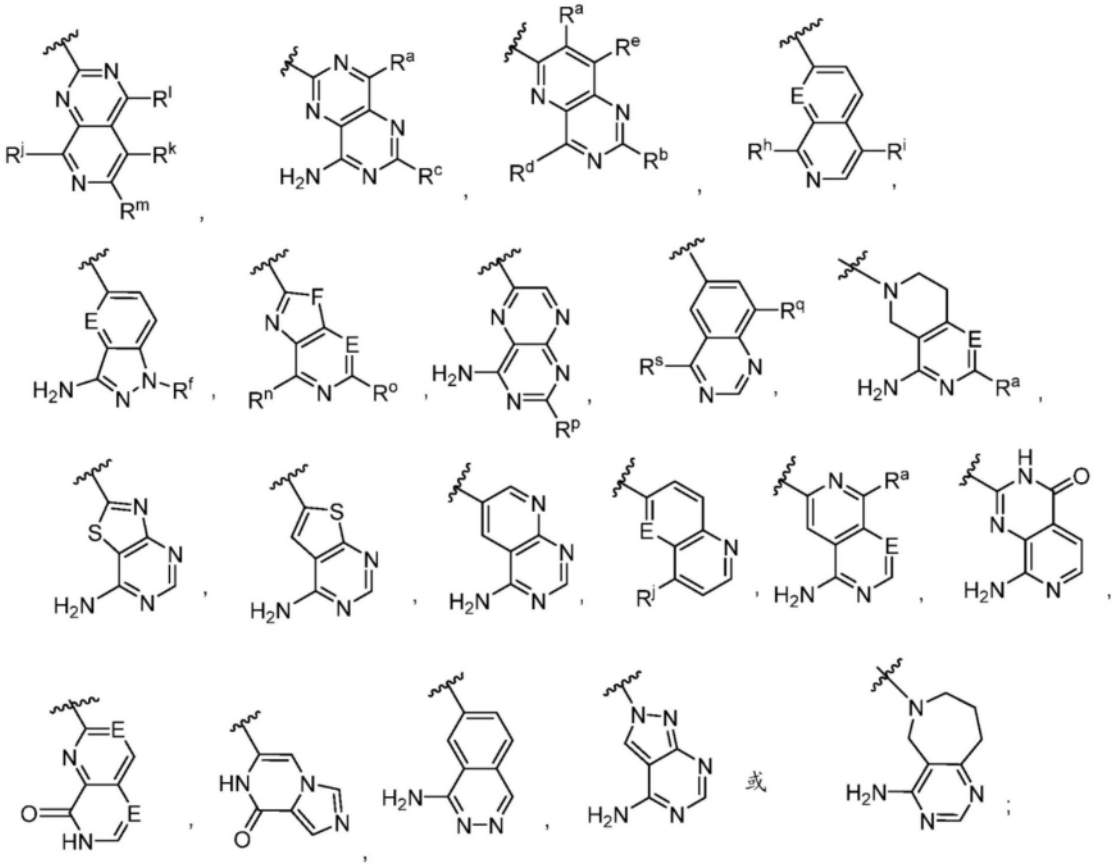
为,,或。

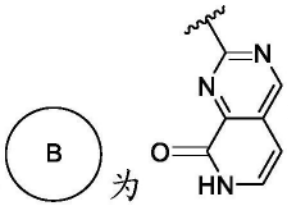
[0440] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

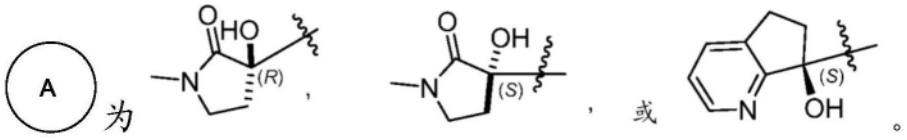
[0441] 部分为

[0442] 

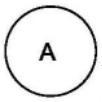
[0443] 并且部分为

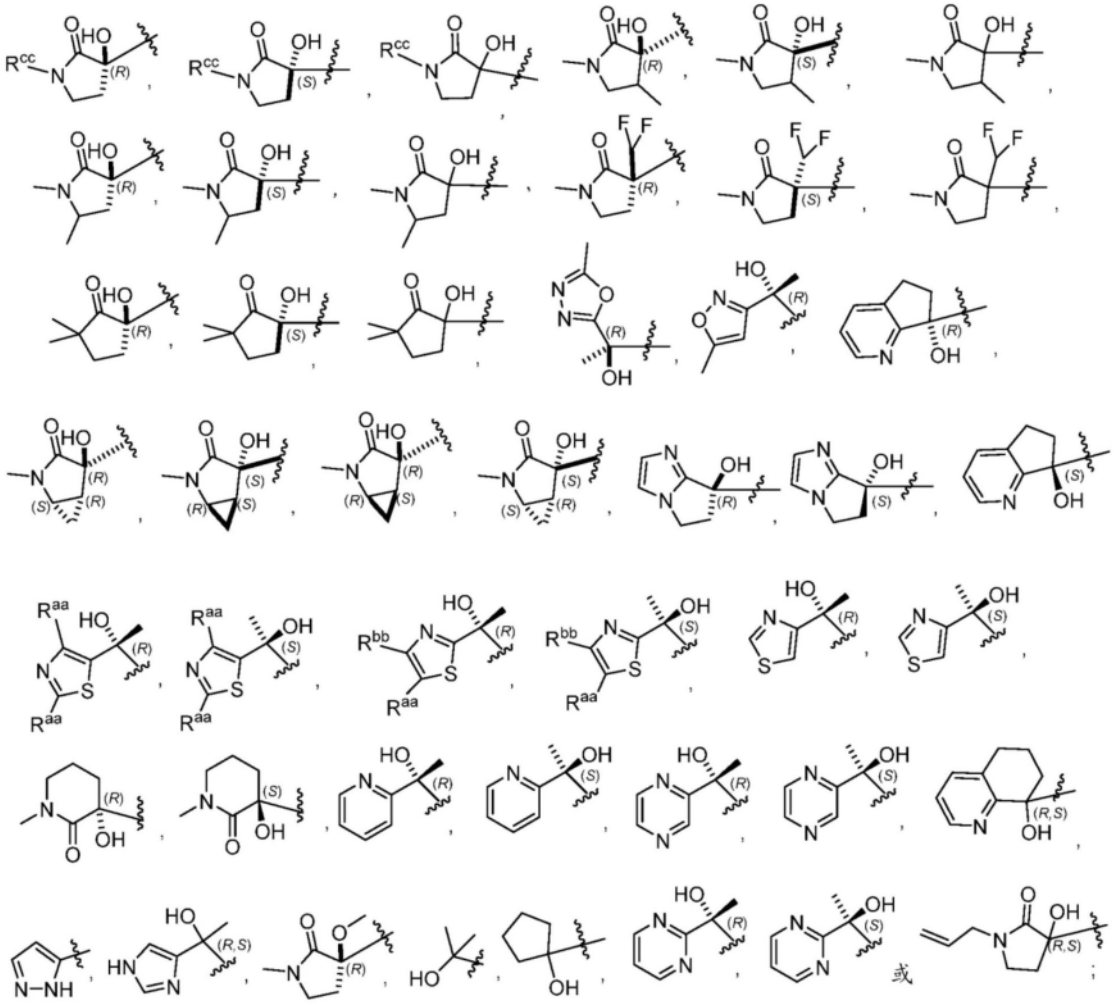
[0444] 

[0445] 前提条件是当所述部分  并且R^1、R^2、R^3和R^4为H时，则所述部分

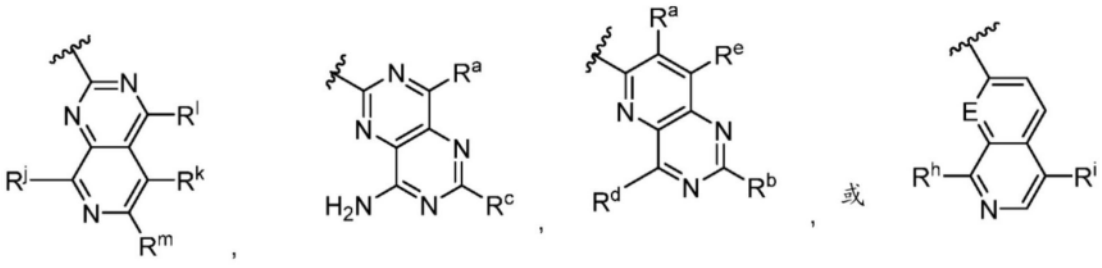


[0446] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，其中

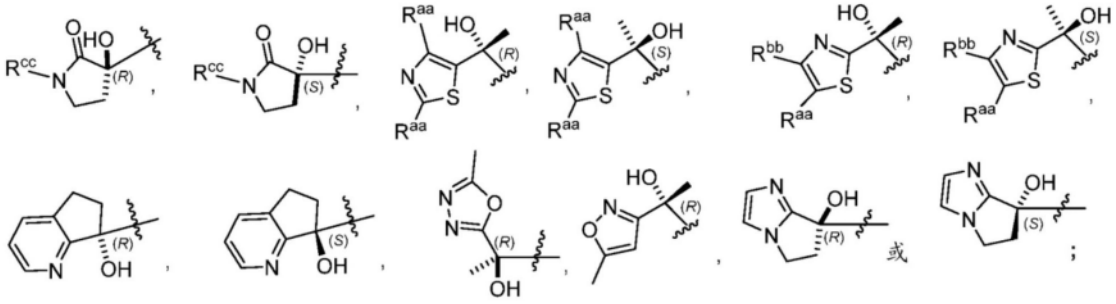
[0447] 部分  为

[0448] 

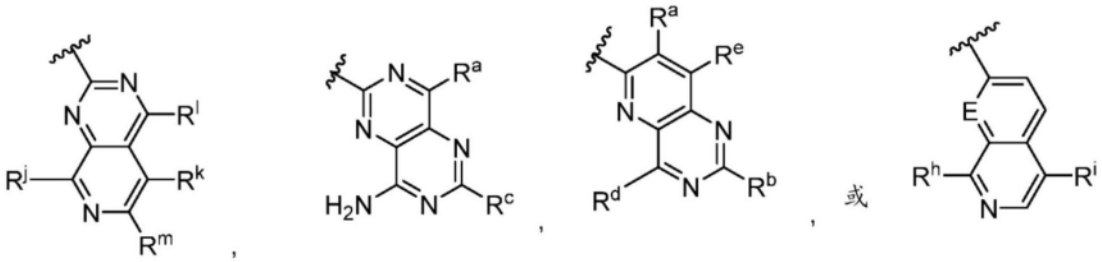
[0449] 并且部分 B 为

[0450] 

[0451] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分 A 为

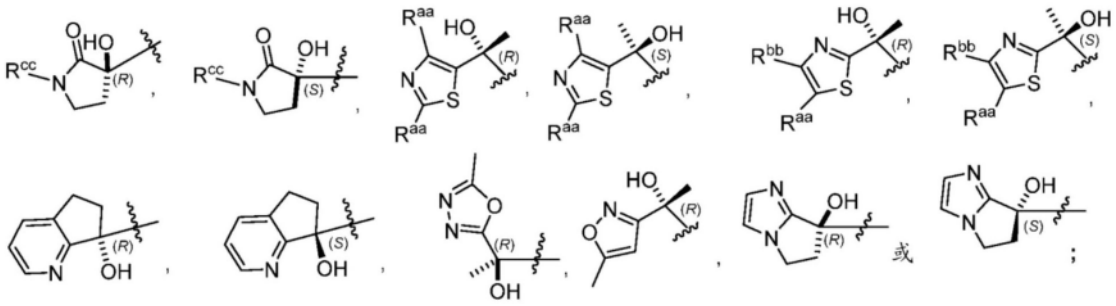
[0452] 

[0453] 并且部分 B 为

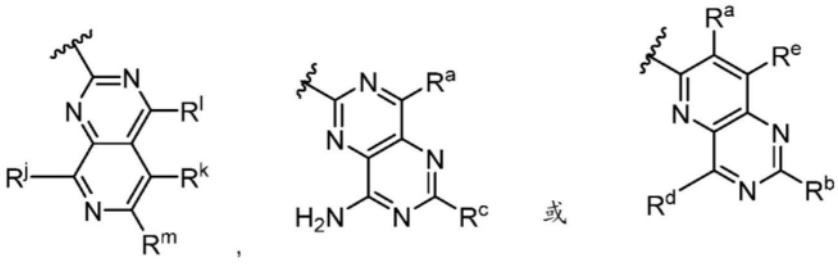
[0454] 

[0455] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

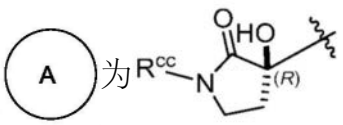
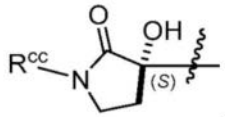
[0456] 部分 A 为

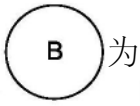
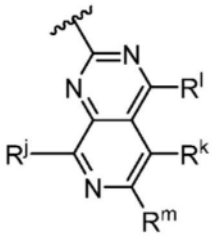
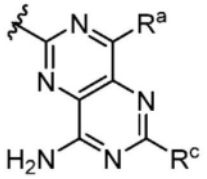
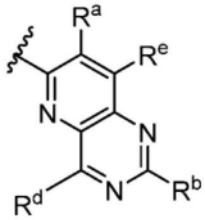
[0457] 

[0458] 并且部分 B 为

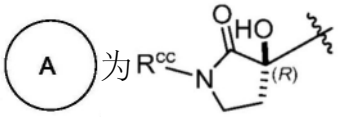
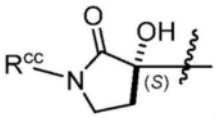
[0459] 

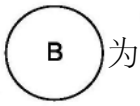
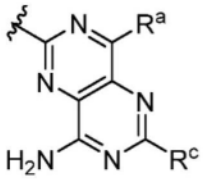
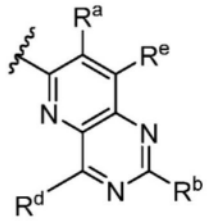
[0460] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中R^1为H;R^2为H;R^3为H;R^4为H;

[0461] 部分为或并且;

[0462] 部分为,或。

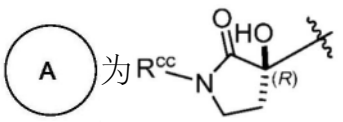
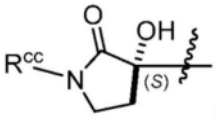
[0463] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中R^1为H;R^2为H;R^3为H或-C_1-C_5烷基;R^4为H;

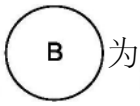
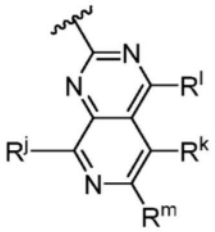
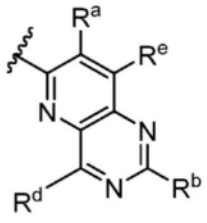
[0464] 部分为或并且;

[0465] 部分为或。

[0466] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

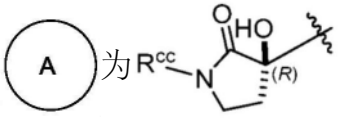
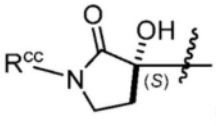
[0467] R^1为H;R^2为H;R^3为H或-C_1-C_5烷基;R^4为H;

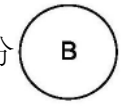
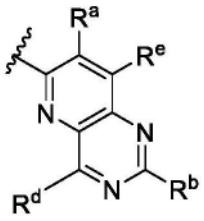
[0468] 部分为或并且;

[0469] 部分为或。

[0470] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

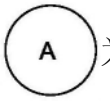
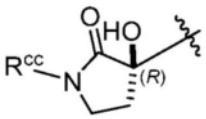
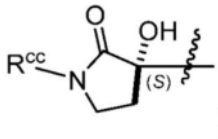
[0471] R^1为H;R^2为H;R^3为H;R^4为H;

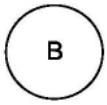
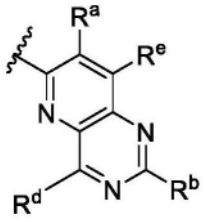
[0472] 部分为或并且;

[0473] 部分为。

[0474] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

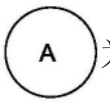
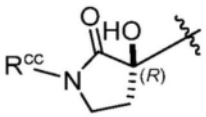
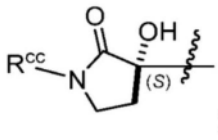
[0475] R^1为H;R^2为H;R^3为H;R^4为H;

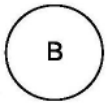
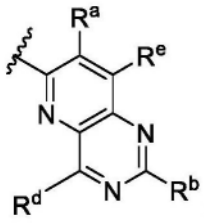
[0476] 部分为或;R^{cc}为-CH_3;

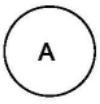
[0477] 部分为并且R^b为-CH_3。;

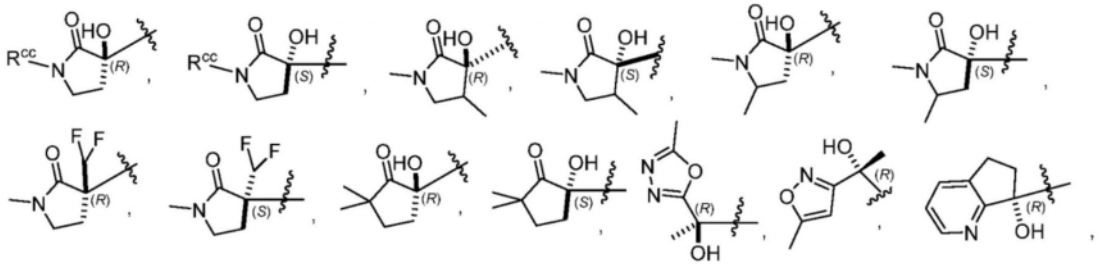
[0478] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

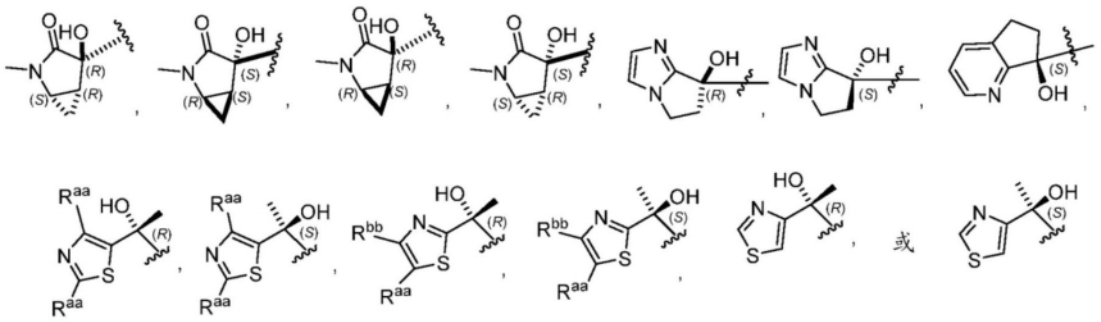
[0479] R^1为H;R^2为H;R^3为H;R^4为H;

[0480] 部分为或;R^{cc}为-CD_3;

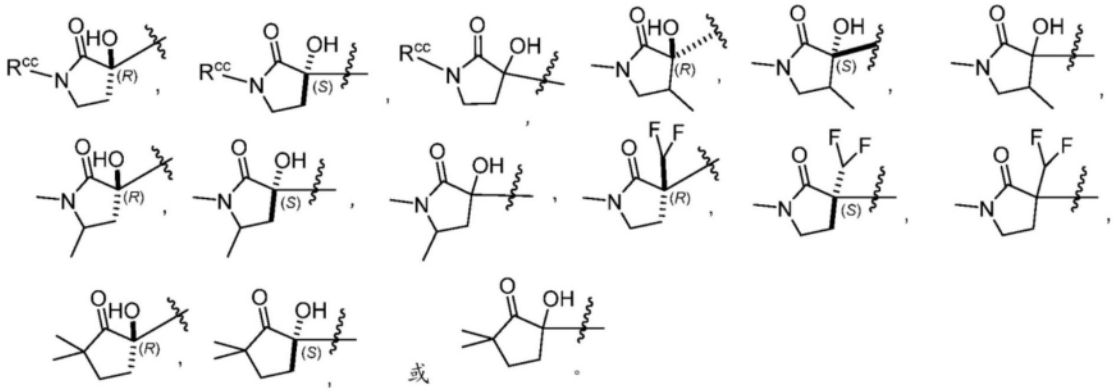
[0481] 部分为并且R^b为-CH_3。;

[0482] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为

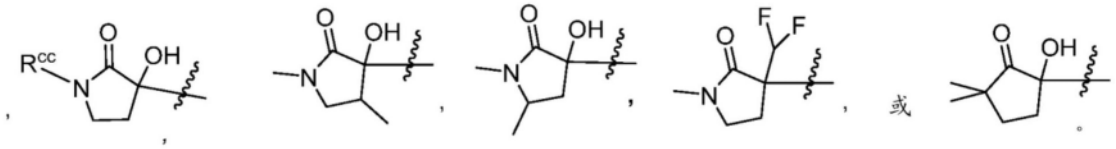


[0483] 

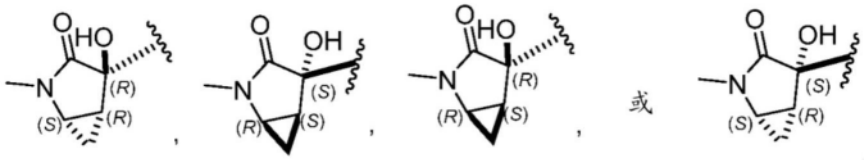
[0484] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分 A 为

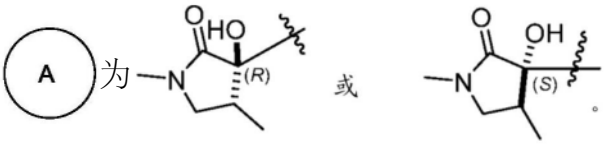
[0485] 

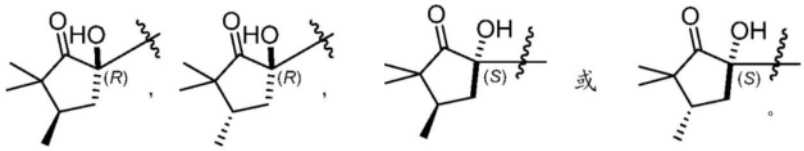
[0486] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分 A 为

[0487] 

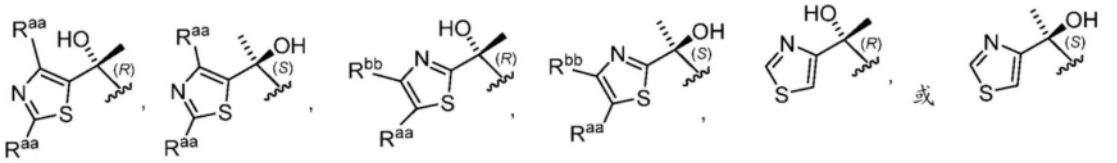
[0488] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分 A 为

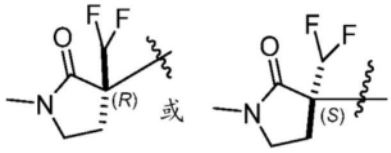
[0489] 

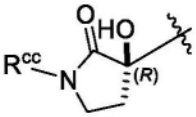
[0490] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分A为

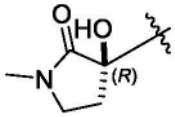
[0491] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分A为

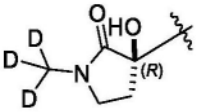
[0492] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分A为

[0493] 

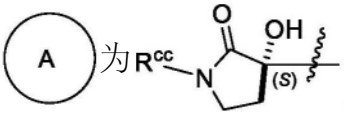
[0494] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分A为

[0495] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分A为

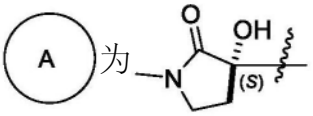
[0496] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分A为

[0497] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分A为

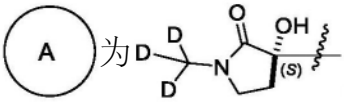
[0498] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

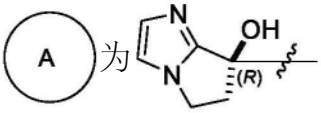
[0499] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

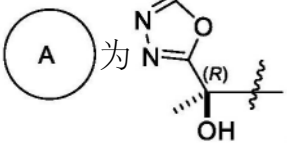
[0500] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

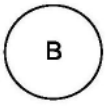
[0501] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

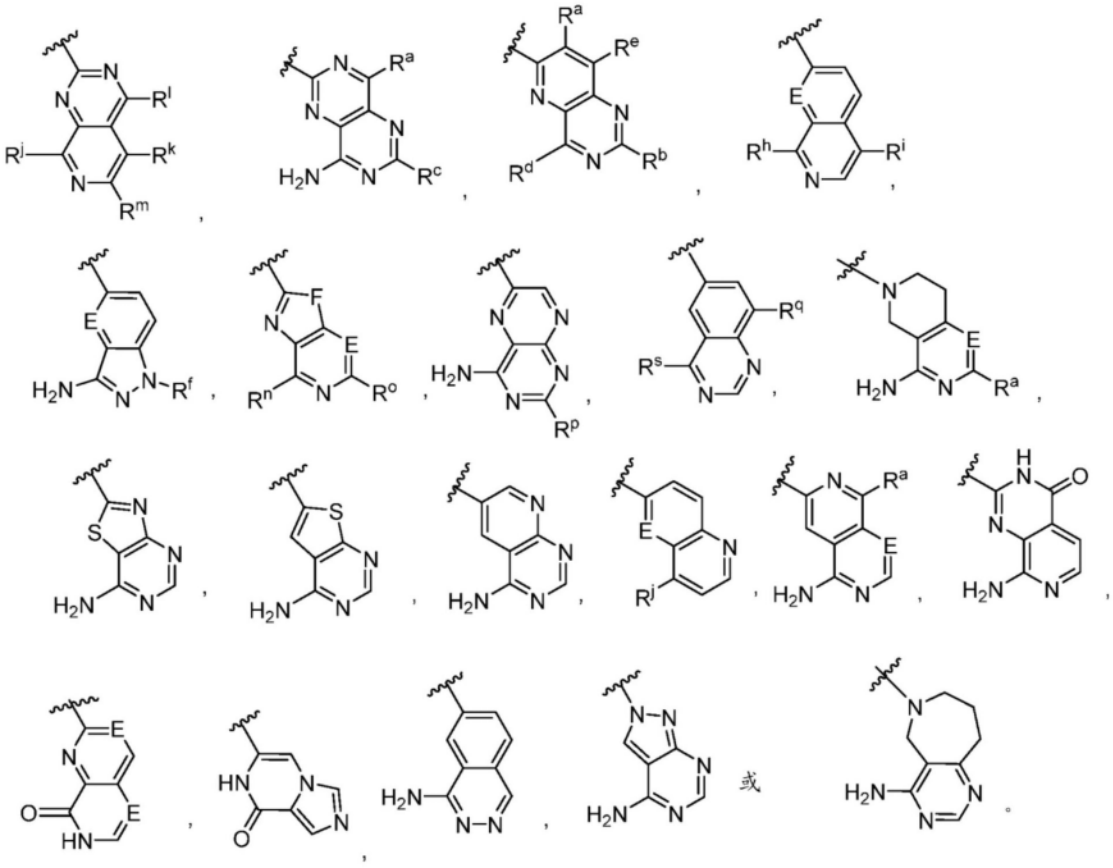
部分为。

[0502] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

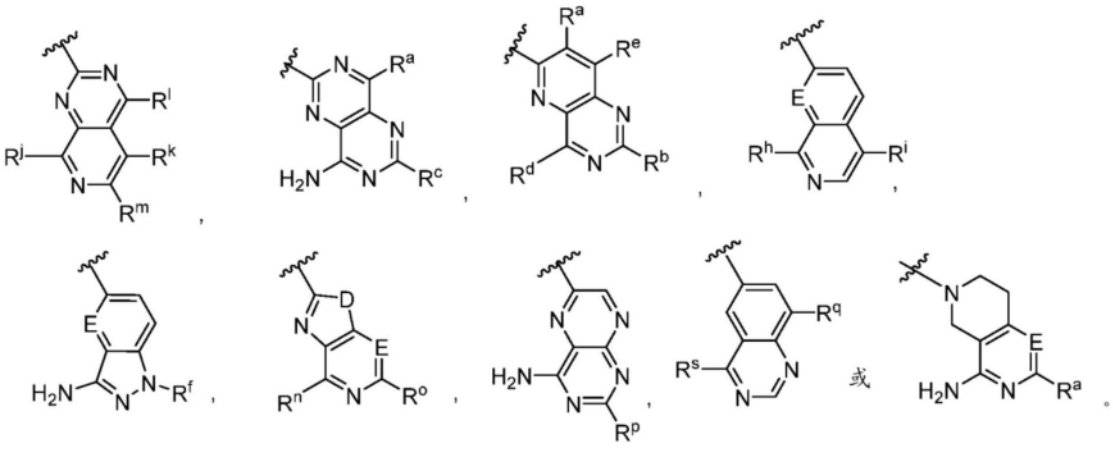
部分为。

[0503] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

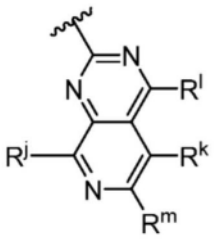
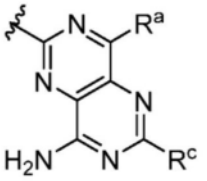
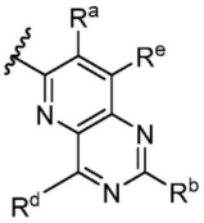
[0504] 部分为

[0505] 

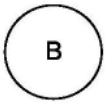
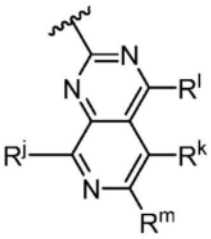
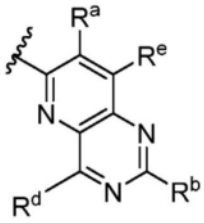
[0506] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分 B 为

[0507] 

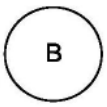
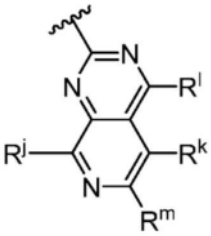
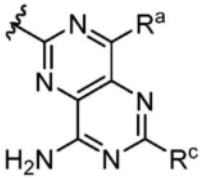
[0508] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分 B 为

[0509]  ,  , 或  。

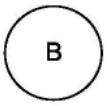
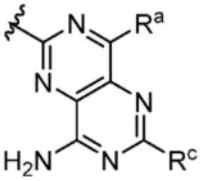
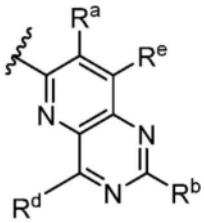
[0510] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0511] 部分  为  或  。

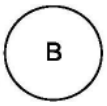
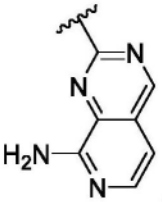
[0512] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0513] 部分  为  或  。

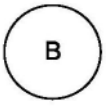
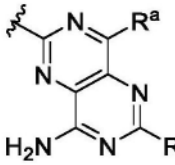
[0514] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0515] 部分  为  或  。

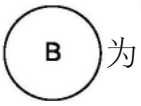
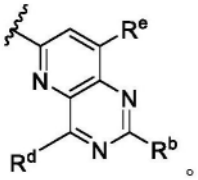
[0516] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

[0517] 部分  为  。

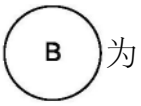
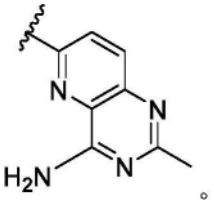
[0518] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分  为  。

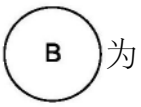
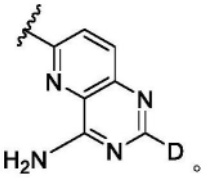
[0519] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

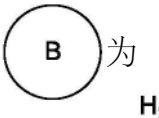
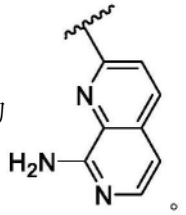
[0520] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

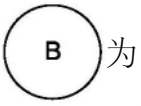
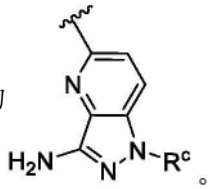
[0521] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

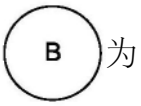
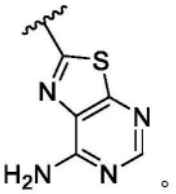
[0522] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

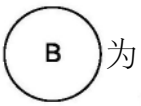
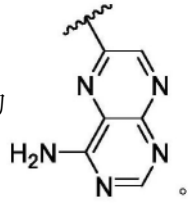
[0523] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

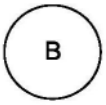
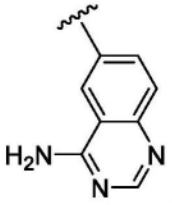
[0524] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

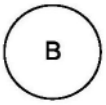
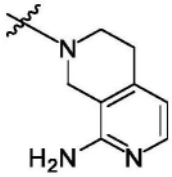
[0525] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

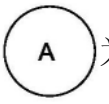
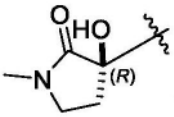
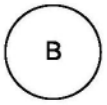
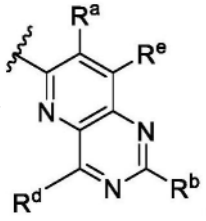
[0526] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

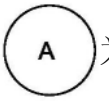
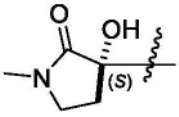
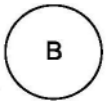
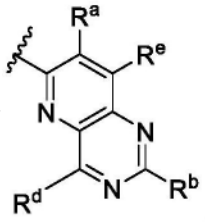
[0527] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为。

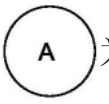
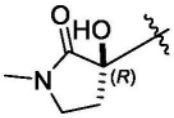
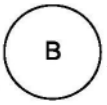
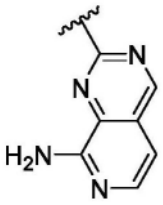
[0528] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为并且部分为。

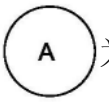
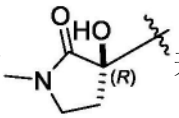
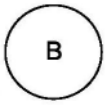
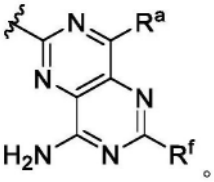
[0529] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为并且部分为。

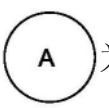
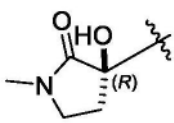
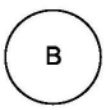
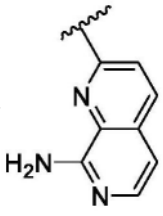
[0530] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

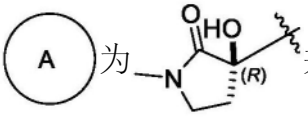
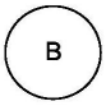
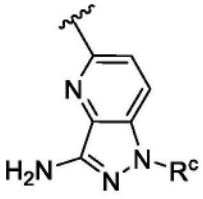
部分为并且部分为。

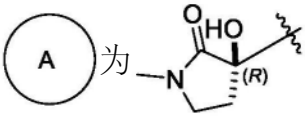
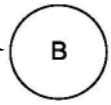
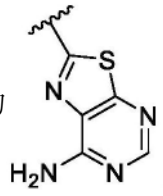
[0531] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

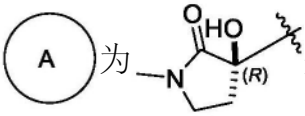
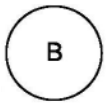
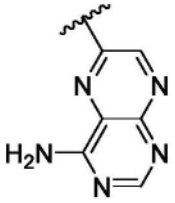
部分为并且部分为。

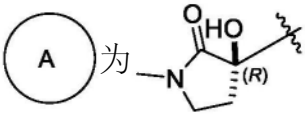
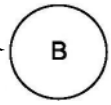
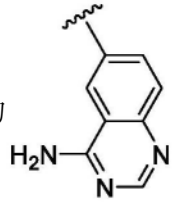
[0532] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

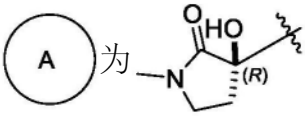
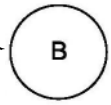
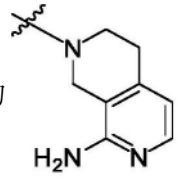
部分为并且部分为。

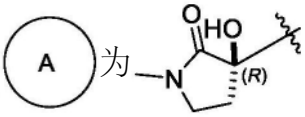
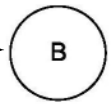
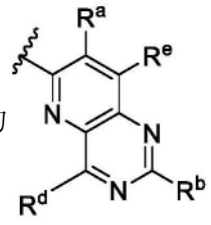
[0533] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为并且部分为。

[0534] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为并且部分为。

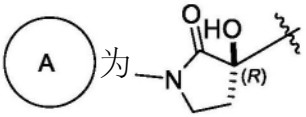
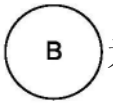
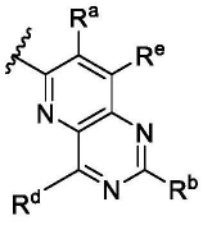
[0535] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为并且部分为。

[0536] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为并且部分为。

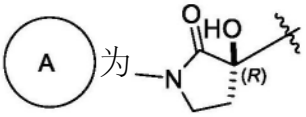
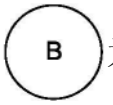
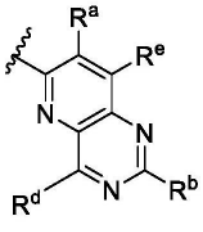
[0537] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为并且部分为。

[0538] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为,部分为并且R^3为H。

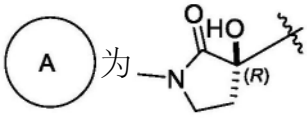
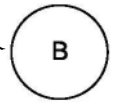
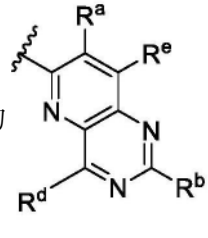
[0539] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中

部分为，部分为，R^3为H，并且R^e为H。

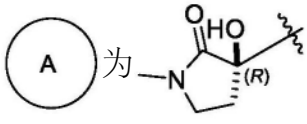
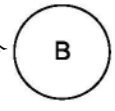
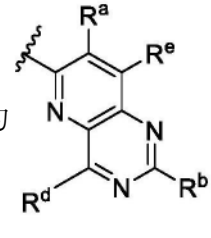
[0540] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，其中

部分为，部分为，R^3为H，R^e为H，并且R^d为$N(R^6)R^7$。

[0541] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，其中

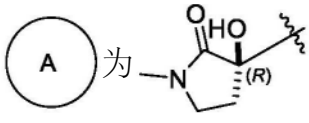
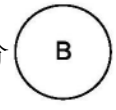
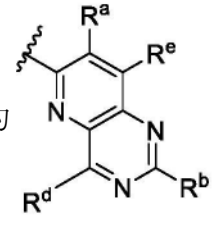
部分为，部分为，R^3为H，R^e为H，R^d为$N(R^6)R^7$，并且R^b为CH_3。

[0542] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，其中

部分为，部分为，R^3为H，R^a为H，R^e为H，R^d为$N(R^6)$

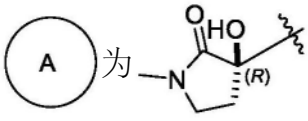
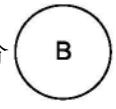
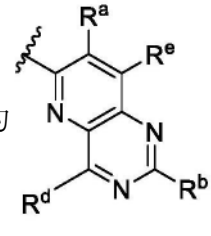
R^7，R^b为CH_3，R^6为H或C_1-C_3烷基，并且R^7为H或C_1-C_3烷基。

[0543] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，其中

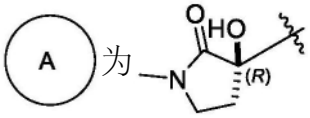
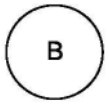
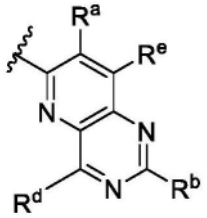
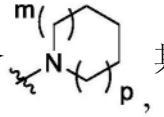
部分为，部分为，R^3为H，R^a为H，R^e为H，R^d为$N(R^6)$

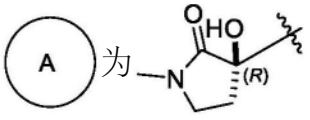
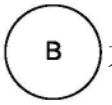
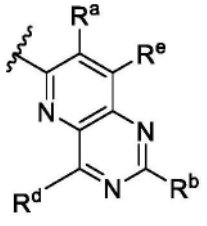
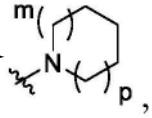
R^7，R^b为CH_3，R^6为C_1-C_3烷基，并且R^7为C_1-C_3烷基。

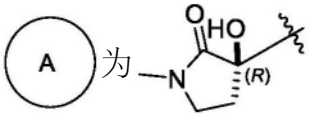
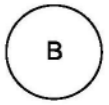
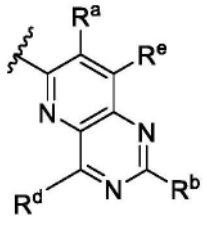
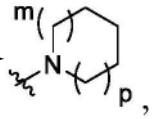
[0544] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐，其中

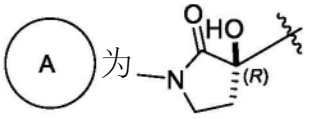
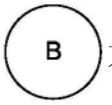
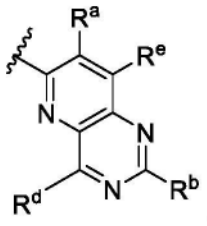
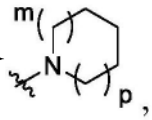
部分为，部分为，R3为H，R^a为H，R^e为H，R^d为$N(R^6)$

R^7,R^b为CH_3,R^6为H,并且R^7为H。

[0545] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为,部分为,R_3为H,R^a为H,R^e为H,R^d为N(R^6)R^7,R^b为CH_3,并且R^6和R^7与其所连接的氮一起形成部分其中m为0或1,并且p为0或1。

[0546] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为,部分为R^3为H,R^a为H,R^e为H,R^d为N(R^6)R^7,R^b为CH_3,R^6和R^7与其所连接的氮一起形成部分其中m为0,并且p为0;

[0547] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为,部分为R^3为H,R^a为H,R^e为H,R^d为N(R^6)R^7,R^b为CH_3,R^6和R^7与其所连接的氮一起形成部分其中m为1,并且p为0。

[0548] 本发明的另外的例示性实施方案为式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中部分为,部分为R^3为H,R^a为H,R^e为H,R^d为N(R^6)R^7,R^b为CH_3,R^6和R^7与其所连接的氮一起形成部分其中m为1,并且p为1。

[0549] 式(I)化合物的例示性实施方案为化合物

[0550] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0551] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0552] (R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0553] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0554] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0555] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0556] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0557] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0558] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0559] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0560] (S)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0561] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0562] (R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0563] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0564] (R)-3-[2-[3-(4-氨基蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0565] (R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0566] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0567] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0568] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0569] (R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0570] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0571] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0572] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0573] (R)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0574] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0575] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0576] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0577] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0578] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0579] (R)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0580] (S)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0581] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0582] 1-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]环戊醇;

[0583] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0584] 4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇;

[0585] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0586] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0587] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0588] (R)-3-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0589] (R)-3-((5-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0590] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-

甲基吡咯烷-2-酮;

[0591] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0592] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0593] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0594] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0595] (S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0596] (R)-2-[3-[2-(7-羟基-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0597] (R)-4-(3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0598] (R)-4-(3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0599] (R)-4-(3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0600] (R)-4-(3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0601] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0602] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0603] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-异丁基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0604] (R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0605] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0606] (R)-3-((3-(8-氨基-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0607] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0608] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0609] (R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0610] (R)-7-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0611] (R)-7-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0612] (R)-7-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0613] (S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0614] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0615] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0616] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0617] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0618] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0619] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0620] (S)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0621] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0622] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0623] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0624] (R)-7-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0625] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0626] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0627] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0628] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0629] (R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0630] (R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0631] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0632] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮;

[0633] (R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0634] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0635] (R)-7-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0636] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0637] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0638] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0639] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0640] (R)-7-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0641] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0642] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0643] (R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0644] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0645] (R)-3-[2-[3-(4-氨基酞嗪-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0646] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0647] (R)-3-((3-(8-氨基-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0648] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0649] (R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-甲腈;

[0650] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡

咯烷-2-酮;

[0651] (R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0652] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0653] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0654] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0655] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0656] 2-(3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺;

[0657] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0658] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0659] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0660] (R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0661] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0662] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-氟-喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0663] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲氧基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0664] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0665] (R)-3-((3-(4-氨基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0666] (R)-3-((3-(4-氨基-8-氯喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0667] (R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-1,7-萘啶-5-甲腈;

[0668] (R)-3-[2-[3-(5-氨基-2,6-萘啶-3-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0669] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0670] (R)-3-((3-(8-氨基-5-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0671] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙

炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0672] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0673] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0674] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0675] (R)-4-氨基-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)喹唑啉-8-甲腈;

[0676] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0677] (R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸苯酯;

[0678] (R)-3-((3-(8-氨基-5-乙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0679] (R)-3-((3-(8-氨基-5-异丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0680] (R)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮;

[0681] (S)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮;

[0682] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0683] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0684] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0685] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0686] (R)-4-(3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0687] (R)-3-((3-(8-氨基-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0688] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0689] (R)-4-[4-[8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基]吡唑-1-基]丁腈;

[0690] (R)-3-((3-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0691] (R)-3-((3-(7-氨基噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0692] (R)-3-((3-(6-氨基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0693] (R)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0694] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-哌啶基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0695] (R)-7-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0696] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0697] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-2-甲基-蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0698] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0699] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0700] (R)-3-((3-(8-氨基-5-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0701] (R)-3-((5-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0702] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0703] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0704] (S)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0705] (R)-3-((3-(8-氨基-4,6-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0706] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0707] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0708] (R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0709] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0710] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-

3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0711] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0712] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[0713] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0714] 外消旋-8-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇;

[0715] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0716] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0717] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基-6-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0718] (R)-3-氨基-5-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吲唑-1-羧酸叔丁酯;

[0719] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0720] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0721] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0722] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(羟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0723] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0724] (R)-3-((3-(4-氨基-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0725] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0726] (R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0727] (R)-3-((3-(4-氨基-2,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0728] (R)-3-((3-(4-氨基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0729] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0730] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0731] (R)-3-[2-[3-(7-氨基-5-甲基-噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0732] (R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0733] (R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0734] 1-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]环戊醇;

[0735] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[0736] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[0737] (R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0738] (R)-3-((3-(4-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0739] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇;

[0740] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇;

[0741] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0742] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0743] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0744] 1-烯丙基-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

[0745] 外消旋-1-烯丙基-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

[0746] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0747] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0748] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[0749] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0750] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0751] 外消旋-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)丁-3-炔-2-醇;

[0752] (R)-3-((3-(2,4-二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0753] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0754] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0755] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0756] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0757] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮;

[0758] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇;

[0759] (R)-3-((3-(4-氨基-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0760] (R)-3-((3-(4-氨基-2-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0761] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇;

[0762] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0763] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0764] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0765] (R)-3-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0766] (R)-4-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0767] (R)-6-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮;

[0768] (R)-3-((3-(8-氨基-1,5-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0769] (R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯基)乙炔

基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0770] (R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0771] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0772] ((R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0773] (R)-3-((3-(4-氨基-5,7,8,9-四氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0774] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0775] (R)-3-((3-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0776] (R)-3-((3-(4-(乙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0777] (R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0778] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0779] (R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0780] (S)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0781] (R)-3-((3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0782] (R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0783] (R)-3-((3-(1-(氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-7-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0784] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0785] (R)-3-((3-(4-(环丁基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0786] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0787] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺;

[0788] (R)-3-((3-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0789] (R)-2-((6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈;

[0790] (R)-3-((3-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0791] (R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

[0792] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0793] (R)-3-((3-(4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0794] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0795] (R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[0796] (R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0797] (S)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0798] (R)-3-((3-(5-溴-8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0799] (R)-3-((3-(4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0800] (R)-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-8-甲基-1,7-萘啶-5-甲腈;

[0801] (R)-3-((3-(5,8-二甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0802] (R)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0803] (S)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0804] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0805] (S)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0806] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0807] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺;

[0808] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-

d]嘧啶-4-基-2-d)乙酰胺;

[0809] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0810] (3R,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0811] (3R,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0812] (3S,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0813] (3S,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0814] (3R,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0815] (3S,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0816] (3S,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0817] (3R,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0818] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺;

[0819] (R)-3-((3-(4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0820] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0821] (R)-3-羟基-3-((3-(4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0822] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0823] (1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0824] (1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0825] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0826] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0827] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0828] (R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈;

[0829] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0830] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0831] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(氨基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0832] (R)-3-((3-(4-氨基-8-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0833] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0834] (R)-3-((3-(4-氨基-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0835] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0836] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0837] (R)-3-((3-(4-氨基-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0838] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0839] (S)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0840] (3R,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0841] (3R,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0842] (3S,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0843] (3S,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[0844] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0845] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0846] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0847] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔

基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0848] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0849] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0850] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0851] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0852] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-吡唑-1-基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0853] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0854] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]氧基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0855] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0856] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.3]己-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0857] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0858] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0859] (R)-3-((3-(4-氨基-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0860] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0861] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0862] (3R)-3-((3-(4-氨基-8-(氮杂环丁烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0863] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0864] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0865] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0866] (R)-3-((3-(4-氨基-8-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0867] (1R,4R,5S)-4-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[0868] (3R,5R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;以及

[0869] 其药学上可接受的盐。

[0870] 式(I)化合物的例示性实施方案为化合物

[0871] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0872] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0873] (R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0874] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0875] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0876] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0877] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0878] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0879] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0880] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0881] (S)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0882] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0883] (R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0884] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0885] (R)-3-[2-[3-(4-氨基蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0886] (R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0887] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0888] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0889] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0890] (R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0891] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0892] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0893] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0894] (R)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0895] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0896] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0897] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[0898] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0899] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0900] (R)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0901] (S)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0902] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0903] 1-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]环戊醇;

[0904] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0905] 4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇;

[0906] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0907] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0908] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-

羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0909] (R)-3-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0910] (R)-3-((5-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0911] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0912] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0913] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0914] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0915] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0916] (S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0917] (R)-2-[3-[2-(7-羟基-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮;

[0918] (R)-4-(3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0919] (R)-4-(3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0920] (R)-4-(3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0921] (R)-4-(3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0922] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0923] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0924] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-异丁基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0925] (R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[0926] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0927] (R)-3-((3-(8-氨基-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0928] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0929] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0930] (R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0931] (R)-7-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0932] (R)-7-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0933] (R)-7-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0934] (S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0935] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0936] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0937] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0938] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0939] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0940] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0941] (S)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0942] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0943] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0944] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0945] (R)-7-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0946] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0947] (R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0948] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0949] (R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0950] (R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[0951] (R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0952] (R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0953] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮;

[0954] (R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0955] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0956] (R)-7-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0957] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[0958] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0959] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0960] (R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0961] (R)-7-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[0962] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮;

[0963] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0964] (R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0965] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0966] (R)-3-[2-[3-(4-氨基酞嗪-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0967] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0968] (R)-3-((3-(8-氨基-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-

1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0969] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0970] (R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-甲腈;

[0971] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0972] (R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0973] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0974] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇;

[0975] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[0976] (R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0977] 2-(3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺;

[0978] (R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[0979] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0980] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0981] (R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0982] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0983] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-氟-喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0984] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲氧基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0985] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0986] (R)-3-((3-(4-氨基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0987] (R)-3-((3-(4-氨基-8-氯喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0988] (R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-1,7-萘啶-5-甲腈;

[0989] (R)-3-[2-[3-(5-氨基-2,6-萘啶-3-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-

2-酮;

[0990] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0991] (R)-3-((3-(8-氨基-5-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[0992] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0993] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0994] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0995] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0996] (R)-4-氨基-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)喹唑啉-8-甲腈;

[0997] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[0998] (R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸苯酯;

[0999] (R)-3-((3-(8-氨基-5-乙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1000] (R)-3-((3-(8-氨基-5-异丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1001] (R)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮;

[1002] (S)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮;

[1003] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1004] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1005] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1006] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1007] (R)-4-(3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1008] (R)-3-((3-(8-氨基-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1009] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1010] (R)-4-[4-[8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基]吡唑-1-基]丁腈;

[1011] (R)-3-((3-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1012] (R)-3-((3-(7-氨基噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1013] (R)-3-((3-(6-氨基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1014] (R)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[1015] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-哌啶基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1016] (R)-7-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[1017] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1018] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-2-甲基-蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1019] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1020] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1021] (R)-3-((3-(8-氨基-5-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1022] (R)-3-((5-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1023] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1024] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1025] (S)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇;

[1026] (R)-3-((3-(8-氨基-4,6-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1027] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[1028] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-

基)丁-3-炔-2-醇;

[1029] (R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1030] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1031] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1032] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[1033] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇;

[1034] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1035] 外消旋-8-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇;

[1036] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1037] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1038] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基-6-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1039] (R)-3-氨基-5-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吲哚-1-羧酸叔丁酯;

[1040] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1041] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1042] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1043] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(羟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1044] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吲哚-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1045] (R)-3-((3-(4-氨基-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1046] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1047] (R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1048] (R)-3-((3-(4-氨基-2,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1049] (R)-3-((3-(4-氨基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1050] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1051] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1052] (R)-3-[2-[3-(7-氨基-5-甲基-噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1053] (R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[1054] (R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇;

[1055] 1-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]环戊醇;

[1056] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[1057] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[1058] (R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1059] (R)-3-((3-(4-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1060] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇;

[1061] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇;

[1062] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1063] (S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1064] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1065] 1-烯丙基-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

[1066] 外消旋-1-烯丙基-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

[1067] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[1068] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[1069] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮;

[1070] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[1071] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇;

[1072] 外消旋-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)丁-3-炔-2-醇;

[1073] (R)-3-((3-(2,4-二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1074] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1075] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1076] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1077] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1078] (R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮;

[1079] (S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇;

[1080] (R)-3-((3-(4-氨基-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1081] (R)-3-((3-(4-氨基-2-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1082] (R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇;

[1083] (R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1084] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1085] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1086] (R)-3-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮;

[1087] (R)-4-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-

3-基)丁-3-炔-2-醇;

[1088] (R)-6-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮;

[1089] (R)-3-((3-(8-氨基-1,5-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1090] (R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1091] (R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮;

[1092] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1093] ((R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1094] (R)-3-((3-(4-氨基-5,7,8,9-四氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1095] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1096] (R)-3-((3-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1097] (R)-3-((3-(4-(乙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1098] (R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1099] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1100] (R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1101] (S)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1102] (R)-3-((3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1103] (R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1104] (R)-3-((3-(1-(氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-7-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1105] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1106] (R)-3-((3-(4-(环丁基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1107] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1108] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺;

[1109] (R)-3-((3-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1110] (R)-2-((6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈;

[1111] (R)-3-((3-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1112] (R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

[1113] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1114] (R)-3-((3-(4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1115] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1116] (R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺;

[1117] (R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1118] (S)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1119] (R)-3-((3-(5-溴-8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1120] (R)-3-((3-(4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1121] (R)-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-8-甲基-1,7-萘啶-5-甲腈;

[1122] (R)-3-((3-(5,8-二甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1123] (R)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1124] (S)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1125] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1126] (S)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙

炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1127] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1128] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺;

[1129] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)乙酰胺;

[1130] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1131] (3R,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1132] (3R,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1133] (3S,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1134] (3S,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1135] (3R,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1136] (3S,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1137] (3S,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1138] (3R,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1139] (R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺;

[1140] (R)-3-((3-(4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1141] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1142] (R)-3-羟基-3-((3-(4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1143] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[1144] (1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[1145] (1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[1146] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[1147] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1148] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1149] (R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈;

[1150] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1151] (1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮;

[1152] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(氨基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1153] (R)-3-((3-(4-氨基-8-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1154] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1155] (R)-3-((3-(4-氨基-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1156] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1157] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1158] (R)-3-((3-(4-氨基-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1159] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1160] (S)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1161] (3R,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1162] (3R,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1163] (3S,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1164] (3S,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1165] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔

基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1166] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1167] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1168] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1169] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1170] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1171] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1172] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1173] (R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-吡唑-1-基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1174] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1175] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]氧基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1176] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1177] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.3]己-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1178] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1179] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1180] (R)-3-((3-(4-氨基-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1181] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1182] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1183] (3R)-3-((3-(4-氨基-8-(氮杂环丁烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1184] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1185] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1186] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;以及

[1187] 其药学上可接受的盐。

[1188] 式(I)化合物的例示性实施方案为化合物

[1189] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1190] (S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1191] (R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1192] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1193] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1194] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1195] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1196] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1197] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1198] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1199] (S)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1200] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1201] (R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1202] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1203] (R)-3-[2-[3-(4-氨基蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1204] (R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1205] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[1206] (R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇;

[1207] (R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1208] (R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1209] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1210] (R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1211] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1212] (R)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1213] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1214] (R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1215] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1216] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1217] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1218] 其药学上可接受的盐。

[1219] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1220] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1221] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[1222] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1223] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1224] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1225] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1226] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-

甲基吡咯烷-2-酮;

[1227] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1228] (R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1229] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;

[1230] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1231] 其药学上可接受的盐。

[1232] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1233] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1234] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1235] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1236] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1237] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1238] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;以及

[1239] 其药学上可接受的盐。

[1240] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1241] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1242] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1243] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1244] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1245] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1246] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1247] 其药学上可接受的盐。

[1248] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1249] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1250] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;

[1251] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1252] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1253] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1254] 其药学上可接受的盐。

[1255] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1256] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;以及

[1257] 其药学上可接受的盐。

[1258] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1259] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇;以及

[1260] 其药学上可接受的盐。

[1261] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1262] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1263] 其药学上可接受的盐。

[1264] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1265] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1266] 其药学上可接受的盐。

[1267] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1268] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1269] 其药学上可接受的盐。

[1270] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1271] (R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1272] 其药学上可接受的盐。

[1273] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1274] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1275] 其药学上可接受的盐。

[1276] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1277] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1278] 其药学上可接受的盐。

[1279] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1280] (R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1281] 其药学上可接受的盐。

[1282] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1283] (R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮;以及

[1284] 其药学上可接受的盐。

[1285] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1286] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1287] 其药学上可接受的盐。

[1288] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1289] (3R,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮;

[1290] (S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1291] (R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1292] (R)-3-((3-(8-氨基-5-乙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1293] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1294] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1295] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1296] (R)-3-((3-(8-氨基-5-乙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1297] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1298] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1299] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1300] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1301] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1302] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1303] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1304] (R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1305] (R)-3-((3-(4-氨基-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1306] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1307] (R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1308] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1309] 其药学上可接受的盐。

[1310] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1311] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1312] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1313] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1314] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1315] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1316] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1317] (R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1318] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1319] 其药学上可接受的盐。

[1320] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1321] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-

3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;

[1322] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1323] (S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1324] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1325] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[1326] 以及其药学上可接受的盐。

[1327] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1328] (R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮;以及

[1329] 其药学上可接受的盐。

[1330] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1331] (R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1332] 其药学上可接受的盐。

[1333] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1334] (S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1335] 其药学上可接受的盐。

[1336] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1337] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1338] 其药学上可接受的盐。

[1339] 式(I)化合物的另外的例示性实施方案为化合物

[1340] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;以及

[1341] 其药学上可接受的盐。

[1342] 本发明的另外的例示性实施方案为治疗患有或被诊断为患有由NIK活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,该方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的上文给出的至少一种化合物。

[1343] 本发明的另外的例示性实施方案为治疗患有或被诊断为患有由NIK活性介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法,该方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的上文给出的至少一种化合物。

[1344] 其中该疾病、障碍或医学病症是以下中的至少一种:癌症、炎性障碍、自身免疫障碍、免疫皮肤病学障碍和代谢障碍。

[1345] 本发明的另外的例示性实施方案为治疗患有或被诊断为患有由NIK活性介导的疾

病、障碍或医学病症的受治疗者的方法，该方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的上文给出的至少一种化合物。

[1346] 其中该疾病、障碍或医学病症是以下中的至少一种：SLE、RA、GvHD、移植排斥、干燥综合征、寻常型天疱疮、掌跖脓疱病、化脓性汗腺炎、肥胖和糖尿病。

[1347] 本发明的附加实施方案是药物组合物，其各自包含有效量的上文给出的化合物或其药学上可接受的盐中的至少一种。

[1348] 本发明的化合物，包括其药学上可接受的盐，无论是单独的还是组合的(统称为“活性剂”)可用作本发明方法中的NIK抑制剂。用于调节NIK活性的此类方法包括将NIK暴露于有效量的至少一种本发明的活性剂。

[1349] 在一些实施方案中，NIK抑制剂用于诊断有或患有通过NIK活性介导的疾病、障碍或医学病症(诸如本文所述的那些)的受治疗者。症状或疾病状态旨在包括在“疾病、障碍或医学病症”的范围内。

[1350] 因此，本发明涉及使用本文所述的活性剂治疗诊断有或患有通过NIK介导的疾病、障碍或医学病症的受治疗者的方法。如本文所用，术语“治疗”意在指将本发明的活性剂或组合物施用给受治疗者，目的是通过调节NIK实现治疗或预防有益效果。治疗包括通过对NIK活性的调节介导的疾病、障碍或病症或者这种疾病、障碍或病症的一种或多种症状进行逆转、改善、减轻、抑制其进展、减轻其严重程度、减少或者对其进行预防。术语“受治疗者”是指需要此类治疗的哺乳类患者，例如人。术语“抑制剂”是指减少、预防、灭活、脱敏或下调NIK表达或活性的化合物。

[1351] 当涉及抑制靶标时，“有效量”意指足以抑制性地影响NIK活性的量。

[1352] 在根据本发明的治疗方法中，将有效量的根据本发明的至少一种活性剂施用给患有或被诊断为具有此类疾病、障碍或医学病症的受治疗者。“有效量”意指足以总体上在需要对指定疾病、障碍或医学病症进行此类治疗的患者中产生期望的治疗或预防有益效果的量或剂量。对于70kg的人，剂量的示例性范围是以单剂量单位或多剂量单位计，约1mg/天至1000mg/天。

[1353] 一旦患者的疾病、障碍或病症发生改善，就可将剂量调整为预防性或维持性的治疗。例如，施用的剂量或频次或者这两方面可根据症状而降低到能维持期望的治疗或预防作用的水平。当然，如果症状已减轻到适当的水平，可停止治疗。然而，患者可能因病征的任何复发而需要长期的间歇性治疗。

[1354] 本发明的药物组合物包含有效量的至少一种根据本发明的活性剂。

[1355] 药物组合物中常用的药学上可接受的赋形剂是无毒的、生物学上可耐受的并且换句话讲在生物学上适于施用于受治疗者的物质，诸如惰性物质，其被添加到药物组合物中或换句话讲用作媒介物、载体或稀释剂以促进试剂的施用并与其相容。此类赋形剂的示例包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖和多类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[1356] 含有一个或多个剂量单位的活性剂的药物组合物的递送形式可使用本领域技术人员已知的或可利用的药学上可接受的赋形剂和配混技术进行制备。该组合物在本发明方法中可通过合适的递送途径施用，例如通过口服途径、肠胃外途径、直肠途径、局部途径或眼部途径施用，或者通过吸入施用。

[1357] 制剂可为片剂、胶囊、囊剂、糖衣丸剂、散剂、颗粒剂、锭剂、重构用散剂、液体制剂

或栓剂的形式。所述组合物可配制用于多种给药途径中的任一种，诸如静脉输注、皮下注射、局部给药或口服。

[1358] 对于口服给药，本发明的活性剂可以片剂、胶囊剂、或小珠的形式提供，或者作为溶液、乳液或混悬剂提供。为了制备口服组合物，可配制活性剂以例如对于70kg人而言，产生以单剂量单位或多剂量单位计约1mg/天至1000mg/天的剂量作为示例性范围。

[1359] 口服片剂可包括与相容的药学上可接受的赋形剂诸如稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂混合在一起的一种或多种活性成分。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、山梨醇等。液体口服赋形剂的例示性示例包括乙醇、甘油、水等。崩解剂的示例为淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素和藻酸。粘结剂可包括淀粉和明胶。润滑剂(当存在时)可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要，片剂可用材料诸如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯进行包衣，以延迟在胃肠道中的吸收，或者可用肠溶衣进行包衣。可使用的附加涂层包括被设计成根据时间、pH或细菌含量释放化合物或活性剂的涂层。

[1360] 用于口服的胶囊剂包括硬明胶胶囊和软明胶胶囊或(羟丙基)甲基纤维素胶囊。为制备硬明胶胶囊剂，可将一种或多种活性成分与固体、半固体或液体稀释剂混合。软明胶胶囊剂可以通过将活性成分与下述物质混合而制备：油诸如花生油或橄榄油、液体石蜡、短链脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇。口服施用的液体可为悬浮液、溶液、乳液或糖浆的形式，或者可冻干或作为干燥制品呈现，供临用前用水或其他合适的媒介物进行重构。此类液体组合物可任选地包含：药学上可接受的赋形剂，例如悬浮剂(例如，山梨醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等)；非水性媒介物，例如油类(例如杏仁油或分级椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)；润湿剂，例如卵磷脂；以及(如果需要)矫味剂或染色剂。

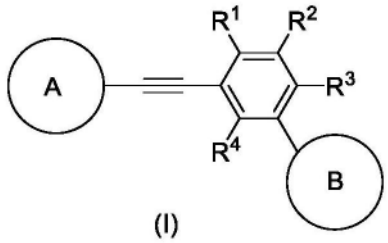
[1361] 本发明的活性剂还可以通过非口服途径施用。例如，组合物可配制成栓剂、灌肠剂或泡沫供直肠给药。对于胃肠外使用，包括静脉内、肌肉内、腹膜内或皮下途径，本发明的活性剂可提供在缓冲至适当的pH和等渗度的无菌水溶液剂或混悬剂中，或者提供在胃肠外可接受的油中。合适的含水媒介物包括林格氏溶液和等渗氯化钠。此类形式可以单位剂型(如安瓿或一次性注射装置)呈现，以可从中抽取适当剂量的多剂量形式(如小瓶)呈现，或者以可用来制备可注射制剂的固体形式或预浓缩物呈现。示例性的输注剂量范围为约1至1000μg/kg/分钟的与可药用载体混合的活性剂，时间为几分钟到几天。

[1362] 对于局部给药，可将药剂与药物载体混合。在另一种施用方式中，本发明的药剂可利用贴剂制剂来实现透皮递送。

[1363] 另选地，在本发明方法中活性剂可经由鼻内或口服途径通过吸入来施用，例如以还含有合适的载体的喷雾制剂形式施用。

[1364] 本发明的实施方案提供了设想用于预防和/或控制过度炎性反应的NIK抑制剂。

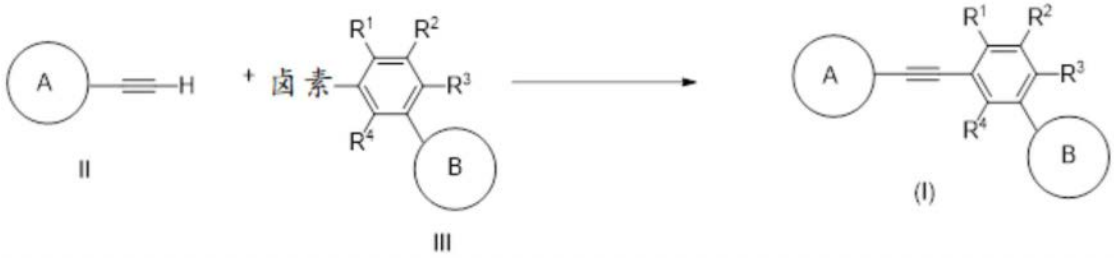
[1365] 下面参考例示性合成方案(“方案”)及其制备的具体实施例描述可用于本发明方法中的例示性化合物。

[1366] 

(I)

[1367] 通过举例说明而非限制的方式,根据方案1-2给出的以下一般制备程序制备式(I)的化合物。本领域的普通技术人员将认识到,为获得本文的多种化合物,可适当地选择原料,使得在根据需要进行保护或不保护的情况下,在整个反应方案中将携带最终需要的取代基,以得到期望的产物。另选地,代替最终期望的取代基的适宜基团可经历整个反应方案,并且在适当情况下用所期望的取代基代替。除非另外指明,否则方案1-2中的变量均如上文针对式(I)所定义。

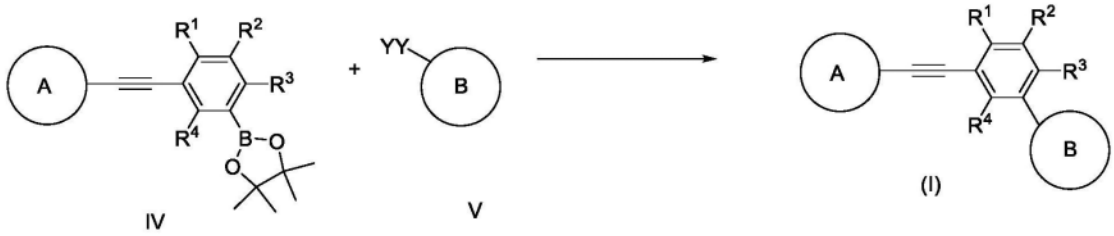
[1368] 方案1

[1369] 

II III (I)

[1370] 如方案1所示,化合物II与化合物III的交叉偶联反应提供式(I)的化合物。用合适的钯催化剂诸如$Pd(PPh_3)_2Cl_2$或$(PdCl_2[P(cy)_3]_2)$,碱诸如二异丙基乙胺、TEA或它们的混合物,铜催化剂诸如CuI,在溶剂诸如THF、1,4-二噁烷、乙腈、DMF或它们的混合物中,将化合物II加入化合物III,在约40℃-100℃的温度下采用微波或常规加热约2-4小时的时间段,得到式(I)的化合物。

[1371] 方案2

[1372] 

IV V (I)

[1373] 式(I)的化合物还通过使用化合物IV和V的替代交叉偶联反应制备。化合物V中的取代基YY为氯、溴、碘或$-SCH_3$。在这些反应中,用合适的钯催化剂诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$),XPhos-Pd-G2预催化剂(氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II))、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)($PdCl_2$(dppf))、$PdP(Ph_3)_4$、$PdCl_2$(dtbpf)或[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)、[(二(1-金刚烷基)-丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲烷磺酸钯(II),碱诸如Cs_2CO_3、K_3PO_4、$NaHCO_3$、Na_2CO_3、K_2CO_3或它们的混合物,在溶剂诸如H_2O、1,4-二噁烷、乙醇、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷或它们的混合物中,混合化合物IV和V,在约40℃至100℃范围内的温度下采用微波或常规加热约2-16小时的时间段。

[1374] 在式(IV)或(V)的化合物上存在保护基团的情况下,采用本领域技术人员已知的条件,增加最后的脱保护步骤,得到式(I)的化合物。如果使用二甲氧基苄基保护苯胺基,则可在溶剂诸如DCM、水或它们的混合物中使用试剂诸如DDQ或硝酸铈铵将其除去。如果保护基团是苯磺酰胺,那么可将碱诸如LiOH、NaOH、KOH用于合适的溶剂诸如THF、1,4-二噁烷与水和/或MeOH的组合。

[1375] 提供以下具体实施例用于进一步说明在本发明范围内的实施方案。

[1376] 在获得下文实施例中描述的化合物和相应的分析数据时,除非另外指明,否则遵循以下实验和分析方案。

[1377] 除非另外指明,否则将反应溶液在室温和$N_{2(g)}$或$Ar_{(g)}$气氛下搅拌。当将溶液"浓缩至干"时,是指使用旋转蒸发器减压浓缩溶液,当将溶液干燥时,是指通常用干燥剂诸如$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥溶液。除非另有说明,否则使用预封装的硅胶柱诸如RediSep®,并使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷、CH_2Cl_2/MeOH或CH_2Cl_2/10%2N NH_3的MeOH溶液作为洗脱液进行正相硅胶快速柱色谱(FCC)。

[1378] 薄层色谱是用硅胶板,诸如Merck硅胶$60F_{254}$ 2.5cm×7.5cm、250μm或5.0cm×10.0cm、250μm预涂硅胶板进行。制备型薄层色谱使用硅胶板,诸如EM Science硅胶$60F_{254}$ 20cm×20cm 0.5mm预涂布板进行,该预涂布板具有20cm×4cm的浓缩区。微波反应在指定温度下在微波反应器中进行,微波反应器诸如CEM Discover®、Biotage Initiator™或Optimizer™微波。除非另外指明,否则质谱是在质谱仪诸如Agilent 1100系列MSD上使用电喷雾电离(ESI)以正离子模式获得。计算的质量对应于精确质量。NMR谱在NMR光谱仪上获得,诸如Bruker的型号DPX400(400MHz)、DPX500(500MHz)、DRX600(600MHz)光谱仪。以下^1H NMR数据的格式如下:在四甲基硅烷参照物的低场的化学位移(单位为ppm)(多重度,耦合常数J(单位为Hz),积分)。

[1379] 当获得三氟乙酸盐时,它们是通过制备型反相HPLC纯化反应产物获得的,由此最终产物被分离为单三氟乙酸盐、二三氟乙酸盐或三三氟乙酸盐。

[1380] 式(I)化合物的三氟乙酸盐或盐酸盐通过在饱和碳酸氢钠水相和合适的有机溶剂(诸如乙酸乙酯或二氯甲烷)之间分配任何此类盐而转化为它们相应的游离碱。分配后,分离有机层,水层用合适的有机溶剂萃取两次。为了最终获得游离碱,将合并的有机萃取物用盐水洗涤并浓缩至干燥。以下提供的一些示例是指在对应的盐诸如三氟乙酸盐或盐酸盐的制备的对应描述结束时的游离碱。应当理解,此类示例中的游离碱以本领域普通技术人员已知的方式获得,例如通过遵循上述分配和干燥过程。

[1381] 当收率以百分数的形式给出时,这种收率是指被给出该收率的实体的质量与同一实体在特定化学计量条件下可获得的最大量之比。除非另外指明,否则以百分比形式给出的试剂浓度是指质量比。无论是否明确指出,在以下实施例中给出的收率相对于给出任何此类收率的化合物的干燥形式来计算。

[1382] 使用ChemDraw Ultra 17.1(CambridgeSoft Corp.,Cambridge,MA)或OEMetaChem V1.4.0.4(Open Eye)生成化学名。

[1383] 本文所用的缩写和首字母缩略词包括如下所示的以下内容:

[1384] 表1.定义的缩写和首字母缩略词

[1385]

Ac	酰基或乙酰基
ACN 或 MeCN	乙腈
AcOH 或 HOAc	乙酸
i-BCF	氯甲酸异丁酯
BINAP	（2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘）
br	宽
Bu	丁基
$(Boc)_2O$	二碳酸二叔丁酯
n-BuOH	正丁醇
t-BuOK	叔丁醇钾
t-BuONO	亚硝酸叔丁酯
CD_3MgI	甲基-d_3-碘化镁
$CH(OEt)_3$	原甲酸三乙酯
$(CF_3COO)_2IPh$	[双(三氟乙酰氧基)碘]苯
$Cu(OAc)_2$	乙酸铜(II)
d	双峰
DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌醇
DEA	二乙胺
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DIEA 或 DIPEA	*N,N*-二异丙基乙胺

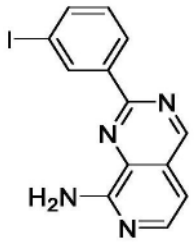
[1386]

DMAP	4-二甲氨基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	*N,N*-二甲基甲酰胺
DMF-DMA	*N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
DMSO	二甲基亚砜
ESI	电喷雾离子化
Et	乙基
Et_2NH	二乙胺
Et_2O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
EtONa	乙醇钠
FCC	快速柱色谱
h	小时
HEX	己烷
HPLC	高压液相色谱
Hz	赫兹
ICl	一氯化碘
IPA	异丙醇
KOAc	乙酸钾
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
mmol	毫摩尔
m/z	质荷比
M+	母体分子离子
Me	甲基
MeI	碘甲烷
Me_2SO_4	硫酸二甲酯
min	分钟
MS	质谱

[1387]

MTBE	叔丁基甲醚
NMP	*N*-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
nt	未测试
$PdCl_2(Cy*Phine)_2$	双(三环己基膦)二氯化钯(II)
$Pd(dppf)Cl_2$ 或 $PdCl_2(dppf)$	[1,1’-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)钯(0)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
$Pd(OAc)_2$	乙酸钯(II)
$PhI(OAc)_2$	(二乙酰氧基碘代)苯
$PhSiH_3$	苯基硅烷
i-PrMgCl	异丙基氯化镁
Pt/C	碳载铂
PTFE	聚四氟乙烯
rt	室温
SFC	超临界流体色谱法
TBAI	四丁基碘化铵
TEA 或 Et_3N	三乙胺
TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基
TFA	三氟乙酸
Tf_2O	三氟甲磺酸酐
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TMEDA	*N*,*N*,*N*,*N*-四甲基乙二胺
TMSBr	三甲基溴硅烷
$TsOH.H_2O$	一水合对甲苯磺酸
v/v	体积与体积比

[1388] 中间体1:2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1389] 

[1390] 步骤A:3-氨基-2-氯异烟酸。向配备有顶置式搅拌器的5L圆底烧瓶中装入3-氨基-2-氯异烟酸甲酯(240g,1.29mmol)、MeOH(1.44L)和水(0.48L)。向所得溶液中加入NaOH(139g,3.47mmol)的水溶液(1.20L),并将混合物在25℃-30℃下搅拌。2h后,将混合物用水(0.72L)稀释并用浓HCl(290mL,12M)中和。将所得混合物搅拌30分钟。通过过滤分离固体,用水(240mL×2)洗涤,并在50℃-55℃下真空干燥,得到为灰白色固体的3-氨基-2-氯异烟酸(224g,100%)。MS(ESI):$C_7H_7ClN_2O_2$的质量计算值为186.0;m/z实测值为187.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.66(br s,1H),7.62(d,J=4.0Hz,1H),7.59(d,J=4.0Hz,1H),6.84(br s,2H)。

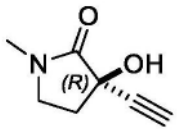
[1391] 步骤B:3-氨基-2-氯异烟酰胺。向配备有顶置式搅拌器的3L圆底烧瓶中装入3-氨基-2-氯异烟酸(210g,1.22mol)、乙腈(2.10L)和羰基二咪唑(236g,1.46mol)。将所得混合物在20℃-30℃下搅拌1小时,然后倒入冷却的20重量%氨水溶液(2.56L)中。将所得混合物搅拌30分钟,通过过滤分离固体,用水(0.42L×2)洗涤,并在50℃-55℃下真空干燥,得到为白色固体的3-氨基-2-氯异烟酰胺(142g,68.1%)。MS(ESI):$C_6H_6ClN_3O$的质量计算值为171.0;m/z实测值为172.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(br s,1H),7.67(br s,1H),7.61(d,J=4.0Hz,1H),7.50(d,J=4.0Hz,1H),6.76(br s,2H)。

[1392] 步骤C:4-(氨基甲基)-2-氯吡啶-3-胺盐酸盐。向配备有顶置式搅拌器的2L圆底烧瓶中装入3-氨基-2-氯异烟酰胺(24.3g,142mmol)和THF(100mL)。用氮气吹扫烧瓶并加热至40℃-45℃。在1h内滴加BH_3的THF(1.00L,1M)溶液,同时将内部温度维持在40℃-45℃。将所得混合物持续搅拌1h,随后用MeOH(95.3g,2.98mol)猝灭。然后使反应物冷却,并且添加EtOH(31.3g,284mmol)中的30重量%HCl溶液,随后搅拌1小时。过滤悬浮液并用THF(48mL×2)洗涤所得固体,然后在50℃-55℃下真空干燥,得到为黄色固体的4-(氨基甲基)-2-氯吡啶-3-胺盐酸盐(26.5g,81%),其直接用于下一合成步骤。

[1393] 步骤D:8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。在25℃下向250mL圆底烧瓶中装入3-碘苯甲醛(18.1g,115mmol)、PhI(OAc)$_2$(62.9g,195mmol)、DCM(150mL)和4-(氨基甲基)-2-氯吡啶-3-胺盐酸盐(15.0g,65mmol)。2h后,将所得混合物浓缩至干,并且残余物通过FCC纯化,得到8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(9.0g,38%)。MS(ESI):$C_{13}H_7ClIN_3$的质量计算值为366.9;m/z实测值为367.9$[M+H]^+$。

[1394] 步骤E:2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向2L高压反应器中装入8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(43.0g,0.12mol)和NH_3溶液(645mL,2M IPA溶液)。将反应器密封并加热至125℃-130℃下持续16h。使所得混合物冷却,浓缩至100mL,用水(430mL)稀释,并在20℃-25℃下搅拌2h。通过过滤分离产物并干燥,得到为浅色固体的2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(35g,84%)。MS(ESI):$C_{13}H_9IN_4$的质量计算值为348.0;m/z实测值为349.0$[M+H]^+$。

[1395] 中间体2:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[1396] 

[1397] 步骤A:3-(甲基氨基)丙酸叔丁酯。向配备有顶置式搅拌器的2L圆底烧瓶中装入甲胺(500mL,3.48mol,30重量%EtOH溶液)和EtOH(500mL),随后,在20℃-25℃下经3h滴加丙烯酸叔丁酯(100g,0.78mol)。将所得混合物在RT下搅拌3h,然后浓缩至干,得到为无色油状物的3-(甲基氨基)丙酸叔丁酯(124g)。MS(ESI):$C_8H_{17}NO_2$的质量计算值为159.1;m/z实测值为160.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.79(t,J=6.5Hz,2H),2.43(s,3H),2.41(t,J=6.5Hz,2H),1.44(s,9H)。

[1398] 步骤B:4-羟基-1-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸叔丁酯。向配备有顶置式搅拌器的50L玻璃衬里反应器中装入3-(甲基氨基)丙酸叔丁酯(900g,5.65mol)、草酸二乙酯(827g,5.65mol)和THF(18L)。将所得混合物升温至50℃-55℃,随后分批加入t-BuOK(633g,5.65mol)。搅拌1h后,使混合物冷却至20℃,浓缩至干,并且加入水(5.00L),从而形成悬浮液。用HCl水溶液将pH调节至1-2,并将所得混合物在20℃-25℃下搅拌1h,随后过滤并干燥,得到为灰白色固体的4-羟基-1-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸叔丁酯(940g,78%)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.99(s,1H),3.94(s,2H),3.10(s,3H),1.56(s,9H)。

[1399] 步骤C:4-羟基-1-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸。向配备有顶置式搅拌器的5L圆底烧瓶中装入4-羟基-1-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸叔丁酯(500g,2.34mol)和TFA(2.00L)。将所得混合物在20℃-25℃下搅拌3h,然后浓缩至干。向残余物中加入乙腈(1.50L),在20℃-25℃下搅拌1h。通过过滤分离产物并干燥,得到为灰白色固体的4-羟基-1-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸(357g,97%)。^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ4.04-3.98(m,2H),3.08(s,3H)。

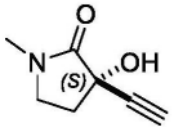
[1400] 步骤D:1-甲基吡咯烷-2,3-二酮。向配备有顶置式搅拌器的20L圆底烧瓶中装入4-羟基-1-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸(1000g,6.360mol)和THF(15L)。将所得混合物加热至65℃。4h后,将混合物浓缩至干,得到为黄色固体的1-甲基吡咯烷-2,3-二酮(712g,99%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.70(t,J=5.7Hz,2H),3.13(s,3H),2.72(t,J=5.7Hz,2H)。

[1401] 步骤E:(rac)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。向配备有顶置式搅拌器的10L圆底烧瓶中装入乙炔基溴化镁(3.50L,0.5M的THF溶液)。用氮气吹扫烧瓶并冷却至-10℃,然后在20min的过程中加入1-甲基吡咯烷-2,3-二酮(120g,1.06mol)。使所得混合物升温至20℃-25℃并搅拌16h。将所得混合物用NH_4Cl水溶液(120g溶于360mL H_2O)猝灭,随后用DCM(3.50L)稀释。在浆化1h之后,过滤悬浮液,将滤液经无水Na_2SO_4(500g)干燥并用活性炭(24g)处理。通过过滤去除活性炭,并将滤液真空浓缩至干。将残余物在MTBE(360mL)中于20℃-25℃下浆化1h。通过过滤分离产物然后干燥,得到为黄色固体的(rac)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(81g,55%)。MS(ESI):$C_7H_9NO_2$的质量计算值为139.1;m/z实测值为140.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ3.40(dd,J=7.7,5.3Hz,2H),3.03(s,1H),2.88(s,3H),2.52-2.41(m,1H),2.21(dt,J=12.7,7.7Hz,1H)。

[1402] 步骤F:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮和(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。(rac)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮的对映体通过手性制备型

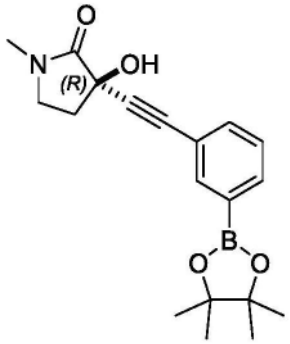
SFC(CHIRALPAK AS-H 5μm,5×25cm,流动相(80%CO_2,20%IPA(0.1%DEA)。检测,UVλ=220-254nM)来分离,得到(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(40%)和(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(中间体3,40%)。(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮的数据:MS(ESI):$C_7H_9NO_2$的质量计算值为139.1;m/z实测值为140.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ3.40(dd,J=7.7,5.3Hz,2H),3.03(s,1H),2.88(s,3H),2.52-2.41(m,1H),2.21(dt,J=12.7,7.7Hz,1H)。$[\alpha]^{20}_D$=-100.1(c=1.01,MeOH)。

[1403] 中间体3:(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[1404] 

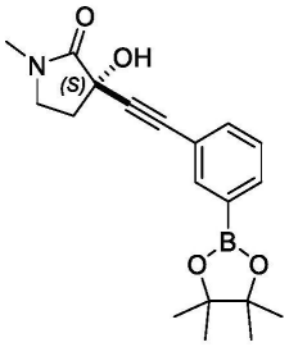
[1405] 中间体2、步骤F中所述的手性分离得到(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(40%)。MS(ESI):$C_7H_9NO_2$的质量计算值为139.1;m/z实测值为140.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ3.40(dd,J=7.7,5.3Hz,2H),3.03(s,1H),2.88(s,3H),2.52-2.41(m,1H),2.21(dt,J=12.7,7.7Hz,1H)。$[\alpha]^{20}_D$=+90.5(c=1.19,MeOH)。

[1406] 中间体4:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[1407] 

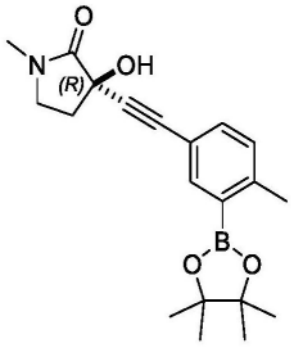
[1408] 将2-(3-溴苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(9.22g,32.6mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(5.00g,35.9mmol)和二乙胺(33.7mL,326mmol)悬浮在脱气的DMF(217mL)中。然后将氮气鼓泡通过反应物5min。将碘化铜(I)(1.24g,6.52mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(2.29g,3.26mmol)和三苯基膦(1.71g,6.52mmol)加入混合物中。将反应物密封,然后加热至100℃持续30min。然后使所得混合物通过硅藻土诸如Celite®的塞,用DMF洗涤,并减压浓缩。所得残余物通过FCC(0%已烷经3min,25%-100%EtOAc/已烷经25min,100%EtOAc经3min)纯化,得到为灰白色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(7.50g,67.5%)。MS(ESI):$C_{19}H_{24}BNO_4$的质量计算值为341.18;m/z实测值为342.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70-7.68(m,1H),7.66(dt,J=7.4,1.3Hz,1H),7.54(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.41(td,J=7.6,0.7Hz,1H),6.44(s,1H),3.37-3.32(m,2H),2.80(s,3H),2.46-2.37(m,1H),2.20-2.02(m,1H),1.30(s,12H)。

[1409] 中间体5:(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[1410] 

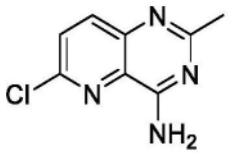
[1411] 标题化合物使用中间体4中所述的类似条件并利用2-(3-溴苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮来制备,得到为固体的(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(880mg,85%)。MS(ESI):$C_{19}H_{24}BNO_4$的质量计算值为341.18;m/z实测值为342.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70-7.68(m,1H),7.66(dt,J=7.4,1.3Hz,1H),7.54(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.41(td,J=7.6,0.7Hz,1H),6.44(s,1H),3.37-3.32(m,2H),2.80(s,3H),2.46-2.37(m,1H),2.20-2.02(m,1H),1.30(s,12H)。

[1412] 中间体6:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[1413] 

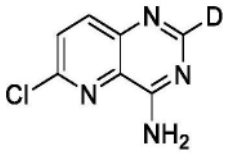
[1414] 将DMF(150mL)的脱氮气溶液加入2-(5-溴-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.67g,22.4mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(3.45g,24.8mmol)和二乙胺(23.2mL,224mmol)在圆底烧瓶中。然后将氮气鼓泡通过混合物5min,接着加入碘化铜(I)(0.86g,4.49mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(1.58g,2.25mmol)和三苯基膦(1.18g,4.49mmol)。密封反应容器,然后加热至100℃持续30min。使混合物冷却至RT,通过硅藻土诸如Celite®的塞,用DMF洗涤,并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%己烷经3min,25%-100%乙酸乙酯/己烷经25min,100%乙酸乙酯经3min)纯化,得到为灰白色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(5.86g,73.5%)。MS(ESI):$C_{20}H_{26}BNO_4$的质量计算值为355.2;m/z实测值为356.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.84(d,J=1.9Hz,1H),7.37(dd,J=7.9,2.0Hz,1H),7.08(d,J=7.9Hz,1H),3.51-3.47(m,1H),3.38-3.34(m,1H),2.94(d,J=1.8Hz,3H),2.65-2.61(m,1H),2.51(s,3H),2.38-2.35(m,1H),1.33(s,12H)。

[1415] 中间体7:6-氯-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1416] 

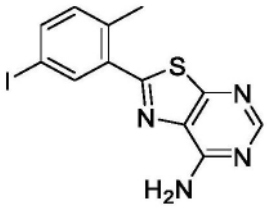
[1417] 向含有3-氨基-6-氯吡啶腈(100mg,0.65mmol)的小瓶装入乙脒盐酸盐(57.0mg,0.98mmol)、磷酸三钾(553mg,2.6mmol)和THF(3mL)。密封小瓶并加热至80℃持续16h。使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。在70℃下向残余物中加入水(3mL)。搅拌30min后,使所得混合物冷却至RT并再搅拌30min。通过过滤分离所得固体,并且用水(3mL)和Et_2O(10mL)依次洗涤,得到为浅黄色固体的6-氯-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(70mg,55%)。MS(ESI):$C_8H_7ClN_4$的质量计算值为194.04;m/z实测值为195.04$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(d,J=8.7Hz,1H),7.62(d,J=8.7Hz,1H),6.76(s,2H),2.63(s,3H)。

[1418] 中间体8:6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺。

[1419] 

[1420] 向1L圆底烧瓶中装入搅拌棒、3-氨基-6-氯吡啶腈(22.0g,0.14mol)、甲酰胺-d_3(20.6g,0.43mol)、K_3PO_4(122g,0.57mol)和环戊基甲醚(440mL)。将所得混合物在65℃下搅拌16h,然后冷却至RT。然后将反应混合物过滤,并将滤饼在20℃下在水(100mL)中浆化3h。通过过滤分离固体并干燥,得到为黄色固体的6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺(23.9g,94%)。MS(ESI):$C_7H_4DClN_4$的质量计算值为181.0;m/z实测值为182.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=8.8Hz,1H),8.05(br s,1H),7.95(br s,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H)。

[1421] 中间体9:2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。

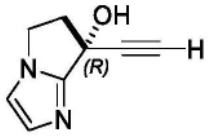
[1422] 

[1423] 步骤A:N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺。向配备有顶置式搅拌器的2L圆底烧瓶中依次装入5,6-二氨基嘧啶-4(3H)-酮(47.3g,375mmol)、5-碘-2-甲基苯甲酸(108g,412mmol)、DMF(710mL)和DIEA(153g,1.18mol)。用氮气吹扫烧瓶并冷却至0℃-10℃,然后加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(148g,390mmol)。将所得混合物在0℃-10℃下搅拌1小时,然后加热至RT并搅拌18h。用乙腈(709mL)稀释混合物,持续搅拌30min。将所得固体过滤并用乙腈(190mL×3)洗涤。收集滤饼并在50℃-55℃下真空干燥,得到为浅棕色固体的N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(108g,78.0%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.68(s,1H),8.89(s,1H),8.01(s,1H),7.78(s,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.39(s,2H),2.35(s,3H)。

[1424] 步骤B:2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。向配备有顶置式搅拌器

的2L圆底烧瓶中装入N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(110g,297mmol)、吡啶(1.10L)和P_2S_5(165g,742mmol)。将所得混合物在100℃下加热1h,然后冷却至RT。将混合物浓缩至干,用乙腈(550mL)稀释,并用1N HCl(1.20L)中和。将所得混合物搅拌1h,过滤悬浮液,用MeOH(110mL×3)洗涤,并在50℃-55℃下真空干燥。通过在60℃下加入MeOH(1150mL)并搅拌1h来进一步纯化所得固体。通过过滤收集固体,并在50℃-55℃下真空干燥,得到为浅黄色固体的2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(88.4g,80.8%)。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,1H),8.15(d,J=1.9Hz,1H),7.81(d,J=2.0Hz,2H),7.78(d,J=1.9Hz,1H),7.23(d,J=8.1Hz,1H),2.57(s,3H)。

[1425] 中间体10:(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

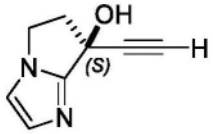
[1426] 

[1427] 步骤A:6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。向用氮气吹扫并维持的5L的3颈圆底烧瓶中装入1H-咪唑(200g,2.93mol)、丙-2-烯醛(247g,4.41mol)、AcOH(12.3g,205mmol)和二噁烷(2.00L)。将所得溶液在100℃下搅拌4h。使所得混合物冷却至RT,并浓缩至干。残余物通过FCC(DCM/MeOH(30:1))纯化,得到为白色固体的6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(125g,34.3%)。MS(ESI):$C_6H_8N_2O$的质量计算值为124.0;m/z实测值为125.0$[M+H]^+$。

[1428] 步骤B:5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮。向用氮气吹扫并维持的5L的3颈圆底烧瓶中装入6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(125g,1.00mol)、DCM(2.5L)和MnO_2(615g,7.10mol)。将所得溶液在25℃下搅拌。72h后,通过过滤去除固体。浓缩所得混合物,并且残余物通过FCC(DCM/MeOH(30:1))纯化,得到为黄色固体的5,6-二氢-7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮(67g,54.5%)。MS(ESI):$C_6H_6N_2O$的质量计算值为122.0;m/z实测值为123.0$[M+H]^+$。

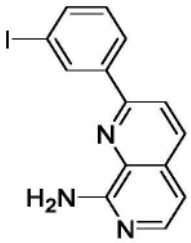
[1429] 步骤C:(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇和(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。在0℃和氮气气氛下向5,6-7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮(67.0g,549mmol)在DCM(1.5L)中的搅拌混合物中滴加溴(乙炔基)镁(213g,1.65mmol)。将所得溶液在25℃下搅拌1h。然后将反应物用饱和NH_4Cl(500mL)水溶液猝灭。将所得混合物浓缩,并且用乙酸乙酯(1L×2)萃取。用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(DCM:MeOH(20:1))纯化,得到为白色固体的7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(23.9g,29.4%)。外消旋-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇的对映体通过手性制备型SFC(CHIRALPAK AD-33.0×100mm,3μm;流动相,EtOH(0.1%DEA);4.0min内10%至50%,在50%下保持2.0min;2mL/min。柱温:35℃。UVλ=220-254nM)分离,得到为白色固体的(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(6.2g)和为白色固体的(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(中间体11,5.6g)。(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇的数据:MS(ESI):$C_8H_8N_2O$的质量计算值为148.0;m/z实测值为149.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.12-7.00(m,2H),4.19-4.02(m,2H),3.14(s,1H),3.06-3.01(m,1H),2.83-2.78(m,1H)。$[\alpha]^{20}_D$=-60.7(c=0.29,MeOH)。

[1430] 中间体11:(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[1431] 

[1432] 中间体10、步骤C中所述的手性分离提供了为白色固体的(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(5.6g)。MS(ESI):$C_8H_8N_2O$的质量计算值为148.0;m/z实测值为149.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.12-7.00(m,2H),4.19-4.02(m,2H),3.14(s,1H),3.06-3.01(m,1H),2.83-2.78(m,1H)。$[\alpha]^{20}_D$=+59.6(c=0.27,MeOH)

[1433] 中间体12:2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶-8-胺。

[1434] 

[1435] 步骤A:6-氯-3-甲基吡啶甲酰胺。向6-氯-3-甲基吡啶甲酸(450g,2.62mol)在DCM(3.00L)中的混合物中滴加$(COCl)_2$(466mL,5.32mol),然后在0℃下在30min内缓慢滴加DMF(38.3mL,498mmol)。2h后,将所得混合物升温至RT并浓缩至干。残余物用DCM(500mL)稀释并且在0℃滴加到NH_3-H_2O(3.70L,24.0mol,NH_3的25.0%v/v溶液)中。3h后,过滤所得混合物并将滤液浓缩至干,得到为黄色固体的6-氯-3-甲基吡啶甲酰胺(390g,78.5%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(br s,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.59(br s,1H),7.53(d,J=8.2Hz,1H),2.45(s,3H)。

[1436] 步骤B:(E)-6-氯-N-((二甲基氨基)亚甲基)-3-甲基吡啶甲酰胺。在RT下,向6-氯-3-甲基吡啶甲酰胺(195g,1.14mol)在THF(1.20L)中的混合物中一次性加入DMF-DMA(699mL,5.26mol)。将所得混合物加热至90℃。16h后,使混合物冷却至RT并浓缩至干,得到为黑棕色油状物的(E)-6-氯-N-((二甲基氨基)亚甲基)-3-甲基吡啶甲酰胺(540g),其直接用于下一步骤。

[1437] 步骤C:2-碘-1,7-萘啶-8(7H)-酮。在RT下,向(E)-6-氯-N-((二甲基氨基)亚甲基)-3-甲基吡啶甲酰胺(180g,798mmol)在THF(900mL)中的混合物中一次性加入t-BuOK(798mL,1.00M THF溶液)。将棕色混合物加热至90℃。3h后,使混合物冷却至RT并浓缩至干。向所得残余物中加入冰(200g),使用1M HCl将pH调节至4,并且加入MeCN(400mL)。将所得混合物在80℃下加热4h。然后使混合物缓慢冷却至25℃并且再搅拌8h。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到为黄色固体的2-氯-1,7-萘啶-8(7H)-酮(276g,63.9%收率)。MS(ESI):$C_8H_5ClN_2O$的质量计算值为180.0;m/z实测值为181.2$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.21(d,J=8.44Hz,1H),7.77(d,J=8.44Hz,1H),7.32(d,J=6.97Hz,1H),6.60(d,J=6.97Hz,1H)。

[1438] 步骤D:2-(3-氨基苯基)-1,7-萘啶-8(7H)-酮。在氮气下向2-氯-1,7-萘啶-8(7H)-酮(113g,626mmol)在甲苯(678mL)、MeOH(339mL)和H_2O(113mL)中的混合物中加入(3-氨基苯基)硼酸(103g,751mmol)、Na_2CO_3(133g,1.25mol)、$Pd(PPh_3)_4$(14.5g,12.5mmol)。将所得

混合物加热至90℃持续12小时。使所得混合物冷却至RT,浓缩有机溶剂,并将剩余混合物倒入水(2.5L)中。过滤所得悬浮液,并将收集的黄色固体用水(500mL×4)洗涤。将黄色固体用EtOAc(1.5L)研磨并干燥,得到为黄色固体的2-(3-氨基苯基)-1,7-萘啶-8(7H)-酮(304g,83.8%)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}N_3O$的质量计算值为237.1;m/z实测值为238.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.51(br s,1H),8.05-8.17(m,2H),7.48(t,J=1.83Hz,1H),7.23-7.32(m,2H),7.16(t,J=7.76Hz,1H),6.67(dd,J=1.47,7.95Hz,1H),6.55(d,J=7.09Hz,1H),5.25(s,2H)。

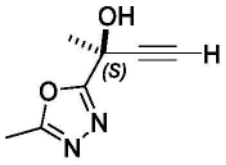
[1439] 步骤E:2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶-8(7H)-酮。在25℃下向2-(3-氨基苯基)-1,7-萘啶-8(7H)-酮(80.0g,337mmol)和CuI(77.1g,405mmol)、CH_2I_2(136mL,1.69mol)在THF(800mL)的混合物中加入t-BuONO(120mL,1.01mol)。然后将所得混合物加热至70℃。1h后,使混合物冷却至RT,过滤,并将滤液浓缩至干,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶-8(7H)-酮(200g),其直接用于下一步骤。MS(ESI):$C_{14}H_9IN_2O$的质量计算值为347.9;m/z实测值为349.0$[M+H]^+$。

[1440] 步骤F:8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶。将2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶-8(7H)-酮(330g,948mmol)分批添加至5L圆底烧瓶中的$POCl_3$(1.98L,21.3mol)。将所得混合物加热至120℃。12h后,通过在120℃下蒸馏从容器中除去$POCl_3$,并且用水(3L)猝灭剩余残余物。将混合物用固体$NaHCO_3$调节至pH=9,并将所得混合物在乙酸乙酯(2L)和水(1L)之间分配。分离有机层,用氢氧化铵(800mL×3)和盐水(600mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到为棕色固体的8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶(80.0g),其直接用于下一步骤。MS(ESI):$C_{14}H_8ClIN_2$的质量计算值为365.9;m/z实测值为366.6$[M+H]^+$。

[1441] 步骤G:2-(3-碘苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-1,7-萘啶-8-胺。向(4-甲氧基苯基)甲胺(265mL,2.05mol)中加入8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶(75.0g,205mmol),并将所得混合物加热至120℃持续3h。使混合物冷却至RT,并且使用1M HCl将pH调节至pH=1。加入乙酸乙酯(300mL)并将所得混合物过滤。将收集的固体用水洗涤并真空干燥,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-1,7-萘啶-8-胺(61.0g,89.0%),其直接用于下一步骤。MS(ESI):$C_{22}H_{18}IN_3O$的质量计算值为467.1;m/z实测值为468.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.27(br s,1H),8.79(s,1H),8.60-8.65(m,1H),8.56-8.47(m,2H),7.92(d,J=7.82Hz,1H),7.71(d,J=6.97Hz,1H),7.42-7.47(m,2H),7.41-7.34(m,1H),7.27(d,J=6.97Hz,1H),6.95-6.90(m,2H),4.98(br d,J=6.4Hz,2H),3.72(s,3H)。

[1442] 步骤H:2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶-8-胺。在60℃下搅拌2-(3-碘苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-1,7-萘啶-8-胺(60.0g,128mmol)的TFA(150mL)溶液。0.75h后,将混合物浓缩至干。将所得残余物在乙酸乙酯(500mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)之间分配。分离有机层并用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL×2)和盐水(100mL)洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物依次通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=100:1至1:1)、制备型HPLC(Phenomenex Luna C18 10μm,250×50mm;流动相:20%ACN:水(0.1%TFA)增加梯度至50%ACN超过28min。检测,UVλ=220-254nM)来纯化,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶-8-胺(24.8g,52.1%)。MS(ESI):$C_{14}H_{10}IN_3$的质量计算值为346.9;m/z实测值为348.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.99-7.91(m,2H),7.81(d,J=7.8Hz,1H),7.28-7.24(m,1H),6.94(d,J=5.9Hz,1H),6.31(br s,2H)。

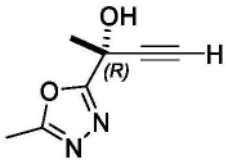
[1443] 中间体13:(S)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1444] 

[1445] 步骤A:1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮。向2L的3颈圆底烧瓶中装入N-甲氧基-N,5-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(56.0g,327mmol)的THF(500mL)溶液。使所得溶液冷却至0℃并且边搅拌边滴加甲基溴化镁(320mL,2M THF溶液)。在0℃下保持1h后,加入饱和NH_4Cl水溶液(300mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤。将有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(乙酸乙酯:石油醚(0:1-1:2))纯化,得到为黄色固体的1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮(21g,51%)。MS(ESI):$C_5H_6N_2O_2$的质量计算值为126.0;m/z实测值为127.0$[M+H]^+$。

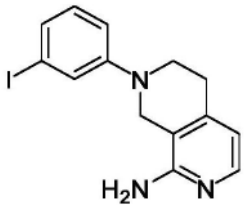
[1446] 步骤B:(S)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇和(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。向用氮气吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中装入溴(乙炔基)镁(500mL,2M THF溶液)。使溶液冷却至0℃,然后滴加1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙-1-酮(21.0g,167mmol)的THF(200mL)溶液。将所得溶液在RT下搅拌2h。使反应混合物冷却至0℃并加入饱和NH_4Cl水溶液(300mL),随后加入H_2O(200mL)。将混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤。将有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:2))纯化,得到为黄色固体的(rac)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(15.2g,60%)。(rac)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(15.2g)的(R)和(S)对映体通过手性制备型SFC(Phenomenex Lux 5u纤维素-4 5μm,5×25cm;流动相,CO_2(80%)、IPA(0.1%DEA)(20%)。检测器,UV 220nm)来分离,得到为黄色固体的(S)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(5.3g,35%,>97%ee)和以黄色固体获得的((R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(中间体14,5.2g,34%,>97%ee)。(S)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇的数据:MS(ESI):$C_7H_8N_2O_2$的质量计算值为152.0;m/z实测值为153.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.99(s,1H),2.70(s,1H),2.58(s,3H),1.97(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=+23.7(c=1.06,MeOH)。

[1447] 中间体14:(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1448] 

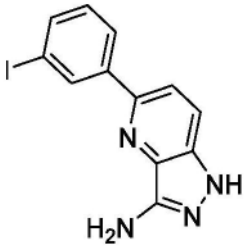
[1449] 中间体13、步骤B中所述的手性分离提供了以黄色固体获得的((R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(5.2g,34%,>97%ee)。MS(ESI):$C_7H_8N_2O_2$的质量计算值为152.0;m/z实测值为153.0$[M+H]^+$。^1HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.99(s,1H),2.70(s,1H),2.58(s,3H),1.97(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=-20.5(c=0.96,MeOH)。

[1450] 中间体15:7-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-1-胺。

[1451] 

[1452] 将5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-1-胺(500mg,3.35mmol)加入3-碘苯基硼酸(1.08g,4.36mmol)、$Cu(OAc)_2$(122mg,0.672mmol)、粉末状4Å分子筛(2.50g)和DCM(25mL)的搅拌悬浮液中。在O_2(15psi)下,将所得混合物在35℃下搅拌24h。使混合物冷却至RT,通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用DCM(15mL)洗涤。将滤液浓缩至干,并且残余物通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1)纯化,得到为黄色油状物的7-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-1-胺(260mg,21%)。LCMS(ESI):$C_{14}H_{14}IN_3$的质量计算值为351.0;m/z实测值为351.8$[M+H]^+$。

[1453] 中间体16:5-(3-碘苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺。

[1454] 

[1455] 步骤A:5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。在0℃下向5-氯-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(47.8g,311mmol)的H_2SO_4(700mL)溶液中加入硝酸(327g,3.58mol,69.0%纯度)。将混合物在25℃下搅拌2h,然后加入H_2O(100mL)。过滤所得混合物并用H_2O(20mL×3)洗涤收集的固体。将所得固体用乙酸乙酯:DCM=1:1在25℃下研磨1h,得到为白色固体的5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(47.0g,74.2%)。MS(ESI):$C_6H_3ClN_4O_2$的质量计算值为197.9;m/z实测值为199.0$[M+H]^+$。

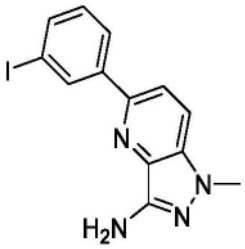
[1456] 步骤B:3-硝基-5-(3-(三甲基硅烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。向5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(9.00g,45.3mmol)、三甲基-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]硅烷(31.3g,90.6mmol)、K_2CO_3(21.9g,158mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(160mL)、乙醇(160mL)和H_2O(120mL)的溶液中加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(3.18g,4.53mmol)。将混合物在90℃下搅拌24h。向所得黄色混合物中加入乙酸乙酯(200mL)并且过滤混合物。将滤液用H_2O(200mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将残余物在25℃下用MTBE研磨30min,并且通过过滤收集所得固体,得到为黄色固体的3-硝基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(12.0g,68.3%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28(s,1H),8.19-8.17(m,2H),7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),0.32(s,9H)。

[1457] 步骤C:5-(3-碘苯基)-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。向3-硝基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(17.0g,54.4mmol)的TFA(85.0mL)溶液中装入N-碘代琥珀酰亚胺(13.3g,59.1mmol)和氯三甲基硅烷(690μL,5.44mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌,并且在1h后,向所得混合物中加入饱和Na_2SO_3水溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL)。

将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将残余物在25℃下用MTBE研磨30min,并且通过过滤收集所得固体,得到为黄色固体的5-(3-碘苯基)-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(12.0g,55.9%)。MS(ESI):$C_{12}H_7IN_4O_2$的质量计算值为365.9;m/z实测值为367.0$[M+H]^+$。

[1458] 步骤D:5-(3-碘苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺。向5-(3-碘苯基)-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(9.50g,25.9mmol)的EtOH(190mL)溶液中加入氯化锡(II)二水合物(23.4g,103mmol)。将混合物在80℃下搅拌1h。向所得黄色混合物加入EtOH(100mL)并且过滤混合物。将有机层浓缩至干并将饱和$NaHCO_3$溶液(100mL)加入残余物中。将所得混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将残余物在25℃下用DCM(20mL)研磨30min,并且通过过滤收集所得固体,得到为黄色固体的5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.60g,29.8%)。MS(ESI):$C_{12}H_9IN_4$的质量计算值为335.9;m/z实测值为337.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.74(s,1H),8.55(s,1H),8.11(d,J=7.8Hz,1H),7.87-7.84(m,1H),7.77(m,2H),7.28(t,J=7.8Hz,1H),5.48(br s,2H)。

[1459] 中间体17:5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺。

[1460] 

[1461] 步骤A:5-氯-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。向5-氯-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(400mg,2.01mmol)的DMF(4mL)溶液中装入碘甲烷(286mg,2.01mmol)和K_2CO_3(278mg,2.01mmol)。将混合物加热至50℃。3h后,将所得混合物倒入冰水(20mL)中,过滤并收集固体。将固体悬浮于DCM(10mL)和乙酸乙酯(5mL)中,并在RT下搅拌2h。通过过滤分离固体,并减压干燥,得到为黄色固体的5-氯-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(268mg,63%)。MS(ESI):$C_7H_5ClN_4O_2$的质量计算值为212.0;m/z实测值为213.0$[M+H]^+$。

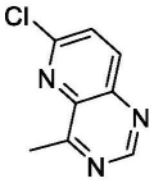
[1462] 步骤B:1-甲基-3-硝基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。在氮气下向5-氯-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(20.0g,94.0mmol)、三甲基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)硅烷(20.0g,103mmol)、K_2CO_3(26.0g,188mmol)在H_2O(70mL)、EtOH(70mL)和DME(70mL)中的混合物加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(3.44g,4.70mmol)。将混合物用氮气曝气,然后加热至90℃。16h后,过滤黑色混合物并加入水(500mL)。用乙酸乙酯/IPA(2.5L/0.25L)萃取水相并用盐水(300mL)洗涤有机相。将有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将残余物在25℃下用MTBE(100mL)研磨16h,并且通过过滤收集所得固体,得到以棕色固体获得的1-甲基-3-硝基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(3.80g,12.4%收率)。MS(ESI):$C_{16}H_{18}N_4O_2Si$的质量计算值为326.1;m/z实测值为327.1$[M+H]^+$。

[1463] 步骤C:5-(3-碘苯基)-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶。向1-甲基-3-硝基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(4.70g,14.4mmol)的TFA(50mL)

溶液中装入N-碘代琥珀酰亚胺(3.24g,14.4mmol)和氯三甲基硅烷(182μL,1.44mmol)。在氮气和25℃下,将混合物搅拌30min。将所得黑色混合物浓缩至干。用DCE(10ml)稀释所得残余物并浓缩至干三次。将产物在25℃下用MTBE研磨1h,并且通过过滤收集所得固体,得到为黑色固体的5-(3-碘苯基)-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(4.2g,77%)。MS(ESI):$C_{13}H_9IN_4O_2$的质量计算值为379.9;m/z实测值为381.1$[M+H]^+$。

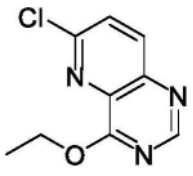
[1464] 步骤D:5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺。向5-(3-碘苯基)-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(6.30g,16.5mmol)的EtOH(60mL)溶液中加入氯化锡(II)二水合物(14.9g,66.2mmol)。将混合物在80℃下搅拌4h。向所得黑色混合物中加入饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)。将该混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺,将其用MTBE(30mL)研磨,得到为黄色固体的5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺(2.58g,45%)。MS(ESI):$C_{13}H_{11}IN_4$的质量计算值为350.0;m/z实测值为350.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51-8.61(m,1H),8.13(d,J=8.0Hz,1H),7.93(s,2H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.28(t,J=7.9Hz,1H),5.58(s,2H),3.79(s,3H)。

[1465] 中间体18:6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[1466] 

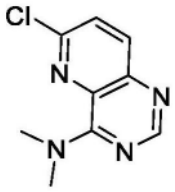
[1467] 向微波小瓶装入4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(350mg,1.75mmol)和THF(12mL)。将混合物用氩气曝气5min,然后用$Pd(PPh_3)_4$(202mg,0.18mmol)处理。将所得混合物用氩气再曝气5min,然后在0℃下加入$Al(CH_3)_3$(0.42mL,2M THF溶液)。在70℃下对混合物进行微波辐照1h。使反应混合物冷却至RT后,将其倒入饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物浓缩至干,并且通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1)纯化,得到为黄色固体的6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(120mg,38%)。MS(ESI):$C_8H_6ClN_3$的质量计算值为179.03。m/z实测值为179.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(s,1H),8.48(d,J=9.0Hz,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),2.93(s,3H)。

[1468] 中间体19:6-氯-4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[1469] 

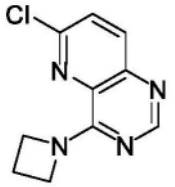
[1470] 将4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(300mg,1.50mmol)加入$NaHCO_3$(372mg,4.43mmol)和EtOH(20mL)的悬浮液中。在冷却至RT之前,在氮气气氛下将所得混合物加热至85℃,持续12h。将混合物浓缩至干并且在RT下搅拌添加H_2O(5mL)。2h后,通过过滤分离所得悬浮液并用水(1mL×3)洗涤滤饼,然后减压干燥,得到为白色固体的6-氯-4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(300mg,92%)。MS(ESI):$C_9H_8ClN_3O$的质量计算值为209.04。m/z实测值为210.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),8.39(d,J=8.8Hz,1H),8.03(d,J=8.8Hz,1H),4.64(q,J=7.0Hz,2H),1.47(t,J=7.0Hz,3H)。

[1471] 中间体20:6-氯-N,N-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1472] 

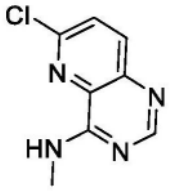
[1473] 在RT下向含有4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(300mg,1.50mmol)的20mL小瓶中装入DMF(8mL)和DIEA(0.52mL,3.02mmol)。2min内向所得溶液中滴加N,N-二甲胺的40%水溶液(0.19mL,1.5mmol)。45min后,浓缩所得混合物,并且残余物通过FCC(100%DCM增加至5%MeOH-DCM)纯化,得到为黄色固体的6-氯-N,N-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(145mg,46%)。MS(ESI):$C_9H_9ClN_4$的质量计算值为208.65;m/z实测值为209.05$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57(s,1H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),3.63(s,6H)。

[1474] 中间体21:4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[1475] 

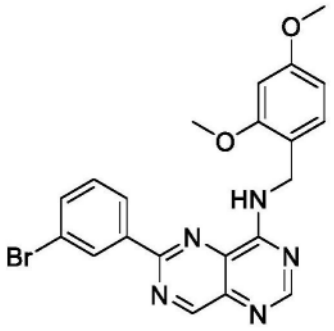
[1476] 向4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(250mg,1.25mmol)、DIPEA(0.87mL,5.00mmol)和DMF(2.5mL)的混合物中加入氮杂环丁烷(71.3mg,1.25mmol)。将所得混合物在RT下搅拌。1.5h后,过滤所得混合物并将滤饼减压干燥,得到为白色固体的4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶[3,2-d]嘧啶(200mg,73%)。MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_4$的质量计算值为220.05;m/z实测值为221.05$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),4.88(t,J=7.7Hz,2H),4.36(t,J=7.7Hz,2H),2.82-2.21(m,2H)。

[1477] 中间体22:6-氯-N-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1478] 

[1479] 向20mL圆底烧瓶中装入6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200mg,1.11mmol)和DMF(4mL),然后在0℃下分批添加NaH(36.0mg(60%纯度),0.90mmol)。在0℃下,向所得混合物中滴加碘甲烷(2.20g,16.0mmol)。将所得混合物搅拌5h,同时逐渐升温至RT,然后用HCl水溶液(1mL,1M)猝灭。所得溶液通过制备型HPLC(Xtimate C18×10μm,250mm×50mm,(洗脱液:18%至48%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%$NH_3\cdot H_2O$和10mM NH_4HCO_3)。检测,UVλ=220-254nM)直接纯化,得到为白色固体的6-氯-N-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100mg,47%)。MS(ESI):$C_8H_7ClN_4$的质量计算值为194.04;m/z实测值为195.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50-8.43(m,2H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),2.97(d,J=4.9Hz,3H)。

[1480] 中间体23:6-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

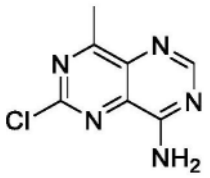
[1481] 

[1482] 步骤A:8-氯-2-(甲硫基)吡啶并[5,4-d]嘧啶。向含有6-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(3.80g,19.6mmol)和甲苯(100mL)的250mL圆底烧瓶中加入三氯氧磷(11.0mL,120mmol)。将所得混合物搅拌同时在115℃下加热15h,然后冷却至RT。将所得混合物缓慢倒入H_2O(100mL)中并用固体K_2CO_3将混合物的pH调节至pH=7-8。将所得混合物用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(35mL)、盐水(35mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩至干。将所得残余物用MTBE:乙酸乙酯(1:1,50mL)研磨并且通过过滤分离所得固体,得到为灰色固体的8-氯-2-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶(2.5g,60%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.14(s,1H),2.56(s,3H)。

[1483] 步骤B:N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。向250mL圆底烧瓶中装入8-氯-2-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶(3.1g,15mmol)、1-丁醇(150mL)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(2.7mg,16mmol)和DIPEA(7.3mL,44mmol)。将所得混合物搅拌,同时在120℃下加热2.5h,然后冷却至RT,浓缩至干,并用乙酸乙酯(250mL)稀释。将有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为棕色固体的N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(5.16g),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.75(t,J=8.0Hz,1H),8.47(s,1H),7.05(d,J=8.8Hz,1H),6.58(d,J=2.0Hz,1H),6.43(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.70-4.64(m,2H),3.84(s,3H),3.72(s,3H),2.68(s,3H)。

[1484] 步骤C:6-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。向100mL三颈圆底烧瓶中装入N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(500mg,1.46mmol)、(3-溴苯基)硼酸(585mg,2.91mmol)和1,4-二噁烷(10mL)。将所得混合物用氩气曝气5min,然后用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(53mg,0.07mmol)和2-羟基-3-甲基苯甲酸铜(I)(625mg,2.91mmol)处理。然后将混合物用氩气再曝气5min,然后加热至100℃持续3h。使所得混合物冷却至RT,通过硅藻土诸如Celite®过滤,并将垫用MeOH(30mL)洗涤。将所得滤液浓缩至干并通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1)纯化,得到为黄色固体的6-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(370mg,56%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}BrN_5O_2$的质量计算值为451.1,m/z实测值为451.9$[M+H]^+$。

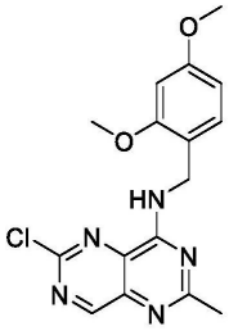
[1485] 中间体24:6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

[1486] 

[1487] 步骤A:5-氨基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈。向5-氨基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯(3.0g,17mmol)和CH_3CN(30mL)的溶液中加入氰化四丁基铵(5.0g,19mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(2.8g,25mmol)。将所得的混合物在50℃下搅拌16h,然后冷却至RT,将其倾注到水(30mL)中并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(石油醚/乙酸乙酯=1:0至1:1)纯化,得到为黄色固体的5-氨基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈(1.1g,38%)。MS(ESI):$C_6H_5ClN_4$的质量计算值为168.02;m/z实测值为168.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.58(br s,2H),2.51(s,3H)。

[1488] 步骤B:6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。向5-氨基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈(150mg,0.89mmol)、乙酸甲脒(185mg,1.78mmol)和1,4-二噁烷(3mL)的溶液中加入DIPEA(0.7mL,4mmol)。将所得混合物在110℃下搅拌16h,然后冷却至RT并浓缩至干。所得残余物通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1)纯化,得到为棕色固体的6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(106mg,61%)。MS(ESI):$C_7H_6ClN_5$的质量计算值为195.03,m/z实测值为196.1$[M+H]^+$。

[1489] 中间体25:6-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

[1490] 

[1491] 步骤A:6-氯-2-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。向250mL三颈圆底烧瓶中装入5-氨基-2-氯嘧啶-4-羧酸乙酯(2.0g,9.9mmol)和CH_3CN(70mL)。在RT将HCl气体(>1.3M)鼓泡通过所得混合物0.5h。将所得混合物在80℃下搅拌2h,然后冷却至RT。通过过滤分离所得固体,并用乙腈(20mL×2)洗涤滤饼,然后减压干燥,得到6-氯-2-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(2.0g)。MS(ESI):$C_7H_5ClN_4O$的质量计算值为196.02。m/z实测值为196.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),2.40(s,3H)。

[1492] 步骤B:6-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。向6-氯-2-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(500mg,2.54mmol)、DMF(18.0mg,0.25mmol)和DCM(5mL)的溶液中加入草酰氯(968mg,7.63mmol)。在RT下搅拌该混合物16h,然后浓缩至干。将所得残余物溶解于THF(5mL)、n-BuOH(1mL)、DIPEA(3.30g,26.0mmol)中,并且在RT下加入(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(425mg,2.54mmol)。16h后,将混合物倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化,得到为浅黄色固体的6-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(350mg,40%)。MS(ESI):$C_{16}H_{16}ClN_5O_2$的质量计算值为345.10。m/z实测值为346.1$[M+H]^+$。

[1493] 中间体26:6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1494] 

[1495] 步骤A:3-氨基-4-溴-6-氯吡啶甲酸甲酯。3-氨基-6-氯吡啶甲酸甲酯(1.59g,8.51mmol)的DMF(20mL)溶液用N-溴琥珀酰亚胺(1.62g,8.99mmol)处理,然后加热至80℃。1.5h后,加入额外的N-溴琥珀酰亚胺(0.19g,1.09mmol)并搅拌2h。然后将所得混合物浓缩至干。向残余物中加入乙酸乙酯(150mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(150mL)。分离有机层并用盐水(150mL×2)洗涤。将有机萃取物经无水($MgSO_4$)干燥,过滤并浓缩至干,得到3-氨基-4-溴-6-氯吡啶甲酸甲酯(2.2g,96%)。MS(ESI):$C_7H_6BrClN_2O_2$的质量计算值为263.9;m/z实测值为264.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.59(s,1H),6.40(br s,2H),3.98(s,3H)。

[1496] 步骤B:3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯。向圆底烧瓶中装入3-氨基-4-溴-6-氯吡啶甲酸甲酯(1.08g,4.08mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(与二氯甲烷的络合物)(0.34g,0.41mmol)。用隔膜密封容器,抽空,然后用氮气吹扫三次。向烧瓶中装入脱气的1,4-二噁烷(25mL),随后装入脱气的K_2CO_3(12mL,2M H_2O溶液)和三甲基环三硼氧烷(0.61mL,4.32mmol)。将所得混合物加热至80℃。1h后,使混合物冷却至RT,用乙酸乙酯(150mL)稀释并用盐水(150mL×2)洗涤。将有机萃取物经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯(422mg,52%)。MS(ESI):$C_8H_9ClN_2O_2$的质量计算值为200.0;m/z实测值为201.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.16(s,1H),5.91(br s,2H),3.96(s,3H),2.22(s,3H)。

[1497] 步骤C:3-氨基-4-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡啶甲酸甲酯。向烧瓶中装入3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶甲酸甲酯(0.41g,2.06mmol)、(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)硼酸(0.52g,2.67mmol)和氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.16g,0.20mmol)。用隔膜密封容器,抽空,然后用氮气吹扫三次。向烧瓶中装入脱气的1,4-二噁烷(10mL),然后装入脱气的K_2CO_3(5mL,2M H_2O溶液),然后加热至80℃。1h后,使混合物冷却至RT,用乙酸乙酯(150mL)稀释并用盐水(150mL×2)洗涤。将有机萃取物经无水($MgSO_4$)干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到3-氨基-4-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡啶甲酸甲酯(600mg,93%)。MS(ESI):$C_{17}H_{22}N_2O_2Si$的质量计算值为314.2;m/z实测值为315.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(s,1H),7.91-7.86(m,1H),7.60(s,1H),7.52-7.48(m,1H),7.42(t,J=7.5Hz,1H),5.88(s,2H),3.99(s,3H),2.30(s,3H),0.31(s,9H)。

[1498] 步骤D:3-氨基-6-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯。在0℃下向3-氨基-4-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡啶甲酸甲酯(0.5g,1.6mmol)的DCM(13mL)溶液中加入一氯化碘(8.0mL,1M DCM溶液)。将所得混合物升温至RT。2h后,浓缩混合物并通过FCC直接纯化,得到3-氨基-6-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯(135mg,23%)。MS(ESI):$C_{14}H_{13}IN_2O_2$的质量计算值为368.00;m/z实测值为369.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(s,1H),7.95-7.80(m,1H),7.66(d,J=7.3Hz,1H),7.56(s,1H),7.22-7.08(m,1H),5.93(br s,2H),4.00(s,3H),2.28(s,3H)。

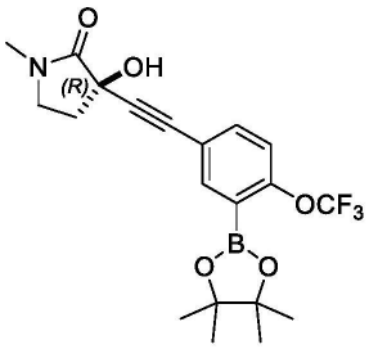
[1499] 步骤E:6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。用甲酰胺(4mL)处理

3-氨基-6-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯(0.14g,0.37mmol)在THF(2mL)中的混合物,接着在175℃下进行微波辐照30min,然后在200℃下再进行微波辐照30min。用H_2O(10mL)稀释所得混合物,通过过滤收集所得固体,并真空干燥,得到6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(75mg,56%)。MS(ESI):$C_{14}H_{10}IN_3O$的质量计算值为362.99;m/z实测值为364.0$[M+H]^+$。

[1500] 步骤F:4-氯-6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶。用DIPEA(0.15mL)处理6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(0.14g,0.39mmol)在三氯氧磷(3mL)中的悬浮液,然后在100℃下进行微波辐照30min。然后将所得混合物浓缩至干。将残余物溶于DCM(10mL)和DIPEA(0.5mL)中。将所得混合物浓缩干燥,用MeCN(15mL)研磨,并且通过过滤收集所得固体,得到氯-6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(126mg,83%)。MS(ESI):$C_{14}H_9ClIN_3$的质量计算值为380.95;m/z实测值为382.0$[M+H]^+$。

[1501] 步骤G:6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。将4-氯-6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.13g,0.33mmol)和NH_3(3mL,2MMeOH溶液)的溶液在100℃下进行微波辐照30min。将所得混合物浓缩至干并通过FCC纯化,得到6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(53mg,44%)。MS(ESI):$C_{14}H_9ClIN_3$的质量计算值为362.00;m/z实测值为363.0$[M+H]^+$。

[1502] 中间体27:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

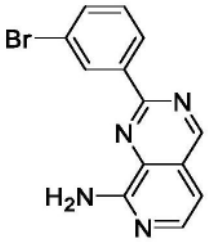
[1503] 

[1504] 步骤A:2-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。用N_2吹扫(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(29.5g,104mmol)和2,3-二甲基丁烷-2,3-二醇(12.4g,105mmol)在THF(260mL)中的混合物,然后在氮气和25℃下搅拌36h。将反应混合物浓缩至干,得到为白色固体的标题化合物2-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(38.0g,95.0%)。MS(ESI):$C_{13}H_{15}BBrF_3O_3$的质量计算值为366.02;m/z实测值为342.1$[M+H]^+$。

[1505] 步骤B:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。向1L圆底烧瓶中装入$Pd(PPh_3)_4$(7.9g,6.8mmol)、2-[5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(25g,68mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(14.2g,102.2mmol)、CuI(2.6g,14mmol)、四氟硼酸三正丁基磷(1.9g,6.8mmol)、哌啶(20mL,204mmol)和DMF(300mL)。将反应混合物用N_2脱气并在氮气和60℃搅拌16h。将反应混合物用水(1500mL)稀释并用EtOAc(2×200mL)和DCM(5×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤

并浓缩至干。粗残余物通过FCC(0-40％乙酸乙酯/石油醚),然后通过制备型HPLC(Welch Xtimate C18 10μm,250×50mm;流动相:[水(0.1％TFA)-ACN];B％:30％-66％,20min。检测,UVλ＝220-254nM)纯化,得到为棕色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-[2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基]乙炔基]吡咯烷-2-酮(4.3g,14％)。MS(ESI):$C_{20}H_{23}BF_3NO_5$的质量计算值为425.16;m/z实测值为426.0$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.80(d,J＝2.2Hz,1H),7.45(dd,J＝8.5,2.3Hz,1H),7.10(d,J＝7.8Hz,1H),3.47-3.36(m,1H),3.35-3.23(m,1H),2.89(s,3H),2.64-2.46(m,1H),2.37-2.20(m,1H),1.27(s,12H)。

[1506] 中间体28:2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1507] 

[1508] 步骤A:(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的2L的3颈圆底烧瓶装入2-氯吡啶-3-胺(60g,467mmol)的THF(700mL)溶液。这之后在-10℃下边搅拌边滴加双-(三甲基甲硅烷基)氨基钠(516mL,1027mmol,0.5M THF溶液)。在-10℃下搅拌该混合物30min。在-10℃下,向其中边搅拌边滴加Boc_2O(112g,516mmol)的THF(100mL)溶液。将所得溶液在-10℃下搅拌1h,随后用氯化氢溶液(500mL,2N)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×3)洗涤,然后将所得有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到为灰白色固体的N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(89g,83％)。

[1509] 步骤B:(2-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的3L的4颈圆底烧瓶中装入N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(105g,459mmol)的THF(1600mL)溶液和四甲基乙二胺(118g,1.01mol)。使所得溶液在搅拌下冷却至-78℃并滴加n-BuLi(405mL,2.5M)。使溶液升温至-40℃并搅拌1h。使所得溶液冷却至-78℃,滴加N,N-二甲基甲酰胺(84g,1.2mol)并搅拌1h。将所得溶液用饱和氯化铵溶液(500mL)分配并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到为浅黄色固体的N-(2-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(75g,64％)。

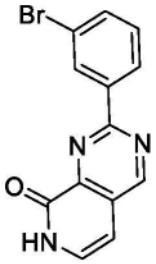
[1510] 步骤C:3-氨基-2-氯异烟醛。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的3L的4颈圆底烧瓶中装入N-(2-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(75g,292mmol)的DCM(1500mL)溶液。使所得溶液冷却至0℃并且边搅拌边滴加三氟乙酸(300mL)。将所得溶液升温至RT,搅拌12h,然后用饱和碳酸钠(800mL)溶液分配。将混合物用DCM(200mL×2)萃取,然后将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物悬浮于正己烷(200mL)中并搅拌20min。通过过滤收集所得固体,得到为黄色固体的3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛(30g,66％)。MS(ESI):$C_6H_5ClN_2O$的质量计算值为156.01;m/z实测值为157$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.99(s,1H),7.89(d,J＝4.8Hz,1H),7.38(d,J＝5.1HZ,1H),6.56(br s,2H)。

[1511] 步骤D:2-(3-溴苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持

的250mL的3颈圆底烧瓶中装入3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛(28g,179mmol)的水(56mL)溶液、(3-溴苯基)甲胺(83g,446mmol)、叔丁基过氧化氢(32g,359mmol)、吡啶(1.5g,19mmol)和I_2(4.6g,18mmol)。将所得溶液加热至90℃。12h后,使所得混合物冷却至RT并加入乙酸乙酯(500mL)。将所得混合物用盐水(100mL×3)洗涤,然后将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到为浅黄色固体的2-(3-溴苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(18g,31%)。

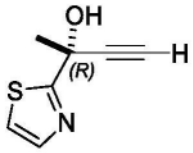
[1512] 步骤E:2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向250mL密封管中装入2-(3-溴苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(18g,56mmol)和NH_3的IPA溶液(180mL,2M)。将所得溶液加热至145℃。12h后,使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。将所得残余物用DCM(1000mL)稀释,用盐水(100mL×3)洗涤,然后将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将所得固体从乙酸乙酯中重结晶,并且通过过滤收集固体,得到为浅棕色固体的2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(10.1g,60%)。MS(ESI):$C_{13}H_9BrN_4$的质量计算值为300.0;m/z实测值为301.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),8.94(s,1H),8.69(d,J=8.1Hz,1H),8.35(brs,2H),7.95(d,J=6.1Hz,1H),7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.54(t,J=7.9Hz,1H),7.13(d,J=6.0Hz,1H)。

[1513] 中间体29:2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮。

[1514] 

[1515] 向烧瓶中装入2-(3-溴苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶[中间体28:步骤D,2.0g,6.2mmol]、氯化氢(10mL,6N)和THF(10mL)。将所得溶液在80℃下搅拌2h。使所得混合物冷却至RT,并用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至8。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取所得混合物,并且将合并的有机层浓缩至干,得到为浅黄色固体的2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(1.6g,85%)。MS(ESI):$C_{13}H_8BrN_3O$的质量计算值为301.0;m/z实测值为302.0$[M+H]^+$。

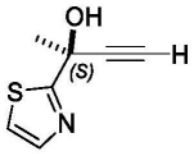
[1516] 中间体30:(R)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇。

[1517] 

[1518] 在氮气的惰性气氛下,向5L的4颈圆底烧瓶中装入乙炔基溴化镁(1889mL,0.5M THF溶液)的溶液。在RT下,向此溶液中边搅拌边滴加1-(1,3-噻唑-2-基)乙-1-酮(60g,472mmol)。2h后,将所得溶液用饱和氯化铵水溶液(900mL)和水(600mL)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(600mL×3)萃取,然后将合并的有机层用盐水(600mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。(R)和(S)对映体的粗残余物(65g,90%)通过手性制备型SFC(CHIRALPAK IG 4.6×50mm,3um;流动相,CO_2(80%)、MeOH(0.1%DEA);检测器,λ=254nm)进一步纯化,得到为黄色固体的(R)-2-(1,3-噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(21g,32%,>97%

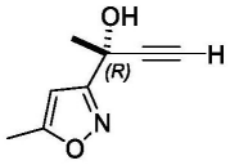
ee)和为黄色固体的(S)-2-(1,3-噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(中间体31,21g,32%)。(R)-2-(1,3-噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇的数据:MS(ESI):C_7H_7NOS的质量计算值为153.0;m/z实测值为153.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.78(d,J=3.3Hz,1H),7.36(d,J=3.3Hz,1H),3.66(s,1H),2.72(s,1H),1.98(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=-34.6.5(c=0.54,MeOH)。

[1519] 中间体31:(S)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇。

[1520] 

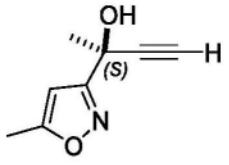
[1521] 在中间体30中所述的手性分离提供了为黄色固体的(S)-2-(1,3-噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(21g,32%,>97%ee)。MS(ESI):C_7H_7NOS的质量计算值为153.0;m/z实测值为153.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.78(d,J=3.3Hz,1H),7.36(d,J=3.3Hz,1H),3.66(s,1H),2.72(s,1H),1.98(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=+35.3(c=0.51,MeOH)。

[1522] 中间体32:(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[1523] 

[1524] 向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L圆底烧瓶中放入乙炔基溴化镁(480mL,0.5M THF溶液)。使容器冷却至0℃并且边搅拌边滴加1-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)乙-1-酮(20g,160mmol)的THF(200mL)溶液。使所得溶液升温并在25℃下搅拌2h。使所得溶液冷却至0℃并加入饱和氯化铵水溶液(300mL),随后加入水(200mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(200mL×2)萃取,并将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(梯度0:1至1:10,乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到为黄色油状物的外消旋2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(19.7g,82%)。从18g所得物质,通过制备型手性SFC(Phenomenex Lux 5u纤维素-4,5×25cm,5μm;流动相,CO_2(70%),IPA:HEX=1:1(30%);检测,λ=220nm)进一步纯化,得到为黄色固体的(R)-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(5.1g,28%,>97%ee)和为黄色固体的(S)-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(中间体33,5.1g,28%,>97%ee)。(R)-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇的数据:MS(ESI):$C_8H_9NO_2$的质量计算值为151.1;m/z实测值为152.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.36(s,1H),6.25(d,J=0.6Hz,1H),3.51(s,1H),2.38(s,3H),1.67(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=-11.3(c=0.51,MeOH)。

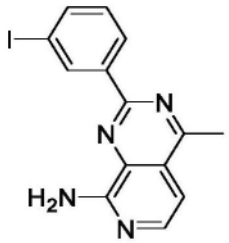
[1525] 中间体33:(S)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[1526] 

[1527] 在中间体32中所述的手性分离提供了为黄色固体的(S)-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(5.1g,28%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_9NO_2$的质量计算值为151.1;m/z实测值为152.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.36(s,1H),6.25(d,J=0.6Hz,1H),3.51(s,

1H),2.38(s,3H),1.67(s,3H)。$[\alpha]^{20}_{D}$=+8.27(c=0.54,MeOH)。

[1528] 中间体34:2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1529] 

[1530] 步骤A:(2-氯-4-(1-羟乙基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的4颈圆底烧瓶中放入N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,87mmol)的THF(200mL)溶液、TMEDA(22g,191mmol)。使所得溶液冷却至-78℃,随后滴加n-BuLi(76.8mL,192mmol)。使所得溶液升温至-30℃并搅拌30min,冷却至-78℃,然后加入乙醛的THF溶液(43.6mL,5M)。将所得溶液在-78℃下搅拌30min。使所得溶液升温至0℃,然后加入饱和氯化铵水溶液(300mL)。将所得溶液用乙酸乙酯(500mL×2)萃取,将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过FCC(1:3,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为白色固体的N-[2-氯-4-(1-羟乙基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(21g,88%)。

[1531] 步骤B:(4-乙酰基-2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中加入N-[2-氯-4-(1-羟乙基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(21g,77mmol)、DMSO(210mL)和2-碘苯甲酸(43.2g,154mmol)。将所得溶液在RT下搅拌3h,然后用水(500mL)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。这得到为黄色固体的N-(4-乙酰基-2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(18g,86%),其直接用于下一步骤。

[1532] 步骤C:1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)乙-1-酮。在RT下,向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中加入N-(4-乙酰基-2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(18g,66mmol)在DCM(180mL)和三氟乙酸(90mL)中的溶液。12h后,将所得混合物浓缩至干,并且用饱和碳酸氢钠水溶液将残余物的pH调节至7。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。这得到为黄色固体的1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)乙-1-酮(8.5g,75%),其直接用于下一步骤。

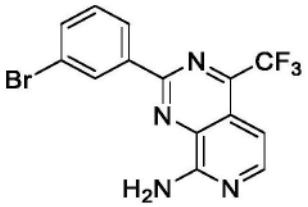
[1533] 步骤D:N-(4-乙酰基-2-氯吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的250mL的3颈圆底烧瓶中加入1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)乙-1-酮(6g,35mmol)的1,4-二噁烷(240mL)溶液、3-碘苯甲酰氯(19g,70mmol)和DIEA(9.1g,70mmol)。将所得溶液在110℃下加热。12h后,使所得溶液冷却并加入水(300mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(300mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的N-(4-乙酰基-2-氯吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺(9.3g,66%)。

[1534] 步骤E:8-氯-2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶。向40mL的3颈圆底烧瓶中放入N-(4-乙酰基-2-氯吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺(1.9g,4.7mmol)和NH_3的IPA溶液(25mL,2M)。将所得溶液在90℃下加热。2h后,使所得混合物冷却,过滤,并且将收集的固体用IPA(50mL)洗涤,得到为黄色固体的8-氯-2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶(6.2g,

70%)。

[1535] 步骤F:2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向300mL压力罐反应器中放入8-氯-2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶(6.2g,16mmol)、NH_3的IPA溶液(120mL,2M)和冷凝氨(60mL)。将所得溶液在高压釜中在145℃下搅拌。12h后,使容器冷却至RT,并且通过过滤收集固体。将所得固体用MeOH(100mL)洗涤并干燥,得到为红色固体的2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(3.7g,63%)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}IN_4$的质量计算值为362.0;m/z实测值为363.0$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.70(d,J=8.1Hz,1H),7.99(d,J=5.7Hz,1H),7.90(d,J=7.8Hz,1H),7.44(s,2H),7.35(t,J=7.8Hz,1H),7.07(d,J=5.7Hz,1H),2.87(s,3H)。

[1536] 中间体35:2-(3-溴苯基)-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1537] 

[1538] 步骤A:(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的2L的3颈圆底烧瓶中放入2-氯吡啶-3-胺(50g,389mmol)的THF(500mL)溶液。使所得溶液冷却-10℃,随后加入双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(430mL,856mmol),保持30min。此后,滴加$(Boc)_2O$(94g,429mmol)的THF(200mL)溶液,并且将所得溶液在-10℃下搅拌。2h后,用氯化氢(2N)将所得溶液的pH调节至7并用乙酸乙酯(1000mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(1000mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为白色固体的N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(70g,79%)。

[1539] 步骤B:N-[2-氯-4-(2,2,2-三氟-1,1-二羟乙基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中放入N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,87mmol)、TMEDA(22g,192mmol)和THF(200mL)。这之后在-78℃下,边搅拌边滴加n-BuLi(76.8mL,1.5M)。将混合物在-78℃下搅拌30min,然后在-40℃下搅拌30min。在-78℃下向所得混合物中边搅拌边滴加2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(34g,218mmol)。将所得混合物在-40℃下搅拌30min,然后用饱和氯化铵水溶液(100mL)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为白色固体的N-[2-氯-4-(2,2,2-三氟-1,1-二羟乙基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(26g,87%)。

[1540] 步骤C:1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙烷-1,1-二醇作为三氟乙酸盐。在RT下向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中加入N-[2-氯-4-(2,2,2-三氟-1,1-二羟乙基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(26g,76mmol)、三氟乙酸(130mL)和DCM(260mL)。4h后,将所得混合物浓缩至干,得到为黄色固体的1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙烷-1,1-二醇、三氟乙酸盐(28g,粗品)。

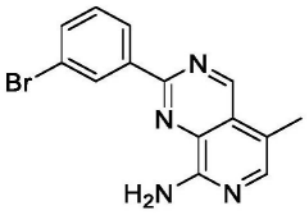
[1541] 步骤D:2-(3-溴苯基)-8-氯-4-(三氟甲基)-1H,2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。向500mL压力罐反应器中放入1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)-2,2,2-三氟乙烷-1,1-二醇作为三氟乙酸盐(10g,28mmol)、3-溴苯甲醛(38g,206mmol)、30%氨水(12g)和ACN(200mL)。将所得溶液

在52℃下搅拌16h,随后将温度升至90℃,再保持16h。将所得混合物浓缩至干并通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的2-(3-溴苯基)-8-氯-4-(三氟甲基)-1H,2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(13g,粗品)。

[1542] 步骤E:2-(3-溴苯基)-8-氯-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的250mL的3颈圆底烧瓶中放入2-(3-溴苯基)-8-氯-4-(三氟甲基)-1H,2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(12g,31mmol)、CH_3CN(120mL)和2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(6.96g)。在25℃下搅拌所得溶液2h。使用饱和碳酸氢钠水溶液将该溶液的pH调节至8。用DCM(100mL×3)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的2-(3-溴苯基)-8-氯-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(5.5g,46%)。

[1543] 步骤F:2-(3-溴苯基)-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向250mL压力罐反应器中放入2-(3-溴苯基)-8-氯-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(4.5g,12mmol)和NH_3的IPA溶液(90mL,2M)。在145℃下搅拌所得溶液16h。冷却反应混合物,通过过滤收集固体。向固体中加入MeOH(30mL)并将混合物搅拌1h。通过过滤收集固体,得到为黄色固体的2-(3-溴苯基)-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(3.9g,91%)。MS(ESI):$C_{14}H_8BrF_3N_4$的质量计算值为367.9;m/z实测值为369.0$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.92(s,1H),8.66(d,J=8.1Hz,1H),8.12(d,J=6.0Hz,1H),7.91(br s,2H),7.79(d,J=7.2Hz,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.00-6.97(m,1H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6,ppm):δ-65.26.

[1544] 中间体36:2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1545] 

[1546] 步骤A:N-(2-氯-5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中放入2-氯-5-甲基吡啶-3-胺(19g,133mmol)的THF(190mL)溶液。使所得溶液冷却-10℃,随后加入双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(147mL,2M),保持30min。此后,滴加$(Boc)_20$(32g,147mmol)的THF(320mL)溶液,并且将所得溶液在-10℃搅拌。2h后,用氯化氢(2N)将所得溶液的pH调节至7并用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:11,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为浅黄色固体的N-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(32g,99%)。

[1547] 步骤B:N-(2-氯-4-甲酰基-5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中放入N-(2-氯-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,82mmol)的THF(200mL)溶液和TMEDA(21g,181mmol)。使容器冷却至-78℃并且滴加n-BuLi(72mL,2.5M)。将所得溶液在-35℃下搅拌30min。使所得溶液冷却至-78℃并且边搅拌边滴加N,N-二甲基甲酰胺(15g,205mmol)。30min后,加入饱和氯化铵水溶液(200mL),并将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固

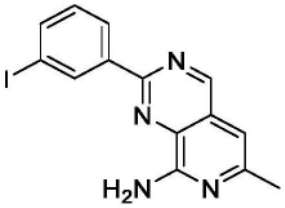
体的N-(2-氯-4-甲酰基-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(11.9g,53%)。

[1548] 步骤C:3-氨基-2-氯-5-甲基吡啶-4-甲醛。在RT下,向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中加入N-(2-氯-4-甲酰基-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(12g,44mmol)在DCM(120mL)和三氟乙酸(60mL)中的溶液。12h后,将所得混合物浓缩至干,并且用饱和碳酸氢钠水溶液稀释残余物直到pH=7。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干,得到为黄色固体的3-氨基-2-氯-5-甲基吡啶-4-甲醛(7g,93%)。

[1549] 步骤D:2-(3-溴苯基)-8-氯-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶。向50mL密封管中放入3-氨基-2-氯-5-甲基吡啶-4-甲醛(1.0g,5.8mmol)、3-溴苯-1-甲脒盐酸盐(1.7g,7.1mmol)、叔丁醇(20mL)、TEA(0.6g)和吡啶(1.2g)。在90℃下搅拌所得溶液14h。该过程重复5次,并且将合并的反应混合物冷却至室温并用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机层用氯化氢(500mL,1N)和盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(3:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的2-(3-溴苯基)-8-氯-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶(4.2g,35%)。

[1550] 步骤E:2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向250mL压力罐反应器中放入2-(3-溴苯基)-8-氯-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶(4.2g,13mmol)和NH_3的IPA溶液(84mL,2M)。将所得溶液在145℃下在油浴中搅拌16h。使反应混合物冷却,浓缩至干,并通过过滤收集固体。向250mL压力罐反应器和NH_3的MeOH溶液(84mL,7N)中加入固体,并将所得混合物在145℃下在油浴中搅拌16h。冷却反应混合物,通过过滤收集固体。向Et_2O(30mL)中加入固体,将混合物搅拌1h,并且通过过滤收集固体,得到为黄色固体的2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(2.5g,63%)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}BrN_4$的质量计算值为314.0;m/z实测值为315.0$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.90(s,1H),8.68(d,J=7.8Hz,1H),7.83(s,1H),7.75(d,J=8.7Hz,1H),7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.29(s,2H),2.46(s,3H)。

[1551] 中间体37:2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1552] 

[1553] 步骤A:N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的2L的3颈圆底烧瓶中放入2-氯吡啶-3-胺(50g,389mmol)的THF(500mL)溶液。使所得溶液冷却-10℃,随后加入双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(430mL,2M),保持30min。此后,滴加$(Boc)_2O$(94g,428mmol)的THF(200mL)溶液,并且将所得溶液在-10℃搅拌。2h后,用氯化氢(2N)将所得溶液的pH调节至7并用乙酸乙酯(1000mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(1000mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:11,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为白色固体的N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(80g,90%)。

[1554] 步骤B:N-(2-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中放入N-(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,87mmol)的

THF(200mL)溶液和TMEDA(22.3g,191mmol)。使容器冷却至-78℃并且滴加n-BuLi(78mL,2.5M)。将所得溶液在-35℃下搅拌30min。使所得溶液冷却至-78℃并且边搅拌边滴加N,N-二甲基甲酰胺(16g,218mmol)。30min后,加入饱和氯化铵水溶液(500mL),并将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为白色固体的N-(2-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(28g,82%)。

[1555] 步骤C:3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛。向1000mL的3颈圆底烧瓶中放入N-(2-氯-4-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(55g,214mmol)在DCM(550mL)和三氟乙酸(270mL)中的溶液。12h后,将所得混合物浓缩至干,并且用饱和碳酸氢钠水溶液稀释残余物直到pH=7。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:3,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛(19g,57%)。

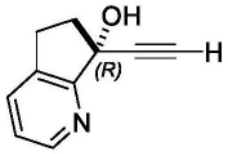
[1556] 步骤D:3-氨基-6-溴-2-氯吡啶-4-甲醛。在RT下向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中放入3-氨基-2-氯吡啶-4-甲醛(19g,121mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(190mL)溶液和亚硼烷基(磺酰基)胺(24g,404mmol)。1h后,将所得混合物用冰水(1000mL)分配,并且通过过滤收集固体,得到为黄色固体的3-氨基-6-溴-2-氯吡啶-4-甲醛(25g,87%)。

[1557] 步骤E:3-氨基-2-氯-6-甲基吡啶-4-甲醛。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的500mL的3颈圆底烧瓶中放入3-氨基-6-溴-2-氯吡啶-4-甲醛(25g,106mmol)的1,4-二噁烷(250mL)溶液、水(50mL)、甲基硼酸(19g,319mmol)、碳酸钾(71g,509mmol)和Pd(dppf)Cl_2(3.9g,5.3mmol)。将所得溶液在90℃下搅拌。12h后,使反应混合物冷却至RT,并且加入水(300mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(300mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的2-氯-6-甲基吡啶-4-甲醛(6.6g,36%)。

[1558] 步骤F:8-氯-2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶。向40mL密封管中装入3-氨基-2-氯-6-甲基吡啶-4-甲醛(1.3g,7.6mmol)的叔丁醇(26mL)溶液、3-碘苯-1-甲脒(2.3g,9.2mmol)、TEA(0.8g,7.6mmol)和吡啶(1.5g,19mmol)。将所得溶液在90℃下搅拌。12h后,使所得混合物冷却至RT,并且加入水(40mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机层用氯化氢(50mL,2N)和盐水(50mL)洗涤。将所得有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的8-氯-2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.2g,33%)。

[1559] 步骤G:2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的300mL小瓶中放入8-氯-2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶(4.8g,13mmol)、NH_3的IPA溶液(90mL,2M)和NH_4OH(45mL,28%NH_3水溶液)。将所得溶液在145℃下搅拌。12h后,冷却混合物,通过过滤收集固体,并且通过制备型HPLC进一步纯化固体(3.5g),得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(2g,45%)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}IN_4$的质量计算值为362.2;m/z实测值为363.0$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.03(s,1H),8.67(d,J=8.1Hz,1H),7.89(d,J=7.8Hz,1H),7.55(br s,2H),7.35(t,J=5.7Hz,1H),6.86(s,1H),2.42(s,3H)。

[1560] 中间体38:(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。

[1561] 

[1562] 步骤A:6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-1-氧化物。在0℃和氮气气氛下向(1Z)-N-(环戊-1-烯-1-基)乙-1-亚胺(250g,2.29mol)的DCM(5000mL)搅拌溶液中分批加入间氯过氧苯甲酸(454g,2.10mol,80%纯度)。将所得混合物在RT和氮气气氛下搅拌2h。将所得混合物浓缩至干,并且所得残余物通过FCC(20:1,CH_2Cl_2/MeOH)纯化,得到为白色固体的6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶1-氧化物(220g,71.08%)。MS(ESI):C8H9NO的质量计算值为135.0;m/z实测值为136.2$[M+H]^+$。

[1563] 步骤B:6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基乙酸酯。将6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶1-氧化物(220g,1.63mol)的Ac_2O(2L)溶液在100℃和氮气气氛下搅拌2h。将所得混合物浓缩至干,并且通过FCC(3:1,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为橙色油状物的6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基乙酸酯(215g,74.5%)。

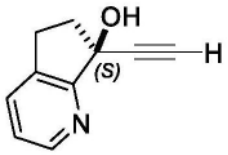
[1564] 步骤C:6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。在0℃和氮气气氛下向6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基乙酸酯(215g,1.21mol)的EtOH(500mL)搅拌溶液中滴加KOH(68.1g,1.21mol)的EtOH(1.2L)溶液。将所得混合物在RT和氮气气氛下搅拌1h。将所得混合物浓缩至三分之一体积并用DCM(1L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(20:1,CH_2Cl_2/MeOH)纯化,得到为浅棕色固体的5H,6H,7H-环戊并[b]吡啶-7-醇(140g,85.3%)。

[1565] 步骤D:5,6-二氢-7H-环戊并[b]吡啶-7-酮。在0℃和氮气气氛下向6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(140g,1.04mol)的DCM(1.5L)搅拌溶液中分批加入二噁英锰(632g,7.27mol)。将所得混合物在RT和氮气气氛下搅拌。12h后,通过过滤收集固体并用DCM(500mL×3)洗涤。将滤液浓缩至干,并且所得残余物通过FCC(5:1,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为深绿色固体的5,6-二氢-7H-环戊并[b]吡啶-7-酮(80g,58%)。MS(ESI):C_8H_7NO的质量计算值为133.0;m/z实测值为134.2$[M+H]^+$。

[1566] 步骤E:(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。在0℃和氮气气氛下向溴(乙炔基)镁(1.4L,0.7mol)的搅拌溶液中滴加5,6-二氢-7H-环戊并[b]吡啶-7-酮(80g,0.7mol)的THF(800mL)溶液。将所得混合物在RT和氮气气氛下搅拌2h。此后,使所得混合物冷却至0℃并加入饱和氯化铵水溶液(1L)。将所得混合物用乙酸乙酯(1L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(20:1,CH_2Cl_2/MeOH)纯化,得到为灰白色固体的外消旋7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(56g,62%)。外消旋7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(28g)的(R)和(S)对映体通过手性制备型SFC(Chiral-IC 4.6×100mm,5μm;共溶剂:MeOH(0.1%DEA);梯度(B%):10%至50%,4.0min内,在50%下保持2.0min;流速:4ml/min)纯化;温度:35℃;检测器,UV 220nm)分离,得到为灰白色固体的(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(13.1g,47%,97%ee)和为灰白色固体的(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(中间体39,13.1g,47%,97%ee)。(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇的

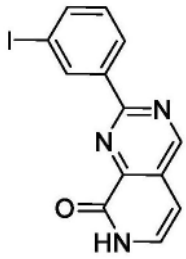
数据:MS(ESI):$C_{10}H_9NO$的质量计算值为159.0;m/z实测值为160.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.61-8.41(m,1H),7.68-7.52(m,1H),7.24-7.15(m,1H),4.36(s,1H),3.14-2.91(m,2H),2.78-2.68(m,1H),2.66(s,1H),2.58-2.36(m,1H)。[α]$^{20}_D$=-81.9(c=0.34,MeOH)。

[1567] 中间体39:(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。

[1568] 

[1569] 在中间体38中所述的手性分离提供了为灰白色固体的(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(13.1g,47%,97%ee)。MS(ESI):$C_{10}H_9NO$的质量计算值为159.0;m/z实测值为160.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.61-8.41(m,1H),7.68-7.52(m,1H),7.24-7.15(m,1H),4.36(s,1H),3.14-2.91(m,2H),2.78-2.68(m,1H),2.66(s,1H),2.58-2.36(m,1H)。[α]$^{20}_D$=+81.1(c=0.33,MeOH)。

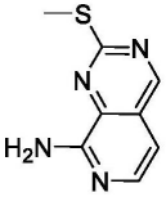
[1570] 中间体40:2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮。

[1571] 

[1572] 步骤A:2-(3-碘苯基)-8-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶。在RT下,向(3-碘苯基)甲胺(7.7g,33mmol)、4-羟基-TEMPO(450mg,2.61mmol)和邻二甲苯(30mL)的溶液中加入3-氨基-2-甲氧基异烟醛(2.0g,13mmol)。在O_2(15psi)下,将所得混合物在120℃下搅拌16h,然后冷却至RT。过滤悬浮液,并将滤饼用乙酸乙酯(20mL×3)洗涤,然后减压干燥,得到标题化合物(1g,22%)。将所得标题化合物从乙酸乙酯(5mL)中重结晶,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)-8-甲氧基吡啶[3,4-d]嘧啶(770mg,17%)。MS(ESI):$C_{14}H_{10}IN_3O$的质量计算值为363.0;m/z实测值为363.9[M+H]$^+$。

[1573] 步骤B:2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮。向100mL圆底烧瓶中放入吡啶盐酸盐(13.0g,112mmol)和2-(3-碘苯基)-8-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.77g,4.87mmol)。将所得混合物在N_2和170℃下搅拌3h,然后冷却至RT。混合物通过FCC(20:1至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(1.2g,70%)。MS(ESI):$C_{13}H_8IN_3O$的质量计算值为349.0;m/z实测值为349.9[M+H]$^+$。

[1574] 中间体41:2-甲基磺酰基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1575] 

[1576] 步骤A:5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-羧酸甲酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的3L的4颈圆底烧瓶中放入5-溴-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-羧酸甲酯

(130g,494mmol)、1,4-二噁烷(1.5L)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(198g,999mmol)、Pd(dppf)Cl_2(10.9g,14.9mmol)、水(300mL)和K_3PO_4(233g,1.10mol)。将所得溶液在80℃下搅拌。16h后,将所得混合物倒入水(1.7L)中并用乙酸乙酯(2L×3)萃取。浓缩合并的有机层,并且残余物通过FCC(5:95,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-羧酸甲酯(87,69%)。MS(ESI):$C_{11}H_{14}N_2O_3S$的质量计算值为254.3;m/z实测值为255.0$[M+H]^+$。

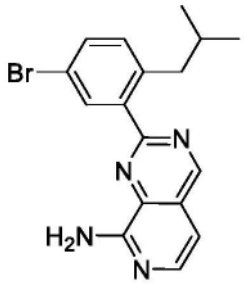
[1577] 步骤B:5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-甲酰胺。向1L密封管中放入5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-羧酸甲酯(50g,197mmol)和NH_3的MeOH溶液(500mL,7N)。将所得溶液在55℃下搅拌。2h后,将所得混合物浓缩至干,得到5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-甲酰胺(47g,固体),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_{10}H_{13}N_3O_2S$的质量计算值为239.3;m/z实测值为240.0$[M+H]^+$。

[1578] 步骤C:2-(甲基磺酰基)-7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮。向2L圆底烧瓶中放入5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-甲酰胺(46g,192)、甲苯(920mL)和对甲苯磺酸一水合物(3.3g,19mmol)。将所得溶液在90℃下搅拌。2h后,用冰/盐浴使所得混合物冷却至0℃。用2L石油醚稀释所得溶液,通过过滤收集所得固体,并用石油醚(100mL×3)洗涤。将所得有机滤液浓缩至干,得到为黄色固体的2-(甲基磺酰基)-7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮(31.4,85%)。MS(ESI):$C_8H_7N_3OS$的质量计算值为193.2;m/z实测值为194.0$[M+H]^+$。

[1579] 步骤D:8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。向1L圆底烧瓶中放入2-(甲基磺酰基)-7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮(31.4g,163mmol)、ACN(500mL)和$POCl_3$(73.7g,481mmol)。将所得溶液在70℃下加热。2h后,将所得混合物浓缩至干。向所得残余物中分批加入水(1L)。使用饱和碳酸钠水溶液将该溶液的pH调节至8。通过过滤收集固体,将滤液浓缩至干,得到为棕色固体的8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(32.1g,93%)。MS(ESI):$C_8H_6ClN_3S$的质量计算值为211.0;m/z实测值为212.0$[M+H]^+$。

[1580] 步骤E:2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向1L密封管中放入8-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(32.1g,152mmol)和NH_3的IPA溶液(320mL,2M)。将所得溶液在145℃下加热。16h后,将所得混合物浓缩至干并且通过FCC(3:1,DCM/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(11.3g,39%)。MS(ESI):$C_8H_8N_4S$的质量计算值为192.1;m/z实测值为193.0$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.3-9.2(m,1H),7.97-7.87(m,1H),7.06(s,2H),7.0-6.9(m,1H),2.7-2.6(m,3H)。

[1581] 中间体42:2-(5-溴-2-异丁基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1582] 

[1583] 步骤A:5-溴-2-异丁基苯甲腈。在圆底烧瓶中加入5-溴-2-碘苯甲腈(1.9g,6.2mmol)、三(呋喃-2-基)磷烷(0.14g,0.61mmol)和双(二亚苄基丙酮)钯(0)。用隔膜密封

容器,并且将大气抽空,然后用N_2(3×)吹扫。向容器中装入无水THF(20mL)并使其在RT下搅拌直至初始均匀红色溶液变为均匀黄色(约15分钟)。然后将所得混合物用异丁基溴化锌(13mL,6.5mmol,0.5M THF溶液)处理并在RT下搅拌30min。将混合物用CH_2Cl_2(20mL)稀释,通过硅藻土垫过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到2-(5-溴-2-异丁基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(1.2g,79%)。MS(ESI):$C_{11}H_{12}BrN$的质量计算值为237.02;m/z实测值为238.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74-7.72(m,1H),7.64-7.60(m,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),2.67(d,J=7.3Hz,2H),2.03-1.89(m,1H),0.95(d,J=6.6Hz,6H)。

[1584] 步骤B:(5-溴-2-异丁基苯基)甲胺。在100mL圆底烧瓶中,使5-溴-2-异丁基苯甲腈(1.4g,5.9mmol)在无水THF(20mL)中的均质溶液在N_2气氛下冷却至0℃,然后用BH_3-THF络合物(13mL,13mmol,1M THF溶液)缓慢处理。完全加入BH_3-THF后,将所得溶液升温至RT。连接水冷回流冷凝器,并将溶液在75℃下加热90min。然后使所得混合物冷却至RT,并用HCl(约3mL,1M)酸化至约pH 2。10分钟后,用1M NaOH将混合物的pH调节至>pH 10。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用盐水(100mL×2)洗涤。将合并的有机层干燥(MgSO4),过滤并浓缩至接近干燥。残余物通过FCC纯化,得到用约12%n-BuOH(w/w)污染的(5-溴-2-异丁基苯基)甲胺(1.2g,73%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{11}H_{16}BrN$的质量计算值为241.05;m/z实测值为242.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.52-7.49(m,1H),7.31-7.27(m,1H),6.99(d,J=8.1Hz,1H),3.85(s,2H),2.46(d,J=7.3Hz,2H),1.86-1.74(m,1H),0.91(d,J=6.6Hz,6H)。

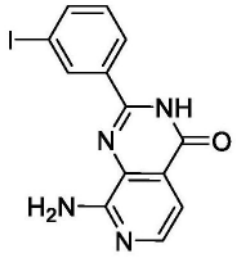
[1585] 步骤C:2-(5-溴-2-异丁基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶。2-(5-溴-2-异丁基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶使用类似于实施例53的步骤A中所述的条件并利用3-氨基-2-氯异烟醛和(5-溴-2-异丁基苯基)甲胺(462mg,29%)来制备。MS(ESI):$C_{17}H_{15}BrClN_3$的质量计算值为375.01;m/z实测值为376.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.61(s,1H),8.56(d,J=5.4Hz,1H),8.27(d,J=2.2Hz,1H),7.75(d,J=5.4Hz,1H),7.57-7.51(m,1H),7.21(d,J=8.2Hz,1H),3.13(d,J=7.2Hz,2H),1.79-1.67(m,1H),0.82(d,J=6.6Hz,6H)。

[1586] 步骤D:2-(5-溴-2-异丁基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶[3,4-d]嘧啶-8-胺。向微波小瓶中加入2-(5-溴-2-异丁基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.45g,1.20mmol)的无水THF(3mL)溶液、DIPEA(0.6mL,3.4mmol)和(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.5mL,3.3mmol)。然后将小瓶压接密封并在微波反应器中在150℃下加热1h。然后用ACN(10mL)稀释所得异质混合物,短暂超声处理,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到2-(5-溴-2-异丁基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(0.6g,90%)。MS(ESI):$C_{26}H_{27}BrN_4O_2$的质量计算值为506.13;m/z实测值为507.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.29(s,1H),8.16(d,J=5.8Hz,1H),8.02(d,J=2.2Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.31(d,J=8.2Hz,1H),7.24(t,J=5.9Hz,1H),7.15(d,J=8.2Hz,1H),6.86(d,J=5.8Hz,1H),6.50(d,J=2.3Hz,1H),6.46-6.41(m1H),4.77(d,J=5.9Hz,2H),3.88(s,3H),3.80(s,3H),2.90(d,J=7.1Hz,2H),1.66-1.54(m,1H),0.73(d,J=6.6Hz,6H)。

[1587] 步骤E:2-(5-溴-2-异丁基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。在室温下用TFA(7mL)处理2-(5-溴-2-异丁基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(0.57g,1.09mmol)在THF(5mL)中的均质溶液,然后在80℃下加热15min。然后使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。将残余物溶于CH_2Cl_2(10mL)中,然后加入DIPEA(1mL)。然后将混合物浓缩至

干并通过FCC纯化,得到2-(5-溴-2-异丁基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(0.14g,37%)。MS(ESI):$C_{17}H_{17}BrN_4$的质量计算值为356.06;m/z实测值为357.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.37(s,1H),8.12(d,J=5.7Hz,1H),8.04(d,J=2.2Hz,1H),7.54-7.49(m,1H),7.18(d,J=8.2Hz,1H),7.03(d,J=5.7Hz,1H),6.02(s,2H),2.92(d,J=7.1Hz,2H),1.70-1.59(m,1H),0.78(d,J=6.6Hz,6H)。

[1588] 中间体43:8-氨基-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。

[1589] 

[1590] 步骤A:3-氨基-2-氯异烟酸。向500mL圆底烧瓶中装入3-氨基异烟酸(5.0g,36mmol)和浓HCl(110mL,37%)。使混合物冷却至0℃并且用50%H_2O_2(2.2mL,38mmol)逐滴处理。将所得混合物在0℃下搅拌1h,然后在RT下搅拌1h。通过过滤分离所得固体,用冷ACN(25mL)冲洗并在高真空下干燥,得到3-氨基-2-氯异烟酸(2.8g,45%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_6H_5ClN_2O_2$的质量计算值为172.0;m/z实测值为173.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.69(br s,1H),7.68-7.56(m,2H),6.85(br s,2H)。

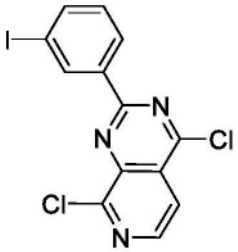
[1591] 步骤B:8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。向可密封的100mL圆底烧瓶中装入3-氨基-2-氯异烟酸(2.8g,16mmol)和DIPEA(8.5mL,18mmol)的DMF(40mL)溶液。使混合物冷却至0℃并用3-碘苯甲酰氯(4.8g,18mmol)的THF(2mL)溶液处理。然后将所得混合物升温至RT并用另外的3-碘苯甲酰氯(0.47g)处理。30min后,一次性加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化六氟磷酸盐(6.1g,16mmol),随后在60℃下加热。1h后,然后使所得混合物冷却至RT并且用NH_4OH(6mL,43mmol,28%)处理。接着将容器密封并在100℃下加热3h。然后使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。残余物用HCl(100mL,1M)研磨,通过过滤分离,并在高真空下干燥,得到8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(3.5g,56%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{13}H_7ClIN_3O$的质量计算值为382.93;m/z实测值为384.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.12(s,1H),8.56(s,1H),8.43(d,J=5.1Hz,1H),8.23(d,J=7.9Hz,1H),8.03-7.97(m,2H),7.40(t,J=7.9Hz,1H)。

[1592] 步骤C:8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮使用类似于中间体42的步骤D中所述的条件并利用8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮来制备。MS(ESI):$C_{22}H_{19}IN_4O_3$的质量计算值为514.05;m/z实测值为515.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.79(s,1H),8.69(s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),7.95(d,J=5.5Hz,2H),7.73(t,J=6.2Hz,1H),7.35(t,J=7.9Hz,1H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.98(d,J=5.4Hz,1H),6.58(d,J=2.3Hz,1H),6.46-6.39(m,1H),4.62(d,J=6.2Hz,2H),3.87(s,3H),3.72(s,3H)。

[1593] 步骤D:8-氨基-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。8-氨基-2-(3-碘苯

基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮使用类似于中间体42的步骤E中所述的条件并利用8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮来制备。MS(ESI):$C_{13}H_9IN_4O$的质量计算值为363.98;m/z实测值为365.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),8.73(s,1H),8.36(d,J=7.9Hz,1H),7.93(d,J=5.9Hz,2H),7.33(t,J=7.9Hz,1H),7.04-6.94(m,3H)。

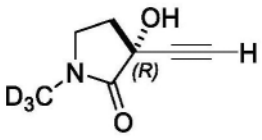
[1594] 中间体44:4,8-二氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。

[1595] 

[1596] 步骤A:2-(3-碘苯基)-8-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。向500mL圆底烧瓶中装入3-氨基-2-甲氧基异烟酸(20.0g,119mmol)、DIEA(73mL,416mmol)和DMF(250mL),然后装入3-碘苯甲酰氯(34.8g,131mmol,1.10当量)的THF(100mL)溶液。在25℃下将黄色混合物搅拌5min。30min后,加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化六氟磷酸盐(48g,125mmol)。30min后,加入NH_4OH(98mL,714mmol,28.0%纯度),并将浓混合物搅拌30min。此后,将黄色混合物在120℃下加热。12h后,使所得混合物冷却并浓缩至干。使残余物悬浮于HCl(1000mL,1N)中超声处理5min,并且通过过滤收集固体。将所得固体用THF(200mL)研磨,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)-8-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(30g)。

[1597] 步骤B:4,8-二氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。向1L圆底烧瓶中装入2-(3-碘苯基)-8-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(38g,100mmol)和$POCl_3$(197mL,2.12mmol)。在N_2和80℃下将黄色混合物加热12h。将所得混合物在RT下静置2天,然后将混合物浓缩至干。残余物通过FCC(100%DCM)纯化,得到为黄色固体的4,8-二氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(26g,63%)。

[1598] 中间体45:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮。

[1599] 

[1600] 步骤A:4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基丁酸。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的5L的3颈圆底烧瓶中放入4-氨基-2-羟基丁酸(200g,1.67mol)的水(1L)溶液。这之后在0℃下分几批加入K_2CO_3(695g,4.99mol)。在0℃下向该混合物中边搅拌边滴加二碳酸二叔丁酯(436g,2mol)的二噁烷(1L)溶液中。在20℃-25℃下搅拌所得溶液24h。将所得混合物用石油醚(1L×2)洗涤。将合并的水相用水/冰浴冷却至0℃,并且用HCl(6N)调节至pH=4-5。将所得溶液用乙酸乙酯(1L×4)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干,得到为黄色油状物的4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基丁酸(260g,71%)。

[1601] 步骤B:4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基丁酸甲酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的5L的3颈圆底烧瓶中放入4-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-羟基丁酸(260g,1.19mol)的

N,N-二甲基甲酰胺(2.5L)溶液和Cs_2CO_3(503g,1.54mol)。10min后,在RT下向混合物中边搅拌边滴加碘甲烷(202g,1.42mol)。4.5h后,将混合物倒入水/冰(2L)中,并用乙酸乙酯(2L×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(1L×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。这得到为黄色油状物的4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-羟基丁酸甲酯(180g,65%)。

[1602] 步骤C:4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸甲酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的5L的3颈圆底烧瓶中放入4-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-羟基丁酸甲酯(180g,0.77mol)的二氯甲烷(1.8L)溶液和咪唑(108g,1.54mol)。这之后在0℃下分几批加入叔丁基(氯)二甲基硅烷(231g,1.53mol)。将所得溶液升温至RT并搅拌16h。此后,将混合物倒入水/冰(1L)中,并且用二氯甲烷(1.5L×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为浅黄色油状物的4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸甲酯(200g,75%)。

[1603] 步骤D:4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸甲酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中放入4-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丁酸甲酯(50.0g,144mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(500mL)和CD_3I(62.6g,432mmol)。使所得溶液冷却至0℃并且在0℃下分几批加入氢化钠(8.60g,358mmol,60%)。在0℃下保持2h后,将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(250mL)中。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将以上过程(步骤D)重复3次并得到为浅黄色油状物的4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸甲酯(200g,95%)。

[1604] 步骤E:4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-羟基丁酸甲酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的3L的3颈圆底烧瓶中放入4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸甲酯(200g,549mmol)、甲醇(2L)和氢氟化胺(204g,5.51mol)。将所得溶液在50℃加热。12h后,使所得溶液冷却至RT,浓缩至干,并用水(1L)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(1L×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。这得到为浅黄色油状物的4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-羟基丁酸甲酯(137g),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1605] 步骤F:4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-氧代丁酸甲酯。在5℃下向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的3L的3颈圆底烧瓶中放入4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-羟基丁酸甲酯(137g,547mmol)、二氯甲烷(1.4L)和1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(Dess-Martin过碘烷,348g,821mmol)。将所得混合物在RT下搅拌3h。此后,将混合物倒入碳酸氢钠水溶液(2L)中。滤出所得固体,并用二氯甲烷(1.5L×3)萃取滤液。将合并的有机萃取物用盐水(1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:3,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色油状物的4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-2-氧代丁酸甲酯(81g,60%)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.90(s,3H),3.56(t,J=6.6Hz,2H),3.08(t,J=6.6Hz,2H),1.48(s,9H)。

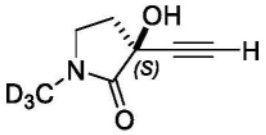
[1606] 步骤G:2-(2-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)乙基)-2-羟基丁-3-炔酸甲酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中放入4-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)-

2-氧代丁酸甲酯(20g,81mmol)的THF(0.2L)溶液。使溶液冷却至-78℃,然后滴加溴(乙炔基)镁(274mL,138mmol)。将所得溶液在-40℃下搅拌。2h后,在-70℃下滴加饱和NH_4Cl水溶液(100mL)。将所得混合物缓慢加热至RT并用乙酸乙酯(800mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(800mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将以上过程(步骤G)重复3次,合并的残余物得到为黄色油状物的2-(2-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)乙基)-2-羟基丁-3-炔酸甲酯(82g)。

[1607] 步骤H:作为三氟乙酸盐的2-羟基-2-(2-((甲基-d_3)氨基)乙基)丁-3-炔酸甲酯。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中放入2-(2-((叔丁氧羰基)(甲基-d_3)氨基)乙基)-2-羟基丁-3-炔酸甲酯(70.0g,255mmol)、二氯甲烷(420mL)和三氟乙酸(140mL)的溶液。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物浓缩至干,并且无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

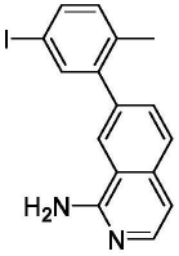
[1608] 步骤I:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中放入作为三氟乙酸盐的2-羟基-2-(2-((甲基-d_3)氨基)乙基)丁-3-炔酸甲酯(70.0g,243mmol)、甲醇(700mL)和碳酸钾(133g,964mmol)的溶液。将所得溶液在RT下搅拌3h。滤出所得固体,并将滤液浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,然后从乙醚(100mL)中重结晶,得到为黄色固体的外消旋3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d3)吡咯烷-2-酮(16g,46%)。该材料通过制备型手性SFC(Chiralpak AS-H,5×25cm,5μm;流动相,CO_2(80%)和IPA(0.1%DEA)(20%);检测器,UVλ=220nm)进一步纯化,得到为棕色固体的(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d3)吡咯烷-2-酮(5.4g,34%,>97% ee)和为棕色固体的(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮[中间体46,5.2g,33%,>97%ee]。(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮的数据:MS(ESI):$C_7H_6D_3NO_2$的质量计算值为142.08;m/z实测值为143.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ3.41-3.38(t,J=5.2Hz,2H),3.03(s,1H),2.48-2.43(m,1H),2.24-2.17(m,1H)。

[1609] 中间体46:(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮。

[1610] 

[1611] 中间体45、步骤I中所述的手性分离提供了为棕色固体的(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮(5.2g,33%,>97%ee)。MS(ESI):$C_7H_6D_3NO_2$的质量计算值为142.08;m/z实测值为143.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ3.41-3.38(t,J=5.2Hz,2H),3.03(s,1H),2.48-2.43(m,1H),2.24-2.17(m,1H)。

[1612] 中间体47:7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺。

[1613] 

[1614] 步骤A:双叔丁基(7-溴异喹啉-1-基)氨基甲酸酯。在1L圆底烧瓶中,将DMAP

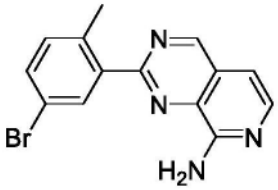
(0.13g,1.05mmol)加入7-溴异喹啉-1-胺(4.7g,21mmol)和二碳酸二叔丁酯(9.2g,42mmol)在DCM(210mL)中的悬浮液。将所得混合物在RT下搅拌16h,收集所得固体,过滤,并用乙酸乙酯研磨,得到为无色固体的双叔丁基(7-溴异喹啉-1-基)氨基甲酸酯(6.1g,68%)。MS(ESI):$C_1$9H23BrN_2O_4的质量计算值为422.08;m/z实测值为421.3、423.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.47(d,J=5.7Hz,1H),8.15(s,1H),7.84-7.73(m,2H),7.65(dd,J=5.7,1.0Hz,1H),1.36(s,18H)。

[1615] 步骤B:双叔丁基(7-(5-氨基-2-甲基苯基)异喹啉-1-基)氨基甲酸酯。向20mL小瓶中加入双叔丁基(7-溴异喹啉-1-基)氨基甲酸酯(1.0g,2.4mmol)、4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.82g,3.54mmol)和1,4-二噁烷(16mL)。用N_2吹扫溶液10min,加入碳酸铯(2.3g,7.09mmol)和(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲烷磺酸钯(II)(0.2g,0.14mmol),将小瓶密封并在RT下搅拌。12h后,加入(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲烷磺酸钯(II)(0.1g,0.07mmol)并将混合物在50℃下加热3h,冷却至RT,并在乙酸乙酯(20mL)与水(40mL)之间分配。分离有机层,浓缩至干,并且通过FCC(0至60%梯度,使用乙酸乙酯和己烷)纯化,得到为红色油状物的双叔丁基(7-(5-氨基-2-甲基苯基)异喹啉-1-基)氨基甲酸酯(0.8g,75%)。MS(ESI):$C_{26}H_{31}N_3O_4$的质量计算值为449.55;m/z实测值为450.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ8.42(d,J=5.7Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),7.94(d,J=5.6Hz,1H),7.78(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),7.63-7.54(m,1H),6.99(d,J=8.2Hz,1H),6.56(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),6.48(d,J=2.3Hz,1H),5.02(s,2H),2.03(s,3H),1.28(s,18H)。

[1616] 步骤C:双叔丁基(7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-基)氨基甲酸酯。在50mL圆底烧瓶中,在0℃下将4-甲基苯磺酸(1.3g,7.7mmol)加入双叔丁基(7-(5-氨基-2-甲基苯基)异喹啉-1-基)氨基甲酸酯(1.2g,2.6mmol)的ACN(7mL)溶液,并且在维持反应温度的情况下将混合物搅拌30min。添加亚硝酸钠(0.4g,5.2mmol)的水(3.5mL)溶液,随后加入碘化钾(0.9g,5.2mmol)的水(3.5mL)溶液。在2h内使混合物缓慢升温至RT,然后在DCM(30mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)之间分配。分离有机层,浓缩至干,并且所得残余物通过FCC(0%至60%梯度,乙酸乙酯和己烷),得到为橙色固体的双叔丁基(7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-基)氨基甲酸酯(0.7g,49%)。MS(ESI):$C_{26}H_{29}IN_2O_4$的质量计算值为560.43;m/z实测值为561.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.46(d,J=5.7Hz,1H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),7.97(d,J=5.7Hz,1H),7.86(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),7.71(dd,J=8.0,1.9Hz,1H),7.68(s,1H),7.57(d,J=1.9Hz,1H),7.19(d,J=8.1Hz,1H),2.19(s,3H),1.32(s,18H)。

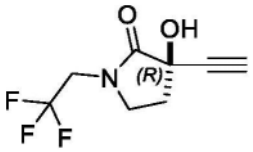
[1617] 步骤D:7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺。在100mL圆底烧瓶中,将TFA(0.5mL,6.27mmol)加入双叔丁基(7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-基)氨基甲酸酯(0.70g,1.25mmol)的DCM(20mL)溶液。将混合物在RT下搅拌16h,在DCM(20mL)和水(10mL)之间分配,并且用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至12。分离有机萃取物,浓缩至干,并且所得残余物通过FCC(0%至5%梯度的MeOH和DCM)纯化,得到为红色油状物的7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺(0.4g,89%)。MS(ESI):$C_{16}H_{13}IN_2$的质量计算值为360.20;m/z实测值为361.0[M+H]$^+$。

[1618] 中间体48.2-(5-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1619] 

[1620] 向小瓶中加入以下固体试剂:中间体41[2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺,200mg,1.04mmol]、(5-溴-2-甲基苯基)硼酸(334mg,1.55mmol)、$PdCl_2$(dppf)(30mg,0.041mmol)和3-甲基水杨酸铜(I)(334mg,1.55mmol)。然后加入1,4-二噁烷(18mL,在使用前用氩气脱气20min)。将小瓶密封,然后抽空/用氮气吹扫3次。然后将混合物置于100℃的预热铝制加热套中。2.75h后,通过硅藻土垫过滤内容物,该硅藻土垫用NH_3的MeOH(2M)溶液和乙酸乙酯(2:1)冲洗,得到棕色油状物,该棕色油状物通过FCC(100%DCM增加至5%2M NH_3-MeOH-DCM)纯化,得到为黄色固体的2-(5-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(40mg,12%)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}BrN_4$的质量计算值为314.02;m/z实测值为315.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ9.36(s,1H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.50(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.22(d,J=8.2Hz,2H),7.09(br s,1H),6.10(br s,1H),2.61(s,3H)。

[1621] 中间体49:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮。

[1622] 

[1623] 步骤A:3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙酸叔丁酯。向2L圆底烧瓶中放入3-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐(100g,550mmol)、THF(500mL)、DMF(500mL)、DIEA(273mL,2.11mol)和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐(192g,826mmol)。将所得溶液在RT下搅拌12h。用乙酸乙酯(2L)稀释所得溶液,用饱和$NaHCO_3$水溶液(1L)和盐水(1L×2)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:3,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为无色油状物的3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙酸叔丁酯(90g,72%)。MS(ESI):$C_9H_{16}F_3NO_2$的质量计算值为227.1;m/z实测值为228.2$[M+H]^+$。

[1624] 步骤B:3-(2-乙氧基-2-氧代-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基)丙酸叔丁酯。向2L圆底烧瓶中放入3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙酸叔丁酯(90g,397mmol)、DCM(1000mL)和TEA(165mL,1.20mol)。这之后在5℃下,边搅拌边滴加草酰氯乙酯(65g,475mmol)。将所得溶液在RT下搅拌1h。将所得混合物分配到水(1L)中,分离有机层,并且用盐水(1L)洗涤。将所得有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:3,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色油状物的3-[2-乙氧基-2-氧代-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基]丙酸叔丁酯(110g,85%)。

[1625] 步骤C:4,5-二氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-羧酸叔丁酯。向2L的3颈圆底烧瓶中放入3-[2-乙氧基-2-氧代-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰氨基]丙酸叔丁酯(110g,336mmol)和THF(1.2L)。分批向溶液中加入t-BuOK(38.5g,343mmol)。在70℃下搅拌所得溶液2h,然后用水(500mL)分配。用HCl(6N)调节溶液的pH至4。用乙酸乙酯(1L)萃取所得溶液并用盐水(1L)洗涤有机层。将所得有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物得到为黄色半固体的4,5-二氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-羧酸叔丁酯(70g,74%),其直

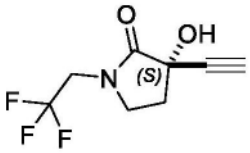
接用于下一步骤。

[1626] 步骤D:4,5-二氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-羧酸。向2L圆底烧瓶中放入4,5-二氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-羧酸叔丁酯(200g,711mmol)和2,2,2-三氟乙醛(800mL)。将所得溶液在RT下搅拌1h,然后将所得混合物浓缩至干。通过添加ACN(800mL)沉淀所得残余物并搅拌1h。通过过滤收集固体并用ACN(200mL)洗涤,得到为白色固体的4,5-二氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-羧酸(110g,69%)。MS(ESI):$C_7H_6F_3NO_4$的质量计算值为225.0;m/z实测值为226.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.31-3.97(m,5H)。

[1627] 步骤E:1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2,3-二酮。向2L圆底烧瓶中放入4,5-二氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-羧酸(90g,399mmol)和THF(1.2L)。将所得溶液在70℃下搅拌10h。使所得混合物冷却至RT并浓缩至干,得到为白色固体的1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2,3-二酮(70g,96.68%)。

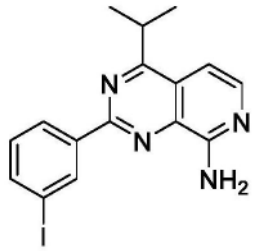
[1628] 步骤F:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的5L圆底烧瓶中放入1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2,3-二酮(70g,387mmol)和THF(1.6L)。这之后在0℃下,边搅拌边滴加溴(乙炔基)镁(1.6L,775mmol)。将所得溶液在室温下搅拌48h。将反应物用饱和氯化铵水溶液(3L)分配,并用乙酸乙酯(2L×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干。残余物通过FCC(1:1,乙酸乙酯/石油)醚纯化,得到为浅黄色固体的外消旋3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(13g,16%)。通过手性制备型SFC(色谱柱,CHIRALPAK AD-H SFC,5×25cm,5um;流动相,CO_2(87%)和IPA:HEX=1:1(13%))分离(R)和(S)对映体,得到为黄色固体的(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(6.1g,36%,>97%ee)和为黄色固体的(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(中间体50,6g,35%,>97%ee)。(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮的数据:MS(ESI):$C_8H_8F_3NO_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.13(dq,J=15.2,9.4Hz,1H),3.98(dq,J=15.2,9.2Hz,1H),3.57(dd,J=7.8,5.1Hz,2H),3.09(s,1H),2.51(dt,J=12.7,5.1Hz,1H),2.27(dt,J=12.7,7.8Hz,1H)。^{19}F-NMR(400MHz,CD_3OD)δ71.48(s).$[\alpha]^{20}_D$=-79.3(c=0.32,MeOH)。

[1629] 中间体50:(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮。

[1630] 

[1631] 中间体49中所述的手性分离提供了为黄色固体的(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(6g,35%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_8F_3NO_2$的质量计算值为207.0;m/z实测值为208.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.13(dq,J=15.2,9.4Hz,1H),3.98(dq,J=15.2,9.2Hz,1H),3.57(dd,J=7.8,5.1Hz,2H),3.09(s,1H),2.51(dt,J=12.7,5.1Hz,1H),2.27(dt,J=12.7,7.8Hz,1H)。^{19}F-NMR(400MHz,CD_3OD)δ71.48(s).$[\alpha]^{20}_D$=+58.5(c=0.30,MeOH)。

[1632] 中间体51:2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1633] 

[1634] 步骤A:(2-氯-4-(1-羟基-2-甲基丙基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。使(2-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,8.8mmol)和TMEDA(4.0mL,27mmol)在无水THF(50mL)中的均质溶液在N_2气氛下冷却至-45℃,并且用n-BuLi(10.5mL,26.2mmol,2.5M已烷溶液)滴加处理。30min后,滴加异丁醛(3.0mL,33mmol)。10min后,加入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)并将所得混合物升温至RT。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,分离有机层并用盐水(250mL×2)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到(2-氯-4-(1-羟基-2-甲基丙基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g,91%)。MS(ESI):$C_{14}H_{21}ClN_2O_3$的质量计算值为300.12;m/z实测值为301.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.26(d,J=5.1Hz,1H),7.37(d,J=4.2Hz,1H),6.39(s,1H),4.43(s,1H),3.52(s,1H),2.08-1.96(m,1H),1.51(s,9H),1.13-0.97(m,3H),0.79-0.63(m,3H)。

[1635] 步骤B:(2-氯-4-异丁基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。使(2-氯-4-(1-羟基-2-甲基丙基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g,7.9mmol)在CH_2Cl_2中的均质溶液冷却至0℃,并用1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(Dess-Martin过碘烷,3.8g,8.8mmol)一次性处理。将所得混合物立即从冷水浴中移出,并将其升温至RT。在RT下1h后,在RT下加入另外的1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(Dess-Martin过碘烷,0.3g,0.7mmol)。1h后,用CH_2Cl_2(200mL)稀释混合物并用饱和$NaHCO_3$水溶液(250mL)洗涤,随后用盐水(200mL×2)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到(2-氯-4-异丁基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.2g,91%)。MS(ESI):$C_{14}H_{19}ClN_2O_3$的质量计算值为298.11;m/z实测值为299.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.25(d,J=4.9Hz,1H),7.31(d,J=4.9Hz,1H),6.96(br s,1H),3.19(hept,J=6.9Hz,1H),1.49(s,9H),1.16(d,J=6.9Hz,6H)。

[1636] 步骤C:1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-酮。将(2-氯-4-异丁基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.2g,7.2mmol)在CH_2Cl_2(60mL)中的均质溶液在RT下用TFA(6.0mL,78mmol)处理。40min后,将混合物浓缩至接近干,并且残余物通过FCC纯化,得到1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-酮(1.4g,99%)。MS(ESI):$C_9H_{11}ClN_2O$的质量计算值为198.06;m/z实测值为199.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,J=5.2Hz,1H),7.50(d,J=5.3Hz,1H),6.74(s,2H),3.55(hept,J=6.8Hz,1H),1.22(d,J=6.8Hz,6H)。

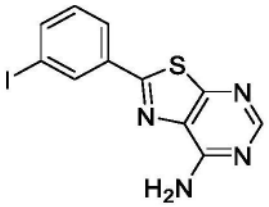
[1637] 步骤D:8-氯-2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶。将1-(3-氨基-2-氯吡啶-4-基)-2-甲基丙-1-酮(1.1g,5.3mmol)和(3-碘苯基)甲胺(1.3g,5.6mmol)在邻二甲苯(2mL)中的均质溶液在100℃下加热30min。将混合物冷却至RT,用4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(1.1g,6.4mmol)处理,然后在140℃下加热。2h后,将混合物冷却至RT,用另外的4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(0.4g,2.5mmol)处理,并在140℃下加热。30min后,将混合物冷却至RT,用CH_2Cl_2(10mL)稀释,并通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩并通过FCC纯

化,得到8-氯-2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.3g,12%)。MS(ESI):$C_{16}H_{13}ClIN_3$的质量计算值为408.98;m/z实测值为410.1$[M+H]^+$。

[1638] 步骤E:N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶[3,4-d]嘧啶-8-胺。N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺使用类似于中间体42的步骤D中所述的条件并利用8-氯-2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶来制备。MS(ESI):$C_{25}H_{25}IN_4O_2$的质量计算值为540.10;m/z实测值为541.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.92-8.89(m,1H),8.59-8.54(m,1H),8.08(d,J=6.0Hz,1H),7.85-7.77(m,1H),7.53(t,J=5.9Hz,1H),7.31(d,J=8.3Hz,1H),7.24(t,J=7.9Hz,1H),6.94(d,J=6.1Hz,1H),6.53(d,J=2.3Hz,1H),6.47-6.42(m,1H),4.81(d,J=6.1Hz,2H),3.98(s,3H),3.80(s,3H),3.77-3.69(m,1H),1.44(d,J=6.8Hz,6H)。

[1639] 步骤F:2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺使用类似于中间体42的步骤E中所述的条件并利用N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺来制备。MS(ESI):$C_{16}H_{15}IN_4$的质量计算值为390.03;m/z实测值为391.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.94(t,J=1.6Hz,1H),8.62-8.57(m,1H),8.04(d,J=6.0Hz,1H),7.86-7.79(m,1H),7.29-7.23(m,1H),7.12(d,J=6.0Hz,1H),6.11(d,J=64.0Hz,2H),3.81-3.73(m,1H),1.47(d,J=6.8Hz,6H)。

[1640] 中间体52:2-(3-碘苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。

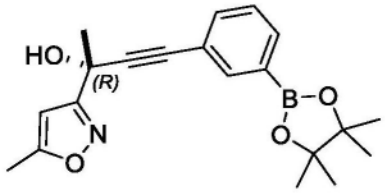
[1641] 

[1642] 步骤A:N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-3-碘苯甲酰胺。向50mL圆底烧瓶中装入5,6-二氨基嘧啶-4(3H)-酮(0.26g,2.02mmol)和1,4-二噁烷(10mL),随后用DIPEA(1mL,5.80mmol)和3-碘苯甲酰氯(0.3mL,2.139mmol,1.9g/mL)处理。在RT下1h后,用MeCN(15mL)稀释所得混合物并短暂超声处理。通过过滤分离所得固体,并在高真空下干燥得到为黄色固体的N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-3-碘苯甲酰胺(537mg,75%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{11}H_9IN_4O_2$的质量计算值为355.98;m/z实测值为357.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ11.73(s,1H),9.15(s,1H),8.33(s,1H),7.93(d,J=10.7Hz,2H),7.79(s,1H),7.29(s,1H),6.42(s,2H)。

[1643] 步骤B:2-(3-碘苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。向50mL圆底烧瓶中装入N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-3-碘苯甲酰胺(0.42g,1.19mmol)和吡啶(5mL)。使所得溶液冷却至0℃并用五硫化二磷(0.35g,1.55mmol)处理。使所得混合物升温至RT,然后在100℃下加热1h。然后使混合物冷却至RT并用另外的五硫化二磷(0.19g,0.84mmol)处理。在100℃下再加热30min后,使混合物冷却至RT,用H_2O(25mL)稀释,并用1M HCl调节至约pH 5。通过过滤收集所得固体并干燥,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(0.32g,76%)。MS(ESI):$C_{11}H_7IN_4S$的质量计算值为353.94;m/z实测值为354.9$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ8.51-8.47(m,1H),8.32(s,1H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),7.94(d,J=

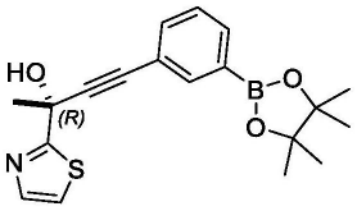
8.3Hz,1H),7.84(br s,2H),7.38(t,J=7.9Hz,1H)。

[1644] 中间体53:(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1645] 

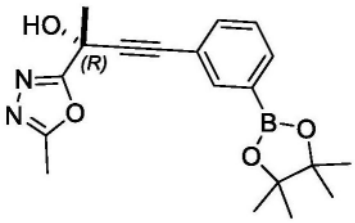
[1646] 除了利用2-(3-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和中间体32[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇]外,标题化合物还使用类似于用于制备中间体4所述的条件来制备,以得到橙色固体的定量收率。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_4$的质量计算值为353.18;m/z实测值为354.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90(br s,1H),7.74-7.76(m,1H),7.50-7.55(m,,1H),7.36-7.27(m,1H),6.14(br s,1H),2.96(br s,1H),2.43(s,3H),1.94(s,3H),1.34(s,12H)。

[1647] 中间体54:(R)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1648] 

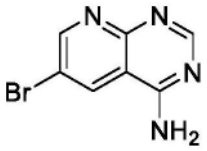
[1649] 标题化合物使用类似于用于制备中间体4所述的条件并利用2-(3-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和中间体30[(R)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到琥珀色固体(295mg,54%)。MS(ESI):$C_{19}H_{22}BNO_3S$的质量计算值为355.14;m/z实测值为356.10[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.92(t,J=1.6Hz,1H),7.81-7.72(m,2H),7.54(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.36-7.28(m,2H),2.03(s,3H),1.34(s,12H)。

[1650] 中间体55:(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1651] 

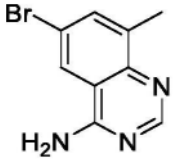
[1652] 标题化合物使用类似于用于制备中间体4所述的条件并利用2-(3-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和中间体14[(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备。MS(ESI):$C_{19}H_{23}BN_2O_4$的质量计算值为354.18;m/z实测值为355.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90(br s,1H),7.74-7.76(m,1H),7.50-7.55(m,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),6.14(br s,1H),2,58(s,3H),2.04(s,3H),1.34(s,12H)。

[1653] 中间体56:6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺。

[1654] 

[1655] 在20mL可密封小瓶中进行两个并排反应,每个小瓶含有6-溴-4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶(505mg,2.07mmol)和氨(6mL,7N MeOH溶液)。将小瓶密封并置于100℃的预热铝制加热套中。20min后,将所得混合物冷却,合并,并用乙酸乙酯(30mL)稀释。通过过滤收集所得白色固体,用Et_2O(30mL)洗涤并干燥,得到为白色固体的6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺(844mg,91%)。MS(ESI):$C_7H_5BrN_4$的质量计算值为225.05;m/z实测值为226.95$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10-8.97(m,2H),8.56(s,1H),8.23(br s,2H)。

[1656] 中间体57:6-溴-8-甲基喹唑啉-4-胺。

[1657] 

[1658] 步骤A:6-溴-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮。将2-氨基-5-溴-3-碘苯甲酸甲酯(2.04g,5.73mmol)和甲酸铵(0.70g,11.1mmol)在甲酰胺(7mL)中的悬浮液在微波反应器中在200℃下加热30min。然后将混合物用H_2O(100mL)稀释并短暂超声处理。通过过滤分离所得固体,用H_2O(25ml×2)洗涤并干燥,得到6-溴-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮(1.61g,80%)。MS(ESI):$C_8H_4BrIN_2O$的质量计算值为349.86;m/z实测值为351.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.64(br s,1H),8.51(d,J=2.2Hz,1H),8.25(s,1H),8.19(d,J=2.2Hz,1H)。

[1659] 步骤B:6-溴-4-氯-8-碘喹唑啉。使6-溴-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮(1.14g,3.23mmol)在磷酰氯(10mL)中的悬浮液冷却至0℃并用DIPEA(0.7mL,4.06mmol)处理。使混合物升温至RT,然后在微波反应器中在120℃下加热1h。此后,将混合物浓缩至干,并通过FCC纯化残余物,得到为白色固体的6-溴-4-氯-8-碘喹唑啉(0.93g,78%)。MS(ESI):$C_8H_3BrClIN_2$的质量计算值为367.82;m/z实测值为368.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),8.85(d,J=2.0Hz,1H),8.45(d,J=2.0Hz,1H)。

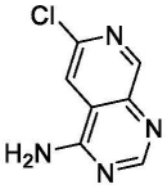
[1660] 步骤C:6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-碘喹唑啉-4-胺。6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-碘喹唑啉-4-胺使用类似于中间体42的步骤D中所述的条件并利用6-溴-4-氯-8-碘喹唑啉来制备。MS(ESI):$C_{17}H_{15}BrIN_3O_2$的质量计算值为498.94;m/z实测值为500.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(t,J=5.3Hz,1H),8.70(d,J=1.9Hz,1H),8.58-8.44(m,2H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.58(d,J=2.3Hz,1H),6.48-6.42(m,1H),4.64(d,J=5.3Hz,2H),3.82(s,3H),3.74(s,3H)。

[1661] 步骤D:6-溴N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-甲基喹唑啉-4-胺。向20mL闪烁小瓶中加入6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-碘喹唑啉-4-胺(0.16g,0.32mmol)、Cs_2CO_3和Pd(dppf)Cl_2(0.03g,0.05mmol)。用隔膜密封小瓶,将大气抽空,用N_2吹扫(3×),并向小瓶中装入无水1,4-二噁烷(3mL),随后装入三甲基环三硼氧烷(0.05mL,0.35mmol)。然后将小瓶置于在100℃下预加热的加热块中并搅拌。1h后,加入另外的三甲基环三硼氧烷(0.04g),并将所得混合物再搅拌30min。然后将所得混合物冷却至RT,用CH_2Cl_2(10mL)稀释,并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩至干并通过FCC纯化,得到6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-甲基喹唑啉-4-胺

(97mg,78%)。MS(ESI):$C_{18}H_{18}BrN_3O_2$的质量计算值为387.06;m/z实测值为388.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(t,J=5.4Hz,1H),8.55-8.43(m,2H),7.80(s,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.58(d,J=2.3Hz,1H),6.47-6.42(m,1H),4.62(d,J=5.4Hz,2H),3.82(s,3H),3.73(s,3H),2.55(s,3H)。

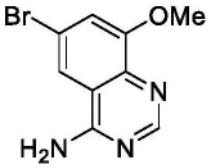
[1662] 步骤E:6-溴-8-甲基喹唑啉-4-胺。6-溴-8-甲基喹唑啉-4-胺使用类似于中间体42的步骤E中所述的条件并利用6-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-甲基喹唑啉-4-胺来制备。MS(ESI):$C_9H_8BrN_3$的质量计算值为236.99;m/z实测值为238.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,1H),8.34(s,1H),7.96-7.70(m,3H),2.54(s,3H)。

[1663] 中间体58:6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

[1664] 

[1665] 向含有4,6-二氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(200mg,1.00mmol)和DCE(2.5mL)的密封小瓶中加入NH_3(1.0mL,7M MeOH溶液)。将小瓶在60℃下加热2h。此后加入另外的NH_3(1.0mL,7M MeOH溶液)并将混合物在66℃下加热。1h后,使混合物冷却至RT并通过过滤收集所得固体,得到为米色固体的6-氯嘧啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(176mg,97%)。MS(ESI):$C_7H_5ClN_4$的质量计算值为180.02;m/z实测值为181.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.93(s,1H),8.53(s,1H),8.37-8.31(m,1H),8.26(s,2H)。

[1666] 中间体59:6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-胺。

[1667] 

[1668] 步骤A:2-氨基-5-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯。向100mL圆底烧瓶中加入2-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2.6g,11mmol)和TFA(20mL)。然后在RT下一次性加入N-溴代琥珀酰亚胺(2.2g,12mmol)。30min后,将所得混合物浓缩至干,将残余物溶解于DCM(100mL)中并用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL×2)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC纯化,得到2-氨基-5-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2.1g,61%)。MS(ESI):$C_9H_{10}BrNO_3$的质量计算值为258.98;m/z实测值为260.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.43(d,J=2.2Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),6.49(br s,2H),3.85(s,3H),3.80(s,3H)。

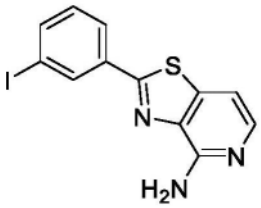
[1669] 步骤B:6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮。6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮使用类似于中间体57的步骤A中所述的条件并利用2-氨基-5-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯来制备。MS(ESI):$C_9H_7BrN_2O_2$的质量计算值为253.97;m/z实测值为255.0[M+H]$^+$。

[1670] 步骤C:6-溴-4-氯-8-甲氧基喹唑啉。向可密封小瓶中装入6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(0.49g,1.61mmol)和磷酰氯(5mL)。将所得混合物在微波反应器中在120℃下加热。1h后,使所得混合物冷却至室温并通过FCC纯化,得到为白色固体的6-溴-4-氯-8-甲氧基喹唑啉(75mg,17%)。MS(ESI):$C_9H_6BrClN_2O$的质量计算值为271.94;m/z实测值为273.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.07(s,1H),8.01(d,J=1.9Hz,1H),7.37(d,J=1.8Hz,1H),

4.11(s,3H)。

[1671] 步骤D:6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-胺。在80℃下,6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-胺使用类似于实施例40的步骤B中所述的条件并利用6-溴-4-氯-8-甲氧基喹唑啉来制备。MS(ESI):$C_9H_8BrN_3O$的质量计算值为252.99;m/z实测值为254.0$[M+H]^+$。

[1672] 中间体60:2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。

[1673] 

[1674] 步骤A:N-(4-氯吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺。用DIPEA(1mL,5.80mmol)处理4-氯吡啶-3-胺(0.25g,1.94mmol)在THF(4mL)中的悬浮液,随后用3-碘苯甲酰氯(0.30mL,2.18mmol)处理。30min后,加入MeOH(5mL)并将所得混合物浓缩至干。将残余物用MeCN(10mL)研磨并短暂超声处理。通过过滤分离所得固体并干燥,得到为白色固体的N-(4-氯吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺(0.36g,52%)。MS(ESI):$C_{12}H_8ClIN_2O$的质量计算值为357.94;m/z实测值为359.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.48(s,1H),8.68(s,1H),8.46(d,J=5.3Hz,1H),8.35(s,1H),8.01(d,J=7.8Hz,2H),7.70(d,J=5.3Hz,1H),7.38(t,J=7.8Hz,1H)。

[1675] 步骤B:2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶。N-(4-氯吡啶-3-基)-3-碘苯甲酰胺(0.25g,0.68mmol)在邻二甲苯(5mL)中的悬浮液用2,4-双(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷(0.21g,0.49mmol)处理,然后将反应混合物在110℃下加热。13h后,将所得混合物冷却至RT并浓缩至干。所得残余物通过FCC纯化,得到2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶(173mg,75%)。MS(ESI):$C_{12}H_7IN_2S$的质量计算值为337.94;m/z实测值为339.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.35(s,1H),8.56(d,J=5.4Hz,1H),8.46(t,J=1.6Hz,1H),8.32-8.23(m,1H),8.14(d,J=7.8Hz,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.41(t,J=7.8Hz,1H)。

[1676] 步骤C:2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶5-氧化物。在RT下,2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶(0.16g,0.47mmol)在$CHCl_3$(5mL)中的均质溶液用间氯过氧苯甲酸(0.13g,0.54mmol)一次性处理。1h后,加入另外的间氯过氧苯甲酸(0.10g,0.41mmol)并将混合物搅拌。1h后,用CH_2Cl_2(30mL)稀释混合物并用饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)洗涤,随后用盐水(25mL×2)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。将残余物悬浮于MeCN(10mL)中并短暂超声处理。通过过滤分离所得固体并干燥,得到2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶5-氧化物(0.15g,70%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{12}H_7IN_2OS$的质量计算值为353.93;m/z实测值为355.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.43(s,1H),8.33-8.28(m,1H),8.24(d,J=7.0Hz,1H),8.11(d,J=7.8Hz,1H),8.01(d,J=7.8Hz,1H),7.41(t,J=7.8Hz,1H)。

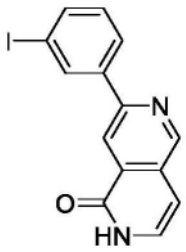
[1677] 步骤D:4-氯-2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶。将2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶5-氧化物(0.13g,0.29mmol)在磷酰氯(3mL)中的悬浮液在RT下搅拌。30min后,将所得混合物浓缩至干并通过FCC纯化,得到为白色固体的4-氯-2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡

啶(71mg,65%)。MS(ESI):$C_{12}H_6ClIN_2S$的质量计算值为371.90;m/z实测值为372.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.49(t,J=1.7Hz,1H),8.33(d,J=5.4Hz,1H),8.10-8.05(m,1H),7.92-7.86(m,1H),7.81(d,J=5.4Hz,1H),7.30-7.24(m,1H)。

[1678] 步骤E:N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶-4-胺使用类似于中间体42的步骤D中所述的条件并利用4-氯-2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶来制备。MS(ESI):$C_{21}H_{18}IN_3O_2S$的质量计算值为503.02;m/z实测值为504.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(t,J=1.6Hz,1H),8.03(d,J=5.7Hz,1H),7.95-7.90(m,1H),7.80-7.75(m,1H),7.33(d,J=8.3Hz,1H),7.19(t,J=7.9Hz,1H),7.03(d,J=5.7Hz,1H),6.50(d,J=2.3Hz,1H),6.48-6.43(m,1H),6.25(t,J=5.4Hz,1H),4.77(d,J=5.7Hz,2H),3.88(s,3H),3.81(s,3H)。

[1679] 步骤F:2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶-4-胺使用类似于中间体42的步骤E中所述的条件并利用N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶-4-胺来制备。MS(ESI):$C_{12}H_8IN_3S$的质量计算值为352.95;m/z实测值为354.0$[M+H]^+$。

[1680] 中间体61:7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1(2H)-酮。

[1681] 

[1682] 步骤A:2-(苄氧基)-5-溴吡啶。在氮气气氛下向20L的4颈圆底烧瓶中加入5-溴吡啶-2-醇(500g,2.87mol)、(溴甲基)苯(500g,2.92mol,1.02当量)、THF(7.5L)和Ag_2CO_3(475g,1.72mol)。将所得混合物在65℃下搅拌过夜。使混合物冷却至RT,过滤,并将滤液浓缩至干。将所得残余物用石油醚(1L)研磨。通过过滤收集所得固体并干燥,得到为棕色固体的2-(苄氧基)-5-溴吡啶(456g,60.1%)。MS(ESI):$C_{12}H_{10}BrNO$的质量计算值为262.9;m/z实测值为263.9$[M+H]^+$。

[1683] 步骤B:2-(苄氧基)-5-溴异烟醛。在氮气气氛下向10L的4颈圆底烧瓶中加入2-(苄氧基)-5-溴吡啶(456g,1.73mol)和THF(4.5L)。在-78℃下向所得混合物中滴加LDA(1.04L,2M THF/己烷溶液)。将所得混合物在-78℃下再搅拌1h,并在-78℃下滴加N,N-二甲基甲酰胺(139g,1.89mol)。将所得混合物在-78℃下再搅拌0.5h。使反应混合物升温至0℃并加入饱和$NaHCO_3$水溶液(3L)。将水层用乙酸乙酯(2.5L×2)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干,得到为棕色固体的2-(苄氧基)-5-溴异烟醛(408g,81%)。MS(ESI):$C_{13}H_{10}BrNO_2$的质量计算值为290.9;m/z实测值为291.9$[M+H]^+$。

[1684] 步骤C:2-(苄氧基)-5-溴异烟酸。在0℃下向3L的4颈圆底烧瓶中加入2-(苄氧基)-5-溴吡啶-4-甲醛(408g,1.39mol)和甲酸(1.6L)。向所得混合物中滴加过氧化氢(473g,4.17mol,30%)。将所得混合物在RT下再搅拌3h。将所得混合物用水(3L)稀释并通过过滤收集所得固体,得到为灰白色固体的2-(苄氧基)-5-溴异烟酸(275g,64%)。MS(ESI):$C_{13}H_{10}BrNO_3$的质量计算值为306.9;m/z实测值为307.9$[M+H]^+$。

[1685] 步骤D:2-(苄氧基)-5-溴异烟酰胺。在氮气气氛和0℃下向5L的4颈圆底烧瓶中加入2-(苄氧基)-5-溴吡啶-4-羧酸(275g,892mmol)和THF(2.75L)。在0℃-10℃下,向上述混合物中加入TEA(135g,1.38mol),随后在15min内滴加i-BCF(158g,1.16mol)。将所得混合物在0℃下再搅拌0.5h。向上述混合物中一次性加入氢氧化铵(275mL,3.85mol,30%)。将所得混合物在RT下再搅拌15min,然后浓缩至干。通过过滤收集所得固体,用水(1L)洗涤并干燥,得到为灰白色固体的的2-(苄氧基)-5-溴异烟酰胺(190g,69%)。MS(ESI):$C_{13}H_{11}BrN_2O_2$的质量计算值为306.0;m/z实测值为306.9$[M+H]^+$。

[1686] 步骤E:(E)-2-(苄氧基)-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酰胺。在氮气气氛下向3L的4颈圆底烧瓶中加入2-(苄氧基)-5-溴吡啶-4-甲酰胺(190g,619mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(245g,1.24mol)、Na_2CO_3(131g,1.24mol)、EtOH(630mL)、甲苯(630mL)和H_2O(630mL)。向所得混合物中加入$Pd(PPh_3)_4$(50.04g,43.3mmol),并且将反应混合物在70℃下加热。12h后,使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。将残余物用乙酸乙酯(3L)稀释,并且有机层用水(2L×2)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:0至1:1,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为灰白色固体的(E)-2-(苄氧基)-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酰胺(112g,61%)。MS(ESI):$C_{17}H_{18}N_2O_3$的质量计算值为298.1;m/z实测值为299.1$[M+H]^+$。

[1687] 步骤F:7-(苄氧基)-2,6-萘啶-1(2H)-酮。在氮气气氛下向5L的4颈圆底烧瓶中加入(E)-2-(苄氧基)-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酰胺(112g,375mmol)和甲苯(2.8L)。向所得混合物中加入$TsOH.H_2O$(7.14g,37.5mmol),并且将反应混合物加热至90℃。4h后,浓缩混合物并通过用5:1石油醚/乙酸乙酯(300mL)研磨来纯化,得到为灰白色固体的7-(苄氧基)-2,6-萘啶-1(2H)-酮(84g,89%)。MS(ESI):$C_{15}H_{12}N_2O_2$的质量计算值为252.1;m/z实测值为253.2$[M+H]^+$。

[1688] 步骤G:7-(苄氧基)-1-甲氧基-2,6-萘啶。在氮气气氛下向5L的4颈圆底烧瓶中加入7-(苄氧基)-1,2-二氢-2,6-萘啶-1-酮(84g,332mmol)、$CHCl_3$(2.5L)、MeI(189g,1.31mol)和Ag_2CO_3(101g,366mmol)。将所得混合物在黑暗中在40℃下加热。4h后,将所得混合物冷却并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,并且残余物通过FCC(1:0至3:1,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为灰白色固体的7-(苄氧基)-1-甲氧基-2,6-萘啶(25g,28%)。MS(ESI):$C_{16}H_{14}N_2O_2$的质量计算值为266.1;m/z实测值为267.2$[M+H]^+$。

[1689] 步骤H:5-甲氧基-2,6-萘啶-3-醇。在氮气气氛下向1L的3颈圆底烧瓶中加入7-(苄氧基)-1-甲氧基-2,6-萘啶(25g,93.88mmol)和三氟乙酸(600mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。使混合物冷却至0℃-5℃。用饱和$NaHCO_3$水溶液将混合物的pH调节至pH 8。通过过滤收集沉淀的固体,在红外光下干燥。这得到为灰白色固体的5-甲氧基-2,6-萘啶-3-醇(12.3g,74.37%)。MS(ESI):$C_9H_8N_2O_2$的质量计算值为176.1;m/z实测值为177.2$[M+H]^+$。

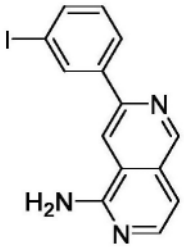
[1690] 步骤I:5-甲氧基-2,6-萘啶-3-基三氟甲磺酸盐。在0℃和氮气气氛下向1L的3颈圆底烧瓶中加入5-甲氧基-2,6-萘啶-3-醇(12.3g,69.8mmol)、DCM(500mL)和TEA(14.0g,139mmol)。在0℃下,向所得混合物中滴加Tf_2O(24g,84mmol,1.2)。2h后,将所得混合物升温至RT并用水(200mL)洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为棕色油状物的5-甲氧基-2,6-萘啶-3-基三氟甲磺酸盐(15.5g,粗品),其直接用于下一步骤。MS(ESI):$C_{10}H_7F_3N_2O_4S$的质量计算值为308.0;m/z实测值为309.1$[M+H]^+$。

[1691] 步骤J:3-(5-甲氧基-2,6-萘啶-3-基)苯胺。在氮气气氛下向500mL的3颈圆底烧瓶中加入5-甲氧基-2,6-萘啶-3-基三氟甲磺酸盐(16g,50mmol)、(3-氨基苯基)硼酸(10g,75mmol),K_2CO_3(21g,151mmol)、二噁烷(225mL)、H_2O(75mL)和$Pd(PPh_3)_4$(2.9g,2.5mmol)。将所得混合物在80℃下加热。12h后,使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。将所得残余物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:1,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为灰白色固体的3-(5-甲氧基-2,6-萘啶-3-基)苯胺(12.3g,97.3%)。MS(ESI):$C_{15}H_{13}N_3O$的质量计算值为251.1;m/z实测值为252.1$[M+H]^+$。

[1692] 步骤K:7-(3-碘苯基)-1-甲氧基-2,6-萘啶。向250mL圆底烧瓶中加入3-(5-甲氧基-2,6-萘啶-3-基)苯胺(12g,49mmol)和TFA(100mL)。将所得溶液浓缩至干。在5℃和氮气气氛下向残余物加入MeCN(180mL),接着加入$HBF_4.Et_2O$(9.5g,59mmol),然后加入亚硝酸叔丁酯(6.1g,59mmol)。将所得混合物在RT下再搅拌30min。此后,将所得混合物用乙醚(450mL)稀释,并且通过过滤收集沉淀的固体。将所得固体加入250mL的3颈圆底烧瓶中,然后在RT下加入TBAI(19g,53mmol)和CH_3CN(100mL)。将所得混合物在RT下再搅拌0.5h,然后浓缩至干。将所得残余物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(90:5:5,石油醚/乙酸乙酯/DCM)纯化,得到为灰白色固体的7-(3-碘苯基)-1-甲氧基-2,6-萘啶(13g,73%)。MS(ESI):$C_{15}H_{11}IN_2O$的质量计算值为361.9;m/z实测值为363.1$[M+H]^+$。

[1693] 步骤L:7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1(2H)-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中加入7-(3-碘苯基)-1-甲氧基-2,6-萘啶(13g,36mmol)、1,4-二噁烷(200mL)和HCl/二噁烷(200mL,6.58mol)。将所得溶液在40℃下加热。12h后,将所得混合物浓缩。用水(200mL)稀释所得残余物,并用饱和$NaHCO_3$水溶液将溶液的pH调节至8。通过过滤收集所得固体并从DMF(120mL)和水(50mL)中重结晶,得到为黄色固体的7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1(2H)-酮(5.8g,45%)。MS(ESI):$C_{14}H_9IN_2O$的质量计算值为347.9;m/z实测值为349.0$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.71(s,1H),9.17(s,1H),8.53(t,J=1.8Hz,1H),8.47(s,1H),8.18(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),7.81(dt,J=7.9,1.2Hz,1H),7.40-7.28(m,2H),6.73(d,J=7.0Hz,1H)。

[1694] 中间体62:7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺。

[1695] 

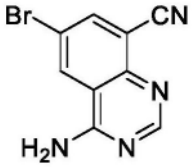
[1696] 步骤A:1-氯-7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶。向微波小瓶中加入$POCl_3$(3.0mL,32mmol)和中间体61[7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1(2H)-酮(1.0g,2.9mmol)]。密封烧瓶并在微波反应器中在100℃下辐照30min两次。用DCM(30mL)稀释反应混合物并转移到圆底烧瓶中,在冰浴中冷却,并且用冰缓慢猝灭。用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至pH 8。分离有机层并浓缩,得到1-氯-7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶(1.14g),其无需纯化即可使用。MS(ESI):$C_{14}H_8ClN_2$的质

量计算值为366.59;m/z实测值为366.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.62(d,J＝1.0Hz,1H),8.65-8.61(m,1H),8.53(d,J＝5.5Hz,1H),8.51-8.46(m,1H),8.31-8.23(m,1H),8.13(dd,J＝5.6,0.9Hz,1H),7.91-7.82(m,1H),7.37(t,J＝7.8Hz,1H)。

[1697] 步骤B:N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺。N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺使用类似于中间体42的步骤D中所述的条件并利用1-氯-7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶来制备,得到为无色固体的该物质(1.3g,89%)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}IN_3O_2$的质量计算值为497.34;m/z实测值为498.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J＝0.8Hz,1H),8.82(t,J＝1.0Hz,1H),8.62(t,J＝1.8Hz,1H),8.33-8.25(m,1H),8.17(t,J＝5.7Hz,1H),8.00(d,J＝5.7Hz,1H),7.84-7.73(m,1H),7.34(t,J＝7.9Hz,1H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),7.05(dd,J＝5.8,0.8Hz,1H),6.59(d,J＝2.4Hz,1H),6.45(dd,J＝8.4,2.4Hz,1H),4.68(d,J＝5.5Hz,2H),3.84(s,3H),3.73(s,3H)。

[1698] 步骤C:7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺。7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺使用类似于中间体42的步骤E中所述的条件并利用N-(2,4-二甲氧基苄基)-7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺来制备,得到7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺(1.2g,粗品),该物质通过^{1}H NMR测得纯度为90%,无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{14}H_{10}OIN_3$的质量计算值为347.16;m/z实测值为348.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.23(d,J＝0.8Hz,1H),8.73(s,1H),8.62(t,J＝1.7Hz,1H),8.28(d,J＝7.9Hz,1H),7.96(d,J＝5.8Hz,1H),7.80(d,J＝7.8Hz,1H),7.48(s,2H),7.35(t,J＝7.8Hz,1H),7.09(d,J＝5.8Hz,1H)。

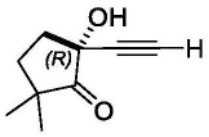
[1699] 中间体63:4-氨基-6-溴喹唑啉-8-甲腈。

[1700] 

[1701] 步骤A:6-溴-8-碘喹唑啉-4-胺。6-溴-8-碘喹唑啉-4-胺使用类似于实施例40的步骤B中所述的条件并利用6-溴-4-氯-8-碘喹唑啉来制备。MS(ESI):$C_8H_5BrIN_3$的质量计算值为348.87;m/z实测值为350.0[M+H]$^+$。

[1702] 步骤B:4-氨基-6-溴喹唑啉-8-甲腈。向小瓶中加入6-溴-8-碘喹唑啉-4-胺(0.24g,0.69mmol)、氰化锌(0.04g,0.36mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.09g,0.08mmol)。用隔膜密封小瓶,将大气抽空,然后用N_2(3×)吹扫。然后向小瓶中装入无水DMF(5mL),置于已在100℃下预热的加热块中,并且使其搅拌3分钟。然后,将所得混合物冷却至RT并浓缩至干。将所得残余物用MeCN(10mL)研磨,通过过滤分离固体,得到为白色固体的4-氨基-6-溴喹唑啉-8-甲腈(133mg,67%,被4-氨基喹唑啉-6,8-二腈污染约13%w/w)。MS(ESI):$C_9H_5BrN_4$的质量计算值为247.97;m/z实测值为248.9[M+H]$^+$。

[1703] 中间体64:(R)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮。

[1704] 

[1705] 步骤A:2-甲基-5-氧环戊-1-烯-1-基乙酸酯。向2L圆底烧瓶中放入2-羟基-3-甲基环戊-2-烯-1-酮(500g,4.45mol)和乙酸酐(1.5L)。将所得溶液在100℃下加热1h。将所得混

合物冷却至RT,浓缩至干,并且将残余物从5:1石油醚/乙酸乙酯中重结晶,得到为黄色固体的2-甲基-5-氧环戊-1-烯-1-基乙酸酯(400g,58%)。

[1706] 步骤B:7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-烯-6-基乙酸酯。向5L的3颈圆底烧瓶中放入2-甲基-5-氧环戊-1-烯-1-基乙酸酯(400g,2.59mol)、(二乙氧基甲氧基)乙烷(769g,5.19mol)、4-甲基苯-1-磺酸(223g,130mmol)、乙烷-1,2-二醇(805g,1.29mol)和甲苯(2L)。将所得溶液在110℃下加热。4h后,将所得溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(1L)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(1L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:1,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-烯-6-基乙酸酯(160g,31%)。

[1707] 步骤C:7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-酮。向2L圆底烧瓶中放入7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-烯-6-基乙酸酯(160g,807mmol)、NaOH(32g,800mmol)和MeOH(1L)。将所得溶液在RT下搅拌1h。此后,将溶液用水(2L)分配并用乙酸乙酯(1L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:1,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-酮。重复该反应顺序两次,得到为黄色油状物的标题化合物(160g,63%)。

[1708] 步骤D:7,7-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-酮。在0℃下向2L的3颈圆底烧瓶中放入THF(1L),然后加入NaH(49g,1.22mol,60%)和18-冠-6(27g,102mmol)。向混合物中边搅拌边滴加7-甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-酮(160g,1.02mol)。将混合物在RT下搅拌1h。向所得混合物中加入MeI(174g,1.22mol),然后在65℃下加热。2h后,使混合物冷却至RT并用饱和NH_4Cl水溶液(1L)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩至干,并且通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为灰白色固体的7,7-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-酮(110g,63%)。

[1709] 步骤E:2-羟基-5,5-二甲基环戊-2-烯-1-酮。向1L圆底烧瓶中放入7,7-二甲基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-酮(110g,646mmol)和H_2SO_4(500mL,10%)。将所得溶液在80℃下加热。1h后,将所得混合物用水/冰浴冷却,并用饱和$NaHCO_3$水溶液(1L)稀释。将所得混合物用DCM(500mL×3)萃取,并将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:1,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为浅黄色油状物的2-羟基-5,5-二甲基环戊-2-烯-1-酮(70g,86%)。

[1710] 步骤F:4,4-二甲基-5-氧环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸盐。向2L圆底烧瓶中放入2-羟基-5,5-二甲基环戊-2-烯-1-酮(70g,554mmol)、Et_3N(281g,2.77mol)和DCM(1L)。这之后在0℃下,边搅拌边滴加三氟甲磺酰氧基三氟甲磺酰过氧酸酯(349g,1.11mmol)。2.5h后,加入水(500mL),分离有机层并浓缩至干。残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色油状物的4,4-二甲基-5-氧环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸盐(70g,49%)。

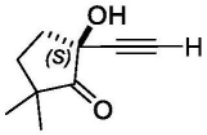
[1711] 步骤G:5,5-二甲基-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环戊-2-烯-1-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中放入4,4-二甲基-5-氧环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸盐(70g,271mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(9.5g,14mmol)、乙炔基三甲基硅烷(4.0g,407mmol)、Et_3N(5.5g,542mmol)、CuI(2.6g,14mmol)和ACN(500mL)。将所得溶液在60℃下加热。2h后,滤出固体并将滤液浓缩至干。所得残余物用乙酸乙酯(500mL)稀释,用水(100mL×3)洗涤,并将有机层浓缩至干。残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得

到为黄色固体的5,5-二甲基-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环戊-2-烯-1-酮(40g,71%)。

[1712] 步骤H:2-羟基-5,5-二甲基-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环戊-1-酮。向1L的3颈圆底烧瓶中放入5,5-二甲基-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环戊-2-烯-1-酮(40g,194mmol)、IPA(400mL)和双(2,4-戊二酮)钴(Co(acac)$_2$,20g,77mmol)。向所得混合物中引入O_2 1h。这之后加入$PhSiH_3$(42g,388mmol)。将所得溶液在RT下搅拌。16h后,将混合物用水(1L)分配,并将所得混合物用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩至干,并且残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为浅黄色油状物的2-羟基-5,5-二甲基-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环戊-1-酮(12g,28%)。

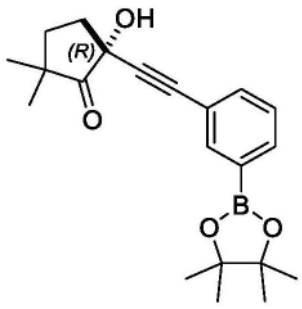
[1713] 步骤I:(R)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮。向500mL圆底烧瓶中放入2-羟基-5,5-二甲基-2-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环戊-1-酮(12g,53mmol)、甲醇(100mL)和K_2CO_3(7.4g,53mmol)。将所得溶液在RT下搅拌。1h后,将所得溶液用水(200mL)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(200mL×2)萃取,并将合并的有机层浓缩至干。残余物通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的外消旋2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮(3.8g,47%)。通过手性制备型SFC(WHELK-01(RR)4.6×10mm,3.5μM;流动相,已烷:EtOH=95:5;检测器λ=210nm)纯化来分离对映体,得到为灰白色固体的(R)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮(1.1g,29%;>97%ee)和为灰白色固体的(S)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮(中间体65,0.9g,24%;>97%ee)。(R)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮的数据:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.61(s,1H),2.44-2.39(m,1H),2.05-1.85(m,3H),1.27(s,3H),1.15(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=-113.5(c=0.2,MeOH)。

[1714] 中间体65:(S)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮。

[1715] 

[1716] 标题化合物使用中间体64的步骤I中的手性分离条件来制备,得到为灰白色固体的(S)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮(0.9g,24%;>97%ee)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.61(s,1H),2.44-2.39(m,1H),2.05-1.85(m,3H),1.27(s,3H),1.15(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=+111.7(c=0.2,MeOH)。

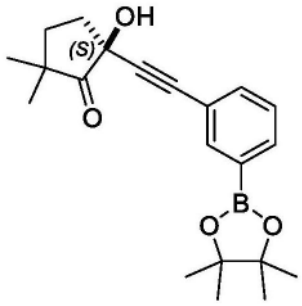
[1717] 中间体66:(R)-2-羟基-5,5-二甲基-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)环戊-1-酮。

[1718] 

[1719] 标题化合物使用类似于用于制备中间体4所述的条件并利用2-(3-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和中间体64((R)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-

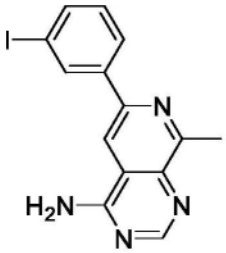
1-酮)来制备,得到为无色固体的(R)-2-羟基-5,5-二甲基-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)环戊-1-酮(155mg,72%)。MS(ESI):$C_{21}H_{27}BO_4$的质量计算值为354.25;m/z实测值为372.1[M+18]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.69-7.61(m,2H),7.53(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.41(t,J=7.7Hz,1H),6.44(s,1H),2.32-2.20(m,1H),2.11-1.99(m,1H),1.90-1.75(m,2H),1.30(s,12H),1.11(s,3H),1.07(s,3H)。

[1720] 中间体67:(S)-2-羟基-5,5-二甲基-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)环戊-1-酮。

[1721] 

[1722] 标题化合物使用类似于用于制备中间体4所述的条件并利用2-(3-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和中间体65((S)-2-乙炔基-2-羟基-5,5-二甲基环戊-1-酮)来制备,得到为无色固体的(S)-2-羟基-5,5-二甲基-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)环戊-1-酮。MS(ESI):$C_{21}H_{27}BO_4$的质量计算值为354.25;m/z实测值为372.1[M+18]$^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.72-7.61(m,2H),7.54(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.41(t,J=7.7Hz,1H),6.44(s,1H),2.32-2.19(m,1H),2.11-1.96(m,1H),1.92-1.75(m,2H),1.30(s,12H),1.12(s,3H),1.07(s,3H)。

[1723] 中间体68:6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺。

[1724] 

[1725] 步骤A:6-(3-碘苯基)-2-甲基-3-硝基异烟酸乙酯。向可密封小瓶中加入4-(3-碘苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯(1.00g,3.00mmol)、1-硝基丙-1-烯-2-胺(308mg,3.0mmol)和乙酸(3mL)。将混合物在35℃下搅拌16小时。此后,将混合物用水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)分配。分离有机层,用水(20mL×2)、饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)洗涤,然后用盐水(25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(0至50%,乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到为白色固体的6-(3-碘苯基)-2-甲基-3-硝基异烟酸乙酯(756mg)。MS(ESI):$C_{15}H_{13}IN_2O_4$的质量计算值为412.00;m/z实测值为413.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(t,J=1.7Hz,1H),8.04-7.92(m,2H),7.86-7.76(m,1H),7.24(t,J=7.9Hz,1H),4.42(q,J=7.1Hz,2H),2.69(s,3H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。

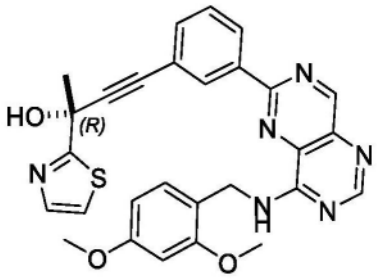
[1726] 步骤B:3-氨基-6-(3-碘苯基)-2-甲基异烟酸乙酯。向可密封小瓶中加入6-(3-碘苯基)-2-甲基-3-硝基异烟酸乙酯(365mg,0.09)、连二硫酸钠(544mg,2.6mmol)和乙醇(10mL)、水(2mL)。将混合物在80℃下加热。16h后,加入另外的连二硫酸钠(308mg,

1.7mmol),并且在80℃下继续加热4h。此时,使混合物冷却至RT并浓缩至干。将残余物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配。分离有机层并用DCM(3×50mL)萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干,得到为白色固体的3-氨基-6-(3-碘苯基)-2-甲基异烟酸乙酯(330mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_{15}H_{15}IN_2O_2$的质量计算值为382.02;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。

[1727] 步骤C:6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。向可密封的微波小瓶中加入3-氨基-6-(3-碘苯基)-2-甲基异烟酸乙酯(330mg,0.86mmol)和甲酰胺(4mL,100mmol)。将小瓶封盖并在微波反应器中在200℃下加热60min。冷却后,用MeCN(5mL)稀释混合物,通过过滤收集所得固体,并用MeCN(5mL)洗涤。将固体高真空干燥,得到为浅棕色固体的6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(243mg)。MS(ESI):$C_{14}H_{10I}N_3O$的质量计算值为363.00;m/z实测值为364.0$[M+H]^+$。

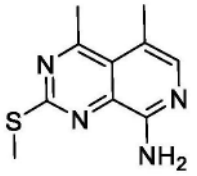
[1728] 步骤D:6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺。向可密封小瓶中加入6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(127mg,0.35mmol)、$POCl_3$(1.00mL,11.0mmol)和N,N-二甲基苯胺(89.0μl,0.70mmol)。将小瓶封盖并在100℃下加热。1h后,使混合物冷却至RT,用DCM(5mL)稀释,然后冷却至0℃。然后将该溶液滴加到NH_4OH(28%水溶液)中。加入另外的MeCN(5mL)以形成乳液,并将混合物在RT下搅拌。16h后,将混合物用乙酸乙酯(25mL)和盐水(50mL)分配。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将所得残余物用DCM(约15mL)研磨,得到为白色固体的6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(92mg),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{14}H_{11}IN_4$的质量计算值为362.00;m/z实测值为363.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54(d,J=1.8Hz,1H),8.48(s,1H),8.39(s,1H),8.14(d,J=7.9Hz,1H),7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.27(t,J=7.9Hz,1H),2.93(s,3H)。

[1729] 中间体69:(R)-4-(3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1730] 

[1731] 向微波小瓶中加入中间体23[(6-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(200mg,0.442mmol)]、中间体30[((R)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(81mg,0.53mmol)]、TEA(2mL)和DMF(2mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用双(三环己基膦)二氯化钯(II)(57mg,0.044mmol)和CuI(17mg,0.089mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在100℃下进行微波辐照1h。然后使反应混合物冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液浓缩至干,并且残余物通过FCC(1:0至1:5梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的(R)-4-(3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(200mg,83%)。MS(ESI):$C_{28}H_{24}N_6O_3S$的质量计算值为524.2,m/z实测值为525.1$[M+H]^+$。

[1732] 中间体70:4,5-二甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1733] 

[1734] 步骤A:6-甲基-2-硫代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的20L的4颈圆底烧瓶中放入3-氧代丁酸乙酯(1500g,11.53mol)、乙醇(7500mL)和EtONa(801g)。这之后在60℃下分批加入硫脲(894g,11.74mmol)。在85℃下加热所得混合物3h。然后使反应混合物冷却至25℃,并通过过滤收集固体。将所得固体溶解于5L的H_2O中。用盐酸将该溶液的pH调节至2。通过过滤收集固体并干燥,得到为白色固体的6-甲基-2-硫代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮(1200g,73%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.2-12.3(m,2H),5.68(s,1H),2.07(s,3H)。

[1735] 步骤B:6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并保持氮气惰性气氛的20L的4颈圆底烧瓶中放入6-甲基-2-亚磺酰基-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-酮(1200g,8.44mol)、水(7200mL)、氢氧化钠(744g,18.60mol)和Me_2SO_4(1065g,8.45mol)。将所得混合物在110℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至25℃,并且用氯化氢(6N)将溶液的pH调节至2。通过过滤收集所得固体并干燥,得到为白色固体的6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮(1000g,76%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δδ12.8(br s,1H),5.97(br s,1H),2.47-2.65(m,3H),2.27(s,3H)。

[1736] 步骤C:5-溴-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的20L的4颈圆底烧瓶中放入6-甲基-2-(甲基磺酰基)-1,4-二氢嘧啶-4-酮(700g,4.48mol)、AcOH(14L)和Br_2(780g,4.88mol)。将所得溶液在25℃下搅拌3h。通过过滤收集固体并干燥,得到为黄色固体的5-溴-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4(1H)-酮(700g,66%)。MS(ESI):$C_6H_7BrN_2OS$的质量计算值为235.10;m/z实测值为236.1$[M+H]^+$。

[1737] 步骤D:5-溴-4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的5L的4颈圆底烧瓶中放入5-溴-6-甲基-2-(甲基磺酰基)-1,4-二氢嘧啶-4-酮,并在90℃下加热2h。使反应混合物冷却至25℃,并浓缩至干。将所得残余物用H_2O(2L)和乙酸乙酯(5L)稀释。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯(2L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(2L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:19,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为白色固体的5-溴-4-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶(700g,93%)。MS(ESI):$C_6H_6BrClN_2S$的质量计算值为251.91,m/z实测值为253.1$[M+H]^+$。

[1738] 步骤E:5-溴-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-羧酸甲酯。向5L压力罐反应器中放入5-溴-4-氯-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶(300g,1.18mol)、甲醇(3000mL)、TEA(490mL)、Pd(dppf)Cl_2(17.4g,23.78mmol)和CO(15atm)。将所得溶液在80℃下搅拌14h。使混合物冷却至25℃,并浓缩至干。将所得残余物用H_2O(2L)稀释并用乙酸乙酯(2L×3)萃取。将合并的有机层用盐水(2L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:10,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为白色固体的5-溴-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-羧酸甲酯(150g,46%)。MS(ESI):$C_8H_9BrN_2O_2S$的质量计算值为275.9,m/z实测值为277.0$[M+H]^+$。

[1739] 步骤F:N-烯丙基-5-溴-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺。向2L压力罐反应器中

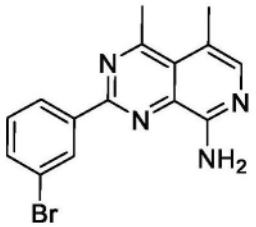
放入5-溴-6-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-羧酸甲酯(120g,432mmol)、甲醇(1200mL)和丙-2-烯-1-胺(180mL)。将所得溶液在90℃下搅拌5h。使反应混合物冷却至25℃,并浓缩至干。所得残余物用乙醚(500mL)稀释并搅拌10min。通过过滤收集固体并干燥,得到为黄色固体的N-烯丙基-5-溴-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺(110g,84%)。MS(ESI):$C_{10}H_{12}BrN_3OS$的质量计算值为300.99,m/z实测值为302.0$[M+H]^+$。

[1740] 步骤G:4,5-二甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的3L的4颈圆底烧瓶中放入5-溴-6-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-(丙-2-烯-1-基)嘧啶-4-甲酰胺(110g,364mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(1100mL)、DIPEA(243mL)和反式-二(μ-乙酰基)双[o-(二邻甲苯基膦)苄基]二钯(II)(6.85g,7.30mmol)。将所得溶液在145℃下搅拌14h。使混合物冷却至25℃,并浓缩至干。将所得残余物用DCM(2L)和H_2O(1L)稀释。滤出所得固体,并用DCM(1L×3)萃取滤液。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(19:1,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的4,5-二甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(50g,62%)。MS(ESI):$C_{10}H_{11}N_3OS$的质量计算值为221.06,m/z实测值为222.1$[M+H]^+$。

[1741] 步骤H:8-溴-4,5-二甲基-2-(甲硫基)吡啶[3,4-d]嘧啶。向用氮气的惰性气氛吹扫并维持的1L的3颈圆底烧瓶中放入4,5-二甲基-2-(甲基磺酰基)-7H,8H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮(50g,226mmol)、CH_3CN(500mL)和$POBr_3$(260g)。将所得溶液在70℃下加热3h。使反应混合物冷却至25℃并倒入水/冰(1L)中。将所得混合物用乙酸乙酯(2L)稀释,滤出固体,并且用乙酸乙酯(1L×3)萃取滤液。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:5,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的8-溴-4,5-二甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(20g,31%)。MS(ESI):$C_{10}H_{10}BrN_3S$的质量计算值为284.18;m/z实测值为285.0$[M+H]^+$。

[1742] 步骤I:4,5-二甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向2L压力罐反应器中放入8-溴-4,5-二甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(20g,70mmol)、NMP(400mL)、NH_3的H_2O溶液(400mL,25%)和氧代二铜(10.1g,70mmol)。在120℃下加热所得溶液14h。使混合物冷却至RT,滤出固体,并且用乙酸乙酯(2L×3)萃取滤液。将合并的有机层用水(1L)和盐水(1L)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(19:1,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的4,5-二甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(10g,67%)。MS(ESI):$C_{10}H_{12}N_4S$的质量计算值为220.1,m/z实测值为221.1$[M+H]^+$。

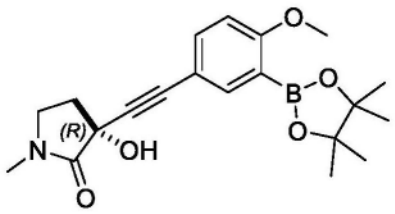
[1743] 中间体71:2-(3-溴苯基)-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[1744] 

[1745] 向100mL三颈圆底烧瓶中加入中间体70[4,5-二甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(300mg,1.36mmol)]、(3-溴苯基)硼酸(547mg,2.72mmol)和1,4-二噁烷(10mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(50mg,0.068mmol)和2-羟基-3-甲基苯甲酸铜(I)(585mg,2.73mmol)处理。将混合物用Ar再曝气

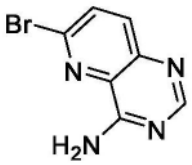
5min,然后搅拌,同时在100℃下加热2h,然后冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用甲醇洗涤。将滤液浓缩至干,并且残余物通过FCC(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯(含有10%甲醇)=1:0至0:1),得到为棕色固体的2-(3-溴苯基)-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(230mg,45%)。MS(ESI):$C_{15}H_{13}BrN_4$的质量计算值为328.0,m/z实测值为328.8$[M+H]^+$。

[1746] 中间体72:(R)-3-羟基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[1747] 

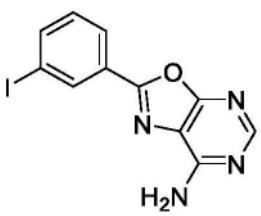
[1748] 向20mL微波管中加入2-(5-溴-2-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(300mg,0.958mmol)、中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(147mg,1.06mmol)]、Et_2NH(0.99mL,9.57mmol)和DMF(6mL)。将混合物用N_2曝气5min,然后用碘化铜(I)(91mg,0.48mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(135mg,0.192mmol)和PPh_3(50mg,0.19mmol)处理。将混合物用N_2再曝气5min,然后在90℃下进行微波辐照30min。在使反应混合物冷却至RT之后,将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(60mL)洗涤。将滤液浓缩至干,并且残余物通过FCC(10:1至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色油状物的(R)-3-羟基-3-((4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(80mg,14%)。MS(ESI):$C_{26}H_{20}BNO_5$的质量计算值为371.2,m/z实测值为372.2$[M+H]^+$。

[1749] 中间体73:6-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1750] 

[1751] 向6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.554mmol)和CH_3CN(20mL)的溶液中加入三甲基甲硅烷基溴(0.59mL,4.47mmol)。将所得混合物在85℃下加热16h,然后冷却至RT并浓缩至干。将残余物用石油醚:乙酸乙酯(1:1,5mL)研磨,并将悬浮液通过过滤分离。将滤饼用石油醚:乙酸乙酯(1:1,2mL)洗涤,然后减压干燥,得到为棕色固体的6-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(110mg,88%)。MS(ESI):$C_7H_5BrN_4$的质量计算值为224.0,m/z实测值为227.0$[M+H]^+$。

[1752] 中间体74:2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。

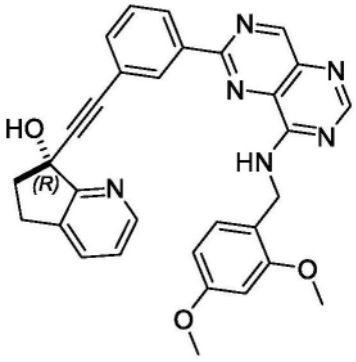
[1753] 

[1754] 步骤A:N-(4,6-二氯嘧啶-5-基)-3-碘苯甲酰胺。在RT下,用3-碘苯甲酰氯(0.87g,3.27mmol)的NMP(2mL)溶液处理4,6-二氯嘧啶-5-胺(0.50g,2.97mmol)的NMP(8mL)均匀溶液。将所得溶液在90℃下加热。12h后,将所得混合物冷却至RT并用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)分配。用H_2O(200mL)稀释混合物并且通过过滤分离所得固体,用另外的H_2O(25mL)冲洗,并干燥,得到为白色固体的2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(995mg,85%)。MS(ESI):$C_{11}H_6Cl_2IN_3O$的质量计算值为392.89;m/z实测值为393.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.93(s,1H),8.95(s,1H),8.36(t,J=1.6Hz,1H),8.08-7.98(m,2H),7.40(t,J=7.8Hz,1H)。

[1755] 步骤B:7-氯-2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶。N-(4,6-二氯嘧啶-5-基)-3-碘苯甲酰胺(0.81g,2.06mmol)在无水MeCN(12mL)中的悬浮液用DIPEA(0.8mL,4.64mmol)处理,然后在微波反应器中在150℃下加热30min。然后将混合物用另外的MeCN(15mL)稀释并冷却至0℃。通过过滤分离所得固体,用另外的冷MeCN(10mL)冲洗,并干燥,得到为白色固体的7-氯-2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶(606mg,82%)。MS(ESI):$C_{11}H_5ClIN_3O$的质量计算值为356.92;m/z实测值为358.0$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,1H),8.52(s,1H),8.28(d,J=7.8Hz,1H),8.11(d,J=7.8Hz,1H),7.47(t,J=7.9Hz,1H)。

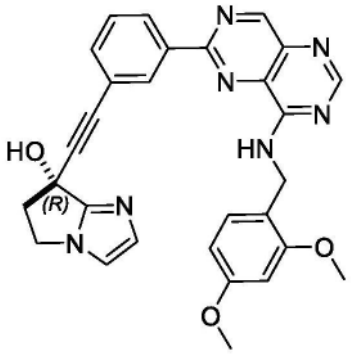
[1756] 步骤C:2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。在RT下用NH_3(4mL,2N MeOH溶液)处理7-氯-2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶(0.27g,0.76mmol)在THF(3mL)中的悬浮液,然后在微波反应器中在100℃下加热30min。然后将该混合物浓缩至干。将所得残余物悬浮于H_2O(15mL)中,用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至约pH 9,然后短暂超声处理。通过过滤分离所得固体,用另外的H_2O(5mL)冲洗,并干燥,得到为白色固体的2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(199mg,77%)。MS(ESI):$C_{11}H_7IN_4O$的质量计算值为337.97;m/z实测值为339.0$[M+H]^+$。

[1757] 中间体75:(R)-7-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。

[1758] 

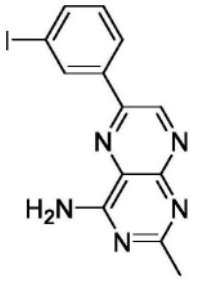
[1759] 标题化合物使用中间体69中所述的类似条件并利用中间体38(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇来制备,得到为黄色固体的(R)-7-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(150mg,43%)。MS(ESI):$C_{31}H_{26}N_6O_3$的质量计算值为530.2,m/z实测值为531.2$[M+H]^+$。

[1760] 中间体76:(R)-7-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[1761] 

[1762] 标题化合物使用中间体69中所述的类似条件并利用中间体10[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇来制备,得到为棕色固体的(R)-7-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(70mg,46%)。MS(ESI):$C_{29}H_{25}N_7O_3$的质量计算值为519.2,m/z实测值为520.3[M+H]$^+$。

[1763] 中间体77:6-(3-碘苯基)-2-甲基蝶啶-4-胺。

[1764] 

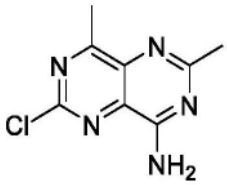
[1765] 步骤A:3-氨基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡嗪-2-甲腈。向可密封小瓶中加入3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲腈(400mg,2.0mmol)、3-三甲基甲硅烷基苯基硼酸(488mg,2.5mmol)、二噁烷(12mL)和$NaHCO_3$(4.00mL,8.0mmol,2M)。将混合物用氩气曝气10min,然后加入$PdCl_2$(dppf)(147mg,0.2mmol),密封小瓶,然后在90℃下加热3h。将混合物冷却至RT,用乙酸乙酯(25mL)和水(25mL)稀释。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。然后将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(10%至100%梯度,使用乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到为浅黄色固体的3-氨基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡嗪-2-甲腈(588mg)。MS(ESI):$C_{14}H_{16}N_4Si$的质量计算值为268.11;m/z实测值为269.1[M+H]$^+$。

[1766] 步骤B:2-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)蝶啶-4-胺。向圆底烧瓶中加入3-氨基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡嗪-2-甲腈(588mg,2.2mmol)、盐酸乙脒(872mg,8.8mmol)、DIEA(1.9mL,11mmol)和EtOH(37mL)。将混合物在氮气下加热回流7h。此时,使混合物冷却至RT,此时形成固体沉淀物,该固体沉淀物通过真空过滤收集,并用EtOH(10mL)洗涤,得到为灰白色固体的2-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)蝶啶-4-胺(138mg)。MS(ESI):$C_{16}H_{19}N_5Si$的质量计算值为309.14;m/z实测值为310.2[M+H]$^+$。

[1767] 步骤C:6-(3-碘苯基)-2-甲基蝶啶-4-胺。向可密封小瓶中加入2-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)蝶啶-4-胺(138mg,0.45mmol)和DCM(13mL)。使混合物冷却至0℃,然后以滴加方式加入1M ICl的DCM溶液(2.3mL,2.3mmol)。加入完成后,使反应物升温至RT。2h后,加入MeCN(1mL),随后加入另外量的1M ICl的DCM溶液(1.3mL,1.3mmol)。1h后,用饱和

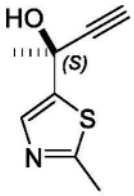
$Na_2S_2O_3$水溶液(25mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)稀释混合物。用DCM(25mL×3)萃取所得双相混合物。将合并的有机层浓缩至干,得到为红色固体的6-(3-碘苯基)-2-甲基蝶啶-4-胺(158mg,粗品),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{13}H_{10}IN_5$的质量计算值为363.00;m/z实测值为364.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.54(s,1H),8.73(t,J=1.8Hz,1H),8.30(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),7.89(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.34(t,J=7.9Hz,1H),2.59(s,3H)。

[1768] 中间体78:6-氯-2,8-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

[1769] 

[1770] 向50mL圆底烧瓶中装入DIPEA(0.9mL,5.3mmol)、5-氨基-2-氯-6-甲基嘧啶-4-甲腈(200mg,1.2mmol)、盐酸乙脒(224mg,2.4mmol)和1,4-二噁烷(5mL)。将混合物在110℃下加热16h,然后冷却至RT。将所得混合物倒入水(10mL)中,并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(洗脱液:石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化,得到为黄色固体的6-氯-2,8-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(200mg,66%)。MS(ESI):$C_8H_8ClN_5$的质量计算值为209.1,m/z实测值为209.9$[M+H]^+$。

[1771] 中间体79:(S)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[1772] 

[1773] 步骤A:N-甲氧基-N,2-二甲基噻唑-5-甲酰胺。向2-甲基噻唑-4-羧酸(46.0g,321mmol)在THF(350mL)和DCM(100mL)中的溶液加入羰基二咪唑(67.7g,418mmol)。将白色悬浮液在20℃下搅拌2h,随后加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(40.7g,418mmol)。将白色悬浮液在20℃下搅拌。12h后,将混合物过滤,浓缩滤液,将残余物用乙酸乙酯(600mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。浓缩有机层,并且残余物通过FCC纯化(30%至50%乙酸乙酯/石油醚),得到为棕色油状物的N-甲氧基-N,2-二甲基噻唑-5-甲酰胺(51.0g,80.9%收率,95.0%纯度)。MS(ESI):$C_7H_{10}N_2O_2S$的质量计算值为186.05;m/z实测值为186.8$[M+H]^+$。

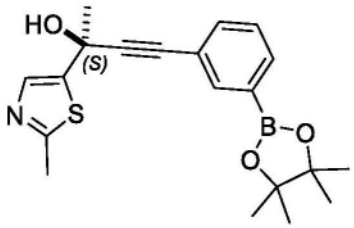
[1774] 步骤B:1-(2-甲基噻唑-5-基)乙-1-酮。在0℃下,向N-甲氧基-N,2-二甲基噻唑-4-甲酰胺(38.0g,204mmol)的THF(400mL)溶液中加入MeMgBr(102mL,3M THF溶液)。将棕色悬浮液在0℃-20℃下搅拌3h。将反应混合物倒入冰冷的饱和NH_4Cl水溶液(500mL)中,然后用乙酸乙酯(800mL)萃取。将层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过FCC纯化(25%-45%梯度,乙酸乙酯/石油醚),得到为黄色固体的1-(2-甲基噻唑-5-基)乙-1-酮(25.8g,84.1%收率)。MS(ESI):C_6H_7NOS的质量计算值为141.02;m/z实测值为141.8$[M+H]^+$。

[1775] 步骤C:2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇。在-65℃下,向

乙炔基(三甲基)硅烷(35.5g,361mmol,50.0mL)的THF(250mL)溶液中滴加n-BuLi(108mL,2.5M己烷溶液)。在-65℃下将黄色溶液搅拌1h。向溶液中加入1-(2-甲基噻唑-4-基)乙-1-酮(25.5g,181mmol)的THF(50mL)溶液。在-65℃下将黄色溶液搅拌1.5h。将所得溶液倒入饱和NH_4Cl水溶液(200mL)中,然后用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。向残余物的MeOH(300mL)溶液中加入K_2CO_3(49.9g,361mmol)并在25℃下搅拌混合物。12h后,将混合物过滤并浓缩。残余物用乙酸乙酯(800mL)萃取,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC纯化(25%-45%乙酸乙酯/石油醚),得到为黄色固体的2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(19.0g,59.7%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.60(s,1H),3.70(s,1H),2.69(s,1H),2.66(s,3H),1.87(s,3H)。

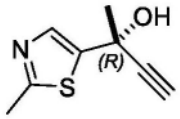
[1776] 步骤D.(S)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。外消旋2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(19.0g,113.6mmol)通过制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK IC(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:25%)纯化,得到(S)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(8.0g,41.6%收率,97.6%ee)。$[\alpha]^{20}_D$=4.10(c=0.1,MeOH)和(R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(中间体81,7.5g,39%收率,99.9%ee)。$[\alpha]^{20}_D$=-4.40(c=0.1,MeOH)。

[1777] 中间体80:(S)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1778] 

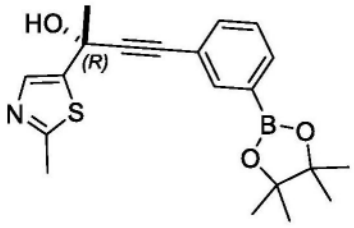
[1779] (S)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇使用中间体4中所述的类似条件,并利用中间体79[(S)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇]来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_3S$的质量计算值为369.2;m/z实测值为370.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(t,J=1.4Hz,1H),7.77(dt,J=7.4,1.3Hz,1H),7.71(s,1H),7.53(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),2.69(s,3H),1.95(s,3H),1.35(s,12H)。

[1780] 中间体81:(R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[1781] 

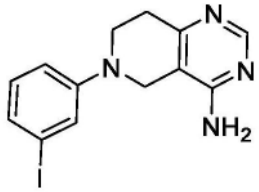
[1782] (R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇使用中间体79的步骤D中所述的手性分离中所述的类似条件来制备,得到(R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(7.5g,39%收率,99.9%ee)。$[\alpha]^{20}_D$=-4.40(c=0.1,MeOH)。

[1783] 中间体82:(R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1784] 

[1785] (R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇使用中间体4中所述的类似条件,并利用中间体81(R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_3S$的质量计算值为369.2;m/z实测值为370.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(t,J=1.4Hz,1H),7.77(dt,J=7.4,1.3Hz,1H),7.71(s,1H),7.53(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),2.69(s,3H),1.95(s,3H),1.35(s,12H)。

[1786] 中间体83:6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺。

[1787] 

[1788] 步骤A:3,3'-((3-碘苯基)氮烷二基)二丙酸二甲酯。在58℃下加热3-碘苯胺(10.0g,45.6mmol)、丙烯酸甲酯(17.8g,207mmol)和1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(45mL)的溶液。48h后,使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。所得残余物通过FCC(10:1至4:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色油状物的3,3'-((3-碘苯基)氮烷二基)二丙酸二甲酯(8.8g,49%)。MS(ESI):$C_{14}H_{18}INO_4$的质量计算值为391.0;m/z实测值为392.0$[M+H]^+$。

[1789] 步骤B:1-(3-碘苯基)-4-氧代哌啶-3-羧酸甲酯。将$TiCl_4$(22.5mL,1MCH_2Cl_2)加入3,3'-((3-碘苯基)氮烷二基)二丙酸二甲酯(8.8g,22mmol)和CH_2Cl_2(30mL)的-40℃(干冰/乙醇)溶液中。然后,在-40℃下将混合物搅拌3h,接着用Et_3N(6.3mL,45mmol)滴加处理。将所得混合物搅拌16h,同时逐渐升温至RT。此后,将盐水(10mL)加入混合物中,然后通过加入Et_3N将pH调节至8。将所得悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(30mL)洗涤。将滤液用水(100mL)稀释,并将所得混合物用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(10:1至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色油状物的1-(3-碘苯基)-4-氧代哌啶-3-羧酸甲酯(4.6g,57%)。MS(ESI):$C_{13}H_{14}INO_3$的质量计算值为359.0,m/z实测值为360.0$[M+H]^+$。

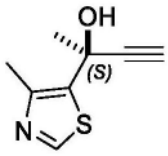
[1790] 步骤C:6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇。将1-(3-碘苯基)-4-氧代哌啶-3-羧酸甲酯(4.6g,13mmol)加入乙酸甲脒(2.0g,19mmol)、甲醇钠(3.7g,68mmol)和甲醇(50mL)的溶液中。将混合物在90℃下加热3h,然后冷却至RT,用乙酸乙酯(50mL)稀释,并用乙酸调节pH至7。然后,将混合物倒入水(100mL)中。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为浅黄色固体的6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(2.8g,61%)。MS(ESI):$C_{13}H_{12}IN_3O$的质量计算值为353.0,m/z实测值为354.0$[M+H]^+$。

[1791] 步骤D:4-氯-6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶。将$POCl_3$(651mg,

4.25mmol)加入6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(1.00g,2.83mmol)、Et_3N(573mg,5.66mmol)和甲苯(10mL)的溶液中。将混合物在90℃下加热。16h后,使混合物冷却至RT并浓缩至干。所得残余物通过FCC(10:1至1:1梯度,石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到为浅黄色固体的4-氯-6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(650mg,62%)。MS(ESI):$C_{13}H_{11}ClIN_3$的质量计算值为371.0,m/z实测值为372.0$[M+H]^+$。

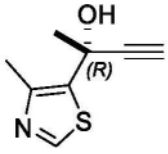
[1792] 步骤E:6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇。将密封管中的4-氯-6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(200mg,0.54mmol)、$CuSO_4\pi5H_2O$(67.0mg,0.27mmol)、$NH_3\pi H_2O$(10mL,28%)和1,4-二噁烷(20mL)的混合物在100℃搅拌。16h后,使混合物冷却至RT并浓缩至干。将所得残余物重新溶于甲醇(10mL)中并过滤。浓缩滤液,得到6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(150mg),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{13}H_{13}IN_4$的质量计算值为352.0,m/z实测值为353.0$[M+H]^+$。

[1793] 中间体84:(S)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[1794] 

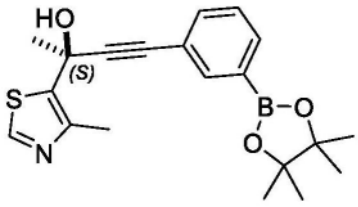
[1795] (S)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇使用中间体79的步骤A中所述的类似条件,并利用4-甲基噻唑-5-羧酸来制备。外消旋2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(16.0g,95.7mmol)通过制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK IC(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O IPA];B%:20%)来纯化,得到(S)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(7.5g,46%收率,99.9%ee)。$[\alpha]^{20}_D$=7.60(c=0.1,MeOH)和(R)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(中间体85,7.5g,46%收率,98.6%ee纯度),为黄色固体。

[1796] 中间体85:(R)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[1797] 

[1798] (R)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇使用中间体79的步骤A中所述的类似条件,并利用4-甲基噻唑-5-羧酸和中间体84中所述的手性分离来制备,得到(7.5g,46%收率,98.6%ee纯度),为黄色固体。$[\alpha]^{20}_D$=-7.70(c=0.1,MeOH)。

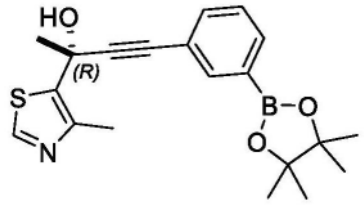
[1799] 中间体86:(S)-2-(4-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1800] 

[1801] (S)-2-(4-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇使用中间体4中所述的类似条件,并利用中间体84(S)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇]来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_3S$的质量计算值为369.2;m/z实测值为

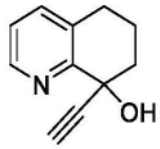
370.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.55(s,1H),7.87(br s,1H),7.76(d,J=7.4Hz,1H),7.50(d,J=7.8Hz,1H),7.38-7.28(m,1H),2.64(s,3H),1.93(s,3H),1.34(s,12H)。

[1802] 中间体87:(R)-2-(4-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1803] 

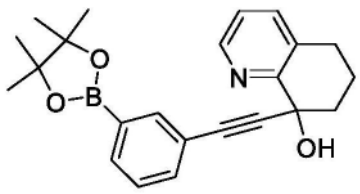
[1804] (R)-2-(4-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇使用中间体4中所述的类似条件,并利用中间体85(R)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇]来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_3S$的质量计算值为369.2;m/z实测值为370.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.55(s,1H),7.87(br s,1H),7.76(d,J=7.4Hz,1H),7.50(d,J=7.8Hz,1H),7.38-7.28(m,1H),2.64(s,3H),1.93(s,3H),1.34(s,12H)。

[1805] 中间体88:外消旋-8-乙炔基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇。

[1806] 

[1807] 在0℃下向含有乙炔基溴化镁(16mL,0.5M THF溶液)和THF(25mL)的250mL圆底烧瓶中滴加6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮(1.0g,6.79mmol)的THF(25mL)溶液。45min后,将混合物升温至RT并且加入另外的乙炔基溴化镁(3.0mL,0.5M THF溶液)。然后将混合物在40℃下加热。2h后,将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)分配。将所得混合物用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,然后将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0至100%已烷/乙酸乙酯)纯化,得到为灰白色固体的外消旋-8-乙炔基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇(1.03g,87%)。MS(ESI):$C_{11}H_{11}NO$的质量计算值为173.1;m/z实测值为174.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,J=4.7Hz,1H),7.45(d,J=7.7,Hz,1H),7.18(dd,J=7.8,4.7Hz,1H),4.61(s,1H),2.93-2.79(m,2H),2.57(s,1H),2.53-2.42(m,1H),2.22-2.08(m,1H),2.08-1.96(m,2H)。

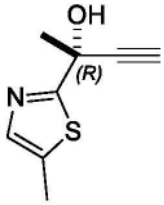
[1808] 中间体89:外消旋-8-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇。

[1809] 

[1810] 外消旋-8-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇使用中间体4中所述的类似条件,并利用中间体88外消旋-8-乙炔基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇来制备,得到为棕色油状物的外消旋-8-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇(530mg,61%)。

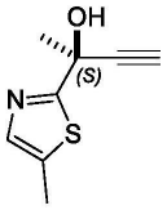
MS(ESI):$C_{23}H_{26}BNO_3$的质量计算值为375.2;m/z实测值为376.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(d,J=4.7,1H),7.87-7.62(m,2H),7.42-752(m,2H),7.36-7.21(m,2H),7.15-7.20(m,1H),2.82-7.93(m,2H),2.64-2.37(m,1H),2.30-1.89(m,4H),1.65(br s,1H),1.33(br s,12H)。

[1811] 中间体90.(R)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1812] 

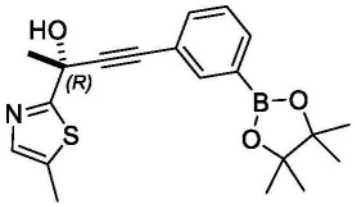
[1813] 标题化合物使用中间体79的步骤B中所述的类似条件并利用1-(5-甲基噻唑-2-基)乙-1-酮来制备。外消旋2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(16.0g)通过制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK AD(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:25%)来纯化。第一洗脱对映体(R)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(6.5g,27%收率,98.3%ee)为黄色固体。$[\alpha]^{20}_D$=-173.4(c=0.1,MeOH)。

[1814] 中间体91:(S)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1815] 

[1816] 标题化合物使用中间体79的步骤B中所述的类似条件并利用1-(5-甲基噻唑-2-基)乙-1-酮和中间体90中所述的手性分离来制备,得到为黄色固体的(S)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(6.5g,38.7mmol,27.3%收率,99.7%纯度)(6.8g,28.%收率,99.6%ee)。$[\alpha]^{20}_D$=+177.0(c=0.1,MeOH)。

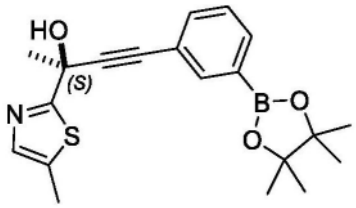
[1817] 中间体92:(R)-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1818] 

[1819] (R)-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇使用中间体4中所述的类似条件,并利用中间体90

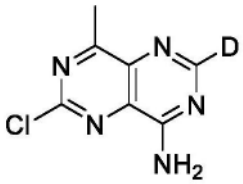
[1820] (R)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_3S$的质量计算值为369.2;m/z实测值为370.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(br s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.53(d,J=7.8,1H),7.38(br s,2H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),2.46(s,3H),1.99(s,3H),1.34(s,12H)。

[1821] 中间体93:(S)-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇。

[1822] 

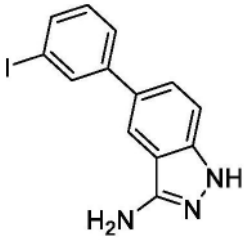
[1823] (S)-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇使用中间体4中所述的类似条件,并利用中间体91(S)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_3S$的质量计算值为369.2;m/z实测值为370.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.91(br s,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.53(d,J=7.8,1H),7.38(br s,2H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),2.46(s,3H),1.99(s,3H),1.34(s,12H)。

[1824] 中间体94:6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-4-胺。

[1825] 

[1826] 标题化合物使用中间体24的步骤B中所述的类似条件并利用甲酰胺-1-d来制备,得到为黄色固体的6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-d-4-胺(25mg,10%)。MS(ESI):$C_7H_5ClDN_5$的质量计算值为196.0,m/z实测值为197.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.88(br s.,1H),6.04(br s.,1H),2.97(s,3H)。

[1827] 中间体95:5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-3-胺。

[1828] 

[1829] 步骤A:5-溴-1H-吲唑-3-胺。向圆底烧瓶中加入5-溴-2-氟苯甲腈(21.2g,106mmol)、一水合肼(15.7mL,318mmol)和EtOH(211mL),并将混合物在80℃下加热。16h后,将所得混合物冷却至RT,并且通过过滤收集固体。将沉淀物用DCM(20mL)洗涤,得到为白色固体的5-溴-1H-吲唑-3-胺(17.8g,79%)。MS(ESI):$C_7H_6BrN_3$的质量计算值为212.05;m/z实测值为213.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J=1.7Hz,1H),7.31(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),5.44(s,H),3.87(br s,1H)。

[1830] 步骤B:3-氨基-5-溴-1H-吲唑-1-甲酸叔丁酯。向1L圆底烧瓶中装入DMAP(1.0g,8.4mmol)、5-溴-1H-吲唑-3-胺(18g,84mmol)、癸酸二叔丁酯(19g,84mmol)和DCM(400mL)。在RT下搅拌混合物。16h后,将体积在真空中减少80%并且通过过滤收集所得沉淀物,得到为无色固体的3-氨基-5-溴-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(15.0g,57%)。MS(ESI):$C_{12}H_{14}BrN_3O_2$的质量计算值为312.17;m/z实测值为257.9、259.9$[M-tBu]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=1.9Hz,1H),7.89(d,J=8.9Hz,1H),7.65(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),6.41(s,2H),1.58(s,9H)。

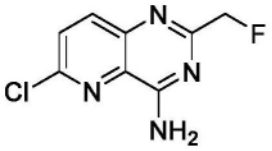
[1831] 步骤C:3-氨基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯。向小瓶中

加入6-溴喹唑啉-4-胺(150mg,0.67mmol)、3-氨基-5-溴-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.50g,1.60mmol)、(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)硼酸(0.40g,1.08mmol)、Na_2CO_3(3.2mL,6.40mmol,2M)、THF(16mL,用N_2吹扫10min)和1,1'-双[二叔丁基膦)二茂铁]钯(21mg,0.03mmol)。将小瓶密封并在60℃下加热。4h后,使混合物冷却至RT并且加入另外的(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)硼酸(0.40g,1.08mmol)。将小瓶密封并在100℃下加热。16h后,使混合物冷却至RT并在乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%-60%梯度,乙酸乙酯+10%MeOH和己烷)纯化,得到为棕色固体的3-氨基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.46g,76%)。MS(ESI):$C_{21}H_{27}N_3O_2Si$的质量计算值为381.55;m/z实测值为326.0[M-tBu]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.21-8.16(m,1H),8.05-7.94(m,1H),7.85(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.82-7.79(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.58-7.44(m,2H),6.41(s,2H),1.61(s,9H),0.32(s,9H)。

[1832] 步骤D:3-氨基-5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯。在0℃下,将ICl的DCM溶液(6.0mL,6.07mmol,1M)缓慢加入3-氨基-5-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.46g,1.21mmol)的DCM(12mL)溶液中。2h后,将所得混合物用DCM(20mL)和饱和硫代硫酸钠水溶液(25mL)稀释。将有机物分离并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%-70%梯度,乙酸乙酯/己烷)纯化,得到为棕色固体的3-氨基-5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.34g,65%)。MS(ESI):$C_{18}H_{18}N_3O_2$的质量计算值为435.26;m/z实测值为380.0[M-tBu]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.25-8.18(m,1H),8.08-8.05(m,1H),8.00(d,J=8.6Hz,1H),7.85(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.78-7.70(m,2H),7.34-7.22(m,1H),6.40(s,2H),1.60(s,9H)。

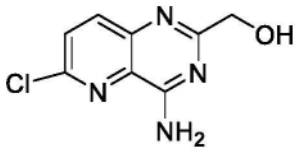
[1833] 步骤E:5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-3-胺。在RT下向50mL圆底烧瓶中装入TFA(0.6mL,7.8mmol)、3-氨基-5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.34g,0.78mmol)和DCM(2mL)。4h后,加入另外的TFA(0.6mL,7.8mmol)并继续搅拌。16h后,加入另外的TFA(2mL,1.5g/mL,26.13mmol)并继续搅拌。4h后,用DCM(20mL)稀释混合物并用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至8。将有机物分离并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%-10%梯度,MeOH+2M NH_3在MeOH和DCM中的溶液)纯化,得到为无色固体的5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-3-胺(0.20g,77%)。MS(ESI):$C_{13}H_{10}N_3I$的质量计算值为335.15;m/z实测值为336.1。[M+H]$^+$。

[1834] 中间体96:6-氯-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1835] 

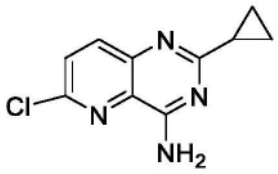
[1836] 向小瓶中装入3-氨基-6-氯吡啶腈(500mg,3.26mmol)、2-氟乙脒(400mg,5.25mmol)、磷酸钾(2.80g,13.2mmol)和THF(12mL)。将小瓶密封并在铝制加热套中在80℃下加热。22h后,将混合物冷却至RT,加入水(15mL),并将内容物在70℃下加热30min。将所得混合物冷却至RT并且再搅拌70min。通过过滤收集固体内容物,用水(15mL)和Et_2O(10mL)冲洗并真空干燥,得到为深灰色固体的6-氯-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(540mg,78%)。MS(ESI):$C_8H_6ClFN_4$的质量计算值为212.0;m/z实测值为213.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),5.40(s,1H),5.28(s,1H)。

[1837] 中间体97.(4-氨基-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲醇。

[1838] 

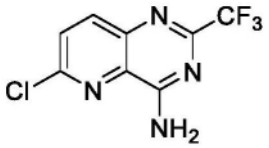
[1839] (4-氨基-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲醇使用中间体96中所述的类似条件，并利用2-氟乙脒来制备。MS(ESI)：$C_8H_7ClN_4O$的质量计算值为210.0；m/z实测值为211.1[M+H]$^+$。1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.07(d,J＝8.8Hz,1H),7.77(d,J＝8.8Hz,1H),4.59(s,2H)。

[1840] 中间体98.6-氯-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1841] 

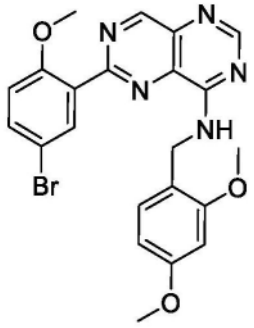
[1842] 6-氯-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体96中所述的类似条件，并利用环丙甲脒盐酸盐来制备。MS(ESI)：$C_{10}H_9ClN_4$的质量计算值为220.1；m/z实测值为221.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.94(d,J＝8.8Hz,1H),7.71(d,J＝8.8Hz,1H),2.06(tt,J＝8.1,4.7Hz,1H),1.21-1.08(m,2H),1.06-0.92(m,2H)。

[1843] 中间体99.6-氯-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1844] 

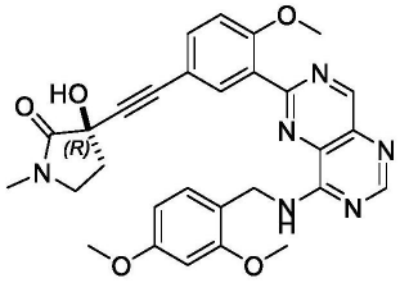
[1845] 6-氯-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体96中所述的类似条件，并利用2,2,2-三氟乙脒来制备。MS(ESI)：$C_8H_4ClF_3N_4$的质量计算值为248.0；m/z实测值为249.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.19(d,J＝8.8Hz,1H),7.87(d,J＝8.8Hz,1H)。

[1846] 中间体100：6-(5-溴-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

[1847] 

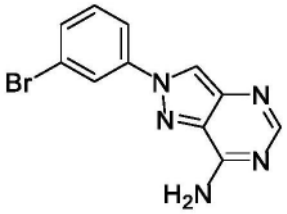
[1848] 标题化合物使用中间体23的步骤C中所述的类似条件并利用(5-溴-2-甲氧基苯基)硼酸来制备，得到为棕色固体的6-(5-溴-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(400mg,38％)。MS(ESI)：$C_{22}H_{20}BrN_5O_3$的质量计算值为481.1，m/z实测值为484.1[M+H]$^+$。

[1849] 中间体101：(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[1850] 

[1851] 标题化合物使用中间体69中所述的类似条件并利用中间体100 6-(5-溴-2-甲氧基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺和中间体2(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮来制备,得到为棕色固体的(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(210mg,54%)。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_5$的质量计算值为540.2,m/z实测值为541.2$[M+H]^+$。

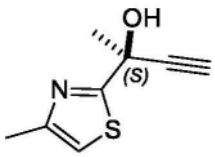
[1852] 中间体102:2-(3-溴苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺。

[1853] 

[1854] 步骤A:4-氨基-1-(3-溴苯基)-1H-吡唑-3-甲腈。将$Cu(OAc)_2$(0.67g,3.70mmol)加入4-氨基-1H-吡唑-3-甲腈(0.80g,7.40mmol)、(3-溴苯基)硼酸(2.23g,11.1mmol)、吡啶(1.91mL,23.7mmol)、4Å分子筛(3g)和DMF(30mL)的混合物中。将所得混合物在空气和95℃下加热18h,然后冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(150mL)洗涤。将该滤液浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的4-氨基-1-(3-溴苯基)-1H-吡唑-3-甲腈(640mg,33%)。MS(ESI):$C_{10}H_7BrN_4$的质量计算值为262.0,m/z实测值为262.9$[M+H]^+$。

[1855] 步骤B:2-(3-溴苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺。向4-氨基-1-(3-溴苯基)-1H-吡唑-3-甲腈(400mg,1.52mmol)、乙酸甲脒(317mg,3.05mmol)和1,4-二噁烷(5mL)的溶液中加入DIPEA(1.20mL,6.87mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h,然后冷却至RT。通过过滤收集所得固体并用水(50mL×3)和甲苯(8mL)洗涤滤饼,然后减压干燥,得到为棕色固体的2-(3-溴苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺(287mg,55%)。MS(ESI):$C_{11}H_8BrN_5$的质量计算值为289.0,m/z实测值为290.0$[M+H]^+$。

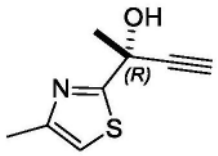
[1856] 中间体103:(S)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1857] 

[1858] 标题化合物使用中间体79的步骤B中所述的类似条件并利用1-(4-甲基噻唑-2-基)乙-1-酮来制备。外消旋2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(16.0g)通过制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK AD,250×50mm,10μm)纯化,得到为浅黄色固体的(S)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(6.5g,27%收率,99.5%ee)。$[\alpha]^{20}_D$=+10.3(c=0.1,MeOH)和(R)-2-

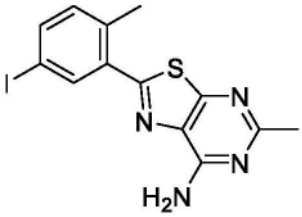
(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(中间体104,5.5g,23%收率,99.9%ee),为浅黄色固体。

[1859] 中间体104:(R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1860] 

[1861] 标题化合物使用中间体79的步骤B中所述的类似条件并利用1-(4-甲基噻唑-2-基)乙-1-酮和中间体103中所述的手性分离来制备,得到为浅黄色固体的(R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(5.5g,23%收率,99.9%ee)。$[\alpha]^{20}_{D}$=-10.2(c=0.1,MeOH)

[1862] 中间体105:2-(5-碘-2-甲基苯基)-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。

[1863] 

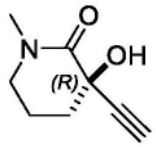
[1864] 步骤A:5,6-二氨基-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮。在N_2气氛下,在配备有回流冷凝器的100mL圆底烧瓶中,向2-乙酰氨基-2-氰基乙酸乙酯(6.00g,35.6mmol)和盐酸乙脒(3.50g,35.2mmol)的MeOH(16mL)溶液中滴加28%甲醇钠的MeOH溶液(16.0mL,70.5mmol)。将混合物加热回流。1h后,将所得混合物冷却至0℃,并且通过过滤收集沉淀物。将所得晶体悬浮于水(14mL)中并且通过加料漏斗滴加浓HCl(13.2mL)。添加完成后,将混合物在85℃下加热3h,冷却至RT,并且加入NaOH水溶液(22mL,176.30,8M)。将混合物在85℃下加热1h,并且通过过滤收集所得沉淀物,得到为粉红色固体的5,6-二氨基-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮(1.6g,32%)。MS(ESI):$C_5H_8N_4O$的质量计算值为140.15;m/z实测值为141.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ5.56(s,2H),3.53(s,2H),2.13(s,3H)。

[1865] 步骤B:N-(4-氨基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺。将草酰氯(0.20mL,2.35mmol)滴加到5-碘-2-甲基苯甲酰氯(0.56g,2.14mmol)的DCM(21mL)溶液中,随后添加DMF(2滴来自玻璃移液管)。在RT下搅拌该反应物,然后浓缩至干。将粗残余物溶于二噁烷(3mL)中并且滴加到5,6-二氨基-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.30g,2.14mmol)和DIPEA(0.74mL,4.28mmol)的悬浮液中。将混合物在RT下搅拌10min,然后加入DMSO(10mL)并将反应物搅拌1h。通过过滤收集所得固体,得到为无色固体的N-(4-氨基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(0.55g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.58(s,1H),8.80(s,1H),7.99(d,J=1.9Hz,1H),7.66(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.04(d,J=8.1Hz,1H),6.26(s,2H),2.35(s,3H),2.17(s,3H)。

[1866] 步骤C:2-(5-碘-2-甲基苯基)-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。在0℃下,向小瓶中N-(4-氨基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(0.55g,1.43mmol)的吡啶(7.2mL,1.43mmol)悬浮液加入五硫化磷(0.80g,3.58mmol)。将小瓶密封并且加热至100℃,持续3h,冷却至RT,加入水(3mL)并且通过过滤分离固体。将固体放回小瓶中,悬浮于吡啶(7.2mL,1.43mmol)中,并且在0℃下加入五硫化磷(0.36g,1.61mmol)。将小瓶密封并加热至150℃,持续3h,然后冷却至RT,用1M HCl(10mL)猝灭,并且通过过滤分离固体,得到为无色固体的2-(5-碘-2-甲基苯基)-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(0.21g,

38%)。MS(ESI):$C_{13}H_{11}IN_4S$的质量计算值为382.23;m/z实测值为383.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=1.9Hz,1H),7.78(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),7.67(s,2H),7.22(d,J=8.1Hz,1H),2.56(s,3H),2.45(s,3H)。

[1867] 中间体106:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮。

[1868] 

[1869] 步骤A:3-(苄氧基)吡啶-2-醇。在10℃下,向吡啶-2,3-二醇(130g,1.17mol)的EtOH(1.5L)溶液中加入KOH(65.6g,1.17mol)和苄基溴(210.1g,1.23mol)。将所得混合物在40℃下加热并搅拌。2h后,将混合物浓缩至干。将残余物用水(1.0L)猝灭并用CH_2Cl_2(500mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过在EtOH(500mL)中搅拌30min来纯化残余物,将所得固体过滤,并且将滤饼干燥,得到为棕色固体的3-(苄氧基)吡啶-2-醇(150g,58.0%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.35(br s,1H),7.45-7.50(m,5H),7.06-7.27(m,1H),6.75-6.77(m,1H),6.12-6.16(m,1H),5.17(s,2H)。

[1870] 步骤B:3-(苄氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。在15℃下,向3-(苄氧基)吡啶-2-醇(150g,745mmol)的DMSO(1.5L)溶液中加入KOH(62.7g,1.12mol)。30min后,滴加CH_3I(162.0g,1.14mol),同时将反应温度维持在15℃。2h后,在15℃下将混合物用水(2.0L)稀释并用CH_2Cl_2(500mL×3)萃取。将合并的有机层用水(500mL×2)和盐水(500mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将所得残余物用MTBE(500mL)搅拌40min,通过过滤收集所得固体,并干燥滤饼,得到为灰色固体的3-(苄氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(130g,78.0%收率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.27-7.44(m,5H),6.90-6.91(m,1H),6.63-6.50(m,1H),5.97-6.02(m,1H),5.14(s,2H),3.58(s,3H)。

[1871] 步骤C:3-羟基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。在N_2下向3-(苄氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(130g,604mmol)的MeOH(1.0L)溶液中加入Pd/C(10g,60.4mmol)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。在H_2(15psi)和20℃下搅拌混合物16h。此后,过滤反应混合物,用MeOH 300mL洗涤,并浓缩至干,得到为粉红色固体的3-羟基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(74.0g,93.0%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.74-6.83(m,2H),6.08-6.15(m,1H),3.64(s,3H)。

[1872] 步骤D:3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮。在N_2和20℃下,向3-羟基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(74.0g,591.4mmol)的MeOH(1.0L)溶液中加入Rh/C(8.01g,7.92mmol)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。在H_2(45psi)和50℃下搅拌混合物16h。然后过滤反应混合物,并将滤液浓缩至干,得到为黑棕色油状物的3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(70.0g,87.1%收率)。

[1873] 步骤E:1-甲基哌啶-2,3-二酮。向3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(50.0g,387.1mmol)的DCM(500mL)溶液中加入1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(Dess-Martin过碘烷,197.0g,464.5mmol),并将混合物在N_2和25℃下搅拌16h。将反应混合物过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(10%-40%梯度,乙酸乙酯/DCM)纯化,得到为浅红色固体的1-甲基哌啶-2,3-二酮(18.5g)。

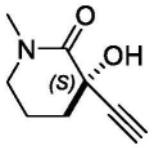
[1874] 步骤F:3-羟基-1-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)哌啶-2-酮。向乙炔基(三甲基)硅烷(11.6g,118mmol)的THF(100mL)溶液中加入n-BuLi(35.4mL,2.5M已烷溶液)低于-60℃并在N_2和-70℃下将混合物搅拌0.5h。向混合物中加入1-甲基哌啶-2,3-二酮(7.50g,

58.9mmol)的THF(150mL)溶液,并在N_2和-70℃下将反应混合物搅拌1h。向所得混合物中加入AcOH(5.7g)。过滤混合物并将滤液浓缩至干,得到为红色液体的3-羟基-1-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)哌啶-2-酮(26.5g),其无需纯化即可直接用于下一步骤。

[1875] 步骤G:(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮。向3-羟基-1-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)哌啶-2-酮(26.0g,115.4mmol)的MeOH(600mL)溶液中加入K_2CO_3(36.67g,265.4mmol)并将混合物在25℃下搅拌16h。过滤反应混合物并减压浓缩。残余物通过FCC(15%乙酸乙酯/DCM)纯化,得到外消旋-1-甲基哌啶-2,3-二酮(10g),其通过手性制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK AD(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:30%)进一步纯化,得到为浅黄色固体的(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(4.41g,24.1%收率,>97%ee)和(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(4.67g,26.4%收率,>97%ee)。

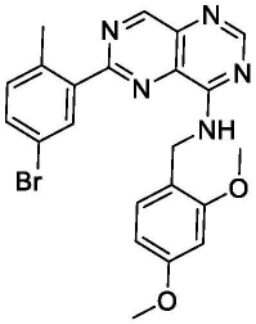
[1876] (R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮的数据:MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.08;m/z实测值为153.80$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.29(s,1H),3.32-3.36(m,2H),2.94(s,3H),2.48(s,1H),2.24-2.33(m,2H),1.89-1.96(m,2H)。

[1877] 中间体107:(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮。

[1878] 

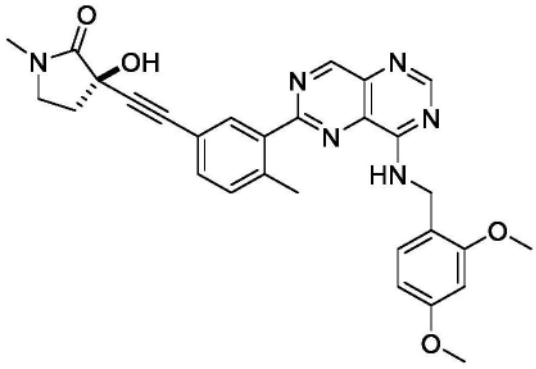
[1879] 标题化合物使用中间体106中所述的类似条件并利用所述手性分离来制备,得到以浅黄色固体形式获得的(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(4.67g,26.4%收率,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.08;m/z实测值为153.80$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.29(s,1H),3.32-3.36(m,2H),2.94(s,3H),2.48(s,1H),2.24-2.33(m,2H),1.89-1.96(m,2H)。

[1880] 中间体108:6-(5-溴-2-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺。

[1881] 

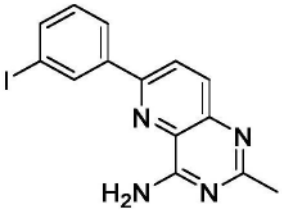
[1882] 标题化合物使用中间体23的步骤C中所述的类似条件并利用(5-溴-2-甲基苯基)硼酸来制备,得到为黄色固体的6-(5-溴-2-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(180mg,30%)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}BrN_5O_2$的质量计算值为465.05,m/z实测值为467.8$[M+H]^+$。

[1883] 中间体109:(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[1884] 

[1885] 标题化合物使用中间体69中所述的类似条件并利用中间体108 6-(5-溴-2-甲基苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺和中间体2(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮来制备,得到为棕色固体的(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(140mg,89%)。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4$的质量计算值为524.2,m/z实测值为525.2$[M+H]^+$。

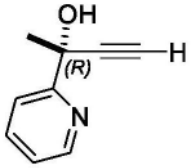
[1886] 中间体110:6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[1887] 

[1888] 步骤A:2-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。在氮气下向配备有顶置式搅拌器的10L圆底烧瓶中依次加入乙腈(3000mL)、6-氯-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(150g,0.77mol)、4-(三甲基甲硅烷基)苯基硼酸(165g,0.85mol)、Cs_2CO_3水溶液(1M,750mL)和Pd(dppf)Cl_2(28.2g,38.5mmol)。将所得混合物加热至75℃并在该温度下维持2h。反应完成后,加入H_2O(2250mL)并将混合物在65℃下进一步加热1h。然后使所得混合物逐渐冷却至RT。通过过滤分离产物,然后用乙腈/水(1/3,1800mL)洗涤,并在45℃下真空干燥,得到为灰色固体的2-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(261g,88%)。MS(ESI):$C_{17}H_{20}N_4Si$的质量计算值为308.15;m/z实测值为309.15$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44-8.34(m,3H),8.05(m,1H),7.90(s,2H),7.62(m,1H),7.52(m,1H),2.47(s,3H),0.34(s,9H)。

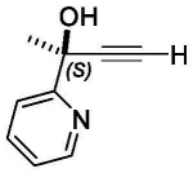
[1889] 步骤B:6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。向配备有顶置式搅拌器的10L圆底烧瓶中加入CH_2Cl_2(6L)和2-甲基-6-(3-(三甲基甲硅烷基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(300g,0.97mol)。然后在15℃下滴加ICl(395g,2.92mol)的DCM(1500mL)溶液,并在此温度下将反应混合物搅拌1h。通过过滤分离沉淀物,并在50℃下真空干燥。将此粗物质与来自第二100g批次的产物混合,并将所得固体溶于DMSO(3750mL)中。接着,将K_2HPO_4的水溶液(8重量%)滴加到上述溶液中并在20℃下搅拌2h。通过过滤分离沉淀物,随后在水(8L)中在20℃下浆化4h,然后干燥,得到浅棕色固体。将该固体与360g批次混合,并将所得固体在乙腈(12L)中在60℃下进一步浆化4h,随后冷却至20℃。通过过滤分离产物并干燥,得到为灰色固体的6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(905g,83%)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}IN_4$的质量计算值为362.0;m/z实测值为363.0$[M+H]^+$。

[1890] 中间体111:(R)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1891] 

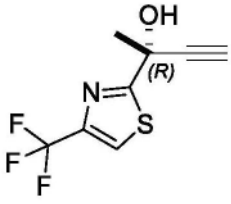
[1892] 在N_2和-70℃下,向1L圆底烧瓶中装入THF(200mL)、乙炔基三甲基硅烷(32.4g,330mmol,45.7mL)。然后滴加n-BuLi(99.0mL,2.5M已烷溶液),并将混合物在-70℃下搅拌0.5小时。然后滴加1-(吡啶-2-基)乙-1-酮(20.0g,165mmol,18.5mL)的THF(100mL)溶液,并将混合物在-70℃下搅拌1h。向混合物中加入饱和NH_4Cl水溶液(200mL)。然后使反应混合物缓慢升温至RT并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物用MeOH(400mL)稀释,然后加入K_2CO_3(45.6g,330mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌16h。将反应混合物过滤并浓缩至干,然后用乙酸乙酯(450mL)稀释。用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤有机层。将所得有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(10.0%-20.0%梯度,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到外消旋-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇(15.5g)。外消旋物质通过手性制备型SFC(DAICEL CHIRALCEL OJ(250×50mm,10um);流动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:15%)进一步分离,得到为黄色固体的(R)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇(4.70g,19.2%收率,>97%ee)和为黄色固体的(S)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇(中间体112,4.50g,18.5%收率,>97%ee)。(R)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇的数据:MS(ESI):C_9H_9NO的质量计算值为147.0;m/z实测值为148.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(d,J=4.77Hz,1H),7.78(td,J=7.72,1.63Hz,1H),7.63(d,J=8.03Hz,1H),7.27-7.32(m,1H),5.50(br s,1H),2.55(s,1H),1.80(s,3H)。

[1893] 中间体112:(S)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1894] 

[1895] 标题化合物使用中间体111中所述的类似条件并利用所述手性分离来制备,得到为黄色固体获得的(S)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇(4.50g,18.5%收率,>97%ee)。MS(ESI):C_9H_9NO的质量计算值为147.0;m/z实测值为148.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(d,J=4.77Hz,1H),7.78(td,J=7.72,1.63Hz,1H),7.63(d,J=8.03Hz,1H),7.27-7.32(m,1H),5.50(br s,1H),2.55(s,1H),1.80(s,3H)。

[1896] 中间体113:(R)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1897] 

[1898] 步骤A:4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸乙酯。向2-氨基-2-硫代-乙酸乙酯(139g,1.05mol)的EtOH(1.1L)溶液中加入3-溴-1,1,1-三氟丙-2-酮(200g,1.05mol,108.7mL)。在90℃下将黄色悬浮液搅拌16h。在15℃下,向该悬浮液中加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一

碳-7-烯(159g,1.05mol,158mL)。将所得棕色溶液在15℃下搅拌40h。将反应混合物浓缩至干,残余物用DCM(1L)稀释,用水(200mL×2)和盐水(100mL)洗涤。将有机层分离并经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC纯化(2-3%,乙酸乙酯/石油醚),得到为黄色油状物的4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸乙酯(90.0,35.1%)。MS(ESI):$C_7H_6F_3NO_2S$的质量计算值为225.01;m/z实测值为225.9$[M+H]^+$。

[1899] 步骤B:4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸。向4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸乙酯(70.0g,311mmol)在THF(500mL)和MeOH(500mL)中的溶液中加入$LiOH-H_2O$(363mL,3M)。将黄色悬浮液在15℃下搅拌12h。将混合物浓缩至干。将残余物溶于水(300mL)中,用浓HCl酸化至约pH=2,并且通过过滤收集所得黄色固体。将固体溶于乙酸乙酯(800mL)中,并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将所得残余物用石油醚(500mL)研磨,通过过滤收集固体,并且无需进一步纯化即可使用,得到为黄色固体的4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸(50.0g,77.5%)。

[1900] 步骤C:N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-甲酰胺。向4-(三氟甲基)噻唑-2-羧酸(40.0g,203mmol)的THF(400mL)溶液中加入羰基二咪唑(42.8g,264mmol)。将棕色溶液在40℃下加热2h。向此溶液中加入N-甲氧基甲胺盐酸盐(25.7g,263.8mmol)。将所得黄色悬浮液在15℃下搅拌12h。过滤反应混合物,并浓缩滤液。用乙酸乙酯(600mL×2)萃取残余物,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化(8%-15%梯度,乙酸乙酯/石油醚),得到为黄色固体的N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-甲酰胺(67.5g,66.4%)。

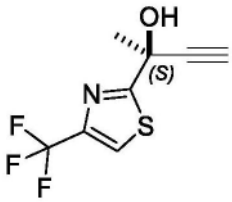
[1901] 步骤D:1-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮。在0℃下向N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-甲酰胺(67.5g,281mmol)的THF(700mL)溶液中滴加MeMgCl(141mL,3M THF溶液)。将所得黄色溶液在0℃-15℃下搅拌5h。将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(300mL)中,然后用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化(4%-5%梯度,乙酸乙酯/石油醚),得到为黄色油状物的1-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮(45.0g,77.9%)。

[1902] 步骤E:2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇。在-65℃下,向乙炔基(三甲基)硅烷(44.0g,448mmol,62.1mL)的THF(350mL)溶液中滴加n-BuLi(143.5mL,2.5M已烷溶液)。在-65℃下将黄色溶液搅拌1.5h。加入1-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙-1-酮(35.0g,179mmol)的THF(50mL)溶液,并将所得黄色溶液在-65℃下搅拌1.5h。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(500mL)中并用乙酸乙酯(800mL)萃取。将有机物用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1903] 步骤F:2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。将2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇溶于MeOH(600mL)中,并且向所得溶液中加入K_2CO_3(49.6g,359mmol)。在15℃下将黄色悬浮液搅拌3h。浓缩混合物,用乙酸乙酯(600mL×2)萃取,用水(200mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化(4%-5%,乙酸乙酯/石油醚),得到为黄色固体的外消旋2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(34.0g)。该物质通过手性制备型SFC(DAICEL CHIRALCEL OD(250×50mm,10μm);流动相:[Neu-IPA];B%:15%),得到为黄色固体的(R)-2-(4-(三氟甲基)噻

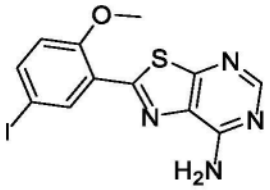
唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(10.0g,25.1%,99.3%ee),$[\alpha]^{20}_{D}$=-64.4(c=0.1,MeOH)和为黄色固体的(S)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(中间体114,14.0g,35.1%,93.2%ee)。

[1904] 中间体114:(S)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1905] 

[1906] 标题化合物使用中间体113中所述的类似条件并利用所述手性分离来制备,得到为黄色固体的(S)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(14.0g,35.1%,93.2%ee)。$[\alpha]^{20}_{D}$=+58.3(c=0.1,MeOH)。

[1907] 中间体115:2-(5-碘-2-甲氧基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。

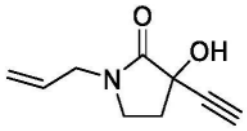
[1908] 

[1909] 步骤A:5-碘-2-甲氧基苯甲酰氯。将草酰氯(1.83mL,21.6mmol)加入已冷却至0℃(冰/水)的5-碘-2-甲氧基苯甲酸(2.0g,7.2mmol)、二氯甲烷(20mL)和DMF(0.2mL)的溶液中。在RT下搅拌混合物。2h后,将所得混合物浓缩至干,得到为透明油状物的5-碘-2-甲氧基苯甲酰氯(2.1g),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_9H_9IO_3$(甲酯)的质量计算值为292.0,m/z实测值为293.0$[M+H]^+$。

[1910] 步骤B:N-(4-氨基-6-羟基嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲氧基苯甲酰胺。将5-碘-2-甲氧基苯甲酰氯(2.1g,粗品)加入5,6-二氨基嘧啶-4-醇(851mg,6.75mmol)、DIPEA(3.5mL,20mmol)和1,4-二噁烷(30mL)的溶液中。将所得混合物在RT下搅拌。2h后,将反应混合物在CH_3CN(30mL)中稀释并且通过过滤分离悬浮液。用CH_3CN(30mL)洗涤滤饼并干燥,得到为黄色固体的N-(4-氨基-6-羟基嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲氧基苯甲酰胺(1.5g,55%)。MS(ESI):$C_{12}H_{11}IN_4O_3$的质量计算值为385.99,m/z实测值为387.0$[M+H]^+$。

[1911] 步骤C:2-(5-碘-2-甲氧基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺。将N-(4-氨基-6-羟基嘧啶-5-基)-5-碘-2-甲氧基苯甲酰胺(500mg,1.30mmol)、P_2S_5(863mg,3.88mmol)和吡啶(20mL)加入100mL圆底烧瓶中。将混合物在110℃下加热1h,然后冷却至RT,并用1N HCl调节pH至7-8。通过过滤分离悬浮液,并将滤饼用MeOH(10mL)洗涤,然后减压干燥,得到为棕色固体的2-(5-碘-2-甲氧基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(500mg,粗品)。粗物质通过反相制备型HPLC(Xtimate C18 250×50mm×10μm,(洗脱液:55%至85%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.04%NH_3H_2O和10mM NH_4HCO_3)进一步纯化,得到为白色固体的2-(5-碘-2-甲氧基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(300mg)。MS(ESI):$C_{12}H_9IN_4OS$的质量计算值为384.0,m/z实测值为385.0$[M+H]^+$。

[1912] 中间体116:外消旋-1-烯丙基-3-乙炔基-3-羟基吡咯烷-2-酮。

[1913] 

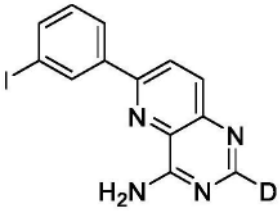
[1914] 步骤A:3-(烯丙基氨基)丙酸乙酯。在0℃下混合EtOH(900mL)中的丙烯酸乙酯(150g,1.50mol,163mL)和丙-2-烯-1-胺(85.5g,1.50mol,112mL)。在25℃下将混合物搅拌24h。将所得物质浓缩至干,得到为浅色油状物的3-(烯丙基氨基)丙酸乙酯(240g)。

[1915] 步骤B:1-烯丙基-4,5-二氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯。在25℃下将钠(42.1g,1.83mol)分批加入MeOH(993mL)中,然后浓缩混合物。向残余物中缓慢加入二异丙醚(900mL)和3-(烯丙基氨基)丙酸乙酯(240g,1.53mol)。然后,在25℃下向此混合物中边搅拌边滴加草酸二乙酯(223g,1.53mol,208mL)的二异丙醚(100mL)溶液。12h后,将混合物浓缩至干。向残余物中加入乙酸乙酯(2000mL)和H_2O(1000mL)。将水层用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机物浓缩至干,得到为黄色油状物的1-烯丙基-4,5-二氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯(300g)。

[1916] 步骤C:1-烯丙基吡咯烷-2,3-二酮。在25℃下将1-烯丙基-4,5-二氧代吡咯烷-3-羧酸乙酯(150g,710mmol)与HCl(1.65L,10%纯度)混合。将混合物在100℃下搅拌。4h后,将混合物冷却至25℃并用DCM(1500mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩至干。残余物通过FCC(20:1至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为橙色油状物的1-烯丙基吡咯烷-2,3-二酮(50.0g,25.3%)。

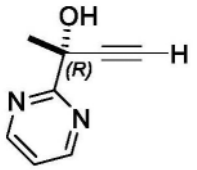
[1917] 步骤D:1-烯丙基-3-乙炔基-3-羟基吡咯烷-2-酮。在-70℃和N_2下向乙炔基(三甲基)硅烷(35.3g,359mmol,49.8mL)在THF(300mL)中的混合物中加入n-BuLi(108mL,2.5M已烷溶液)。在-70℃下将混合物搅拌30min,然后在-70℃下将混合物加入1-烯丙基吡咯烷-2,3-二酮(25.0g,179mmol)的THF(500mL)溶液中。添加后,将反应物搅拌1h。将反应混合物倒入AcOH(10.0ml)中,并将混合物浓缩至干。将残余物稀释于MeOH(1000mL)中,并加入K_2CO_3(100g)。将反应混合物在25℃下搅拌。12h后,将混合物浓缩至干,并且残余物通过FCC(1:0梯度,DCM/MeOH)纯化,得到为橙色油状物的外消旋-1-烯丙基-3-乙炔基-3-羟基吡咯烷-2-酮(5.60g,18.7%)。MS(ESI):$C_9H_{11}NO_2$的质量计算值为165.08;m/z实测值为166.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.69-5.76(m,1H),5.19-5.23(m,2H),4.21(br s,1H),3.91-3.93(m,2H),3.31-3.38(m,2H),2.31-2.56(m,2H),2.23-2.29(m,1H)。

[1918] 中间体117:6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺。

[1919] 

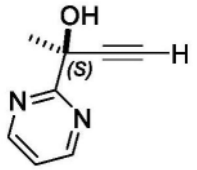
[1920] 标题化合物使用中间体110中所述的类似条件并利用步骤A中的6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺来制备,得到为浅棕色固体的6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺(135g,88%)。MS(ESI):$C_{13}H_8DIN_4$的质量计算值为348.99;m/z实测值为350.0$[M+H]+$。^1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(m,1H),8.47(m,1H),8.40(m,2H),8.12(m,2H),7.86(m,1H),7.34(m,1H)。

[1921] 中间体118:(R)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1922] 

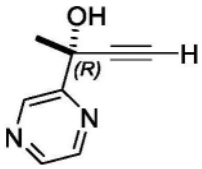
[1923] 标题化合物使用中间体111中所述的类似条件并利用1-(嘧啶-2-基)乙-1-酮和手性制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK IC(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O,EtOH];B%:15%)来制备,得到为棕色油状物的(R)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇(4.29g,85.4%,>97%ee)和(S)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇(中间体119,4.40g,86.1%,>97%ee)。(R)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇的数据:MS(ESI):$C_8H_8N_2O$的质量计算值为148.0;m/z实测值为148.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.81(d,J=5.02Hz,2H),7.31(t,J=4.89Hz,1H),2.55(s,1H),1.92(s,3H)。

[1924] 中间体119:(S)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1925] 

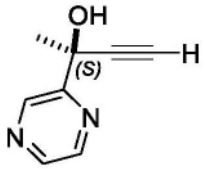
[1926] 标题化合物使用中间体111中所述的类似条件并利用1-(嘧啶-2-基)乙-1-酮和手性制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK IC(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O,EtOH];B%:15%)来制备,得到为棕色油状物的(S)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇(4.40g,86.1%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_8N_2O$的质量计算值为148.0;m/z实测值为148.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.81(d,J=5.02Hz,2H),7.31(t,J=4.89Hz,1H),2.55(s,1H),1.92(s,3H)。

[1927] 中间体120:(R)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1928] 

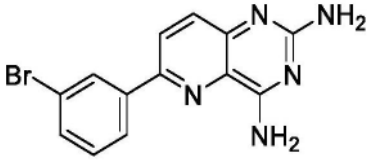
[1929] 标题化合物使用中间体111中所述的类似条件并利用1-(吡嗪-2-基)乙-1-酮和手性制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK AD(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O-MeOH];B%:10%-10%)来制备,得到为棕色油状物的(R)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇(5.71g,23.5%,>97%ee)和(S)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇(6.11g,25.1%,>97%ee)。(R)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇的数据:MS(ESI):$C_8H_8N_2O$的质量计算值为148.0;m/z实测值为148.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99(d,J=1.26Hz,1H),8.58(d,J=2.51Hz,1H),8.51-8.55(m,1H),2.65(s,1H),1.86(s,3H)。

[1930] 中间体121:(S)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[1931] 

[1932] 标题化合物使用中间体111中所述的类似条件并利用1-(吡嗪-2-基)乙-1-酮和手性制备型SFC(DAICEL CHIRALPAK AD(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O-MeOH];B%:10%-10%)来制备,得到为棕色油状物的(S)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇(6.11g,25.1%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_8N_2O$的质量计算值为148.0;m/z实测值为148.8$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99(d,J=1.26Hz,1H),8.58(d,J=2.51Hz,1H),8.51-8.55(m,1H),2.65(s,1H),1.86(s,3H)。

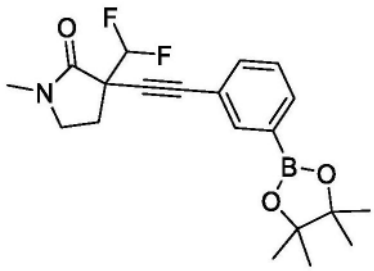
[1933] 中间体122.6-(3-溴苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺。

[1934] 

[1935] 步骤A:6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺。将NaOH(1.66g,7.82mmol)加入3-氨基-6-氯吡啶腈(300mg,1.95mmol)、盐酸胍(224mg,2.35mmol)和CH_3CH_2OH(30mL)的溶液中。将混合物在80℃下加热4h,然后冷却至RT,并且将其倒入水(70mL)中。通过过滤收集所得固体,并用乙酸乙酯:甲醇(10:1,300mL)研磨。将所得固体干燥,得到6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(270mg,粗品),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_7H_6ClN_5$的质量计算值为195.0,m/z实测值为196.1$[M+H]^+$。

[1936] 步骤B:6-(3-溴苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺。。将6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(200mg,1.02mmol)、2-(3-溴苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(286mg,1.01mmol)、Cs_2CO_3(899mg,2.76mmol)、DMF(4mL)和H_2O(2mL)加入微波管中。将混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dppf)Cl_2(67.3mg,0.09mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在100℃下进行微波辐照1h。将反应混合物冷却至RT后,将其浓缩至干,得到6-(3-溴苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(200mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_{13}H_{10}BrN_5$的质量计算值为315.0,m/z实测值为316.0$[M+H]^+$。

[1937] 中间体123:外消旋-3-(二氟甲基)-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[1938] 

[1939] 步骤A:1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯。将LiHMDS(120mL,1MTHF溶液)加入1-甲基吡咯烷-2-酮(10.0g,101mmol)在THF(100mL)中的-78℃(干冰/乙醇)溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌1h。然后,在-78℃下滴加氯甲酸甲酯(10.91g,116mmol)和THF(50mL)的

溶液。2h后,将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(200mL)中并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:3梯度,石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到为无色油状物的1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯(4g,25%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.74(s,3H),3.54-3.28(m,3H),2.85(s,3H),2.45-2.33(m,1H),2.31-2.17(m,1H)。

[1940] 步骤B:3-(二氟甲基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯。将LiHMDS(24mL,1M THF溶液)加入1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯(2.5g,16mmol)和THF(50mL)的-78℃(干冰/乙醇)溶液中。然后将反应混合物在-78℃下搅拌1h,然后冷却至RT。在RT下将反应混合物在二氟一氯甲烷(15psi)下搅拌2h,然后倒入饱和NH_4Cl水溶液(200mL)中并用乙酸乙酯(200×3mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:2梯度,石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到为无色油状物的3-(二氟甲基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯(2.3g,67%)。MS(ESI):$C_8H_{11}F_2NO_3$的质量计算值为207.1,m/z实测值为207.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.65-6.22(m,1H),3.79(s,3H),3.56-3.45(m,1H),3.42-3.33(m,1H),2.87(s,3H),2.60-2.51(m,1H),2.49-2.40(m,1H)。

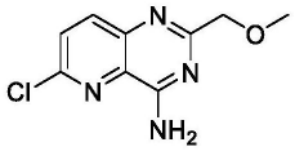
[1941] 步骤C:3-(二氟甲基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲醛。将DIBAL-H(10mL,1M甲苯溶液)加入3-(二氟甲基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-羧酸甲酯(1.0g,4.8mmol)和二氯甲烷(30mL)的-60℃(干冰/乙醇)溶液中。将反应混合物在-60℃下搅拌1.5h,然后用1N HCl(50mL)猝灭并升温至RT。将混合物在RT下搅拌30min,然后用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到为黄色油状物的3-(二氟甲基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲醛(900mg)。MS(ESI):$C_7H_9F_2NO_2$的质量计算值为177.2。m/z实测值为178.1$[M+H]^+$。

[1942] 步骤D:3-(二氟甲基)-3-乙炔基-1-甲基吡咯烷-2-酮。将K_2CO_3(1.4g,10mmol)加入3-(二氟甲基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲醛(900mg)、二甲基(1-二氮杂-2-氧代丙基)膦酸酯(1.95g,10.2mmol)和MeOH(20mL)的混合物中。将混合物在RT下搅拌16h。将混合物通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将该滤液浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到为无色油状物的3-(二氟甲基)-3-乙炔基-1-甲基吡咯烷-2-酮(500mg)。MS(ESI):$C_8H_9F_2NO$的质量计算值为173.1。m/z实测值为174.1$[M+H]^+$。

[1943] 步骤E:3-(二氟甲基)-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。将2-(3-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(280mg,0.85mmol)、3-(二氟甲基)-3-乙炔基-1-甲基吡咯烷-2-酮(130mg,0.75mmol)、TEA(2.5mL)和DMF(2.5mL)添加到微波管中。将混合物用Ar吹扫5min,然后用$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(53mg,0.076mmol)和CuI(29mg,0.15mmol)处理。将混合物用Ar再吹扫5min,接着在70℃下搅拌2h,然后冷却至RT。将所得混合物倒入LiCl水溶液(4%水溶液,20mL)中,并用乙酸乙酯(20mL×4)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为棕色油状物的3-(二氟甲基)-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮和(3-((3-(二氟甲基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)硼酸(360mg)的混合物,其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):

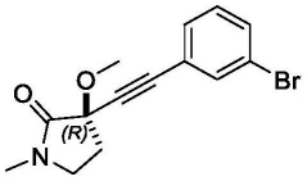
$C_{20}H_{24}BF_2NO_3$的质量计算值为375.2,m/z实测值为376.2$[M+H]^+$。

[1944] 中间体124.6-氯-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1945] 

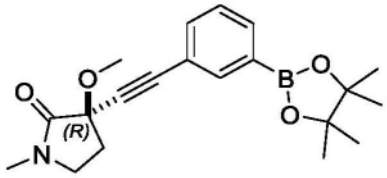
[1946] 6-氯-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体96中所述的类似条件,并利用2-甲氧基乙脒盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_9H_9ClN_4O$的质量计算值为224.1;m/z实测值为225.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.07(d,J=8.8Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),4.49(s,2H),3.49(s,3H)。

[1947] 中间体125:(R)-3-((3-溴苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[1948] 

[1949] 将矿物油中的氢化钠(41mg,60%纯度,1.0mmol)分批添加到已冷却至0℃(冰/水)的(R)-3-((3-溴苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(200mg,0.68mmol)和DMF(6mL)的溶液中。然后,在0℃下将碘甲烷(1.6g,11mmol)滴加到上述混合物中。将所得混合物搅拌2h,同时逐渐升温至RT。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(10:1至1:4梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色油状物的(R)-3-((3-溴苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮(200mg,95%)。MS(ESI):$C_{14}H_{14}BrNO_2$的质量计算值为307.0,m/z实测值为310.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.72-7.69(m,1H),7.66-7.61(m,1H),7.52-7.48(m,1H),7.39-7.34(m,1H),3.46(s,3H),3.39-3.35(m,2H),2.79(s,3H),2.47-2.41(m,1H),2.33-2.25(m,1H)。

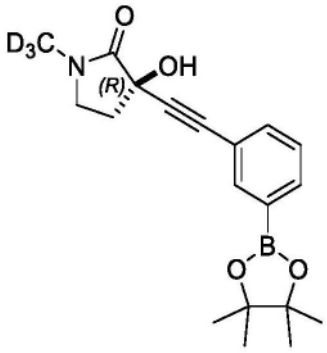
[1950] 中间体126:(R)-3-甲氧基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[1951] 

[1952] 将(R)-3-((3-溴苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮(150mg,0.487mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(136mg,0.536mmol)、KOAc(143mg,1.46mmol)溶于1,4-二噁烷(4mL)中。将所得混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dppf)Cl_2(36mg,0.049mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后搅拌,同时在100℃下加热1h,然后冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(15mL)洗涤并且浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色油状物的(R)-3-甲氧基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(200mg,51%)。MS(ESI):$C_{20}H_{26}BNO_4$的质量

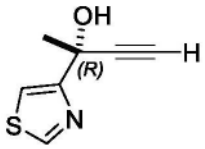
计算值为355.2,m/z实测值为356.2[M+H]$^+$。

[1953] 中间体127:(R)-3-羟基-1-(甲基-d_3)-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[1954] 

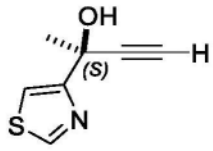
[1955] (R)-3-羟基-1-(甲基-d_3)-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮使用中间体4中所述的类似条件并利用中间体45[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备。$C_{19}H_{21}D_3BNO_4$的质量计算值为344.2;m/z实测值为345.1[M+H]$^+$。

[1956] 中间体128:(R)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇。

[1957] 

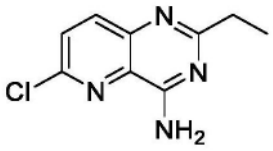
[1958] (R)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇使用中间体111中所述的类似条件,并利用1-(噻唑-4-基)乙-1-酮和手性制备型SFC(DAICEL CHIRALCEL OD(250×50mm,10μm);流动相:[0.1%NH_3H_2O EtOH];B%:20%-20%)来制备,得到为黄色固体的(R)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇(6.80g,29.2%,>97%ee)和为黄色固体的(S)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇(中间体129,6.80g,29.5%,>97%ee)。(R)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇的数据:MS(ESI):C_7H_7NOS的质量计算值为153.0;m/z实测值为153.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.81(d,J=2.0Hz,1H),7.44(d,J=2.0Hz,1H),3.72(br s,1H),2.64(s,1H),1.91(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=-36.5(c=0.01,MeOH)。

[1959] 中间体129:(S)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇。

[1960] 

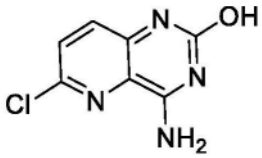
[1961] 标题化合物使用中间体128中所述的类似条件并利用手性制备型SFC方法来制备,得到为黄色固体的(S)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇(6.80g,29.5%,>97%ee)。MS(ESI):C_7H_7NOS的质量计算值为153.0;m/z实测值为153.8[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.81(d,J=2.0Hz,1H),7.44(d,J=2.0Hz,1H),3.72(br s,1H),2.64(s,1H),1.91(s,3H)。$[\alpha]^{20}_D$=+38.4(c=0.01,MeOH)。

[1962] 中间体130:6-氯-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[1963] 

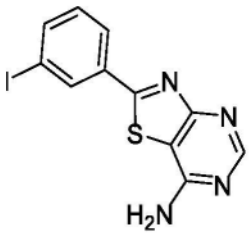
[1964] 向含有3-氨基-6-氯吡啶-2-羧酸(500mg,3.26mmol)的小瓶中加入丙脒盐酸盐(553mg,5.10mmol)和磷酸钾(2.81g,13.2mmol),随后加入THF(15mL)。将小瓶密封,用氮气吹扫,并在铝制加热套中在80℃下加热。22h后,将混合物浓缩至干。所得残余物用水(约60mL)稀释并在70℃下加热60min。将反应混合物逐渐冷却至RT并且再搅拌90min。过滤反应混合物,并且用水(50mL)冲洗固体,然后用Et_2O(50mL)冲洗固体,得到为灰色固体的6-氯-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(601mg,51%)。MS(ESI):$C_9H_9ClN_4$的质量计算值为208.1;m/z实测值为209.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.76(d,J=8.8Hz,1H),2.78(q,J=7.6Hz,2H),1.34(t,J=7.6Hz,3H)。

[1965] 中间体131.4-氨基-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-醇。

[1966] 

[1967] 步骤A:4-氨基-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-醇。在Ar气氛下将3-氨基-6-氯吡啶腈(500mg,3.26mmol)和尿素(980mg,16.3mmol)在175℃下加热30min。将混合物倒入H_2O(20mL)中并在RT下搅拌4h。通过过滤收集所得固体,并用H_2O(20mL)洗涤滤饼,然后减压干燥。将所得残余物倒入$CHCl_3$(20mL)中并在50℃下加热2h。通过过滤分离悬浮液,然后冷却至RT,并用$CHCl_3$(15mL)洗涤滤饼。将固体加入DMSO:DMF(1:1,8mL)的溶液中并在100℃下加热2h。通过过滤分离所得固体,然后冷却至RT,并用DMF(5mL)洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到为黄色固体的4-氨基-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-醇(180mg,28%)。MS(ESI):$C_7H_5ClN_4O$的质量计算值为196.0;m/z实测值为197.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.88(br s,1H),8.02(br s,1H),7.80(br s,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),7.56(d,J=8.8Hz,1H)。

[1968] 中间体132:2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-胺。

[1969] 

[1970] 步骤A:N-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-碘苯甲酰胺。将矿物油中的氢化钠(1.08g,27.0mmol,60%纯度)添加到已冷却至0℃(冰/水)的6-氯-5-氟嘧啶-4-胺(2.00g,13.6mmol)和DMF(50mL)的溶液中。将混合物搅拌30min,逐渐升温至RT,然后用3-碘苯甲酰氯(3.97g,14.9mmol)处理。将反应混合物在RT下搅拌16h,然后用H_2O(200mL)猝灭并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为白色固体的N-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-碘苯甲酰胺(3.7g)。MS(ESI):$C_{11}H_6ClFIN_3O$的质量计算值为376.9,m/z实测值为377.7$[M+H]^+$。

[1971] 步骤B:2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-硫醇。将N-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-

3-碘苯甲酰胺(500mg,1.32mmol)、P_2S_5(883mg,3.97mmol)和吡啶(20mL)加入100mL圆底烧瓶中。将混合物在110℃下加热2h,然后冷却至RT,并用1N HCl调节pH至pH=7-8。通过过滤分离悬浮液,并将滤饼用MeOH(30mL)洗涤,然后减压干燥,得到为棕色固体的2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-硫醇(500mg)。MS(ESI):$C_{11}H_6IN_3S_2$的质量计算值为370.9,m/z实测值为372.0$[M+H]^+$。

[1972] 步骤C:2-(3-碘苯基)-7-(甲硫基)噻唑并[4,5-d]嘧啶。向2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-硫醇(1.10g,2.96mmol)、Et_3N(1.45ml,10.4mmol)和DMSO(50ml)的混合物中加入MeI(4.0g,28mmol)。将混合物在RT和N_2下搅拌16h,然后将其倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为2-(3-碘苯基)-7-(甲硫基)噻唑并[4,5-d]嘧啶(820mg)。MS(ESI):$C_{12}H_8IN_3S_2$的质量计算值为384.9,m/z实测值为385.8$[M+H]^+$。

[1973] 步骤D:2-(3-碘苯基)-7-(甲基磺酰基)噻唑并[4,5-d]嘧啶。在0℃下,将间氯过苯甲酸(470mg,2.18mmol,80%纯度)加入2-(3-碘苯基)-7-(甲硫基)噻唑并[4,5-d]嘧啶(700mg,1.82mmol)和二氯甲烷(30mL)的混合物中。使混合物升温至RT。16h后,将所得混合物倒入H_2O(300mL)中。将所得悬浮液通过过滤分离。用H_2O(50mL)洗涤滤饼。将滤饼放在一边。将滤液的水层用乙酸乙酯(200mL×3)萃取,将合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得残余物与滤饼混合,并减压干燥,得到为黄色固体的2-(3-碘苯基)-7-(甲基磺酰基)噻唑并[4,5-d]嘧啶(1g)。MS(ESI):$C_{12}H_8IN_3O_2S_2$的质量计算值为416.9,m/z实测值为417.9$[M+H]^+$。

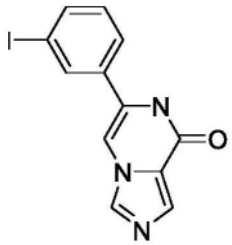
[1974] 步骤E:2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-胺。将2-(3-碘苯基)-7-(甲基磺酰基)噻唑并[4,5-d]嘧啶(900mg,2.16mmol)、浓$NH_3\pi H_2O$(25mL,28%)和1,4-二噁烷(50mL)加入250mL圆底烧瓶中。将所得混合物在RT下搅拌3h,然后用1N HCl调节pH至pH=7-8。将该混合物浓缩至干。所得残余物通过FCC(10:1至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)和制备型反相HPLC(Xtimate C18 150×25mm,5μm,(洗脱液:23%至53%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.2%HCOOH)依次纯化,得到为白色固体的2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-胺(240mg,30%)。MS(ESI):$C_{11}H_7IN_4S$的质量计算值为353.9,m/z实测值为355.0$[M+H]^+$。

[1975] 中间体133:6-(3-碘苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺。

[1976] 

[1977] 标题化合物使用中间体83中所述的类似条件并利用步骤C中的乙酰脒盐酸盐来制备,得到为黄色固体的6-(3-碘苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(100mg,46%)。MS(ESI):$C_{14}H_{15}IN_4$的质量计算值为366.0,m/z实测值为367.0$[M+H]^+$。

[1978] 中间体134:5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺。

[1979] 

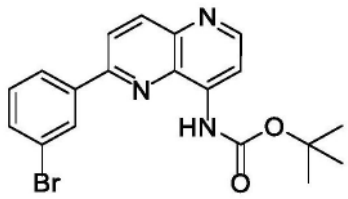
[1980] 步骤A:1-三苯甲基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯。在N_2气氛下,将1H-咪唑-5-羧酸甲酯(25.0g,198mmol)、三苯基甲基氯(55.3g,198mmol)和TEA(30.1g,297mmol,41.4ml)在CH_3CN(900mL)中的混合物在25℃下搅拌20h。将混合物用水(1L)稀释,并将所得混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为灰白色固体的1-三苯甲基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(71.0g)。

[1981] 步骤B:1-(2-(3-碘苯基)-2-氧乙基)-5-(甲氧基羰基)-3-三苯甲基-1H-咪唑-3-鎓。在N_2气氛下将2-溴-1-(3-碘苯基)乙-1-酮(28.4g,76.9mmol)、1-三苯甲基-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(25.0g,76.9mmol)在CH_3CN(500mL)中的混合物在80℃下加热3h。将反应混合物浓缩至干,得到为黄色固体的1-(2-(3-碘苯基)-2-氧乙基)-5-(甲氧基羰基)-3-三苯甲基-1H-咪唑-3-鎓(47.2g)。MS(ESI):$C_{32}H_{26}IN_2O_3$+的质量计算值为613.1,m/z实测值为613.1[M]$^+$。

[1982] 步骤C:1-(2-(3-碘苯基)-2-氧乙基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯。将1-(2-(3-碘苯基)-2-氧乙基)-5-(甲氧基羰基)-3-三苯甲基-1H-咪唑-3-鎓(47.2g,76.9mmol)在AcOH(250mL)和H_2O(50mL)中的混合物在80℃下加热3h。将混合物浓缩至大约200mL的体积,用水(300mL)稀释,并且将所得混合物用EtOAc(100mL×5)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(0%-80%梯度,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到为黄色固体的1-(2-(3-碘苯基)-2-氧乙基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(5.35g)。

[1983] 步骤D:6-(3-碘苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮。在N_2气氛下将1-(2-(3-碘苯基)-2-氧乙基)-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(6.85g,18.5mmol)和NH_4OAc(14.3g,185mmol)在二噁烷(150mL)中的混合物在100℃下加热50h。冷却至RT后,将混合物用水(100mL)稀释并且加入乙酸乙酯(100mL)。将反应混合物搅拌30min并过滤。用乙酸乙酯(50mL×2)洗涤滤饼并且干燥,得到为灰色固体的6-(3-碘苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(5.40g,85.3%)。MS(ESI):$C_{12}H_8IN_3O$的质量计算值为336.9;m/z实测值为337.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.30(s,1H),8.06(s,1H),7.87(s,1H),7.83-7.80(m,2H),7.70(d,1H),7.31-7.27(m,1H)。

[1984] 中间体135:(6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。

[1985] 

[1986] 步骤A:6-溴-1,5-萘啶-4-醇。向6-氯-1,5-萘啶-4-醇(0.5g,2.8mmol)和CH_3CN(40mL)的溶液中滴加三甲基甲硅烷基溴(3.0mL,23mmol)。将所得混合物在85℃下加热16h,

然后冷却至RT。将反应混合物浓缩至干。向所得残余物中加入H_2O(40mL)并将混合物在RT下搅拌1h。通过过滤分离所得固体,并用H_2O(10mL)洗涤滤饼,然后减压干燥,得到为棕色固体的6-溴-1,5-萘啶-4-醇(1g),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_8H_5BrN_2O$的质量计算值为224.0,m/z实测值为225.1$[M+H]^+$。

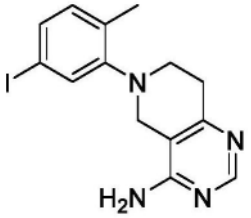
[1987] 步骤B:6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-醇。在N_2气氛下向6-溴-1,5-萘啶-4-醇(1.00g,4.44mmol)、2-(3-溴苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(629mg,2.22mmol)、Cs_2CO_3(2.17g,6.67mmol)、1,4-二噁烷(40mL)和H_2O(10mL)的混合物中加入Pd(dppf)Cl_2(168mg,0.23mmol)。将混合物在100℃下加热16h,然后冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用MeOH(40mL)洗涤。将该滤液浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度的石油醚/乙酸乙酯,然后1:0至4:1梯度的二氯甲烷/甲醇)纯化,得到为棕色固体的6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-醇(850mg,粗品)。MS(ESI):$C_{14}H_9BrN_2O$的质量计算值为300.0,m/z实测值为303.0$[M+H]^+$。

[1988] 步骤C:2-(3-溴苯基)-8-氯-1,5-萘啶。将6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-醇(800mg,粗品)和$POCl_3$(38.1g,249mmol)的溶液在110℃下搅拌16h。此后,将混合物冷却至RT并浓缩至干。向所得残余物加入H_2O(40mL)并用NaOH(2M水溶液)将pH调节至7。将所得混合物用乙酸乙酯(50mL×4)萃取。将合并的有机萃取物浓缩至干。残余物通过FCC(1:0至1:4梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为棕色固体的2-(3-溴苯基)-8-氯-1,5-萘啶(450mg)。MS(ESI):$C_{14}H_8BrClN_2$的质量计算值为319.0,m/z实测值为320.7$[M+H]^+$。

[1989] 步骤D:6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-胺。在30分钟内向MeOH(20mL)中鼓入在-78℃(干冰/EtOH)下的NH_3气体(>1.3M)。将所得NH_3πMeOH溶液和2-(3-溴苯基)-8-氯-1,5-萘啶(400mg,1.25mmol)加入50mL密封管中。将混合物在120℃下搅拌36h,然后冷却至RT。将悬浮液浓缩至干,并且残余物通过制备型反相HPLC(Xtimate C18 250×50mm×10μm(洗脱液:40%至70%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.04%NH_3πH_2O和10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为白色固体的6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-胺(200mg,53%)。MS(ESI):$C_{14}H_{10}BrN_3$的质量计算值为299.0,m/z实测值为301.0$[M+H]^+$。

[1990] 步骤E:(6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯。将Boc_2O(116mg,0.53mmol)加入6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-胺(40mg,0.133mmol)、TEA(0.24mL,1.4mmol)和二氯甲烷(2mL)的溶液中。将混合物在50℃下搅拌3h,然后冷却至RT。将混合物浓缩至干,得到为棕色油状物的(6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(53mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_{19}H_{18}BrN_3O_2$的质量计算值为399.1,m/z实测值为400.1$[M+H]^+$。

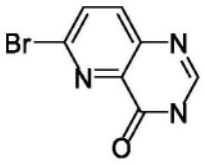
[1991] 中间体136:6-(5-碘-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺。

[1992] 

[1993] 6-(5-碘-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺使用中间体83中所述的类似条件,并利用步骤A中的5-碘-2-甲基苯胺来制备,得到(70mg,62%),为黄色固

体。MS(ESI):$C_{14}H_{15}IN_4$的质量计算值为366.0,m/z实测值为366.9$[M+H]^+$。

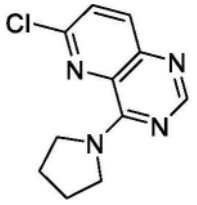
[1994] 中间体137:6-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

[1995] 

[1996] 步骤A:6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。将3-氨基-6-氯吡啶酰胺(500mg,2.91mmol)加入乙酸二乙氧基甲酯(4mL)中。将混合物在100℃下加热16h,然后冷却至RT。将悬浮液浓缩至干。将所得残余物在50℃下用CH_3Cl(3mL)研磨1h。冷却至RT后,通过过滤分离悬浮液。用CH_3Cl(1mL)洗涤滤饼,减压干燥,得到为白色固体的6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(800mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_7H_4ClN_3O$的质量计算值为181.0,m/z实测值为181.8$[M+H]^+$。

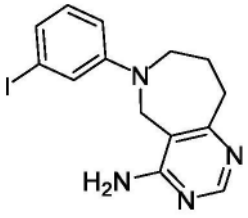
[1997] 步骤B:6-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。在RT下向6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(500mg,2.75mmol)和DMF(5mL)的溶液中滴加三甲基甲硅烷基溴(2.9mL,22mmol)。将所得混合物在85℃下加热16h,然后冷却至RT,并且将其倒入H_2O(20mL)中。将该混合物浓缩至干。将所得残余物倒入DMF(20mL)中并在RT下搅拌1小时。将悬浮液通过过滤分离。将滤饼用DMF(10mL)洗涤,然后减压干燥。所得残余物通过制备型反相HPLC(Xtimate C18 250×25mm,5μm(洗脱液:5%至35%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.2%HCOOH)纯化,得到为黄色固体的6-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(100mg)。MS(ESI):$C_7H_4BrN_3O$的质量计算值为225.0,m/z实测值为247.8$[M+Na]^+$。

[1998] 中间体138:6-氯-4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[1999] 

[2000] 标题化合物使用中间体25中所述的类似条件并利用吡咯烷来制备,得到为浅橙色固体的6-氯-4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(165mg)。MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_4$的质量计算值为234.1;m/z实测值为235.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),7.99(d,J=8.7Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),4.36(t,J=6.9Hz,2H),3.83(t,J=6.8Hz,2H),2.05(dq,J=41.8,6.9Hz,4H)。

[2001] 中间体139:6-(3-碘苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺。

[2002] 

[2003] 步骤A:4-羟基-5,7,8,9-二氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-羧酸叔丁酯。将4-乙基-5-氧代氮杂环庚烷-1,4-二羧酸1-叔丁酯(2.0g,7.0mmol)加入乙酸甲脒(1.1g,

11mmol)、甲醇钠(1.7mg,31mmol)和甲醇(15mL)的溶液中。将混合物在90℃下加热6h,然后冷却至RT,将其倒入水(20mL)中,用1M HCl调节至pH＝7,然后用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至10:1梯度,乙酸乙酯/甲醇)纯化,得到为白色固体的4-羟基-5,7,8,9-四氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-羧酸叔丁酯(1.5g,81%)。MS(ESI):$C_{13}H_{19}N_3O_3$的质量计算值为265.1,m/z实测值为266.2$[M+H]^+$。

[2004] 步骤B:4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-5,7,8,9-二氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-羧酸叔丁酯。将(苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐)(3.3g,7.5mmol)加入4-羟基-8,9-二氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6(7H)-羧酸叔丁酯(1.5g,5.7mmol)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1.7mL,7.5mmol)和DMF(20mL)的溶液中。搅拌5min后,加入(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(1.8mL,11mmol)。将混合物在60℃下加热16h,然后冷却至RT,将其倒入H_2O(300mL)中并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)然后是制备型反相HPLC(Phenomenex luna C18 250×50mm×10μm(洗脱液:10%至45%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.225%HCOOH)纯化,得到为白色固体的4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-5,7,8,9-四氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-羧酸叔丁酯(770mg)。MS(ESI):$C_{22}H_{30}N_4O_4$的质量计算值为414.2,m/z实测值为415.3$[M+H]^+$。

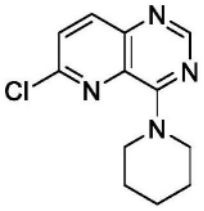
[2005] 步骤C:N-(2,4-二甲氧基苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺。将4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-8,9-二氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6(7H)-羧酸叔丁酯(1.3g,3.1mmol)加入HCl(6mL,4N 1,4-二噁烷溶液)的溶液中。将混合物在RT下搅拌12h。将悬浮液浓缩至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(Xtimate C18 150×40mm×10μm柱(洗脱液:2%至32%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.225%HCOOH)纯化,得到为无色油状物的N-(2,4-二甲氧基苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺(350mg,34%)。MS(ESI):$C_{17}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为314.2,m/z实测值为315.2$[M+H]^+$。

[2006] 步骤D:N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(3-碘苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺。将吡啶1-氧化物(261mg,2.74mmol)加入N-(2,4-二甲氧基苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺(330mg,0.92mmol)、(3-碘苯基)硼酸(681mg,2.75mmol)、$Cu(OAc)_2$(249mg,1.37mmol)、吡啶(253mg,3.20mmol)、4Å分子筛(2g)和DMF(10mL)的预搅拌悬浮液中。将所得混合物在空气和RT下搅拌36h。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤。将滤液用H_2O(60mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(5:1至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为棕色固体的N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(3-碘苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺(160mg,34%)。MS(ESI):$C_{23}H_{25}IN_4O_2$的质量计算值为516.1,m/z实测值为517.1$[M+1]^+$。

[2007] 步骤E:6-(3-碘苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺。向N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(3-碘苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺(160mg,0.31mmol)中加入TFA(6mL)。将所得混合物在60℃下加热5h,然后冷却至RT。将所得混合物

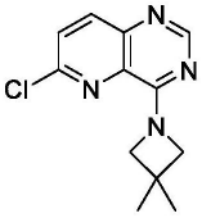
浓缩至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(Boston Green ODS C18 150×30mm×5μm柱(洗脱液:30%至60%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.04%$NH_3\pi H_2O$+10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为白色固体的N-(2,4-二甲氧基苄基)-6-(3-碘苯基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺(60mg,53%)。MS(ESI):$C_{14}H_{15}IN_4$的质量计算值为366.0,m/z实测值为367.1[M+1]$^+$。

[2008] 中间体140:6-氯-4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2009] 

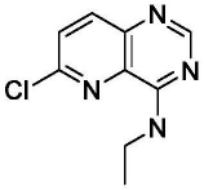
[2010] 6-氯-4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶使用中间体25中所述的类似条件并利用哌啶来制备。MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_4$的质量计算值为248.1;m/z实测值为249.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),4.34(s,4H),1.92-1.67(m,6H)。

[2011] 中间体141:6-氯-4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2012] 

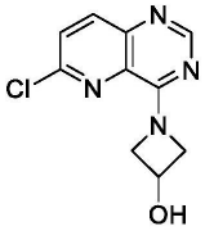
[2013] 6-氯-4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶使用中间体25中所述的类似条件并利用3,3-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{12}H_{13}ClN_4$的质量计算值为248.1;m/z实测值为249.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),4.58(t,J=0.9Hz,2H),4.03(t,J=1.0Hz,2H),1.40(s,6H)。

[2014] 中间体142:6-氯-N-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2015] 

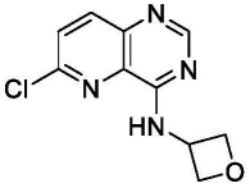
[2016] 6-氯-N-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体25中所述的类似条件并利用乙胺来制备。MS(ESI):$C_9H_9ClN_4$的质量计算值为208.1;m/z实测值为209.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.63(s,1H),8.03(d,J=8.7Hz,1H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),6.98(s,1H),3.69(qd,J=7.3,5.8Hz,2H),1.37(t,J=7.3Hz,3H)。

[2017] 中间体143:1-(6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-醇。

[2018] 

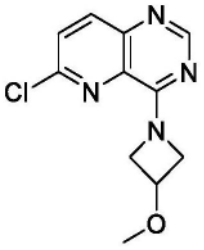
[2019] 1-(6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-醇使用中间体25中所述的类似条件并利用氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_4O$的质量计算值为236.1;m/z实测值为237.1$[M+H]^+$。

[2020] 中间体144:6-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2021] 

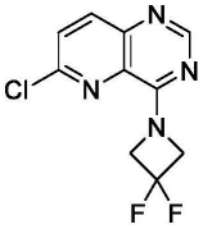
[2022] 6-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体25中所述的类似条件并利用氮杂环丁烷-3-胺来制备。MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_4O$的质量计算值为236.1;m/z实测值为237.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.62(s,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.66(d,J=8.8Hz,1H),7.37(s,1H),5.38-5.45(m,1H),5.17-5.01(m,2H),4.74-4,76(m,2H)。

[2023] 中间体145:6-氯-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2024] 

[2025] 6-氯-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶使用中间体25中所述的类似条件并利用3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_4O$的质量计算值为250.1;m/z实测值为251.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.55(s,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),5.06(dd,J=12.0,6.2Hz,1H),4.73(d,J=11.5Hz,1H),4.52(t,J=8.8Hz,1H),4.40(tt,J=6.3,4.0Hz,1H),4.24(d,J=10.5Hz,1H),3.39(s,3H)。

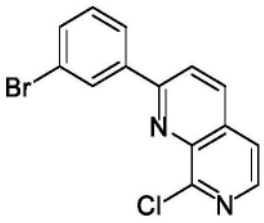
[2026] 中间体146:6-氯-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2027] 

[2028] 6-氯-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶使用中间体25中所述的类似条件并利用3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{10}H_7ClF_2N_4$的质量计算值为256.0;m/z实测值为257.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.63(s,1H),8.06(d,J=8.8Hz,1H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),5.18(s,2H),4.69(s,2H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-100.96

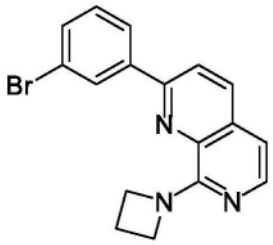
(m)。

[2029] 中间体147:2-(3-溴苯基)-8-氯-1,7-萘啶。

[2030] 

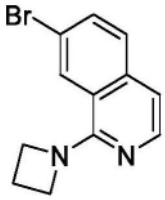
[2031] 将2-(3-溴苯基)-1,7-萘啶-8-醇(690mg,2.29mmol)和$POCl_3$(32.5g,212mmol)的溶液在110℃下加热16小h,然后冷却至RT。将混合物浓缩至干,并且所得残余物通过FCC(1:0至1:4梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的2-(3-溴苯基)-8-氯-1,7-萘啶(390mg,47%)。MS(ESI):$C_{14}H_8BrClN_2$的质量计算值为318.0,m/z实测值为321.0$[M+H]^+$。

[2032] 中间体148:8-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-溴苯基)-1,7-萘啶。

[2033] 

[2034] 将氮杂环丁烷(152mg,2.66mmol)加入2-(3-溴苯基)-8-氯-1,7-萘啶(340mg,1.06mmol)、DIPEA(0.74mL,4.2mmol)和DMF(5mL)的混合物中。将混合物在50℃下搅拌1.5h。将氮杂环丁烷(152mg,2.66mmol)和DIPEA(0.35mL,2.0mmol)加入到混合物中。将混合物在50℃下加热1.5h,然后冷却至RT,将其倒入H_2O(20mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)和制备型反相HPLC(Xtimate C18 250×50mm×10μm(洗脱液:70%至100%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.04%$NH_3\pi H_2O$+10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为黄色固体的8-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-溴苯基)-1,7-萘啶(130mg,28%)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}BrN_3$的质量计算值为339.04。m/z实测值为340.0$[M+H]^+$。

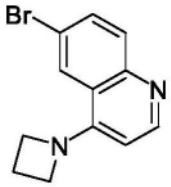
[2035] 中间体149:1-(氮杂环丁烷-1-基)-7-溴异喹啉。

[2036] 

[2037] 向7-溴-1-氯异喹啉(500mg,2.06mmol)、DIPEA(2.2mL,12.6mmol)和DMF(6mL)的混合物中加入氮杂环丁烷(589mg,10.3mmol)。将混合物在50℃下加热4h,然后冷却至RT。将另外的氮杂环丁烷(589mg,10.3mmol)加入混合物中。将混合物在50℃下加热12h,然后冷却至RT,将其倒入H_2O(20mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至2:3梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的1-(氮杂环丁烷-1-基)-7-溴异喹啉(450mg,79%)。MS(ESI):$C_{12}H_{11}BrN_2$的质量计算值为262.0。m/z实测值为265.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.99

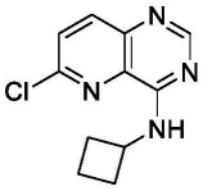
(s,1H),7.95(d,J＝5.6Hz,1H),7.72-7.70(m,2H),7.01(d,J＝5.6Hz,1H),4.30(t,J＝7.6Hz,4H),2.38-2.26(m,2H)。

[2038] 中间体150:4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴喹啉。

[2039] 

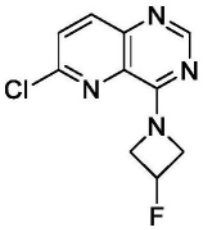
[2040] 向6-溴-4-氯喹啉(500mg,2.06mmol)、DIPEA(2.2mL,13mmol)和DMF(6mL)的混合物中加入氮杂环丁烷(590mg,10.3mmol)。将混合物在50℃下加热7h,然后冷却至RT。将另外的氮杂环丁烷(590mg,10.3mmol)、DIPEA(2.2mL,13mmol)和DMF(4mL)加入混合物中。将混合物在50℃下加热12h,然后冷却至RT,将其倒入H_2O(30mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至2:3梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴喹啉(470mg,82%)。MS(ESI):$C_{12}H_{11}BrN_2$的质量计算值为262.01。m/z实测值为265.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(d,J＝5.3Hz,1H),8.05(d,J＝1.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.73(d,J＝2.0Hz,1H),6.28(d,J＝5.3Hz,1H),4.35(t,J＝7.5Hz,4H),2.47-2.37(m,2H)。

[2041] 中间体151:6-氯-N-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2042] 

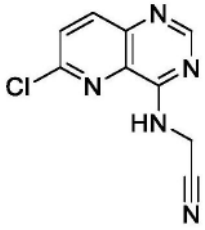
[2043] 6-氯-N-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体25中所述的类似条件并利用环丁胺来制备。MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_4$的质量计算值为234.1;m/z实测值为235.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.61(s,1H),8.02(d,J＝8.8Hz,1H),7.61(dd,J＝8.7,1.2Hz,1H),7.11(br s,1H),4.72-4.82(m,1H),2.62-2.39(m,2H),2.22-2.02(m,2H),1.78-1.86(m,2H)。

[2044] 中间体152:6-氯-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2045] 

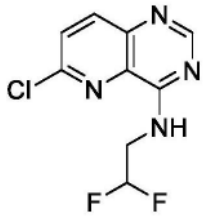
[2046] 6-氯-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶使用中间体25中所述的类似条件并利用3-氟氮杂环丁烷盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{10}H_8ClFN_4$的质量计算值为238.0;m/z实测值为239.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.57(s,1H),8.01(d,J＝8.8Hz,1H),7.57(d,J＝8.8Hz,1H),5.54-5.58(m,1H),5.42-5.48(m,1H),5.18(s,1H),4.97(s,1H),4.65(s,1H),4.56-4.33(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-180.33(m)。

[2047] 中间体153:2-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈。

[2048] 

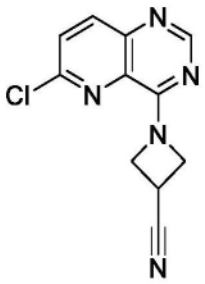
[2049] 2-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈用中间体25中所述的类似条件并利用氨基乙腈盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_9H_6ClN_5$的质量计算值为219.0;m/z实测值为220.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.78(s,1H),8.15(d,J=8.8Hz,1H),7.70(d,J=8.8Hz,1H),7.17(s,1H),4.61(d,J=6.3Hz,2H)。

[2050] 中间体154:6-氯-N-(2,2-二氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2051] 

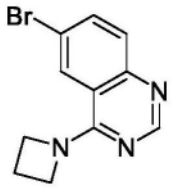
[2052] 6-氯-N-(2,2-二氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体25中所述的类似条件并利用2,2-二氟乙-1-胺来制备。MS(ESI):$C_9H_7ClF_2N_4$的质量计算值为244.0;m/z实测值为245.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.67(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.66(d,J=8.8Hz,1H),7.16(s,1H),6.07(t,J=4.2Hz,1H),4.18-4.00(m,2H)。

[2053] 中间体155:1-(6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈。

[2054] 

[2055] 1-(6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈使用中间体25中所述的类似条件并利用氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{11}H_8ClN_5$的质量计算值为245.1;m/z实测值为246.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.61(s,1H),8.15-7.94(m,1H),7.73-7.45(m,1H),5.08-5.30(m,2H),4.55-4.75(m,2H),3.68-3.75(m,1H)。

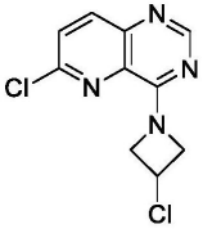
[2056] 中间体156:4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴喹唑啉。

[2057] 

[2058] 向可密封的50mL小瓶中装入氮杂环丁烷(0.6mL,8.2mmol)、6-溴-4-氯喹唑啉(0.2g,0.8mmol)、DIPEA(1.7mL,9.8mmol)和DMF(15mL)。将混合物在70℃下加热12h,然后冷却至RT,将其倒入H_2O(30mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水

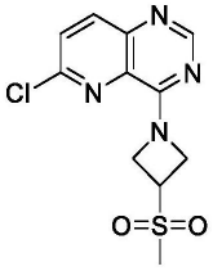
洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴喹唑啉(140mg,64.5%)。MS(ESI):$C_{11}H_{10}BrN_3$的质量计算值为263.0,m/z实测值为263.8$[M+H]^+$。

[2059] 中间体157:6-氯-4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2060] 

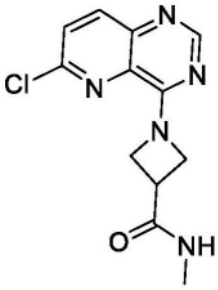
[2061] 6-氯-4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶使用中间体25中所述的类似条件并利用3-氯氮杂环丁烷盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{10}H_8Cl_2N_4$的质量计算值为254.0;m/z实测值为255.0$[M+H]^+$。

[2062] 中间体158:6-氯-4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2063] 

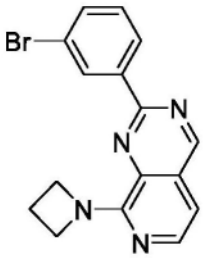
[2064] 6-氯-4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶使用中间体25中所述的类似条件并利用3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷来制备。MS(ESI):$C_{11}H_{11}ClN_4O_2S$的质量计算值为298.0;m/z实测值为299.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.61(s,1H),8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),5.21(s,2H),4.60-4.78(m,2H),4.18-4.26(m,1H),2.99(s,3H)。

[2065] 中间体159.1-(6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺。

[2066] 

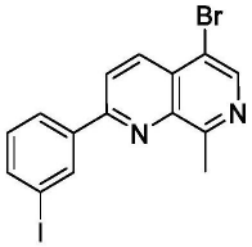
[2067] 1-(6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺使用中间体25中所述的类似条件并利用N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺盐酸盐来制备。MS(ESI):$C_{12}H_{12}ClN_5O$的质量计算值为277.1;m/z实测值为278.1$[M+H]^+$$^1H$ NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(s,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),5.73(s,1H),5.03(d,J=7.3Hz,2H),4.65-4.38(m,2H),3.47(p,J=7.3Hz,1H),2.90(d,J=4.8Hz,3H)。

[2068] 中间体160:8-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。

[2069] 

[2070] 向2-(3-溴苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(中间体28,步骤D)(200mg,0.62mmol)和DIEA(0.11mL,0.63mmol)在DMA(2mL)的溶液中加入氮杂环丁烷(0.21mL,3.12mmol)并在80℃下加热混合物。2h后,将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机物分离,浓缩至干,并且残余物通过FCC(0-10%MeOH/DCM)纯化,得到为橙色固体的8-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(168mg,79%)。MS(ESI):$C_{16}H_{13}BrN_4$的质量计算值为340.03;m/z实测值为341.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),8.54(s,1H),8.42(d,J=7.8Hz,1H),8.11(d,J=5.5Hz,1H),7.75(d,J=7.4Hz,1H),7.58-7.47(m,1H),7.05(d,J=5.6Hz,1H),4.55(s,6H)。

[2071] 中间体161:5-溴-2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶。

[2072] 

[2073] 步骤A:5-溴-2-氯-3-硝基异烟醛。将N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(8.88mL,66.8mmol)加入5-溴-2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(8.40g,33mmol)和DMF(40mL)的溶液中。将混合物在90℃下加热3h,然后冷却至RT。用THF(100mL)稀释混合物,然后加入$NaIO_4$(21.4g,100mmol)和水(100mL)的溶液。将所得混合物在RT下搅拌16h,然后倒入H_2O(200mL)并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到残余物,该残余物通过FCC(1:0至3:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为棕色油状物的5-溴-2-氯-3-硝基异烟醛(3.0g,34%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

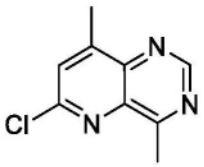
[2074] 步骤B:3-氨基-5-溴-2-氯异烟醛。将铁粉(1.9g,34mmol)加入5-溴-2-氯-3-硝基异烟醛(3.0g,11mmol)、NH_4Cl(3.0g,57mmol)、EtOH(80mL)和H_2O(10mL)的混合物中。将所得混合物在70℃下加热2h,然后冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用EtOH(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩至干得到残余物,该残余物通过FCC(20:1至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的3-氨基-5-溴-2-氯异烟醛(260mg,10%)。MS(ESI):$C_6H_4BrClN_2O$的质量计算值为233.9,m/z实测值为235.0$[M+H]^+$。

[2075] 步骤C:5-溴-8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶。将氢氧化钾(74.0mg,1.30mmol)加入3-氨基-5-溴-2-氯异烟醛(260mg,1.10mmol)、1-(3-碘苯基)乙酮(272mg,1.11mmol)和CH_3CN(5mL)的溶液中。将所得混合物在70℃下加热2h,然后冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用CH_3CN(20mL)洗涤。将滤液减压浓缩至干得到残余物,该残余物通过FCC(1:0至3:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的5-溴-8-氯-2-(3-

碘苯基)-1,7-萘啶(160mg,29%)。MS(ESI):$C_{14}H_7BrClIN_2$的质量计算值为443.9,m/z实测值为444.9$[M+H]^+$。

[2076] 步骤D:5-溴-2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶。将甲基溴化镁(0.30mL,3.0M THF溶液)加入已冷却至0℃(冰/水)的三(((Z)-4-氧代戊-2-烯-2-基)氧基)铁(17.0mg,0.05mmol)、5-溴-8-氯-2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶(220mg,0.49mmol)和THF(5mL)的溶液中。将所得混合物搅拌1h,同时逐渐升温至RT,然后倒入饱和NH_4Cl水溶液(30mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩至干,得到残余物,该残余物通过FCC(1:0至3:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的5-溴-2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶(120mg,54%)。MS(ESI):$C_{15}H_{10}BrIN_2$的质量计算值为423.9,m/z实测值为424.9$[M+H]^+$。

[2077] 中间体162.6-氯-4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2078] 

[2079] 步骤A:1-(3-氨基-4-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酮。将甲基溴化镁(13mL,38.7mmol,3.0M的2-甲基四氢呋喃溶液)加入已冷却至-10℃(冰/盐)的3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(3.0g,13mmol)和THF(30mL)的溶液中。将所得混合物在RT下搅拌2h。然后将反应物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至10:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的6-氯-4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(400mg,12%)。MS(ESI):$C_7H_6BrClN_2O$的质量计算值为247.9,m/z实测值为248.9$[M+H]^+$。

[2080] 步骤B:8-溴-6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶。将1-(3-氨基-4-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酮(400mg,1.60mmol)、NH_4OAc(1.2g,16mmol)和$CH(OEt)_3$(2.67mL,16.0mmol)的混合物在110℃下加热16h。然后将混合物冷却至RT,倒入H_2O(10mL)中,并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至10:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的标题化合物(119mg,25%)。MS(ESI):$C_8H_5BrClN_3$的质量计算值为256.9,m/z实测值为258.0$[M+H]^+$。

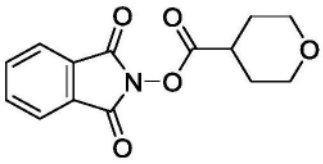
[2081] 步骤C:6-氯-4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶。将8-溴-6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(280mg,1.08mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0.15mL、1.08mmol)和K_2CO_3(449mg,3.25mmol)加入5mL微波管中,并将所得混合物溶于1,4-二噁烷(2mL)和H_2O(0.5mL)中。将所得混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dppf)Cl_2πCH_2Cl_2(88mg,0.11mmol)处理。将所得混合物用Ar再曝气5min,然后在70℃下进行微波辐照1h。在使反应混合物冷却至RT后,将其浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至10:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的6-氯-4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(87mg,40%)。MS(ESI):$C_9H_8ClN_3$的质量计算值为193.0,m/z实测值为194.1$[M+H]^+$。

[2082] 中间体163:6,8-二溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2083] 

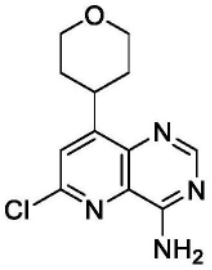
[2084] 向100mL三颈圆底烧瓶中装入8-溴-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.0g,3.9mmol)和HBr(50mL,40重量%AcOH溶液)。将混合物在50℃下加热3h,然后冷却至RT。此后,将混合物减压浓缩至干。将所得残余物用CH_3CN(10mL)研磨并过滤。用CH_3CN(10mL)洗涤滤饼,并且干燥,得到为黄色固体的6,8-二溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(800mg),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_7H_4Br_2N_4$的质量计算值为301.9,m/z实测值为302.9$[M+H]^+$。

[2085] 中间体164:1,3-二氧代异吲哚啉-2-基四氢-2H-吡喃-4-羧酸酯。

[2086] 

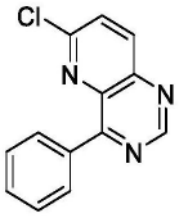
[2087] 将N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐(3.53g,18.4mmol)加入已冷却至0℃(冰/水)的2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(2.00g,12.3mmol)、四氢-2H-吡喃-4-羧酸(2.39g,18.4mmol)和二氯甲烷(25mL)的溶液中。将所得混合物在RT下搅拌16h。然后将混合物浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的1,3-二氧代异吲哚啉-2-基四氢-2H-吡喃-4-羧酸酯(3.3g,98%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95-7.88(m,2H),7.85-7.78(m,2H),4.09-4.01(m,2H),3.61-3.51(m,2H),3.08-2.98(m,1H),2.12-1.95(m,4H)。

[2088] 中间体165:6-氯-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2089] 

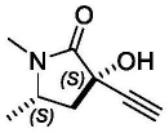
[2090] 向250mL圆底烧瓶中装入6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.40g,7.75mmol)、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基四氢-2H-吡喃-4-羧酸酯(3.20g,11.6mmol)和DMSO(80mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-双吡啶-N1,N1′]双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐(435mg,0.39mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,并用TFA(2.30mL,31.0mmol)处理。在25℃下用蓝光LED辐照下将所得混合物搅拌16h。然后将混合物倒入H_2O(400mL)中并在RT下搅拌1小时。将悬浮液过滤,并将滤饼用H_2O(50mL)洗涤。将滤液用饱和$NaHCO_3$水溶液中和至pH=7-8。通过过滤收集所得沉淀物并通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 100×40mm,3μm柱,洗脱液:8%至30%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.075%TFA)纯化,得到为白色固体的6-氯-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(250mg,8%)。^1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70-8.35(m,3H),7.79(s,1H),3.97-3.93(m,2H),3.80-3.68(m,1H),3.55-3.44(m,2H),1.85-1.67(m,4H)。

[2091] 中间体166.6-氯-4-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2092] 

[2093] 向20mL可密封微波小瓶中装入4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(300mg,1.50mmol)、苯基硼酸(146mg,1.20mmol)、Cs_2CO_3(980mg,3.01mmol)和1,4-二噁烷(16mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dppf)Cl_2(110mg,0.15mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在65℃下进行微波辐照0.5h。在使反应混合物冷却至RT之后,将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将该滤液浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,然后通过制备型反相HPLC(YMC-Triart Prep C_{18} 250×50mm,10μm,洗脱液:60%至90%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)进行另外纯化,得到为白色固体的6-氯-4-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶(80mg,22%)。MS(ESI):$C_{13}H_8ClN_3$的质量计算值为241.0,m/z实测值为242.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.49(s,1H),8.56(d,J=8.8Hz,1H),8.29-8.25(m,2H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.65-7.60(m,3H)。

[2094] 中间体167:(3S,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2095] 

[2096] 步骤A:3-(甲基氨基)丁酸叔丁酯。向配备有顶置式搅拌器的1L四颈圆底烧瓶中加入甲胺(420mL,2.98mol,30重量%EtOH溶液)。然后在2h内以及20℃-25℃下滴加丁-2-烯酸叔丁酯(212g,1.49mol)。将所得混合物升温至45℃-50℃并在该温度下搅拌3h。将混合物冷却至RT并浓缩至干,得到为无色油状物的3-(甲基氨基)丁酸叔丁酯(245g)。LC-MS(ESI):$C_9H_{19}NO_2$的质量计算值为173.1;m/z实测值为174.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ2.96(q,J=6.4Hz,1H),2.49-2.33(m,4H),2.24(dd,J=15.1,6.1Hz,1H),1.46(s,9H),1.11(d,J=6.4Hz,3H)。

[2097] 步骤B:3-(2-乙氧基-N-甲基-2-氧代乙酰氨基)丁酸叔丁酯。向配备有顶置式搅拌器的5L四颈圆底烧瓶中加入3-(甲基氨基)丁酸叔丁酯(245g,1.41mol)、TEA(295mL,2.12mol)和DCM(2450mL)。将所得混合物冷却至0℃-10℃,随后在该温度下滴加2-氯-2-氧代乙酸乙酯(231g,1.69mol)。在0℃-10℃下搅拌0.5h之后,将反应物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(1600mL)中。相分离后,用DCM(1000mL)萃取水相,将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到为棕色油状物的3-(2-乙氧基-N-甲基-2-氧代乙酰氨基)丁酸叔丁酯(373.5g,96%)。LC-MS(ESI):$C_{13}H_{23}NO_5$的质量计算值为273.2;m/z实测值为274.1$[M+H]^+$。

[2098] 步骤C:4-羟基-1,2-二甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸叔丁酯。向配备有顶置式搅拌器的2L四颈圆底烧瓶中加入-3-(2-乙氧基-N-甲基-2-氧代乙酰氨基)丁酸叔丁酯(50.0g,0.18mol)和THF(1.0L)。将所得混合物冷却至0℃-10℃,随后在0℃-10℃分批装入NaOEt(18.7g,0.27mol)。将所得混合物升温至15℃-25℃并在该温度下搅拌1h。此后,在

15℃-25℃下向混合物中滴加柠檬酸水溶液(57.7g,0.27mol,溶于250mL H_2O中)。相分离后,用MTBE(500mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。将所得残余物用正庚烷(200mL)在10℃-20℃下浆化1h。通过过滤分离所得固体,随后干燥,得到为黄色固体的4-羟基-1,2-二甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸叔丁酯(30.3g,72%)。LC-MS(ESI):$C_{11}H_{17}NO_4$的质量计算值为227.1;m/z实测值为228.1$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.18(s,1H),4.05(q,J=6.6Hz,1H),3.02(d,J=0.6Hz,3H),1.57(s,9H),1.41(d,J=6.6Hz,3H)。

[2099] 步骤D:4-羟基-1,2-二甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸。

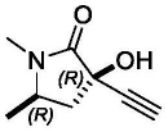
[2100] 向配备有顶置式搅拌器的2L四颈圆底烧瓶中加入4-羟基-1,2-二甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸叔丁酯(180g,0.79mol)和TFA(720mL)。将所得混合物在10℃-15℃下搅拌1h。然后将混合物真空浓缩至干。将残余物在乙腈(720mL)中在10℃-15℃浆化1h。通过过滤分离所得固体并干燥,得到为白色固体的4-羟基-1,2-二甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸(120g,88%)。LC-MS(ESI):$C_7H_9NO_4$的质量计算值为171.0;m/z实测值为172.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ4.17(q,J=6.6Hz,1H),3.03(d,J=0.6Hz,3H),1.44(d,J=6.6Hz,3H)

[2101] 步骤E:1,5-二甲基吡咯烷-2,3-二酮。向配备有顶置式搅拌器的2L四颈圆底烧瓶中加入4-羟基-1,2-二甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸(60g,0.35mol)和THF(900mL)。将所得混合物升温至60℃-70℃并在该温度下维持9h。将所得混合物浓缩至干,得到为黄色油状物的1,5-二甲基吡咯烷-2,3-二酮(41.8g,94%)。LC-MS(ESI):$C_6H_9NO_2$的质量计算值为127.1;m/z实测值为128.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.98-3.86(m,1H),3.13(d,J=1.9Hz,3H),2.94(ddd,J=19.7,7.3,1.9Hz,1H),2.34(dt,J=19.9,2.5Hz,1H),1.44(dd,J=6.5,1.9Hz,3H)。

[2102] 步骤F:3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。向配备有顶置式搅拌器的3L四颈圆底烧瓶中加入乙炔基溴化镁(1.29L,0.65mol,0.5M THF溶液)。用氮气吹扫烧瓶并冷却至-10℃,然后在20min的过程中装入1,5-二甲基吡咯烷-2,3-二酮(41g,0.32mol)。将所得混合物升温至20℃-25℃并在该温度下维持16h。然后将反应物倒入NH_4Cl水溶液(120g,溶于360mL H_2O)中,随后用DCM(1000mL)稀释。搅拌1h后,过滤悬浮液并与从另一个41g反应批次产生的滤液混合。将合并的滤液经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过硅胶柱层析FCC(0:1:1至1:20:0梯度,MeOH/DCM/PE)纯化,得到为黄色固体的3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮异构体的混合物(21.8g,22%)。混合物通过手性SFC(Phenomenex Lux 5μm,纤维素-45×25cm,流动相A:CO_2:80%;流动相B:EtOH(2mM NH_3-MeOH):20%))进一步纯化,得到(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮和(3S,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(18.6g)的混合物(混合物A)和(3R,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮和(3S,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(2.3g)的混合物(混合物B)。混合物A(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮和(3S,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮通过手性SFC(Phenomenex Lux 5μm,纤维素-45×25cm,流动相A:CO_2:80%;流动相B:EtOH(2mM NH_3-MeOH):20%))进一步纯化,得到为黄色固体的(3S,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(7.3g,39%,>97%ee)和为黄色固体的(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(中间体168,7.2g,39%,>

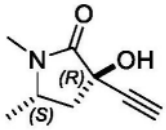
97％ee)。(3S,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮的数据:MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.64(dp,J＝8.2,6.3Hz,1H),2.89(s,3H),2.71(dd,J＝12.7,6.0Hz,1H),2.55(s,1H),1.86(dd,J＝12.7,8.2Hz,1H),1.31(d,J＝6.3Hz,3H)。$[\alpha]_D^{25}$＝83.5°(c＝0.93,MeOH)。

[2103] 中间体168.(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2104] 

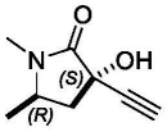
[2105] 标题化合物使用中间体167的步骤F中所述的手性分离来制备,得到为黄色固体的(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(7.2g,39％,>97％ee)。LC-MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.64(dp,J＝8.2,6.3Hz,1H),2.89(s,3H),2.71(dd,J＝12.7,6.0Hz,1H),2.55(s,1H),1.86(dd,J＝12.7,8.2Hz,1H),1.31(d,J＝6.3Hz,3H)。$[\alpha]_D^{25}$＝-79.4°(c＝1.00,MeOH)。

[2106] 中间体169:(3R,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2107] 

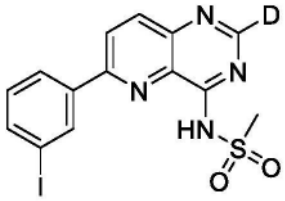
[2108] 如中间体167中所述,从中分离出混合物B来制备标题化合物。混合物B(3R,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮和(3S,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(2.3g)通过手性SFC(CHIRALPAKIG,5μm,5×25cm,流动相A:CO_2:84％;流动相B:EtOH(2mM NH_3-MeOH)16％)分离,得到为黄色固体的(3R,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(0.5g,2.7％,>97％ee)和(3S,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。为黄色固体的(3R,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(中间体170,0.4g,2.2％,>97％ee)的数据:LC-MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.65(dqd,J＝8.0,6.5,3.6Hz,1H),2.90(s,3H),2.63(s,1H),2.52(dd,J＝13.3,7.9Hz,1H),2.24(dd,J＝13.3,3.6Hz,1H),1.36(d,J＝6.5Hz,3H)。

[2109] 中间体170:(3S,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2110] 

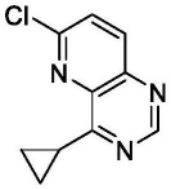
[2111] 标题化合物利用中间体169中所述的手性分离来制备,得到为黄色固体的(3S,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(0.4g,2.2％,>97％ee)。LC-MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.65(dqd,J＝8.0,6.5,3.6Hz,1H),2.90(s,3H),2.63(s,1H),2.52(dd,J＝13.3,7.9Hz,1H),2.24(dd,J＝13.3,3.6Hz,1H),1.36(d,J＝6.5Hz,3H)。

[2112] 中间体171:N-(6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺。

[2113] 

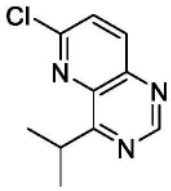
[2114] 在RT下,向含有NaH(72.0mg,1.79mmol,60％矿物油溶液)的小瓶中加入无水DMF(6mL)和中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺(400mg,1.15mmol)]的7mL DMF溶液。20min后,在RT下滴加甲烷磺酰氯(0.13mL,1.72mmol)。将所得混合物搅拌28h。此后,将混合物浓缩至干。所得残余物通过FCC(100％DCM增加至5％MeOH-DCM)纯化,得到为黄色固体的N-(6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺(60mg,12％)。MS(ESI):$C_{14}H_{10}DIN_4O_2S$的质量计算值为426.97,m/z实测值为428.9$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD,含有5滴$CDCl_3$)δ8.72(s,1H),8.42(d,J＝8.9Hz,1H),8.26(dd,J＝17.6,8.3Hz,2H),7.86(d,J＝7.8Hz,1H),7.30(t,J＝7.8Hz,1H),3.46(s,3H),3.00(s,1H)。

[2115] 中间体172:6-氯-4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2116] 

[2117] 将环丙基溴化镁(2.00mL,1.00mmol,0.50M THF溶液)滴加到已冷却至0℃(冰/水)的4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(200mg,1.00mmol)、三(((Z)-4-氧代戊-2-烯-2-基)氧基)铁(21.0mg,0.06mmol)和THF(5mL)的混合物中。将所得混合物搅拌2h,同时逐渐升温至RT。然后将混合物倒入水(20mL)中,并用二氯甲烷(20mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(Boston Prime C18 150×30mm,5μm(洗脱液:50％至80％(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.04％NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为白色固体的6-氯-4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶(50mg,24％)。MS(ESI):$C_{10}H_8ClN_3$的质量计算值为205.0,m/z实测值为206.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.12(s,1H),8.24(d,J＝8.6Hz,1H),7.76(d,J＝8.8Hz,1H),3.49(dd,J＝4.3,8.5Hz,1H),1.52-1.41(m,2H),1.40-1.32(m,2H)。

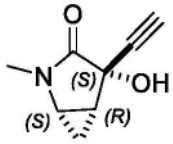
[2118] 中间体173:6-氯-4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2119] 

[2120] 将i-PrMgCl(0.6mL,1.2mmol,2.0M THF溶液)加入已冷却至-70℃(干冰/丙酮)的三(((Z)-4-氧代戊-2-烯-2-基)氧基)铁(21mg,0.059mmol)和THF(3mL)的溶液中。将所得混合物在-70℃下搅拌0.5小时,然后用4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.2g,1.0mmol)和THF(2mL)的溶液进行处理。将所得混合物搅拌2h,同时逐渐升温至RT。然后将混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(5mL)中,并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(20:1至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为

黄色油状物的产物6-氯-4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶(80mg)。MS(ESI):$C_{10}H_{10}ClN_3$的质量计算值为207.1,m/z实测值为208.1$[M+H]^+$。

[2121] 中间体174:(1S,4S,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[2122] 

[2123] 步骤A:2-氯-N-环丙基-N-甲基乙酰胺。向配备有顶置式搅拌器的3L四颈圆底烧瓶中加入MTBE(1000mL)、H_2O(1000mL)和N-甲基环丙胺盐酸盐(200g,1.86mol)。冷却至10℃-15℃后,将K_2CO_3(642.3g,4.65mol)在N_2和相同温度下分批添加。将所得混合物升温至25℃,随后在相同温度下滴加氯乙酰氯(231g,2.01mol)。将所得混合物在25℃下搅拌0.5h。相分离后,用MTBE萃取水相(2000mL×2)。将合并的有机相浓缩至干。残余物通过真空蒸馏进一步纯化,得到为无色油状物的2-氯-N-环丙基-N-甲基乙酰胺(240g,82%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.34(s,2H),2.99(s,3H),2.81-2.78(m,1H),0.93-0.78(m,4H)。

[2124] 步骤B:2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。在25℃和N_2下,向配备有磁力搅拌棒的1L四颈圆底烧瓶中加入甲苯(600mL)、$Pd_2(dba)_3$(26.0g,0.03mol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(56.2g,0.05mol)和K_2CO_3(24.8g,0.41mol)。加热至100℃之后,在N_2下滴加2-氯-N-环丙基-N-甲基乙酰胺(20.0g,0.14mol)。将所得混合物在100℃下搅拌16h。将混合物冷却至25℃,通过硅藻土垫过滤,并用甲苯冲洗。收集滤液并真空浓缩以除去大部分溶剂。残余物通过真空蒸馏进一步纯化,得到为黄色油状物的2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(11g,通过Q-NMR测定为58%w/w,纯度:通过GC测得为59.1%,收率:26%,主要杂质是N-环丙基-N-甲基乙酰胺)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.99-2.96(ddt,J=7.0,4.9,1.8Hz,1H),2.86(s,3H),2.74(dd,J=17.9,7.3Hz,1H),2.33(d,J=17.9Hz,1H),1.45(dtdd,J=8.3,7.3,4.7,0.9Hz,1H),0.82(ddd,J=8.4,5.9,5.0Hz,1H),0.27(ddd,J=5.8,4.8,2.1Hz,1H)。

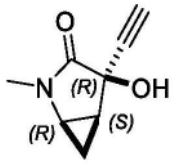
[2125] 步骤C:2-甲基-4,4-双(甲硫基)-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。向配备有顶置式搅拌器的5L四颈圆底烧瓶中加入THF(3000mL)和2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(60.0g,58%w/w,0.54mol)。在冷却到-40℃至-30℃之后,在N_2和相同温度下滴加LDA(810mL,1.62mol,2.0M THF溶液)。将所得混合物在-40℃至-30℃下搅拌1h,随后加入S-甲基硫代磺酸甲酯(204g,1.62mol)。在-40℃至-30℃下搅拌1小时之后,在0℃至20℃下通过饱和NH_4Cl水溶液猝灭反应混合物。相分离后,用EtOAc(400mL×3)萃取水相。将合并的有机相浓缩至干。残余物通过FCC(10:1至2:1梯度、乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到两批为浅棕色油状物的2-甲基-4,4-双(甲硫基)-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(第1批:77.8g,52.5%w/w;第2批:17.5g,76.0%w/w,收率:85%)。LC-MS(ESI,m/z):$C_8H_{13}N_3OS_2$的质量计算值为203.0;m/z实测值为156.1$[M-MeS]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.18(ddd,J=7.2,4.9,2.5Hz,1H),2.92(s,3H),2.32(s,3H),2.25(s,3H),1.67(ddd,J=8.5,6.9,4.7Hz,1H),1.00(ddd,J=8.5,6.2,4.9Hz,1H),0.79(ddd,J=6.1,4.7,2.5Hz,1H)。

[2126] 步骤D:2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3,4-二酮。向配备有顶置式搅拌器的2L四颈圆底烧瓶中加入乙腈(1360mL)、H_2O(136mL)和2-甲基-4,4-双(甲硫基)-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(24.8g,54.7%w/w,66.7mmol)。将所得混合物冷却至-5℃至0℃,随后在5

℃至0℃下分批装入$(CF_3COO)_2IPh$(57.5g,2.0当量)-。在-5℃至0℃下搅拌2h之后,在0℃至20℃下将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液中。在通过真空浓缩除去大部分乙腈之后,将所得溶液用i-PrOH/$CHCl_3$=1:3(100mL×15)萃取。将合并的有机相浓缩至干。将残余物用乙酸乙酯(150mL)浆化,得到为灰白色固体的标题化合物(8.0g,96%)。LC-MS(ESI,m/z):$C_6H_7NO_2$的质量计算值为125.0;m/z实测值为126.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.70(ddd,J=5.3,4.5,2.7Hz,1H),3.12(s,3H),2.33(ddd,J=9.7,5.3,4.4Hz,1H),1.61(ddd,J=9.9,5.8,4.4Hz,1H),1.53(ddd,J=5.8,4.4,2.7Hz,1H)。

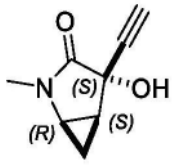
[2127] 步骤E:4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。向配备有顶置式搅拌器的3L四颈圆底烧瓶中加入乙炔基溴化镁(1391mL,695.3mmol,0.5M THF溶液)。在冷却至-78℃之后,在N_2和78℃下滴加2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3,4-二酮(29.00g,231.8mmol)的THF(725mL)溶液-。将所得混合物在-78℃下搅拌1h,然后逐渐升温至0℃,随后在0℃-20℃下用NH_4Cl水溶液猝灭。相分离后,用i-PrOH/$CHCl_3$=1:3(300mL×3)萃取水相。将合并的有机相浓缩至干。残余物通过FCC(10:1至1:2梯度,乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到混合物C即(1R,4R,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮和(1S,4S,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(15.6g)的混合物和混合物D即(1R,4S,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮和(1S,4R,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(3.4g)的混合物。混合物C通过手性SFC(Chiralpak AD-H,30×250mm,5μm,流动相A:CO_2;流动相B:MeOH(2mM NH_3的MeOH溶液))进一步纯化,得到为白色固体的(1S,4S,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(7.3g,21%,>97%ee)和为白色固体的(1S,4S,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(中间体175,7.3g,21%,>97%ee)。(1S,4S,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮的数据:LC-MS(ESI,m/z):$C_8H_9NO_2$的质量计算值为151.0;m/z实测值为152.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.37(s,1H),3.16(ddd,J=7.0,4.8,2.4Hz,1H),2.95(s,3H),2.67(s,1H),2.07(ddd,J=8.6,6.8,4.8Hz,1H),0.95(ddd,J=8.6,6.5,4.7Hz,1H),0.78(ddd,J=6.5,4.8,2.5Hz,1H)。$[\alpha]_D^{25}$=66.4°(c=1.02,EtOH)。

[2128] 中间体175:(1R,4R,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[2129] 

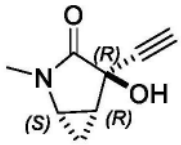
[2130] 标题化合物利用中间体174中所述的手性分离来制备,得到为白色固体的(1R,4R,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(7.3g,21%,>97%ee)。LC-MS(ESI,m/z):$C_8H_9NO_2$的质量计算值为151.0;m/z实测值为152.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.37(s,1H),3.16(ddd,J=7.0,4.8,2.4Hz,1H),2.95(s,3H),2.67(s,1H),2.07(ddd,J=8.6,6.8,4.8Hz,1H),0.95(ddd,J=8.6,6.5,4.7Hz,1H),0.78(ddd,J=6.5,4.8,2.5Hz,1H)。$[\alpha]_D^{25}$=-65.6°(c=1.08,EtOH)。

[2131] 中间体176:(1R,4S,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[2132] 

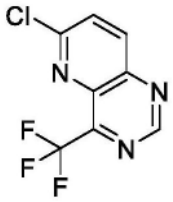
[2133] 标题化合物通过分离如中间体174中所述分离的混合物D来制备。分离使用手性SFC(Chiralpak AD-H,30×250mm,5μm,流动相A:CO_2;流动相B:MeOH(2mM NH_3的MeOH溶液)),得到为白色固体的(1R,4S,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(1.4g,4%,>97%ee)和为白色固体的(1S,4R,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(中间体177,1.4g,4%,>97%ee)。(1R,4S,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮的数据:LC-MS(ESI,m/z):$C_8H_9NO_2$的质量计算值为151.0;m/z实测值为152.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.69-3.57(m,1H),3.11(ddd,J=7.0,4.9,2.4Hz,1H),2.95(s,3H),2.56(s,1H),1.97(ddd,J=9.1,6.7,4.9Hz,1H),1.09(ddd,J=9.1,6.6,4.8Hz,1H),0.67(ddd,J=6.6,4.9,2.4Hz,1H)。

[2134] 中间体177:(1S,4R,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[2135] 

[2136] 标题化合物利用中间体176中所述的手性分离来制备,得到为白色固体的(1S,4R,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(1.4g,4%,>97%ee)。LC-MS(ESI,m/z):$C_8H_9NO_2$的质量计算值为151.0;m/z实测值为152.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.69-3.57(m,1H),3.11(ddd,J=7.0,4.9,2.4Hz,1H),2.95(s,3H),2.56(s,1H),1.97(ddd,J=9.1,6.7,4.9Hz,1H),1.09(ddd,J=9.1,6.6,4.8Hz,1H),0.67(ddd,J=6.6,4.9,2.4Hz,1H)。

[2137] 中间体178:6-氯-4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。

[2138] 

[2139] 步骤A:(6-氟-2-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。在N_2下将甲基锂(6.4mL,10mmol,1.6M己烷溶液)滴加到已冷却至-72℃(干冰/EtOH)的(2-溴-6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,9.8mmol)和THF(25mL)的溶液中。在-72℃(干冰/EtOH)下将所得混合物搅拌55min,然后用n-BuLi(4.29mL,10.7mmol,2.5M己烷溶液)处理。将所得混合物在-55℃(干冰/EtOH)下搅拌1小时,用DMF(1.21mL,15.6mmol)处理,然后在-45℃(干冰/EtOH)下搅拌0.5小时。然后将该混合物倒入H_2O(50mL)和HOAc(8mL)中并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的(6-氯-2-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(900mg,36%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.19(br.s,1H),9.99(d,J=0.8Hz,1H),8.89(d,J=9.0Hz,1H),7.48(d,J=9.0Hz,1H),1.54(s,9H)。

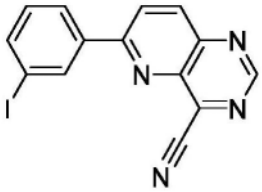
[2140] 步骤B:(6-氯-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将四丁基氟化铵(6.62mL,6.62mmol,1.0M THF溶液)滴加到已冷却至0℃(冰/水)的(6-氯-2-甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(850mg,3.31mmol)、三甲基(三氟甲基)硅烷(4.71g,33.1mmol)和THF(20mL)的溶液中。将所得混合物在RT下搅拌1h。然后将混合物倒入水(30mL)中并用乙酸乙酯(80mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0:1至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的(6-氯-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(870mg,79%)。

[2141] 步骤C:(6-氯-2-(2,2,2-三氟乙酰基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(Dess-Martin过碘烷,2.26g,5.33mmol)加入已冷却至0℃(冰/水)的(6-氯-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(870mg,2.66mmol)和二氯甲烷(30mL)的溶液中。将混合物搅拌2h,同时逐渐升温至RT。然后加入二氯甲烷(50mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)和饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(5mL),并且将混合物搅拌3min。分离两个相。将有机相用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为无色油状物的(6-氯-2-(2,2,2-三氟乙酰基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(750mg,66%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.02(br.s,1H),8.98(d,J=9.0Hz,1H),7.55(d,J=9.3Hz,1H),1.61(s,9H)。

[2142] 步骤D:1-(3-氨基-6-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮。将(6-氯-2-(2,2,2-三氟乙酰基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(740mg,2.28mmol)、TFA(3mL)和DCM(12mL)加入50mL圆底烧瓶中。将所得混合物在RT下搅拌1h。然后将混合物减压浓缩至干,重新溶于乙酸乙酯(40mL)中,用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0:1至3:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的1-(3-氨基-6-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮(510mg,71%)。

[2143] 步骤E:6-氯-4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。向5mL微波管中乙酸铵(875mg,11.4mmol)和三乙氧基甲烷(5mL)的混合物中加入1-(3-氨基-6-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮(510mg,2.27mmol)。在140℃下对所得混合物进行微波辐照1h。使反应混合物冷却至RT后,将其浓缩至干,悬浮于水(30mL)中,并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至5:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为棕色固体的6-氯-4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(190mg,36%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),8.69(d,J=8.8Hz,1H),8.26(d,J=8.8Hz,1H)。

[2144] 中间体179:6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈。

[2145] 

[2146] 步骤A:6-(3-氨基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇。将6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(1.0g,6.0mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.2g,5.5mmol)加入K_2CO_3(1.9g,14mmol)、1,4-二噁烷(60mL)和H_2O(15mL)的溶液中。将混合物用Ar曝气5min,然后用$Pd(PPh_3)_4$(0.6g,0.6mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在105

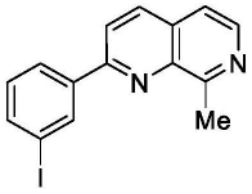
℃下加热16h。然后使混合物冷却至RT并将其浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度的石油醚/乙酸乙酯,然后1:0至5:1梯度的乙酸乙酯/甲醇)纯化,,得到为黄色固体的6-(3-氨基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(670mg,51%)。MS(ESI):$C_{13}H_{10}N_4O$的质量计算值为238.1,m/z实测值为239.1$[M+H]^+$。

[2147] 步骤B:6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇。将6-(3-氨基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(670mg,2.81mmol)和HCl(20mL,37重量%)加入250mL圆底烧瓶中。将所得混合物在RT下搅拌2h。然后将混合物冷却至0℃并用$NaNO_2$(291mg,4.22mmol)和H_2O(2mL)的溶液处理。在0℃下将所得混合物搅拌15min,然后用碘化钾(4.67g,28.1mmol)和水(28mL)的溶液处理。将所得混合物搅拌16h,同时逐渐升温至RT。将混合物用NaOH(1M H_2O溶液)中和并用乙酸乙酯(80mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(20:1至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为棕色固体的6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(500mg,51%)。MS(ESI):$C_{13}H_8IN_3O$的质量计算值为349.0,m/z实测值为350.0$[M+H]^+$。

[2148] 步骤C:4-氯-6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶。将草酰氯(1.82mL,21.5mmol)滴加到6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(250mg,0.72mmol)、DMF(0.2mL)和二氯甲烷(6mL)的混合物中。将所得混合物在40℃下加热16h。然后将混合物浓缩至干,得到为棕色固体的4-氯-6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(280mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC-MS(ESI):$C_{14}H_7IN_4$的质量计算值为357.97,m/z实测值为359.0$[M+H]^+$。

[2149] 步骤D:6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈。向4-氯-6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(280mg)、DABCO(256mg,2.28mmol)和CH_3CN(15mL)的溶液中加入四丁基氰化铵(409mg,1.52mmol)。将所得混合物在RT下搅拌2h。然后将该混合物用H_2O(60mL)猝灭并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(20:1至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为棕色固体的6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈(80mg,28%)。MS(ESI):$C_{14}H_7IN_4$的质量计算值为358.0,m/z实测值为359.0$[M+H]^+$。

[2150] 中间体180:2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶。

[2151] 

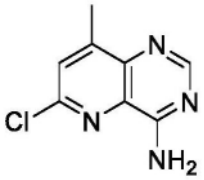
[2152] 步骤A:(3-氨基-2-甲基吡啶-4-基)甲醇。将氢化铝(III)锂(0.82g,21.7mmol)加入已冷却至-20℃(乙醇/干冰)的3-氨基-2-甲基异烟酸甲酯(3.00g,18.0mmol)和THF(30mL)的溶液中。将所得混合物在0℃(冰/水)下搅拌1h。然后将反应物用乙酸乙酯(20ml)猝灭并过滤。用乙酸乙酯(10mL)洗涤滤饼并减压浓缩至干,得到为白色固体的(3-氨基-2-甲基吡啶-4-基)甲醇(3.0g)。MS(ESI):$C_7H_{10}N_2O$的质量计算值为138.1,m/z实测值为139.2$[M+H]^+$。

[2153] 步骤B:3-氨基-2-甲基异烟醛。将1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(Dess-Martin过碘烷,13.8g,32.6mmol)加入已冷却至0℃(冰/水)的(3-氨基-2-甲基吡啶-4-基)甲醇(3.0g,21.7mmol)和二氯甲烷(50mL)的溶液中。将所得混合物在RT下搅

拌1h。将反应混合物通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙基乙醇(100mL)洗涤。将滤液浓缩至干,得到为黄色油状物的3-氨基-2-甲基异烟醛(1.5g,粗品)。MS(ESI):$C_7H_8N_2O$的质量计算值为136.1,m/z实测值为137.1$[M+H]^+$。

[2154] 步骤C:2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶。将1-(3-碘苯基)乙酮(2.71g,11.0mmol)加入3-氨基-2-甲基异烟醛(1.5g,11.0mmol,粗品)、氢氧化钾(0.74g,13.2mmol)和乙醇(20mL)的混合物中。将所得混合物在70℃下搅拌16h。然后将混合物浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:3梯度,石油醚/乙基乙醇)纯化,得到为黄色油状物的2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶(170mg,3.8%)。MS(ESI):$C_{15}H_{11}IN_2$的质量计算值为346.0,m/z实测值为347.0$[M+H]^+$。

[2155] 中间体181.6-氯-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

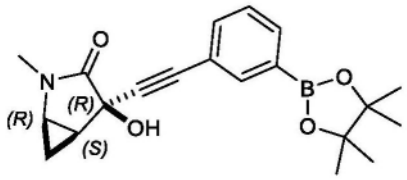
[2156] 

[2157] 步骤A:3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈。N-溴琥珀酰亚胺(3.4g,19mmol)添加到3-氨基-6-氯吡啶腈(2.7g,18mmol)和DMF(50mL)的溶液中。将所得混合物在90℃下加热2h。然后将混合物冷却至RT,用饱和Na_2SO_3水溶液(100mL)处理并搅拌1h。所得混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)处理并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的标题化合物(1.3g,30%)。MS(ESI):$C_6H_3BrClN_3$的质量计算值为230.9,m/z实测值为233.7$[M+H]^+$。

[2158] 步骤B:3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶腈。将3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(1.2g,5.2mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环已烷(0.79mL,5.7mmol)、K_2CO_3(13mL,26mmol,2.0M水溶液)和1,4-二噁烷(30mL)加入100mL圆底烧瓶中。将混合物用Ar曝气5min,然后用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(与二氯甲烷的络合物)(422mg,0.52mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,并将所得混合物在80℃下加热2h。然后将混合物冷却至RT,用H_2O(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(5:1至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶腈(600g,69%)。MS(ESI):$C_7H_6ClN_3$的质量计算值为167.0,m/z实测值为168.1$[M+H]^+$。

[2159] 步骤C:6-氯-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。将3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶腈(1.05g,6.27mmol)、乙酸甲脒(5.22g,50.1mmol)、K_3PO_4(13.3g,62.7mmol)和1,4-二噁烷(30mL)加入100mL圆底烧瓶中。将反应混合物在90℃下搅拌2h。然后将该混合物冷却至RT,用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的6-氯-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.0g,82%)。MS(ESI):$C_8H_7ClN_4$的质量计算值为194.0,m/z实测值为195.1$[M+H]^+$。

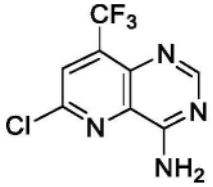
[2160] 中间体182:(1R,4R,5S)-4-羟基-2-甲基-4-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[2161] 

[2162] 步骤A:(1R,4R,5S)-4-((3-溴苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。中间体175将[(1R,4R,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(500mg,3.31mmol)]、1-溴-3-碘苯(1.03g,3.64mmol)、三乙胺(2.20mL,16.6mmol)和DMF(6mL)加入50mL圆底烧瓶中。将混合物用Ar曝气5min,然后用$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(232mg,0.33mmol)和CuI(126mg,0.66mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在40℃下加热16h。然后将混合物浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的(1R,4R,5S)-4-((3-溴苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(800mg,79%)。MS(ESI):$C_{14}H_{12}BrNO_2$的质量计算值为305.0,m/z实测值为305.9$[M+H]^+$。

[2163] 步骤B:(1R,4R,5S)-4-羟基-2-甲基-4-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。将(1R,4R,5S)-4-((3-溴苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(700mg,2.29mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.16g,4.57mmmol)、KOAc(673mg,6.86mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(167mg,0.23mmol)和1,4-二噁烷(15mL)在微波管中合并。将所得混合物用Ar再曝气5min,然后在100℃下进行微波辐照1h。在使反应混合物冷却至RT之后,将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(50mL×2)洗涤。将滤液浓缩至干,得到为黑色固体的(1R,4R,5S)-4-羟基-2-甲基-4-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(2.5g),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_{20}H_{24}BNO_4$的质量计算值为353.2,m/z实测值为354.1$[M+H]^+$。

[2164] 中间体183:6-氯-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

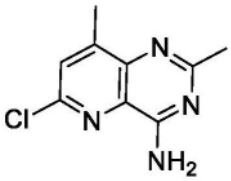
[2165] 

[2166] 步骤A:3-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)吡啶腈。将3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(1.00g,4.30mmol)、(1,10-菲咯啉)(三氟甲基)铜(I)(1.61mg,5.16mmol)和DMF(30mL)的混合物用Ar曝气5min,然后将所得混合物在100℃下加热16h。然后将混合物冷却至RT,用乙酸乙酯(200mL)研磨,过滤,并将滤液浓缩至干。通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,得到为白色固体的3-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)吡啶腈(200mg,20%)。MS(ESI):$C_7H_3ClF_3N_3$的质量计算值为221.0;m/z实测值为222.0$[M+H]^+$。

[2167] 步骤B:6-氯-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。将3-氨基-6-氯-4-(三氟甲基)吡啶腈(200mg,0.90mmol)、乙酸甲脒(0.752g,7.22mmol)、K_3PO_4(1.916g,9.027mmol)和1,4-二噁烷(10mL)加入100mL圆底烧瓶中。将混合物在90℃下搅拌3h。然后将该混合物冷却

至RT,用H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的6-氯-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(75mg,33%)。MS(ESI):$C_8H_4ClF_3N_4$的质量计算值为248.0,m/z实测值为249.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,1H),8.32(br.s,1H),8.27(s,1H),8.25(br.s,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.29(s,3F)。

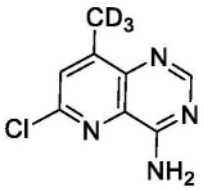
[2168] 中间体184:6-氯-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2169] 

[2170] 步骤A:3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶腈。将3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(600mg,2.58mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0.44mL,3.1mmol)、K_2CO_3(6.4mL,2.0M H_2O溶液,13mmol)和1,4-二噁烷(5mL)的溶液用Ar曝气5min。向混合物中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(与二氯甲烷的络合物)(211mg,0.258mmol)。然后,将所得混合物用Ar再曝气5min,然后在80℃下进行微波辐照1h。使反应混合物冷却至RT并将其浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶腈(226mg,46%)。MS(ESI):$C_7H_6ClN_3$的质量计算值为167.0,m/z实测值为167.9$[M+H]^+$。

[2171] 步骤B:6-氯-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。将3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶腈(310mg,1.85mmol)、乙脒盐酸盐(525mg,5.55mmol)、K_3PO_4(2.35g,11.1mmol)和THF(25mL)加入100mL圆底烧瓶中。将反应混合物在80℃下加热12h。然后将混合物冷却至RT并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的6-氯-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(191mg,45%)。MS(ESI):$C_9H_9ClN_4$的质量计算值为208.1,m/z实测值为209.1$[M+H]^+$。

[2172] 中间体185:6-氯-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

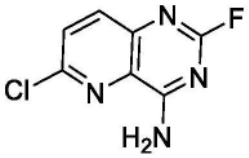
[2173] 

[2174] 步骤A:8-溴-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。向3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(1.0g,4.3mmol)、乙酸甲脒(900mg,8.65mmol)和1,4-二噁烷(12mL)的溶液中加入K_3PO_4(3.66g,17.2mmol)。在90℃下加热所得混合物3h。然后将该混合物用水(40mL)稀释。过滤所得悬浮液。在75℃下将滤饼在乙酸乙酯(20mL)中研磨1h。然后过滤悬浮液,用乙酸乙酯(3mL)洗涤滤饼,并减压干燥,得到为黄色固体的8-溴-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(950mg,85%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49(s,1H),8.37(s,1H),8.24(br.s,1H),8.11(br.s,1H)。

[2175] 步骤B:6-氯-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。将CD_3MgI(6.4mL,6.4mmol,1.0M Et_2O溶液)的溶液加入已冷却至0℃(冰/水)的三(((Z)-4-氧代戊-2-烯-2-基)氧基)铁(77mg,0.22mmol)、8-溴-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(550mg,2.12mmol)和THF(20mL)

的溶液中。将所得混合物搅拌2.5h,同时逐渐升温至RT。然后将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)洗涤,并用乙酸乙酯(20mL×4)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至1:3梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色固体的6-氯-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(270mg,63%)。MS(ESI):$C_8H_4D_3ClN_4$的质量计算值为197.1。m/z实测值为197.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),7.97(br.s,1H),7.84(br.s,1H),7.78(s,1H)。

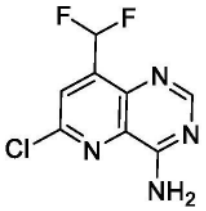
[2176] 中间体186:6-氯-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2177] 

[2178] 步骤A:6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺。将甲醇酸钠(5.3g,98mmol)和乙醇(300mL)加入500mL圆底烧瓶中。将所得混合物在RT下搅拌1h。加入3-氨基-6-氯吡啶腈(5.0g,33mmol)和盐酸胍(6.2g,65mmol)。将所得混合物在80℃下加热4h。然后将混合物减压浓缩,得到残余物,将该残余物溶解于H_2O(100mL)中,并用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至92:8梯度,乙酸乙酯/MeOH)纯化,得到为黄色固体的6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(4.0g,53%)。MS(ESI):$C_7H_6ClN_5$的质量计算值为195.0,m/z实测值为196.1$[M+H]^+$。

[2179] 步骤B:6-氯-2-氟嘧啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。将6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(500mg,2.56mmol)和HF吡啶(7.0mL,HF:吡啶=7:3重量/重量)加入50mL聚四氟乙烯瓶中,并将混合物冷却至0℃(冰/水)。滴加亚硝酸钠(529mg,7.67mmol)。将所得混合物在RT下搅拌1h。然后将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中和至pH=7并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至10:1梯度,乙酸乙酯/MeOH)纯化,得到为白色固体的6-氯-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50mg,8%)。MS(ESI):$C_7H_4ClFN_4$的质量计算值为198.0,m/z实测值为199.0$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66(br.s,1H),8.53(br.s,1H),8.09-8.04(m,J=8.8Hz,1H),7.91-7.86(m,J=8.8Hz,1H)。

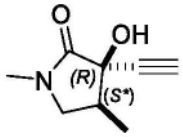
[2180] 中间体187:6-氯-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2181] 

[2182] 在RT下将三氟乙酸(123μL,1.66mmol)加入6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(300mg,1.66mmol)、二氟甲烷磺酸锌(DFMS)(982mg,3.32mmol)和二氯甲烷(6mL)的混合物中,然后边剧烈搅拌边缓慢加入叔丁基过氧化氢(70%水溶液,683μL,4.99mmol)。将混合物在RT下搅拌16h。然后将混合物浓缩至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(Venusil ASB Phenyl 150×30mm,5μm柱(洗脱液:30%至60%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.05%HCl)纯化,得到为白色固体的6-氯-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50mg,13%)。MS(ESI):$C_8H_5ClF_2N_4$的

质量计算值为230.0,m/z实测值为231.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.62(s,1H),8.30(s,1H),7.60-7.30(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-119.83(s,2F)。

[2183] 中间体188:(3R,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2184] 

[2185] 步骤A:2-氧代-4-(三乙基甲硅烷基)丁-3-炔酸叔丁酯。将CuI(0.35g,1.84mmol)在THF(175mL)和三乙胺(6.52g,64.4mmol)中的悬浮液用乙炔基三乙基硅烷(5.20g,37.1mmol)和2-氯-2-氧代乙酸叔丁酯(10.0g,60.8mmol)处理。在RT下搅拌16h后,加入水(50mL),并将混合物搅拌20min。然后分离相,并将水层用乙酸乙酯(50mL)洗涤。合并有机层,浓缩至干。所得残余物通过FCC(100%石油醚)纯化,得到为油状物的2-氧代-4-(三乙基甲硅烷基)丁-3-炔酸叔丁酯(10.8g),其直接用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ1.57(s,9H),1.04(t,J=7.9Hz,9H),0.8-0.62(m,6H)。

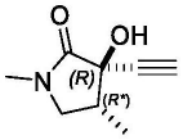
[2186] 步骤B:2-羟基-2-(1-氧代丙-2-基)-4-(三乙基甲硅烷基)丁-3-炔酸叔丁酯。将2-氧代-4-(三乙基甲硅烷基)丁-3-炔酸叔丁酯(10g,37.3mmol)、THF(125mL)和DL-脯氨酸(0.26g,2.26mmol)的混合物冷却至0℃并用丙醛(8.6g,148mmol)处理。1h后,将混合物升温至45℃并老化16h。然后将混合物冷却至RT,并且加入水(60mL)。搅拌20min后,乙酸乙酯(60mL×3)用于萃取混合物。将合并的有机层浓缩至干,并且通过反相制备型HPLC(Ultimate XB-C18 10μm,流动相A:H2O+0.05%TFA;流动相B:ACN,流速:500mL/min,检测,UV 210nm和254nm)纯化,得到为油状物的2-羟基-2-(1-氧代丙-2-基)-4-(三乙基甲硅烷基)丁-3-炔酸叔丁酯作为非对映体的混合物(56:44)(4.85g,40%),其不适于储存。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.00(s,0.44H),9.88(s,0.56H),2.92-2.79(m,1H),1.52(s,3.96H),1.50(s,5.04H),1.25(d,J=7.0Hz,1.68H),1.12(d,J=7.0Hz,1.32H),1.01(m,9H),0.64(m,6H)。

[2187] 步骤C:3-羟基-1,4-二甲基-3-((三乙基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。将2-羟基-2-(1-氧代丙-2-基)-4-(三乙基甲硅烷基)丁-3-炔酸叔丁酯(9.0g,28mmol)、$MeNH_2$(21mL,41mmol,2N MeOH溶)和2-吡啶-硼烷(2.9g,28mmol)在甲醇(45mL)中的混合物在RT下搅拌16h。将混合物浓缩至干并通过反相制备型HPLC(Ultimate XB-C18 10μm,流动相A:H2O+0.05%TFA;流动相B:ACN,流速:500mL/min,检测,UV 210nm和254nm)纯化,得到为油状物的3-羟基-1,4-二甲基-3-((三乙基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-2-酮作为非对映体的混合物(1.4g),其不适于储存。MS(ESI):$C_{14}H_{25}NO_2Si$的质量计算值为267.2;m/z实测值为268.2[M+H]$^+$。

[2188] 步骤D:3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。将3-羟基-1,4-二甲基-3-((三乙基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(1.4g,5.2mmol)和K_2CO_3(1.5g,11mmol)在甲醇(30mL)中的混合物在RT下搅拌16h。将混合物浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%至50%梯度,乙酸乙酯/石油醚)和制备型手性SFC(Chiral Art Cellulose-SC 20mm×250mm,5μm,超临界CO_2,含有30%IPA(MeOH中的2mM氨),检测,UV 220nm)纯化,得到(3R,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(中间体188)、(3R,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(中间体189)、(3S,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(中间体

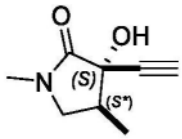
190)和(3S,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(中间体191)。在每个异构体中分配了4位(4R*或4S*)处的立体化学分配。(3R,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(90mg,24%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.42(br s,1H),3.29(dd,J=9.7,7.6Hz,1H),3.00(t,J=9.6Hz,1H),2.90(s,3H),2.61(s,1H),2.43(m,1H),1.26(d,J=6.8Hz,3H)。

[2189] 中间体189:(3R,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2190] 

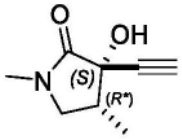
[2191] 标题化合物利用中间体188中所述的手性分离来制备,得到(3R,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(80g,10%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.51(dd,J=9.7,6.6Hz,1H),3.15(br s,1H),2.99(dd,J=9.7,4.9Hz,1H),2.91(s,3H),2.70-2.58(m,1H),2.54(s,1H),1.12(d,J=7.0Hz,3H)。

[2192] 中间体190:(3S,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2193] 

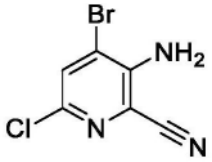
[2194] 标题化合物利用中间体188中所述的手性分离来制备,得到(3S,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(150g,19%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.51(dd,J=9.7,6.6Hz,1H),3.15(br s,1H),2.99(dd,J=9.7,4.9Hz,1H),2.91(s,3H),2.70-2.58(m,1H),2.54(s,1H),1.12(d,J=7.0Hz,3H)。

[2195] 中间体191:(3S,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

[2196] 

[2197] 标题化合物利用中间体188中所述的手性分离来制备,得到(3S,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(80g,10%,>97%ee)。MS(ESI):$C_8H_{11}NO_2$的质量计算值为153.1;m/z实测值为154.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.42(br s,1H),3.29(dd,J=9.7,7.6Hz,1H),3.00(t,J=9.6Hz,1H),2.90(s,3H),2.61(s,1H),2.43(m,1H),1.26(d,J=6.8Hz,3H)。

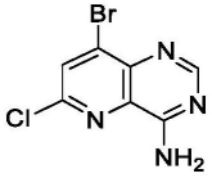
[2198] 中间体192:3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈。

[2199] 

[2200] 向含有3-氨基-6-氯吡啶-2-甲腈(2.50g,16.3mmol)的烧瓶中加入DMF(125ml)。向

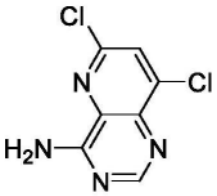
该溶液加入N-溴琥珀酰亚胺(3.76g,21.2mmol)。在90℃下将所得混合物密封并搅拌90min。此后,蒸发75%的DMF,并在RT下用硫代硫酸钠水溶液(25mL)搅拌剩余部分25min,然后用水(50mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)进一步稀释。然后用EtOAc(75mL×5)萃取所得混合物。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(100%DCM增加至50%乙酸乙酯/DCM)纯化,得到为黄色固体的3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(2.8g,74%)。MS(ESI):$C_6H_3BrClN_3$的质量计算值为230.9;m/z实测值为231.9$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.60(s,1H),4.93(s,2H)。

[2201] 中间体193:8-溴-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2202] 

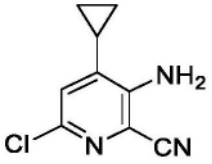
[2203] 向3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(0.3g,1.3mmol)、乙酸甲脒(0.3mg,2.6mmol)的1,4-二噁烷(4mL)溶液中加入K_3PO_4(1.1g,5.2mmol)。将混合物在90℃下加热。3h后,将混合物浓缩至干并用水(20mL)稀释。将所得悬浮液过滤,分离出滤饼并在75℃下在乙酸乙酯(10mL)中研磨。2h后,将悬浮液过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(3mL)洗涤。所得固体通过FCC(100%DCM增加至50%乙酸乙酯/DCM)纯化,得到为黄色固体的3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(2.8g,74%)。MS(ESI):$C_7H_4BrClN_4$的质量计算值为257.9;m/z实测值为258.9$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,1H),8.33(s,1H),8.21(br s,1H),8.08(br s,1H)。

[2204] 中间体194:6,8-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2205] 

[2206] 向烧瓶中装入3-氨基-4,6-二氯吡啶腈(1.21g,6.34mmol)、K_3PO_4(13.6g,64.0mmol)和1,4-二噁烷(50mL)的溶液,然后装入乙酸甲脒(3.87g,37.1mmol)。将所得混合物在100℃下加热16h。将所得混合物冷却至RT并浓缩至干。将残余物用H_2O(50mL)稀释并在RT下搅拌16h。过滤所得混合物,用水(200mL)洗涤滤饼,并收集固体。将所得固体加入DCM(50mL)中,并将混合物在RT下搅拌40min。通过过滤收集所得固体并干燥,得到为白色固体的6,8-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.35g,97.5%)。MS(ESI):$C_7H_4Cl_2N_4$的质量计算值为214.0;m/z实测值为215.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.72(s,1H),7.81(s,1H),5.95-5.48(m,2H)。

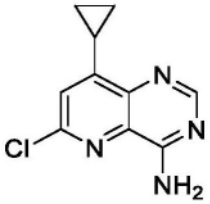
[2207] 中间体195:3-氨基-6-氯-4-环丙基吡啶腈。

[2208] 

[2209] 在氮气下的5mL微波小瓶中,将3-氨基-4-溴-6-氯吡啶腈(0.15g,0.58mmol)溶于脱气的甲苯(2.90mL)和H_2O(0.29ml)中,然后将混合物在氮气下进一步曝气。向此溶液中加

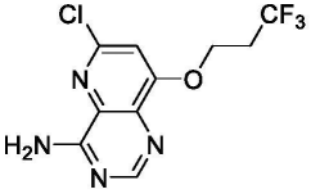
入环丙基三氟硼酸钾(0.13g,0.87mmol)、碳酸铯(0.57g,1.74mmol)和catacxium Pd G4(CAS号2230788-67-5,0.06g,0.09mmol)。在95℃和微波辐照下将所得混合物密封并搅拌24h。将所得混合物冷却至RT并经硅藻土诸如Celite®过滤,用丙酮冲洗,并且蒸发至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×250mm柱,使用0至100%梯度的MeCN/20mM NH_4OH的H_2O溶液进行22min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为无色固体的3-氨基-6-氯-4-环丙基吡啶腈(62mg,55%)。MS(ESI):$C_9H_8ClN_3$的质量计算值为193.0;m/z实测值为194.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)δ7.07(d,J=0.9Hz,1H),1.80(ttd,J=8.4,5.3,0.9Hz,1H),1.13-1.05(m,2H),0.76-0.68(m,2H)。

[2210] 中间体196:6-氯-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2211] 

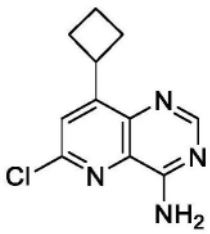
[2212] 在氮气下的小瓶中,将3-氨基-6-氯-4-环丙基吡啶腈(0.05g,0.25mmol)溶于THF(2.53ml)中。向此溶液中加入磷酸三钾(0.32g,1.52mmol)和乙酸甲脒(0.08g,0.76mmol)。在80℃下将所得混合物密封并搅拌3h。使所得混合物冷却至RT并蒸发至干。向所得残余物中加入H_2O(5mL),并将所得混合物在80℃下搅拌30分钟,随后除去热量,并且在RT下再搅拌20分钟。将所得固体过滤,并用H_2O(20mL)冲洗。真空干燥沉淀物,得到为白色固体的6-氯-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(42mg,75%)。MS(ESI):$C_{10}H_9ClN_4$的质量计算值为220.1;m/z实测值为221.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.44(s,1H),7.22(d,J=0.5Hz,1H),2.91(tt,J=8.7,5.2Hz,1H),1.36-1.23(m,2H),1.04-0.97(m,2H)。

[2213] 中间体197:6-氯-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2214] 

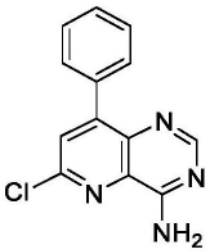
[2215] 向烧瓶中装入来自实施例303的步骤A的6-氯-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(29.5mg,0.15mmol)、3-溴-1,1,1-三氟丙烷(39.8mg,0.23mmol)、Cs_2CO_3(147mg,0.45mmol)和CH_3CN(1mL)。将混合物在120℃下加热。2h后,使混合物冷却至RT并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%至5%梯度,MeOH/DCM)纯化,得到为白色固体的6-氯-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(16mg,36%)。MS(ESI):$C_{10}H_8CF_3N_3O$的质量计算值为292.0;m/z实测值为293.1$[M+H]^+$。

[2216] 中间体198.6-氯-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2217] 

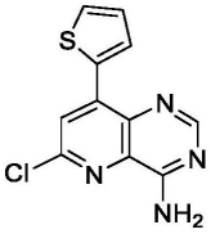
[2218] 向烧瓶中装入6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.40g,7.75mmol)、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基环丁烷羧酸酯(2.852g,11.63mmol)和DMSO(25mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-双吡啶-N1,N1′]双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐(435mg,0.39mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,并用TFA(2.30mL,31.0mmol)处理。在25℃下,通过蓝色LED(405nm)辐照将所得混合物搅拌16h。然后将混合物倒入H_2O(100mL)中并在RT下搅拌0.5h。过滤悬浮液,并用H_2O(50mL)洗涤滤饼。将滤液用饱和$NaHCO_3$水溶液中和至pH=7-8。通过过滤收集所得沉淀物并通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 100×40mm,3μm柱(洗脱液:8%至30%(v/v)CH_3CN和H_2O,含有0.075%TFA)纯化,得到为白色固体的6-氯-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(130mg,4.8%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.92-8.57(m,2H),8.51(s,1H),7.83(s,1H),4.23-4.04(m,1H),2.41-2.32(m,2H),2.28-2.12(m,2H),2.11-1.95(m,1H),1.88-1.71(m,1H)。

[2219] 中间体199:6-氯-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺作为三氟乙酸盐。

[2220] 

[2221] 在氮气下的小瓶中,将8-溴-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.04g,0.11mmol)溶于脱气的THF(3.08mL)和H_2O(0.15mL)中。将所得混合物在氮气下进一步曝气。向此溶液中加入碳酸铯(0.150g,0.031mmol)、苯基三氟硼酸钾(0.04g,0.23mmol)、乙酸钯(II)(3.00mg,0.02mmol)和三苯基膦(8.00mg,0.03mmol)。在80℃下将所得混合物密封并搅拌40h。将所得混合物冷却至RT并经硅藻土诸如Celite®过滤,用丙酮冲洗,并且蒸发至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 10μm,250×50mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为浅橙色固体的6-氯-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺作为三氟乙酸盐(50mg,82%)。MS(ESI):$C_{13}H_9ClN_4$的质量计算值为256.1;m/z实测值为257.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.52(s,1H),8.00(s,1H),7.67-7.61(m,5H)。

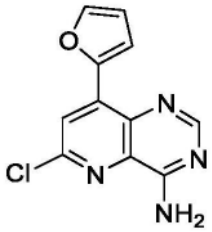
[2222] 中间体200:6-氯-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺作为三氟乙酸盐。

[2223] 

[2224] 6-氯-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体199中所述的类似条件并利用噻吩-2-硼酸来制备,并且通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的6-氯-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺作为三氟乙酸盐(30mg,69%)。MS(ESI):$C_{11}H_7ClN_4S$的质量计算值为262.0;m/z实测值为263.0$[M+H]^+$。^1H

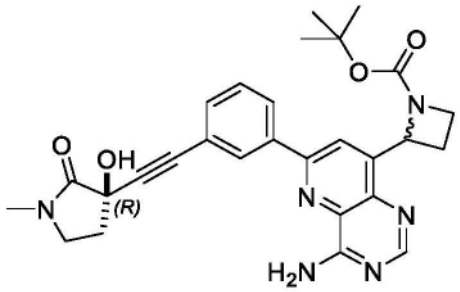
NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.52(s,1H),8.25-8.21(m,1H),8.10-8.07(m,1H),7.86-7.81(m,1H),7.26(ddd,J＝4.8,3.8,0.8Hz,1H)。

[2225] 中间体201:6-氯-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺作为三氟乙酸盐。

[2226] 

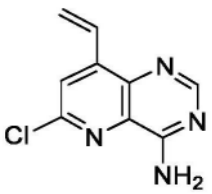
[2227] 6-氯-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺使用中间体199中所述的类似条件并利用呋喃-2-硼酸来制备,并且使用制备型HPLC(Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ＝220-254nM)来分离,得到为白色固体的6-氯-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺作为三氟乙酸盐(18mg,43%)。MS(ESI):$C_{11}H_7ClN_4O$的质量计算值为246.0;m/z实测值为247.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.55(s,1H),8.22-8.18(m,1H),7.94-7.91(m,1H),7.90-7.87(m,1H),6.76(dt,J＝3.6,1.9Hz,1H)。

[2228] 中间体202:2-(4-氨基-6-(3-(((R)-3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基-2-d)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯。

[2229] 

[2230] 标题化合物使用实施例308中所述的类似条件并利用1-(叔丁基)2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氮杂环丁烷-1,2-二羧酸酯来制备,得到为白色固体的2-(4-氨基-6-(3-(((R)-3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基-2-d)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯作为混合物非对映体(115mg,22%)。MS(ESI):$C_{28}H_{30}N_6O_4$的质量计算值为515.2;m/z实测值为516.2$[M+H]^+$。1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.46(s,1H),8.44(s,1H),8.30(d,J＝7.9Hz,1H),7.62(dt,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.56(t,J＝7.8Hz,1H),5.91-5.83(m,1H),4.18(q,J＝8.3Hz,1H),4.14-4.06(m,1H),3.50(dd,J＝7.4,5.6Hz,2H),2.95(d,J＝1.0Hz,3H),2.93-2.90(m,1H),2.61(dt,J＝13.1,5.6Hz,1H),2.35(dt,J＝13.0,7.3Hz,1H),2.25(ddt,J＝11.5,9.3,6.9Hz,1H),1.50-1.36(m,9H)。

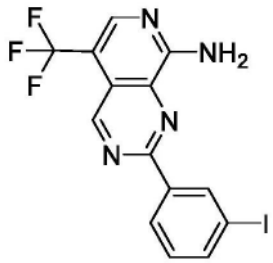
[2231] 中间体203:6-氯-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。

[2232] 

[2233] 标题化合物使用中间体199中所述的类似条件并利用乙烯基三氟硼酸钾来制备,

得到为白色固体的6-氯-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(24mg,60%)。MS(ESI):$C_9H_7ClN_4$的质量计算值为206.0;m/z实测值为207.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.43(d,J=1.2Hz,1H),7.96(d,J=1.2Hz,1H),7.60(dd,J=17.8,11.2Hz,1H),6.31(d,J=17.8Hz,1H),5.76(d,J=11.2Hz,1H)。

[2234] 中间体204:2-(3-碘苯基)-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[2235] 

[2236] 步骤A:2-甲氧基-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶。将甲醇钠(2.24g,13.2mmol,32%的MeOH溶液)加入已冷却至0℃(冰/水)的2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶(2.00g,8.23mmol)和MeOH(20mL)的溶液中。将所得混合物在0℃-5℃下搅拌10min,然后倒入冰中,并用乙酸乙酯(35mL×2)萃取。合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干,得到为浅黄色油状物的2-甲氧基-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶(1.9g,97%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.71-8.68(m,1H),8.54-8.51(m,1H),4.21(s,3H)。

[2237] 步骤B:2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺。向烧瓶中装入2-甲氧基-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶(3.8g,17mmol)、MeOH(30mL)和湿Pd/C(400mg,0.19mmol,5重量%)。在H_2气氛(15psi,球囊)下,将所得混合物在RT下搅拌。1h后,通过Celite®垫过滤混合物,并且将滤液浓缩至干,得到为浅黄色油状物的2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3.0g,91%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70(s,1H),7.06(d,J=2.0Hz,1H),5.49(s,2H),3.93(s,3H)。

[2238] 步骤C:(2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。在氮气气氛下将双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(32.0mL,1M THF溶液,32.0mmol)滴加到已冷却至0℃(冰/水)的2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(3.00g,15.6mmol)和无水THF(40mL)的溶液中。将所得混合物在RT下搅拌20min,然后加入$(Boc)_2O$(3.75g,17.2mmol)和无水THF(10mL)的滴液溶液。将所得混合物在RT下搅拌3h。此后,将饱和NH_4Cl水溶液(100mL)加入混合物中,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩至干。所得残余物通过FCC(15:1,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为黄色油状物的(2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(3.9g,85%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.33(br.s.,1H),8.23(s,1H),3.97(s,3H),1.47(s,9H)。

[2239] 步骤D:(4-甲酰基-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。在氮气气氛下,向含有(2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸丁酯(3.8g,13mmol)、TMEDA(4.3mL,29mmol)和无水THF(35mL)的烧瓶中滴加n-BuLi(11mL,29mmol,2.5M THF溶液)。将所得混合物在-10℃下搅拌2h,然后冷却至-78℃,接着用DMF(2.85g,39.0mmol)和无水THF(5mL)的滴液溶液处理。将所得混合物在-78℃下搅拌3h,然后搅拌14h,随后逐渐升温至RT,然后倒入饱和NH_4Cl水溶液(100mL)中。用乙酸乙酯(45mL×2)萃取混合物。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL×2)、盐水(50mL)洗涤,经无水$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩至

干。所得残余物通过FCC(15:1至8:1梯度、石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到不纯的产物,将该产物用石油醚(5mL)和MTBE(5mL)研磨。通过过滤收集所得固体,用石油醚和MTBE(1:1,5mL)的溶液洗涤滤饼,得到为黄色固体的(4-甲酰基-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,48%)。MS(ESI):$C_{13}H_{15}F_3N_2O_4$的质量计算值为320.10,m/z实测值为321.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.07-10.00(m,1H),9.38(s,1H),8.50(s,1H),4.01(s,3H),1.42(s,9H)。

[2240] 步骤E:3-氨基-2-甲氧基-5-(三氟甲基)异烟醛。将TFA(2.00mL,27.4mmol)和无水DCM(5mL)的溶液缓慢加入已冷却至0℃的(4-甲酰基-2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,3.12mmol)和无水二氯甲烷(15mL)的溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌30min,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液中和至pH=7并用DCM(35mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)、盐水(15mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩至干。所得残余物通过FCC(15:1,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为浅黄色固体的3-氨基-2-甲氧基-5-(三氟甲基)异烟醛(600mg,87%)。LC-MS(ESI):$C_8H_7F_3N_2O_2$的质量计算值为220.05,m/z实测值为220.7[M+H]$^+$。

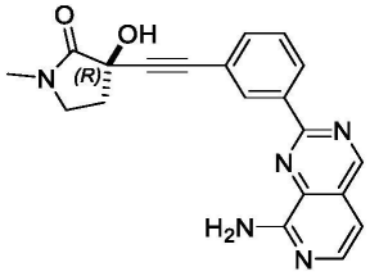
[2241] 步骤F:2-(3-碘苯基)-8-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。将3-氨基-2-甲氧基-5-(三氟甲基)异烟醛(600mg,2.72mmol)、3-碘苄胺(1.91g,8.18mmol)、4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(117mg,0.68mmol)和邻二甲苯(10mL)加入烧瓶中。在O_2气氛(15psi)下将所得混合物在120℃下加热15h,然后冷却至RT。将所得悬浮液通过Celite®垫过滤,并将滤液减压浓缩至干。所得残余物通过FCC(15:1,石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到为浅黄色固体的2-(3-碘苯基)-8-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(720mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78-9.72(m,1H),8.84-8.79(m,1H),8.66(s,1H),8.52(d,J=8.0Hz,1H),7.98(d,J=7.6Hz,1H),7.46-7.40(m,1H),4.23(s,3H)。

[2242] 步骤G:8-氯-2-(3-碘苯基)-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶。向烧瓶中装入2-(3-碘苯基)-8-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.00g,2.32mmol)和$POCl_3$(15.0mL,163mmol)。将混合物在115℃下加热。5h后,将混合物冷却至RT并倒入H_2O(100mL)中并用固体K_2CO_3将pH调节至7-8。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取混合物。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至15:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,得到为白色固体的不纯的8-氯-2-(3-碘苯基)-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(520mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_{14}H_6ClF_3IN_3$的质量计算值为434.92,m/z实测值为436.0[M+H]$^+$。

[2243] 步骤H:2-(3-碘苯基)-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向烧瓶中装入8-氯-2-(3-碘苯基)-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(420mg,0.423mmol,43.9%纯度)、NH_3πH$_2$O(10mL,25%纯度)和1,4-二噁烷(10mL)。将混合物在120℃下加热。10h后,将混合物冷却至RT。重复该工序,并将合并的混合物倒入H_2O(10mL)中并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将水层用乙酸乙酯(15mL×2)萃取。合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩至干。将残余物用石油醚和乙酸乙酯(3:1,10mL)的溶液研磨。通过过滤分离所得固体,滤饼用溶液石油醚:乙酸乙酯(3:1,5mL)洗涤,并减压干燥,得到为浅黄色固体的2-(3-碘苯基)-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(240mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.57-9.47(m,1H),9.13-9.04(m,1H),8.72(d,J=8.0Hz,1H),8.53(br.s.,1H),8.34(s,

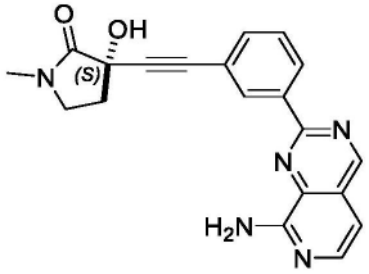
1H),8.29(br.s.,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.33(m,1H)。

[2244] 实施例1:(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2245] 

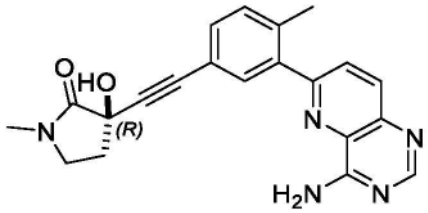
[2246] 在氮气下向500mL圆底烧瓶中装入搅拌棒、2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(15g,43mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(3.0g,4.3mmol)、CuI(0.9g,4.3mmol)、DIPEA(11g,85mol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(14g,99mmol)和THF(300mL)。将所得混合物在60℃下搅拌2h,然后冷却到20℃。通过过滤分离产物,然后通过FCC纯化,得到为浅黄色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(9.0g,58%)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为359.14;m/z实测值为360.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.53(s,1H),8.76-8.71(m,1H),8.70-8.67(m,1H),8.02(d,J=5.6Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.45(s,2H),7.04(d,J=5.6Hz,1H),6.50(s,1H),3.42-3.36(m,2H),2.83(s,3H),2.50-2.44(m,1H),2.28-2.17(m,1H)。

[2247] 实施例2:(S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2248] 

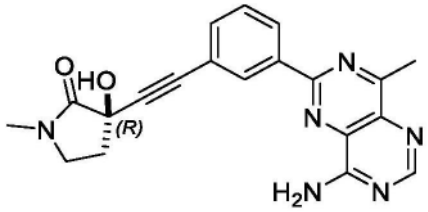
[2249] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺和(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮来制备,得到(S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为359.14;m/z实测值为360.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.53(s,1H),8.76-8.71(m,1H),8.70-8.67(m,1H),8.02(d,J=5.6Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.45(s,2H),7.04(d,J=5.6Hz,1H),6.50(s,1H),3.42-3.36(m,2H),2.83(s,3H),2.50-2.44(m,1H),2.28-2.17(m,1H)。

[2250] 实施例3:(R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2251] 

[2252] 向20mL微波小瓶装入6-氯嘧啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(75.0mg,0.42mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(148mg,0.42mmol)、K_3PO_4(264mg,1.24mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)。将所得混合物用氩气曝气5min,然后用[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)($PdCl_2$(dtbpf))(27.0mg,0.04mmol)处理。将混合物用氩气再曝气5min,并且将所得混合物在85℃下进行微波辐照1h,然后将其冷却至RT。将所得混合物倒入水(30mL)中,并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(DCM:MeOH梯度=50:1至10:1)和制备型SFC(DAICEL CHIRALCEL OD 10μm,250mm×30mm,洗脱液:45%至45%(v/v)超临界CO_2在EtOH和H_2O中的溶液,含有0.1%NH_3。检测,UVλ=220-254nM)依次纯化,得到为浅黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(23.6mg,15%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为373.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.66(s,1H),8.48(s,1H),8.07(s,1H),8.03(d,J=8.7Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.16(d,J=7.9Hz,1H),7.00(s,1H),6.51(d,J=1.7Hz,1H),3.55-3.45(m,2H),2.98(s,3H),2.69-2.58(m,1H),2.51-2.39(m,1H),2.31(s,3H)。

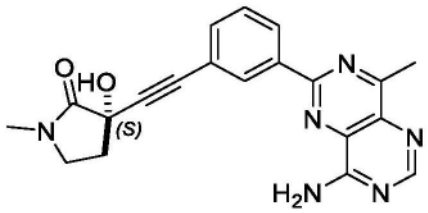
[2253] 实施例4:(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮;

[2254] 

[2255] 在氮气下的20mL微波小瓶中,将6-氯-8-甲基吡啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(0.30g,1.53mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(0.65g,1.92mmol)、[(二(1-金刚烷基)-正丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(cataCXium® A Pd G3)(0.17g,0.23mmol)和$NaHCO_3$(0.52g,6.14mmol)悬浮于脱气的H_2O(6.14mL)、脱气的甲苯(10.2mL)和脱气的EtOH(5.11mL)中。将所得混合物在RT下搅拌5min,然后在微波反应器中在120℃下辐照30min。使所得混合物冷却至RT并在乙酸乙酯(25mL)与水(25mL)之间分配。分离有机层并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(100%乙酸乙酯,经过7min;0%-20%MeOH/DCM,经过10min),然后通过制备型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 5μm,50×250mm;梯度,90:10至0:100水:CH_3CN,经过25min;流速,113mL/min;检测,UVλ=220-254nM)依次纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯

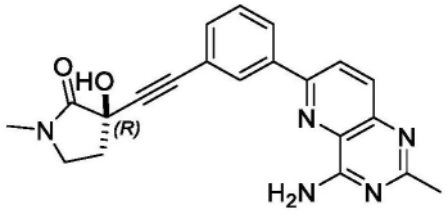
烷-2-酮(266mg,46%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为374.15;m/z实测值为375.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66-8.60(m,1H),8.60(s,1H),8.43(s,1H),8.39(s,1H),8.18(s,1H),7.56-7.41(m,2H),6.42(s,1H),3.34-3.28(m,2H),2.81(s,3H),2.75(s,3H),2.42-2.34(m,1H),2.19-2.05(m,1H)。

[2256] 实施例5:(S)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2257] 

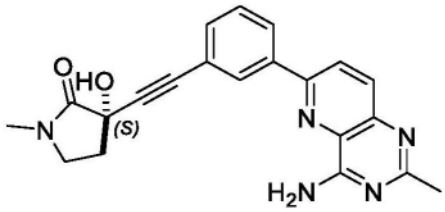
[2258] 使用实施例4中所述的类似条件并利用6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺和(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮来制备标题化合物(24mg,9%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为374.15;m/z实测值为375.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.66-8.60(m,1H),8.60(s,1H),8.43(s,1H),8.39(s,1H),8.18(s,1H),7.56-7.41(m,2H),6.42(s,1H),3.34-3.28(m,2H),2.81(s,3H),2.75(s,3H),2.42-2.34(m,1H),2.19-2.05(m,1H)。

[2259] 实施例6:(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2260] 

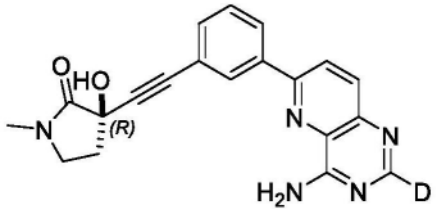
[2261] 向含有6-氯-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(460mg,2.36mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(920mg,2.70mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(260mg,0.22mmol)的50mL圆底烧瓶中装入1,4-二噁烷(35mL)和K_2CO_3(5mL,2M H_2O溶液),其在使用前将与氮气一起脱气20min。为含有所得混合物的烧瓶配备回流冷凝器,抽空/用氮气吹扫3次,然后在95℃下加热。1.75h后,使内容物冷却至RT,通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用THF(25mL)和乙酸乙酯(25mL)洗涤。将滤液浓缩到硅藻土诸如Celite®(5g),并且通过FCC(100%DCM增加至10%MeOH-DCM)纯化,得到黄色固体,将该固体从MeOH中重结晶并干燥,得到为灰白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(620mg,70%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.37(br s,1H),8.31(d,J=8.9Hz,1H),8.22-8.30(m,1H),8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.58-7.44(m,2H),3.56-3.41(m,2H),2.94(s,3H),2.64-2.58(m,1H),2.55(s,3H),2.40-2.27(m,1H)。

[2262] 实施例7:(S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2263] 

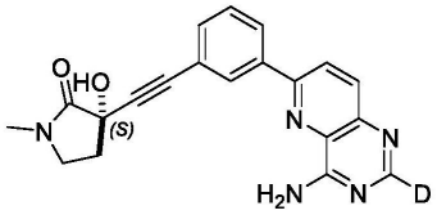
[2264] 使用实施例6中所述的类似条件并利用(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮来制备标题化合物(88mg,85%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.37(br s,1H),8.31(d,J=8.9Hz,1H),8.22-8.30(m,1H),8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.58-7.44(m,2H),3.56-3.41(m,2H),2.94(s,3H),2.64-2.58(m,1H),2.55(s,3H),2.40-2.27(m,1H)。

[2265] 实施例8:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2266] 

[2267] 向含有6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺(170mg,0.94mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(372mg,1.09mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(104mg,0.09mmol)的20mL小瓶中装入1,4-二噁烷(12mL)和K_2CO_3(2mL,2M H_2O溶液),其在使用前将与氮气一起脱气25min。将小瓶密封、抽空,并用氮气吹扫3次,并且在90℃下加热2h,使内容物冷却至RT,通过硅藻土垫诸如Celite®垫过滤,并用乙酸乙酯(25mL)和THF(25mL)进一步冲洗。将滤液浓缩到硅藻土诸如Celite®(5g)并且通过FCC(100%DCM增加到7%MeOH-DCM)纯化,最初得到为黄色固体的(311mg)。将所得物质溶于CH_3CN(10mL)中,加热回流5min,并且冷却至RT。通过过滤收集所得固体,用Et_2O(20mL)洗涤并干燥,得到为浅黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(170mg,50%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}DN_5O_2$的质量计算值为360.14;m/z实测值为361.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(br s,1H),8.34(d,J=8.9Hz,1H),8.22-8.26(m,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.58(m,2H),3.55-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.65(m,1H),2.28-2.38(m,1H)。

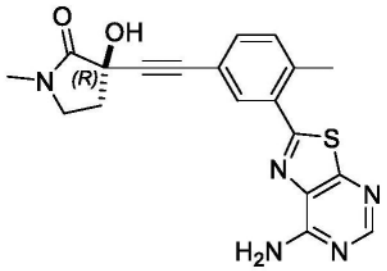
[2268] 实施例9:(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2269] 

[2270] 标题化合物使用实施例8中所述的类似条件并利用(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-

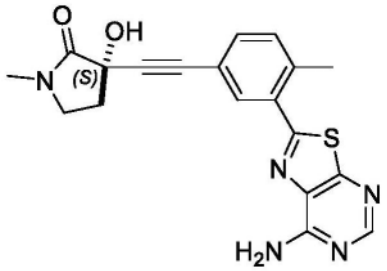
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮来制备,使用FCC得到(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(9mg,9%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}DN_5O_2$的质量计算值为360.14;m/z实测值为361.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(br s,1H),8.34(d,J=8.9Hz,1H),8.22-8.26(m,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.58(m,2H),3.55-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.65(m,1H),2.28-2.38(m,1H)。

[2271] 实施例10:(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2272] 

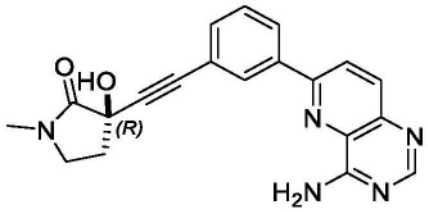
[2273] 在氮气下向配备有顶置式搅拌器的3L圆底烧瓶中装入2-(5-碘-2-甲基-苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺(45.0g,122mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(20.4g,147mmol)、CuI(2.32g,12.2mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(17.1g,24.4mmol)、DMF(450mL)和DIEA(47.3g,366mmol)。将所得混合物加热至90℃持续2h,然后冷却至RT,随后用CH_3CN(1800mL)稀释。将悬浮液过滤并用CH_3CN(90mL)洗涤。浓缩滤液并通过FCC(DCM:MeOH=50:1至20:1,含1%TFA)纯化,得到为浅黄色固体的(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(7.5g,16.2%)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_5O_2S$的质量计算值为379.1;m/z实测值为380.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),7.91-7.83(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),3.51-3.44(m,2H),2.93(s,3H),2.66(s,3H),2.62-2.54(m,1H),2.36-2.26(m,1H)。

[2274] 实施例11:(S)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2275] 

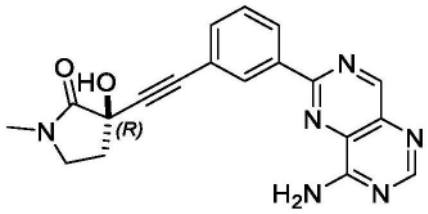
[2276] 使用实施例10中所述的类似条件并利用2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺和(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮来制备标题化合物(50mg,53%)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_5O_2S$的质量计算值为379.11;m/z实测值为380.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),7.91-7.83(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),3.51-3.44(m,2H),2.93(s,3H),2.66(s,3H),2.62-2.54(m,1H),2.36-2.26(m,1H)。

[2277] 实施例12:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2278] 

[2279] 向含有6-氯吡啶并[3,2-b]嘧啶-4-胺(150mg,0.83mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(330mg,0.97mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(95.0mg,0.82mmol)的20mL小瓶中装入1,4-二噁烷(10mL)和K_2CO_3(1.4mL,2M H_2O溶液)。1,4-二噁烷和K_2CO_3水溶液的混合物在使用前与氩气一起脱气25min。将小瓶密封、抽空,并用氮气吹扫3次,然后加热至80℃。2h后,使内容物通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,垫用THF(25mL)和乙酸乙酯(25mL)洗涤。将滤液浓缩至干,将所得残余物溶解于DCM-THF(1:1)中,装载到硅藻土诸如Celite®(4g),并且通过FCC(100%DCM增加至10%MeOH-DCM)纯化,得到为灰白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(247mg,82%)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为359.14;m/z实测值为360.15$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),8.38(br s,1H),8.34(d,J=8.9Hz,1H),8.22-8.26(m,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.58-7.44(m,2H),3.55-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.65(m,1H),2.28-2.38(m,1H)。

[2280] 实施例13:(R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

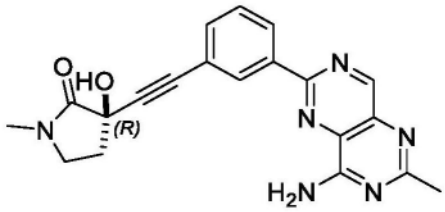
[2281] 

[2282] 步骤A:(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。向10mL微波小瓶中装入6-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(300mg,0.66mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(102mg,0.77mmol)、TEA(2mL)和DMF(2mL)。将所得混合物用氩气曝气5min,然后用双(三环己基膦)二氯化钯(II)(85.0mg,0.07mmol)($PdCl_2[P(cy)_3]_2$)和CuI(25mg,0.13mmol)处理。将所得混合物用氩气曝气5min,然后在100℃下进行微波辐照1h。使所得混合物冷却至RT并加入另外的(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(51.0mg,0.37mmol)、双(三环己基膦)二氯化钯(II)(42.0mg,0.03mmol)和CuI(12mg,0.06mmol)。将所得混合物用氩气曝气5min,然后在100℃下进行微波辐照1h。使所得混合物冷却至RT,通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并且将垫用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1),得到为黄色固体的(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(130mg,34%)。MS(ESI):$C_{28}H_{26}N_6O_4$的质量计算值为510.20,m/z实测值为511.2$[M+H]^+$。

[2283] 步骤B:(R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-

1-甲基-吡咯烷-2-酮。向10mL圆底烧瓶中装入硝酸铈铵(344mg,0.63mmol)、(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(80.0mg,0.16mmol)、CH_3CN(1mL)和H_2O(1mL)。将所得混合物在RT下搅拌10min,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(1mL)稀释并用乙酸乙酯:甲醇(10:1,10mL×5)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过制备型HPLC(Xtimate C18 5μm,150mm×25mm,洗脱液:13%至43%(v/v)CH_3CN和H_2O溶液,含0.225%HCOOH。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为灰色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(16.6mg,25%)。MS(ESI):$C_{19}H_{16}N_6O_2$的质量计算值为360.1;m/z实测值为361.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.40(s,1H),8.68-8.63(m,2H),8.53(s,1H),8.26-8.09(m,2H),7.61-7.54(m,2H),6.16(br.s,1H),3.42-3.36(m,2H),2.83(s,3H),2.62-2.52(m,1H),2.29-2.21(m,1H)。

[2284] 实施例14:(R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

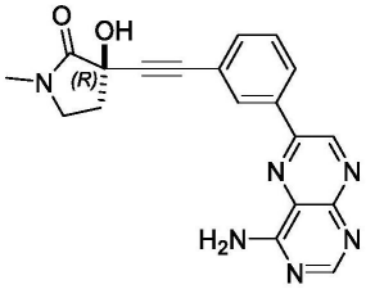
[2285] 

[2286] 步骤A:(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基))-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。向20mL微波小瓶装入6-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺(中间体25,200mg,0.578mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(217mg,0.64mmol)、K_3PO_4(368mg,1.73mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和H_2O(1mL)。将所得混合物用氮气曝气5min,然后用[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(41.0mg,0.06mmol)处理。将混合物用氮气再曝气5min,然后将所得混合物在90℃下进行微波辐照1h。使所得混合物冷却至RT,浓缩至干,并且通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1)纯化,得到为棕色固体的(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(120mg),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI):$C_{29}H_{28}N_6O_4$的质量计算值为524.22。m/z实测值为525.2$[M+H]^+$。

[2287] 步骤B:(R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。向50mL圆底烧瓶中装入(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(110mg,0.21mmol)、DCM(10mL)、H_2O(2mL)和2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)(57mg,0.25mmol)。将所得混合物在RT下搅拌1h,然后倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)中并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用H_2O(30mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过顺序FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1,然后DCM:MeOH=1:0至10:1)纯化,并且通过制备型HPLC(Boston Prime C18,150mm×30mm×5μm柱(洗脱液:20%至50%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%NH_3+10mM NH_4HCO_3)。检测,UVλ=220-254nM)进一步纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-

1-甲基吡咯烷-2-酮(31.5mg,40%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为374.15。m/z实测值为375.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.32(s,1H),8.69-8.63(m,2H),8.46(br s,1H),8.25(br s,1H),7.61-7.54(m,2H),6.51(s,1H),3.39-3.37(m,2H),2.81(s,3H),2.49(s,3H),2.48-2.45(m,1H),2.25-2.16(m,1H)。

[2288] 实施例15:(R)-3-[2-[3-(4-氨基蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2289] 

[2290] 步骤A:2-(3-溴苯基)-2-氧乙醛。向10mL圆底烧瓶中装入3-溴苯甲酰甲基溴(5.6g,20mmol)、DMSO(1.4mL)和水(0.7mL)。然后将混合物加热至50℃持续2.5h。将所得混合物用水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)稀释。分离有机层并用乙酸乙酯(3×25mL)进一步萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到2-(3-溴苯基)-2-氧乙醛。所得浅黄色固体2-(3-溴苯基)-2-氧乙醛(4.2g,99%)无需进一步纯化即可用于下一步骤。

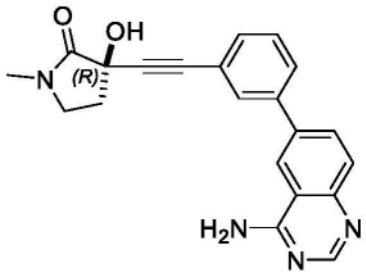
[2291] 步骤B:2-(3-溴苯基)-2-氧乙醛肟。向100mL圆底烧瓶中装入2-(3-溴苯基)-2-氧乙醛(4.2g,20mmol)、THF(40mL)和羟胺HCl(1.4g,20mmol)。将混合物在RT和氮气气氛下搅拌16h。将所得混合物浓缩至干,并且通过FCC(乙酸乙酯:庚烷的梯度=0%至100%)纯化,得到2-(3-溴苯基)-2-氧乙醛肟(2.7g,60%)。MS(ESI):$C_8H_6BrNO_2$的质量计算值为226.96;m/z实测值为228.0$[M+H]^+$。

[2292] 步骤C:6-(3-溴苯基)蝶啶-4-胺。向可密封小瓶中装入嘧啶-4,5,6-三胺(549mg,4.40mmol)和HCl(8.80mL,11.0mmol,1.25M乙醇溶液)。将所得悬浮液预热至70℃,随后滴加2-(3-溴苯基)-2-氧乙醛肟(1.00g,4.40mmol)的EtOH(11mL)溶液。然后将反应混合物在80℃下加热2h。使所得混合物冷却至RT,并且在搅拌下加入NH_4OH(1mL,28%水溶液)。30min后,加入水(50mL),并且通过过滤收集所得固体。将固体用水(25mL)洗涤,然后真空干燥。将所得固体用乙酸乙酯(15mL)和MeOH(2mL)研磨并且通过真空过滤收集,得到为灰白色固体的6-(3-溴苯基)蝶啶-4-胺(516mg,39%)。MS(ESI):$C_{12}H_8BrN_5$的质量计算值为301.00;m/z实测值为302.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.79(t,J=1.8Hz,1H),8.68(br s,1H),8.55(s,1H),8.52-8.46(m,1H),8.38(br s,1H),7.74(app ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz,1H),7.54(t,J=7.9Hz,1H)。

[2293] 步骤D:(R)-3-[2-[3-(4-氨基蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。向10mL可密封小瓶中装入6-(3-溴苯基)蝶啶-4-胺(71.0mg,0.24mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(50.0mg,0.35mmol)、CuI(4.5mg,0.024mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(16.5mg,0.02mmol)。将容器抽空并回填氩气三次。然后向小瓶中装入脱气的无水DMF(2mL)和DIEA(122μL,0.71mmol)。接着将容器置于90℃的加热块中,持续1h。使所得混合物冷却至RT并浓缩至干。残余物通过FCC(MeOH/DCM,0%至10%梯度)纯化,得到固体,将该

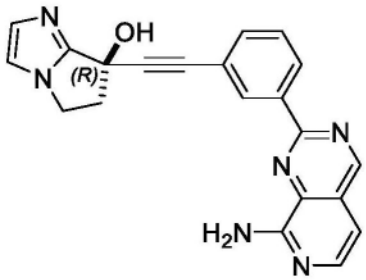
固体用MeCN(5mL)研磨,得到(R)-3-[2-[3-(4-氨基蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(31mg,36%)。MS(ESI):$C_{19}H_{16}N_6O_2$的质量计算值为360.13;m/z实测值为361.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.62(s,1H),8.55(s,1H),8.49(s,1H),8.35(d,J=7.7Hz,1H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.60-7.54(m,1H),3.54-3.43(m,2H),2.94(s,3H),2.68-2.57(m,1H),2.38-2.26(m,1H)。

[2294] 实施例16:(R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2295] 

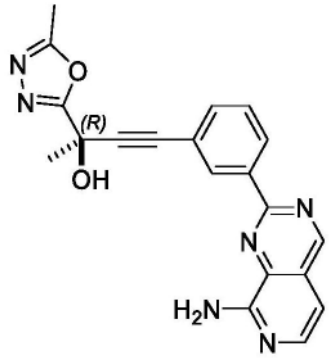
[2296] 向20mL微波小瓶中装入6-溴喹唑啉-4-胺(150mg,0.67mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(297mg,0.87mmol)、Na_2CO_3(1.3mL,2M H_2O溶液)和THF(6.7mL)。将所得反应混合物用氮气吹扫10分钟,并且加入1,1'-双[二叔丁基膦)二茂铁]钯(8mg,0.013mmol)。然后将小瓶密封并加热至50℃。16h后,使所得混合物冷却至RT并在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机层并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物浓缩并且通过制备型HPLC(XBridge OBD C18 5μm,50×100mm柱,使用0%至95%梯度的ACN/20mM NH_4OH的H_2O溶液,经过16min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(92mg,38%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.1;m/z实测值为359.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.60(s,1H),7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.70-7.65(m,2H),7.45-7.42(m,1H),7.34-7.23(m,3H),6.22(s,2H),3.46-3.32(m,2H),2.91(s,3H),2.66-2.54(m,1H),2.40-2.31(m,2H)。

[2297] 实施例17:(R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2298] 

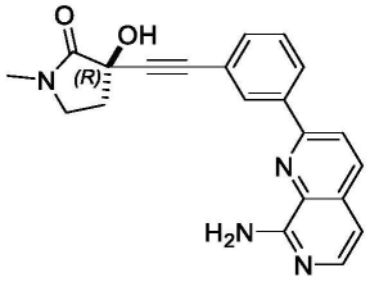
[2299] 使用实施例1中所述的类似条件并利用2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺和(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇的THF溶液来制备标题化合物(51mg,48%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_6O$的质量计算值为368.4;m/z实测值为369.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.63(s,1H),8.00-7.93(m,1H),7.84(d,J=7.9Hz,1H),7.15(d,J=5.8Hz,1H),6.84(d,J=7.6Hz,1H),6.76-6.66(m,1H),6.34(d,J=7.1Hz,2H),6.27(d,J=5.8Hz,1H),3.88(s,1H),3.54-3.22(m,2H),2.46-2.36(m,1H),2.24-1.94(m,1H)。

[2300] 实施例18:(R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2301] 

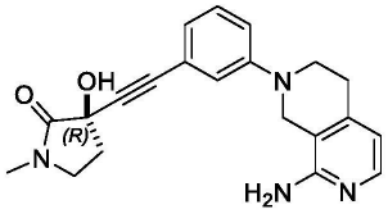
[2302] 使用实施例1中所述的类似条件并利用2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺和(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇来制备标题化合物(46mg,36%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}N_6O_2$的质量计算值为372.4;m/z实测值为373.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.31(s,1H),8.61-8.57(m,1H),8.56-8.50(m,1H),8.10(d,J=5.7Hz,1H),7.61-7.54(m,1H),7.52-7.43(m,1H),7.00(d,J=5.7Hz,1H),6.15(s,2H),4.19(s,1H),2.63(s,3H),2.12(s,3H)。

[2303] 实施例19:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2304] 

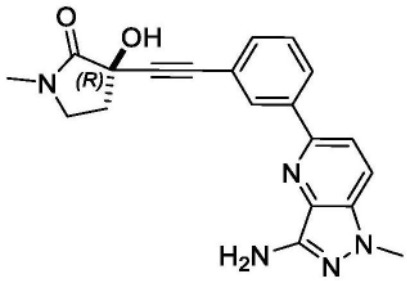
[2305] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用2-(3-碘苯基)-1,7-萘啶-8-胺和(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇的THF溶液来制备。所得化合物通过制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×250mm柱,使用0%至100%梯度的MeCN/20mM NH_4OH的H_2O溶液,经过35min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(19mg,42%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.4;m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46-8.41(m,1H),8.40-8.37(m,1H),8.33(d,J=8.7Hz,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),7.87(d,J=5.7Hz,1H),7.60-7.50(m,2H),7.14(s,2H),6.95(d,J=5.8Hz,1H),6.48(s,1H),3.43-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.45(m,1H),2.26-2.15(m,1H)。

[2306] 实施例20:(R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2307] 

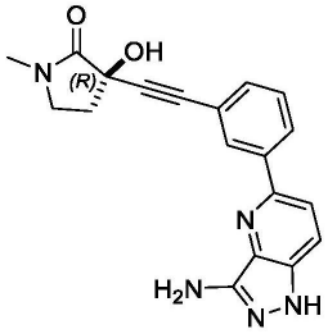
[2308] 向10mL微波小瓶中装入7-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-1-胺(260mg,0.74mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(90.0mg,0.65mmol)、Et_3N(4mL)和DMF(4mL)。将混合物用氩气吹扫5min,然后用$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(54.0mg,0.08mmol)和CuI(27mg,0.14mmol)处理。将混合物用氩气再吹扫5min,然后在70℃下进行微波辐照2h。使所得混合物冷却至RT,倒入LiCl水溶液(20mL,4%水溶液)中,并用乙酸乙酯(20mL×4)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过制备型HPLC(Boston Green ODS 5μm,150mm×30mm柱,洗脱液:25%至55%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为黄色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-3,4-二氢-2,7-萘啶-2(1H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(67.2mg,25%)。MS(ESI):$C_{21}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为362.17,m/z实测值为363.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90-7.59(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.18-7.07(m,2H),6.81(d,J=7.3Hz,1H),6.47-6.32(m,2H),5.91(br s,2H),3.97(s,2H),3.48(t,J=5.6Hz,2H),3.39-3.36(m,1H),3.34-3.31(m,1H),2.84-2.71(m,5H),2.46-2.38(m,1H),2.23-2.13(m,1H)。

[2309] 实施例21:(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2310] 

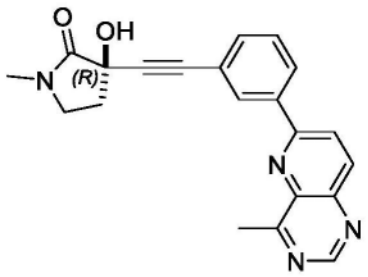
[2311] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺和(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮的THF溶液来制备。所得化合物通过制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×250mm柱,使用0%至100%梯度的ACN/20mM NH_4OH的H_2O溶液,经过35min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(36mg,36%)。MS(ESI):$C_{20}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为361.4;m/z实测值为362.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.24-8.20(m,1H),8.16-8.09(m,1H),7.97-7.86(m,2H),7.53-7.47(m,1H),7.45-7.36(m,1H),6.48(s,1H),5.57(s,2H),3.80(s,3H),3.40-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.41(m,1H),2.25-2.12(m,1H)。

[2312] 实施例22:(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2313] 

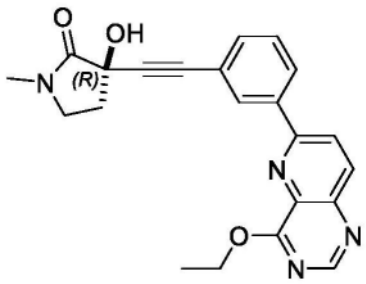
[2314] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用5-(3-碘苯基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺和(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮的THF溶液来制备。所得化合物通过制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×250mm柱,使用0%至100%梯度的ACN/20mM NH_4OH的H_2O溶液,经过35min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(39mg,38%)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为347.4;m/z实测值为348.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.73(s,1H),8.26-8.15(m,1H),8.16-8.04(m,1H),7.89(d,J=8.9Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.54-7.47(m,1H),7.46-7.39(m,1H),6.49(s,1H),5.47(s,2H),3.41-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.37(m,1H),2.26-2.11(m,1H)。

[2315] 实施例23:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[2316] 

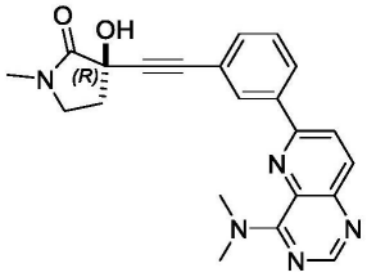
[2317] 向20mL微波小瓶装入6-氯-4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(100mg,0.56mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(190mg,0.56mmol)、K_3PO_4(350mg,0.17mmol)、1,4-二噁烷(8mL)和H_2O(2mL)。将所得混合物用氩气曝气5min,用[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(50mg,0.08mmol),然后用氩气再曝气5min。在冷却至RT之前,将所得混合物在100℃下进行微波辐照1h。将所得悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液浓缩至干,并且残余物通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1,然后二氯甲烷:甲醇=1:0至5:1)、制备型HPLC[(YMC-Triart Prep C18 10μm,250mm×50mm,洗脱液:28%至58%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%NH_3πH_2O+10mM NH_4HCO_3,检测,UVλ=220-254nM)依次纯化,得到为黄色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(45.5mg,23%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.14。m/z实测值为359.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,1H),8.68(d,J=9.0Hz,1H),8.49(d,J=8.8Hz,1H),8.39-8.34(m,2H),7.66-7.60(m,2H),6.56(s,1H),3.41-3.37(m,2H),3.11-3.04(m,3H),2.83(s,3H),2.48-2.45(m,1H),2.27-2.17(m,1H)。

[2318] 实施例24:(R)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2319] 

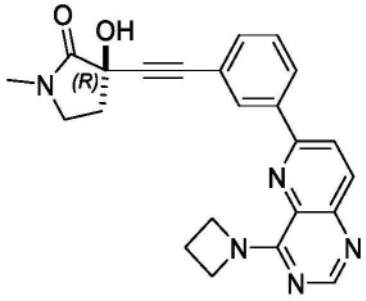
[2320] 标题化合物使用实施例23中所述的类似条件并利用6-氯-4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶和(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮来制备。所得化合物通过制备型HPLC(Xtimate C18 10μm,250mm×50mm,洗脱液:31%至61%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%$NH_3\pi H_2O$+10mM NH_4HCO_3。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(94.6mg,40%)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_3$的质量计算值为388.15。m/z实测值为389.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(s,1H),8.60(d,J=9.0Hz,1H),8.40(d,J=9.0Hz,1H),8.31-8.25(m,2H),7.64-7.57(m,2H),6.55(s,1H),4.72(q,J=7.0Hz,2H),3.40-3.36(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.45(m,1H),2.27-2.17(m,1H),1.51(t,J=7.0Hz,3H)。

[2321] 实施例25:(R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2322] 

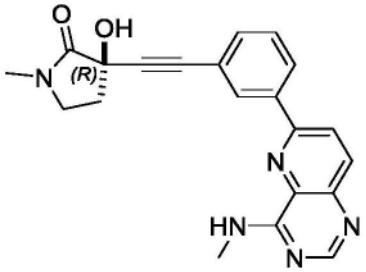
[2323] 将含有1,4-二噁烷(11mL)和K_2CO_3(1.3mL,2M H_2O溶液)的20mL小瓶用氮气脱气15min。向所得溶液中加入6-氯-N,N-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(135mg,0.65mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(161mg,0.47mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(16mg,0.01mmol)。将小瓶密封、抽空,并用氮气吹扫3次,然后加热至100℃。1.5h后,使内容物冷却至RT,通过硅藻土诸如Celite®过滤,并将垫用THF(25mL)和乙酸乙酯(25mL)洗涤。将滤液浓缩至干,使用$CHCl_3$-MeOH装载到硅藻土诸如Celite®(2.5g)的垫上,并且通过FCC(100%DCM增加至5%2M NH_3-MeOH/DCM)纯化,得到为琥珀色固体的(R)-3-((3-(4-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(220mg,87%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.44;m/z实测值为388.10$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),8.22(d,J=8.9Hz,1H),8.16-8.11(m,1H),8.12-8.02(m,2H),7.58-7.42(m,2H),3.55-3.85(m,6H),3.51-3.45(m,2H),2.94(s,3H),2.57-2.65(m,1H),2.38-2.26(m,1H)。

[2324] 实施例26:(R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2325] 

[2326] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶和(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮来制备,得到黄色固体(220mg,90%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为399.45;m/z实测值为400.05$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.29(s,1H),8.13(d,J=8.9Hz,1H),8.04(t,J=1.6Hz,1H),7.99(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.94(d,J=8.9Hz,1H),7.56-7.39(m,2H),4.88(t,J=7.7Hz,2H),4.33(t,J=7.8Hz,2H),3.55-3.42(m,2H),2.95(s,3H),2.58-2.62(m,1H),2.56-2.45(m,2H),2.30-2.38(m,1H)。

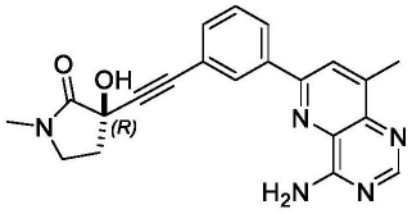
[2327] 实施例27:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[2328] 

[2329] 向20mL微波小瓶装入6-氯-N-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.51mmol)、(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(180mg,0.53mmol)、K_3PO_4(327mg,1.54mmol)、1,4-二噁烷(8mL)和H_2O(2mL)。将所得混合物用氩气曝气5min,然后加入[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(33.0mg,0.05mmol)。将所得混合物用氩气再曝气5分钟,接着在90℃下进行微波辐照1h,然后冷却至RT。将混合物通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用MeOH(20mL)洗涤。将滤液浓缩并通过FCC(石油醚:乙酸乙酯=1:0至0:1,然后二氯甲烷:甲醇=1:0至10:1)、制备型HPLC(Xtimate C18,250mm×50mm×10μm(洗脱液:25%至55%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%NH_3和H_2O和10mM NH_4HCO_3)。检测,UVλ=220-254nM)依次纯化,得到为白色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(76.5mg,40%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值:373.2,m/z实测值:374.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73-8.66(m,1H),8.52-8.40(m,4H),8.15(d,J=8.8Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),6.51(s,1H),3.41-3.39(m,2H),3.09(d,J=4.8Hz,3H),2.83(s,3H),2.50-2.46(m,1H),2.27-2.18(m,1H)。

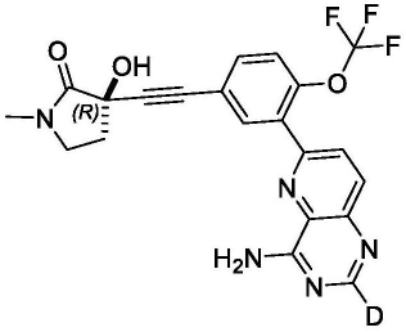
[2330] 实施例28:(R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-

3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2331] 

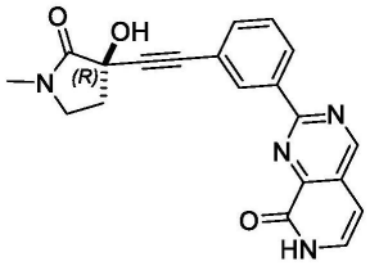
[2332] (R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺和(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮来制备。此化合物然后通过制备型HPLC(Phenomenex Luna C18 100×30mm,5μm;梯度,95:5至5:95水(0.1%TFA)/CH_3CN(0.1%TFA),经过15分钟;流速:50mL/min;检测,UVλ=254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(19mg,27%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.64(s,1H),8.46(d,J=8.0Hz,2H),8.32(d,J=7.7Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),7.54(t,J=7.7Hz,1H),3.50(t,J=6.4Hz,2H),2.95(s,3H),2.73(s,3H),2.66-2.56(m,1H),2.39-2.29(m,1H)。

[2333] 实施例29:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2334] 

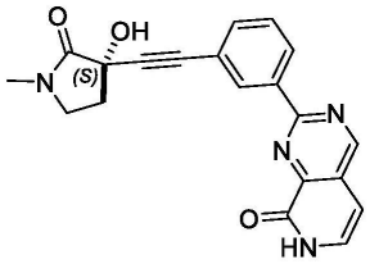
[2335] 使用实施例6中所述的类似条件并利用(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮和6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺来制备标题化合物(69mg,47%)。MS(ESI):$C_{21}H_{15}DF_3N_5O_3$的质量计算值为444.13;m/z实测值为445.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.26(d,J=8.8Hz,1H),8.22(d,J=8.8Hz,1H),8.17(d,J=2.1Hz,1H),7.71(dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.56-7.48(m,1H),3.52-3.47(m,2H),2.95(s,3H),2.65-2.57(m,1H),2.39-2.29(m,1H)。

[2336] 实施例30:(R)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮。

[2337] 

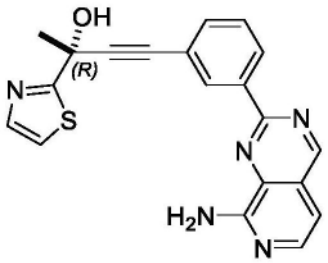
[2338] 向烧瓶中装入2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(中间体29,1.0g,3.3mmol)、TEA(10mL,73mmol)、ACN(10mL)、DMF(20mL)、3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(690mg,4.96mmol)、CuI(32mg,0.17mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(230mg,0.33mmol)。将所得混合物用氮气曝气10min并加热至80℃。4h后,将所得混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机层并浓缩至干。所得残余物通过FCC纯化,得到外消旋2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮,通过手性HPLC(Chirapak IC-3,10×0.46cm,3.0μm;流动相:85/15已烷(0.1%二乙胺):EtOH)进一步纯化,得到为白色固体的(R)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮(209mg,17.5%)和(S)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮(实施例31,222mg,19%)。(R)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮的数据:MS(ESI):$C_{20}H_{16}N_4O_3$的质量计算值为360.1;m/z实测值为360.9$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.98(s,1H),9.49(s,1H),8.58-8.44(m,2H),7.64-7.56(m,2H),7.42(d,J=7.1Hz,1H),6.70(d,J=7.0Hz,1H),6.55(s,1H),3.38(t,J=6.5Hz,2H),2.82(s,3H),2.46(d,J=5.9Hz,1H),2.29-2.15(m,1H)。

[2339] 实施例31:(S)-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮。

[2340] 

[2341] 如实施例30中所述制备标题化合物(222mg,19%),作为第二洗脱(S)-对映体。MS(ESI):$C_{20}H_{16}N_4O_3$的质量计算值为360.1;m/z实测值为361.0$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ11.96(s,1H),9.49(s,1H),8.57-8.44(m,2H),7.60(d,J=4.8Hz,2H),7.42(d,J=7.0Hz,1H),6.69(d,J=6.9Hz,1H),6.55(s,1H),3.54-3.34(m,2H),2.82(s,3H),2.46(d,J=5.9Hz,1H),2.29-2.15(m,1H)。

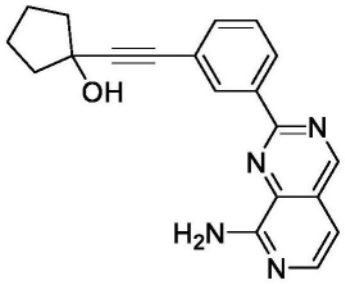
[2342] 实施例32:(R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2343] 

[2344] 向可密封小瓶中加入中间体28:[2-(3-溴苯基)吡啶[3,4-d]嘧啶-8-胺(80mg,0.26mmol)]、中间体30:[(R)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇(62mg,0.39mmol)]、CuI(5mg,0.026mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(9mg,0.013mmol)。然后向小瓶中装入脱气的无水DMF(1.6mL),

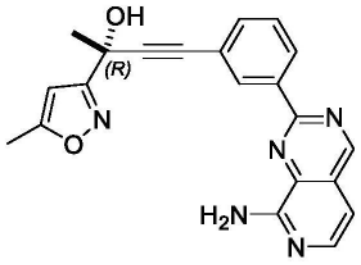
随后加入TEA(80μL,5.7mmol)。将小瓶密封并加热至80℃,保持16h,冷却至RT,然后在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离并浓缩至干。所得残余物通过FCC(乙酸乙酯:10%MeOH的已烷溶液的梯度0%至80%)纯化,然后通过制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm(100×50mm);梯度5%至99%ACN/氢氧化铵20mM,经过12min;流速:40mL/min;检测,UVλ=254nM)纯化,得到为无色固体的(R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇(23mg,23%)。MS(ESI):$C_{20}H_{15}N_5OS$的质量计算值为373.4;m/z实测值为374.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.34(s,1H),8.70-8.64(m,1H),8.57-8.50(m,1H),8.10(d,J=5.7Hz,1H),7.82(d,J=3.2Hz,1H),7.62(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.49(td,J=7.8,0.6Hz,1H),7.39(d,J=3.2Hz,1H),7.02(d,J=5.7Hz,1H),6.06(s,2H),3.87(s,1H),2.11(s,3H)。

[2345] 实施例33:1-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]环戊醇。

[2346] 

[2347] 标题化合物使用实施例32[(R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇]中所述的类似条件并利用1-乙炔基环戊-1-醇来制备,得到为无色固体的1-[2-[3-(8-氨基吡啶[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]环戊醇(34mg,26%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_4O$的质量计算值为330.4;m/z实测值为331.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.35(s,1H),8.66-8.60(m,1H),8.56-8.44(m,1H),8.10(d,J=5.7Hz,1H),7.58(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.02(d,J=5.7Hz,1H),6.06(s,2H),2.19-2.03(m,5H),1.98-1.79(m,4H)。

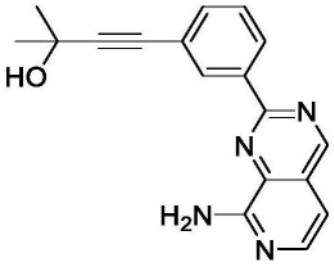
[2348] 实施例34:(R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[2349] 

[2350] 标题化合物使用实施例1[(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮]中所述的类似条件并利用中间体1[2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体32[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(68mg,53%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为371.4;m/z实测值为354.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.32(s,1H),8.61(t,J=1.7Hz,1H),8.52(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),8.10(d,J=5.7Hz,1H),7.59(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.48(t,J=7.7Hz,

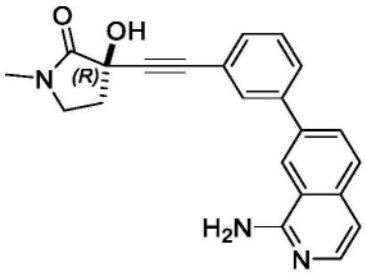
1H),7.30(s,1H),7.01(d,J＝5.8Hz,1H),6.27-6.24(m,1H),6.19(s,2H),2.50(s,3H),2.04(s,3H)。

[2351] 实施例35:4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇。

[2352] 

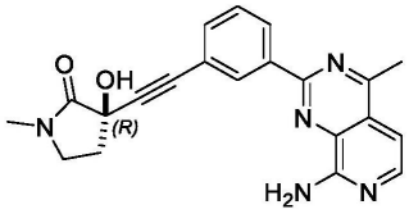
[2353] 标题化合物使用实施例1[(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮]中所述的类似条件并利用中间体1[2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和2-甲基丁-3-炔-2-醇来制备,得到为无色固体的4-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇(55mg,52%)。MS(ESI):$C_{18}H_{16}N_4O$的质量计算值为304.4;m/z实测值为306.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ9.36(s,1H),8.67-8.61(m,1H),8.56-8.51(m,1H),8.11(d,J＝5.7Hz,1H),7.60-7.56(m,1H),7.52-7.45(m,1H),7.03(d,J＝5.7Hz,1H),6.03(s,2H),2.14(s,1H),1.69(s,6H)。

[2354] 实施例36:(R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2355] 

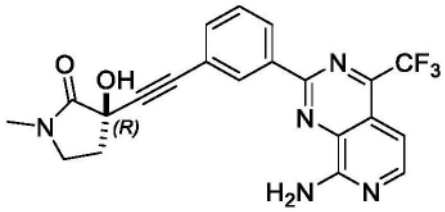
[2356] 标题化合物使用实施例16[(R)-3-[2-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮]中所述的类似条件并利用7-溴异喹啉-1-胺来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(9mg,11%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3O_2$的质量计算值为357.4;m/z实测值为358.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.56(s,1H),7.99(dd,J＝8.5,1.7Hz,1H),7.93-7.85(m,2H),7.84-7.74(m,2H),7.54(t,J＝7.7Hz,1H),7.45(dt,J＝7.7,1.3Hz,1H),7.02(s,2H),6.94(d,J＝5.8Hz,1H),6.50(s,1H),3.40-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.43(m,1H),2.25-2.16(m,1H)。

[2357] 实施例37:(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2358] 

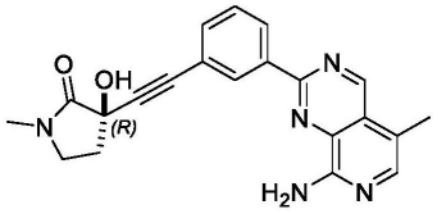
[2359] (R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体34[2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺来制备。该物质然后通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76-8.71(m,1H),8.69-8.62(m,1H),7.68(d,J=7.1Hz,1H),7.63-7.57(m,1H),7.51(t,J=7.7Hz,1H),7.33(d,J=7.1Hz,1H),3.54-3.47(m,2H),2.96(s,6H),2.67-2.58(m,1H),2.40-2.30(m,1H)。

[2360] 实施例38:(R)-3-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2361] 

[2362] 向小瓶中加入中间体35[2-(3-溴苯基)-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(0.199g,0.539mmol)]、中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(0.113g,0.812mmol)、CuI(0.011g,0.058mmol)]和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.040g,0.057mmol)。用隔膜密封小瓶,抽空,然后用N_2(3×)吹扫。向小瓶中装入无水DMF(4mL),然后加入DIPEA(0.3mL,1.741mmol)并置于已在100℃下预加热的加热块中。1h后,将所得混合物冷却至RT,通过PTFE膜过滤器(0.45μm)过滤,得到(R)-3-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮,然后通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(183mg,63%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$的质量计算值为427.13;m/z实测值为428.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.83-8.79(m,1H),8.72-8.67(m,1H),7.83(d,J=7.1Hz,1H),7.71-7.65(m,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.31-7.25(m,1H),3.53-3.47(m,2H),2.95(s,3H),2.67-2.59(m,1H),2.40-2.30(m,1H)。

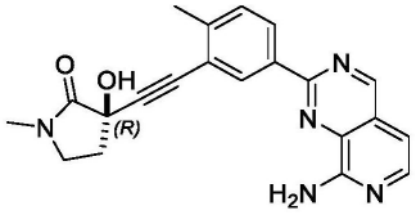
[2363] 实施例39:(R)-3-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2364] 

[2365] (R)-3-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例38中所述的条件并利用中间体36[2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐。

[2366] MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.70(s,1H),8.83-8.77(m,1H),8.72-8.67(m,1H),7.67-7.62(m,1H),7.57-7.52(m,1H),7.51-7.47(m,1H),3.54-3.46(m,2H),2.96(s,3H),2.67-2.59(m,1H),2.57-2.52(m,3H),2.39-2.30(m,1H)。

[2367] 实施例40:(R)-3-((5-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2368] 

[2369] 步骤A:2-(3-溴-4-甲基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶。用叔丁基过氧化氢(1.1mL,5.9M癸烷溶液)处理3-氨基-2-氯异烟醛(0.21g,1.33mmol)、(3-溴-4-甲基苯基)甲胺(0.51g,2.56mmol)和硝酸铈铵(0.07g,0.13mmol)在MeCN(5mL)中的异质混合物。用隔膜密封反应容器,然后将其置于已在80℃下预加热的加热块中。16小时后,将所得混合物冷却至RT,用DCM(5mL)稀释,并通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至接近干燥,然后通过FCC纯化,得到2-(3-溴-4-甲基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(130mg,29%)。MS(ESI):$C_{14}H_9BrClN_3$的质量计算值为332.97;m/z实测值为334.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.52(s,1H),8.82(d,J=1.7Hz,1H),8.53-8.47(m,2H),7.69(d,J=5.4Hz,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),2.50(s,3H)。

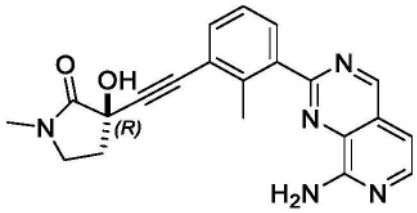
[2370] 步骤B:2-(3-溴-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。在10mL微波小瓶中,2-(3-溴-4-甲基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.13g,0.39mmol)在THF(2mL)中的均质溶液用NH_3的MeOH(2mL,7N)溶液处理。将小瓶压接密封并在微波反应器中在150℃下加热2h。将反应混合物浓缩至接近干燥并在高真空下进一步干燥,得到2-(3-溴-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(123mg,99%),其无需进一步纯化即可使用。MS(ESI):$C_{14}H_{11}BrN_4$的质量计算值为314.02;m/z实测值为315.0$[M+H]^+$。

[2371] 步骤C:(R)-3-((5-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-

羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例38中所述的条件并利用2-(3-溴-4-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((5-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(61mg,32%)。

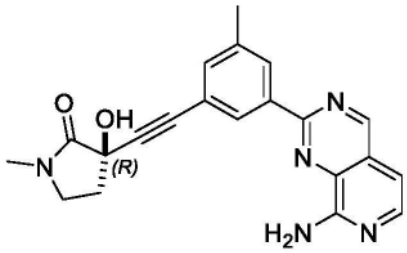
[2372] MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.55(s,1H),8.74(d,J=1.8Hz,1H),8.60-8.53(m,1H),7.68(d,J=6.9Hz,1H),7.43(d,J=8.1Hz,1H),7.25(d,J=6.9Hz,1H),3.55-3.48(m,2H),2.96(s,3H),2.68-2.59(m,1H),2.51(s,3H),2.42-2.34(m,1H)。

[2373] 实施例41:(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2374] 

[2375] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例40中所述的条件并利用步骤A中的(3-溴-2-甲基苯基)甲胺来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(14mg,17%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.64(s,1H),7.92(d,J=7.7Hz,1H),7.74(d,J=6.9Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.31(m,2H),3.52-3.45(m,2H),2.93(s,3H),2.67(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.37-2.32(m,1H)。

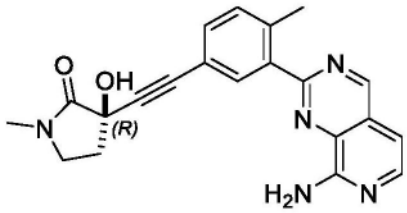
[2376] 实施例42:(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2377] 

[2378] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例40中所述的条件并利用步骤A中的(3-溴-5-甲基苯基)甲胺来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,

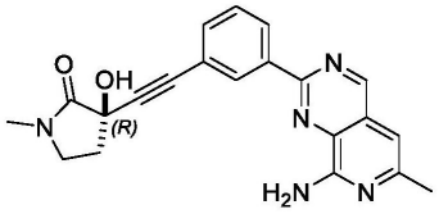
20min,100％5min。检测,UVλ＝220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(130mg,55％)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.55(s,1H),8.52(d,J＝7.9Hz,2H),7.70(d,J＝6.9Hz,1H),7.42(s,1H),7.26(d,J＝6.9Hz,1H),3.54-3.47(m,2H),2.96(s,3H),2.66-2.57(m,1H),2.44(s,3H),2.39-2.32(m,1H)。

[2379] 实施例43:(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2380] 

[2381] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例40中所述的条件并利用步骤A中的(5-溴-2-甲基苯基)甲胺来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1％TFA)-ACN];B％:10％-60％,20min,100％5min。检测,UVλ＝220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(76mg,42％)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.63(s,1H),8.17(d,J＝1.6Hz,1H),7.74(d,J＝6.9Hz,1H),7.52-7.48(m,1H),7.37(d,J＝8.0Hz,1H),7.31(d,J＝6.9Hz,1H),3.51-3.43(m,2H),2.93(s,3H),2.66(s,3H),2.63-2.54(m,3H),2.35-2.28(m,1H)。

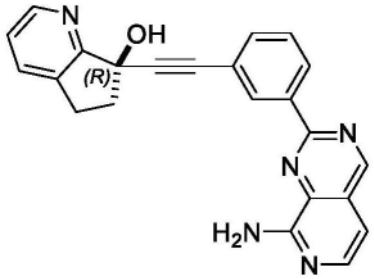
[2382] 实施例44:(R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2383] 

[2384] (R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体37[2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1％TFA)-ACN];B％:10％-60％,20min,100％5min。检测,UVλ＝220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(92mg,34％)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.42(s,1H),8.67(t,J＝1.5Hz,1H),8.62-8.57(m,1H),7.61-7.55(m,1H),7.49(t,J＝7.8Hz,1H),7.00(d,J＝1.0Hz,1H),3.55-3.48(m,2H),

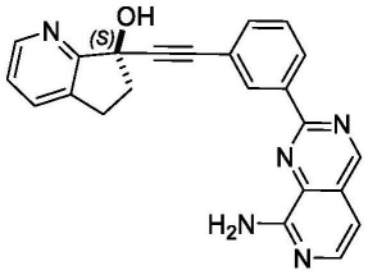
2.97(s,3H),2.67-2.59(m,1H),2.56(s,3H),2.41-2.31(m,1H)。

[2385] 实施例45:(R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇。

[2386] 

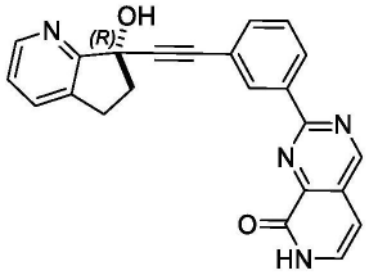
[2387] (R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇],得到为白色固体的(R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇(59mg,43%)。MS(ESI):$C_{23}H_{17}N_5O$的质量计算值为379.4;m/z实测值为380.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.52(s,1H),8.71-8.68(m,1H),8.67-8.65(m,1H),8.50-8.43(m,1H),8.00(d,J=5.6Hz,1H),7.80-7.71(m,1H),7.60-7.54(m,2H),7.44(s,2H),7.31-7.26(m,1H),7.02(d,J=5.6Hz,1H),6.25(s,1H),3.09-2.88(m,2H),2.67-2.58(m,1H),2.46-2.35(m,1H)。

[2388] 实施例46:(S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇。

[2389] 

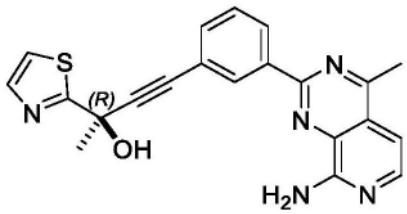
[2390] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体39[(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,得到(S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇(47mg,35%)。MS(ESI):$C_{23}H_{17}N_5O$的质量计算值为379.4;m/z实测值为380.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.52(s,1H),8.72-8.68(m,1H),8.68-8.66(m,1H),8.49-8.45(m,1H),8.01(d,J=5.6Hz,1H),7.77-7.70(m,1H),7.59-7.53(m,2H),7.44(s,2H),7.35-7.27(m,1H),7.02(d,J=5.6Hz,1H),6.25(s,1H),3.08-2.98(m,1H),2.97-2.87(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.47-2.33(m,1H)。

[2391] 实施例47:(R)-2-[3-[2-(7-羟基-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮。

[2392] 

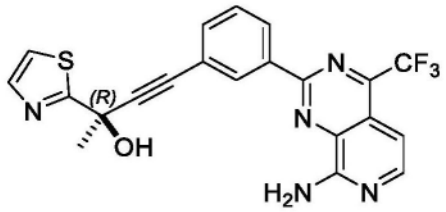
[2393] 向烧瓶中加入中间体40[2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(7H)-酮(100mg,0.286mmol)]、中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(115mg,0.722mmol)]、Et_3N(290mg,2.87mmol)、碘化铜(I)(7mg,0.06mmol)和THF(2mL)。将混合物用N_2曝气5min,然后加入$Pd(PPh_3)Cl_2$(20mg,0.028mmol)。将混合物用N_2曝气5min,然后在50℃下搅拌16h。将所得悬浮液通过硅藻土垫过滤,并将滤液浓缩至干。残余物通过制备型HPLC(Xtimate C18,150×25mm×5μm柱(洗脱剂:26%至56%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.225HCOOH))纯化。该物质通过SFC(YMC CHIRAL Amylose-C(250mm×30mm×10μm)(洗脱液:50%至50%(v/v)H_2O/IPA,含0.1%NH_3))进一步纯化,得到为白色固体的(R)-2-[3-[2-(7-羟基-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-基)乙炔基]苯基]-7H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-酮(56.9mg,51%)。MS(ESI):$C_{23}H_{16}N_4O_2$的质量计算值为380.1;m/z实测值为381.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.99(br.s,1H),9.48(s,1H),8.52(s,1H),8.50-8.41(m,2H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.57(d,J=4.9Hz,2H),7.41(br.d,J=6.8Hz,1H),7.33-7.26(m,1H),6.69(d,J=6.8Hz,1H),6.33(br.s,1H),3.07-2.97(m,1H),2.97-2.87(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.44-2.36(m,1H)。

[2394] 实施例48:(R)-4-(3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇及其三氟乙酸盐。

[2395] 

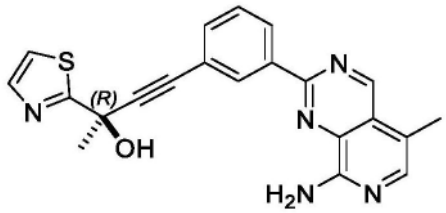
[2396] (R)-4-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体34[2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体30[(R)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-4-(3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇三氟乙酸盐(70mg,49%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5OS$的质量计算值为387.12;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.82(t,J=1.5Hz,1H),8.73-8.67(m,1H),7.80(d,J=3.3Hz,1H),7.70-7.63(m,2H),7.59(d,J=3.3Hz,1H),7.54(t,J=7.8Hz,1H),7.37(d,J=7.1Hz,1H),2.99(s,3H),1.99(s,3H)。

[2397] 实施例49:(R)-4-(3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇及其三氟乙酸盐。

[2398] 

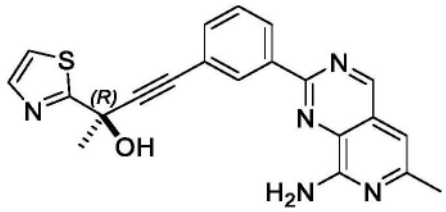
[2399] (R)-4-(3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体35[2-(3-溴苯基)-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体30[(R)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇]来制备并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-4-(3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇三氟乙酸盐(74mg,49%)。MS(ESI):$C_{21}H_{14}F_3N_5OS$的质量计算值为441.09;m/z实测值为442.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.87(t,J=1.5Hz,1H),8.75-8.70(m,1H),7.84-7.77(m,2H),7.74-7.69(m,1H),7.63-7.56(m,2H),7.33-7.28(m,1H),1.99(s,3H)。

[2400] 实施例50:(R)-4-(3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇及其三氟乙酸盐。

[2401] 

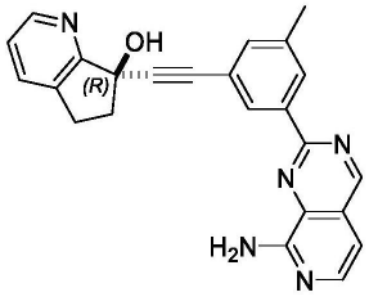
[2402] (R)-4-(3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体36[2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体30[(R)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-4-(3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇三氟乙酸盐(59mg,38%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5OS$的质量计算值为387.12;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.71(s,1H),8.83(t,J=1.5Hz,1H),8.73-8.68(m,1H),7.80(d,J=3.3Hz,1H),7.68-7.63(m,1H),7.59(d,J=3.3Hz,1H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),7.49(d,J=1.2Hz,1H),2.55(d,J=1.1Hz,3H),1.99(s,3H)。

[2403] 实施例51:(R)-4-(3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇及其三氟乙酸盐。

[2404] 

[2405] (R)-4-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体37[2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体30[(R)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-4-(3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇三氟乙酸盐(75mg,55%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5OS$的质量计算值为387.12;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.49(s,1H),8.80(t,J=1.5Hz,1H),8.70-8.65(m,1H),7.80(d,J=3.3Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.59(d,J=3.3Hz,1H),7.54(t,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=1.0Hz,1H),2.56(d,J=0.8Hz,3H),1.99(s,3H)。

[2406] 实施例52:(R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇。

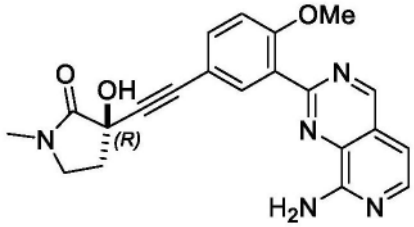
[2407] 

[2408] 步骤A:2-(3-溴-5-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向可密封小瓶中加入中间体41[2-甲基磺酰基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(100mg,0.52mmol)]、(3-溴-5-甲基苯基)硼酸(122mg,0.57mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(60mg,0.05mmol)和噻吩-2-羧酸铜(I)(109mg,0.57mmol)。将小瓶抽空并回填氩气(3×)。然后脱气,加入无水THF(4mL),并将反应混合物在80℃下加热16h。然后,通过LCMS检查反应进度,并且确定没有残留2-甲基磺酰基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)和10%氢氧化铵水溶液(20mL)稀释。用10%氢氧化铵水溶液(20mL×3)萃取有机层。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(0%至50%梯度,乙酸乙酯/DCM)纯化,得到2-(3-溴-5-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(29mg)。MS(ESI):$C_{14}H_{11}BrN_4$的质量计算值为314.02;m/z实测值为315.0$[M+H]^+$。

[2409] 步骤B:(R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇。向可密封小瓶中加入2-(3-溴-5-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(39mg,0.12mmol)、中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(36mg,0.22mmol)]、CuI(2.4mg,0.01mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(8.7mg,0.01mmol)。将容器抽空并回填氩气(3×)。然后向小瓶中装入脱气的无水DMF(2mL)和DIEA(64μL,0.37mmol)。然后将容器置于90℃下的预加热的加热块中保持16小时。然后将反应物冷却至RT,浓缩至干,并且通过FCC使用0%至10%的MeOH/DCM梯度纯化。然后将该物质用MeCN(5mL)研磨,过滤并干燥,得到为灰白色固体的(R)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇(19mg,38%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_5O$的质量计算值为393.16;m/z实测值为394.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),8.55(s,1H),

8.47(d,J＝4.8Hz,2H),8.00(d,J＝5.6Hz,1H),7.75(d,J＝7.7Hz,1H),7.48(s,2H),7.39(s,1H),7.33-7.26(m,1H),7.02(d,J＝5.6Hz,1H),6.25(s,1H),3.34(s,3H),3.08-2.98(m,1H),2.97-2.87(m,1H),2.71-2.54(m,1H),2.40-2.23(m,1H)。

[2410] 实施例53:(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

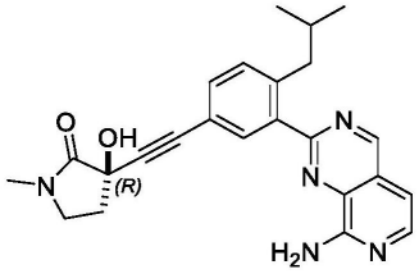
[2411] 

[2412] 步骤A:2-(5-溴-2-甲氧基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶。将3-氨基-2-氯异烟醛(1.0g,6.4mmol)、(5-溴-2-甲氧基苯基)甲胺(1.5g,6.7mmol)和4-羟基-TEMPO(0.3g,1.8mmol)的混合物在120℃下加热30分钟。然后用叔丁基过氧化氢(3mL,17.67mmol,5.9M癸烷溶液)处理所得混合物并在120℃下再搅拌90min。将该混合物冷却至RT并用MeCN(5mL)稀释。将固体沉淀并通过过滤除去。将滤液浓缩至干并通过FCC纯化,得到2-(5-溴-2-甲氧基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.29g,13%)。MS(ESI):$C_{14}H_9BrClN_3O$的质量计算值为348.96;m/z实测值为350.0$[M+H]^+$。

[2413] 步骤B:2-(5-溴-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。将2-(5-溴-2-甲氧基苯基)-8-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.27g,0.77mmol)悬浮于NH_3的IPA溶液(3mL,2N)中。将小瓶压接密封并在微波反应器中在150℃下加热10h。将所得混合物浓缩至接近干燥,得到2-(5-溴-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(0.32g,99%),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。MS(ESI):$C_{14}H_{11}BrN_4O$的质量计算值为330.01;m/z实测值为331.0$[M+H]^+$。

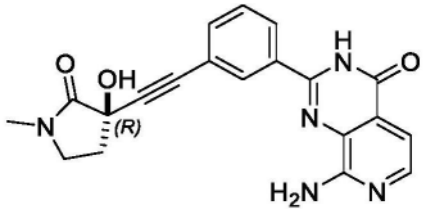
[2414] 步骤C:(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮]和2-(5-溴-2-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ＝220-254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(42mg,34%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_3$的质量计算值为389.1;m/z实测值为390.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 9.59(s,1H),8.01(d,J＝2.2Hz,1H),7.74(d,J＝6.9Hz,1H),7.64-7.60(m,1H),7.30(d,J＝6.9Hz,1H),7.20(d,J＝8.7Hz,1H),3.90(s,3H),3.49-3.43(m,2H),2.92(s,3H),2.61-2.52(m,1H),2.35-2.26(m,1H)。

[2415] 实施例54:(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-异丁基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2416] 

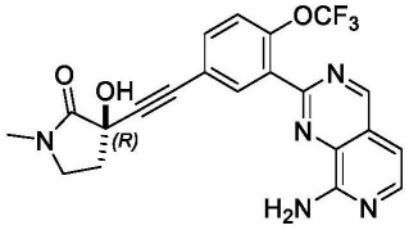
[2417] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮]和中间体42[2-(5-溴-2-异丁基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]来制备。通过FCC纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-异丁基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(0.1g,60%)。MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_5O_2$的质量计算值为415.20;m/z实测值为416.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.16(s,1H),8.12(d,J=5.8Hz,1H),7.34-7.30(m,1H),7.13(d,J=7.9Hz,1H),7.06(d,J=1.6Hz,1H),7.00(d,J=5.8Hz,1H),3.55-3.44(m,2H),3.17-3.08(m,1H),2.98(s,3H),2.68-2.59(m,1H),2.58-2.50(m,1H),2.48-2.38(m,1H),1.51-1.39(m,1H),0.70-0.60(m,6H)。

[2418] 实施例55:(R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。

[2419] 

[2420] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮]和中间体43[8-氨基-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮]来制备。通过FCC纯化,得到(R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(44mg,42%)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_3$的质量计算值为375.13;m/z实测值为376.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42-8.37(m,1H),8.25-8.20(m,1H),7.75-7.68(m,2H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.35(d,J=6.7Hz,1H),3.52-3.45(m,2H),2.93(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.38-2.28(m,1H)。

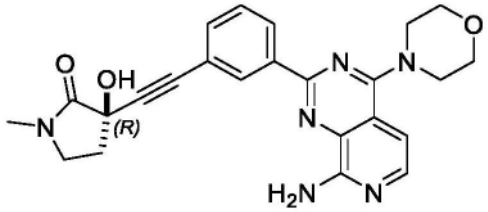
[2421] 实施例56:(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2422] 

[2423] (R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮采用类似于实施例40的方式并利用步骤A中的(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)甲胺来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:

10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(30mg,40%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_3$的质量计算值为443.12;m/z实测值为444.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.67(s,1H),8.40(d,J=2.1Hz,1H),7.81-7.72(m,2H),7.55-7.50(m,1H),7.33(d,J=6.9Hz,1H),3.51-3.44(m,2H),2.93(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.37-2.28(m,1H)。

[2424] 实施例57:(R)-3-((3-(8-氨基-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2425] 

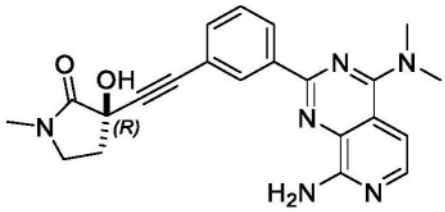
[2426] 步骤A:4-(8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)吗啉。向烧瓶中加入中间体44[4,8-二氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(0.3g,0.5mmol)]和1,4-二噁烷(5mL),然后在RT下加入DIPEA(0.4mL,2.3mmol)和吗啉(0.3mL,3.4mmol)。

[2427] 30min后,将所得混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用盐水(50mL×5)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。残余物通过FCC纯化,得到为白色固体的4-(8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)吗啉(0.23g,97%)。MS(ESI):$C_{17}H_{14}ClIN_4O$的质量计算值为451.99;m/z实测值为453.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80-8.75(d,J=1.5Hz,1H),8.49(d,J=7.9Hz,1H),8.31(d,J=5.6Hz,1H),7.95-7.88(m,2H),7.37(t,J=7.8Hz,1H),4.00-3.91(m,4H),3.87-3.76(m,4H)。

[2428] 步骤B:2-(3-碘苯基)-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺使用类似于实施例40的步骤B中所述的条件并利用4-(8-氯-2-(3-碘苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)吗啉来制备。MS(ESI):$C_{17}H_{16}IN_5O$的质量计算值为433.04;m/z实测值为434.1[M+H]$^+$。

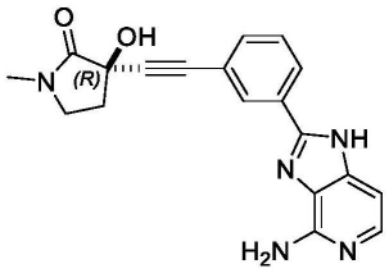
[2429] 步骤C:(R)-3-((3-(8-氨基-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮]和2-(3-碘苯基)-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基-4-吗啉代吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(28mg,40%)。MS(ESI):$C_{24}H_{24}N_6O_3$的质量计算值为444.19;m/z实测值为445.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.67(t,J=1.5Hz,1H),8.61-8.56(m,1H),7.63-7.58(m,1H),7.57-7.46(m,2H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),3.98-3.86(m,8H),3.54-3.46(m,2H),2.95(s,3H),2.65-2.57(m,1H),2.39-2.29(m,1H)。

[2430] 实施例58:(R)-3-((3-(8-氨基-4-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2431] 

[2432] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐以类似于实施例57的方式并利用步骤A中的二甲胺(2M THF溶液)来制备,得到(R)-3-((3-(8-氨基-4-(二甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(33mg,49%)。MS(ESI):$C_{22}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为402.18;m/z实测值为403.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.67(t,J=1.5Hz,1H),8.61-8.57(m,1H),7.61-7.57(m,1H),7.52-7.45(m,2H),7.39(d,J=7.3Hz,1H),3.53-3.45(m,8H),2.95(s,3H),2.65-2.57(m,1H),2.39-2.29(m,1H)。

[2433] 实施例59:(R)-3-[2-[3-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2434] 

[2435] 步骤A:2-(3-溴苯基)-4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶。向可密封的压力管中加入4-氨基-2-氯-3-硝基吡啶(500mg,2.9mmol)、3-溴苯甲醛(0.35mL,3.0mmol)、连二硫酸钠(649mg,3.2mmol)和乙醇(5.8mL)。将溶液在80℃下加热16h。然后加入另外的连二硫酸钠(353mg,2.0mmol),并且继续加热6h。然后将反应混合物冷却至RT,接着用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(0%至100%梯度,使用乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到2-(3-溴苯基)-4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(203mg)。MS(ESI):$C_{12}H_7BrClN_3$的质量计算值为306.95;m/z实测值为308.0$[M+H]^+$。

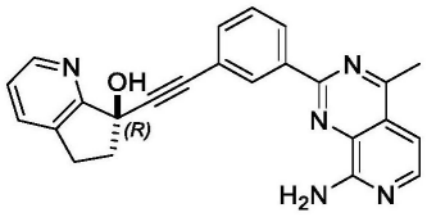
[2436] 步骤B:2-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。向可密封小瓶中加入2-(3-溴苯基)-4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(247mg,0.8mmol)、2,4-二甲氧基苄胺(1.1mL,7.1mmol)、DIEA(0.6mL,3.2mmol)和正丁醇(9mL)。将小瓶密封并在微波反应器中在190℃下加热30min。然后将溶液浓缩至干,并且通过FCC(0%至10%梯度,使用MeOH/DCM)纯化,得到2-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(70mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}BrN_4O_2$的质量计算值为438.07;m/z实测值为439.2$[M+H]^+$。

[2437] 步骤C:2-(3-溴苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。向可密封小瓶中加入2-(3-溴苯基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(70mg,0.16mmol)和DCM(1mL)。然后向该溶液中滴加TFA(2.5mL)。将反应物在RT下搅拌1h。将所得混合物浓缩至干,然后在乙酸乙酯(25mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)之间分配。将有机层分离,并将水层用另外的乙酸乙酯(50mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干,并且无需进一步纯化即可使用,得到2-(3-溴苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(46mg)。MS(ESI):

$C_{12}H_9BrN_4$的质量计算值为288.00;m/z实测值为289.0[M+H]$^+$。

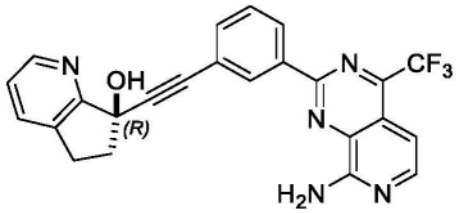
[2438] 步骤D:(R)-3-[2-[3-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。在可密封小瓶中加入2-(3-溴苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(46mg,0.16mmol)、(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(45mg,0.32mmol)、CuI(3mg,0.016mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(11mg,0.016mmol)。将容器抽空并回填氩气(3×)。然后向小瓶中装入脱气的无水DMF(2mL)和DIEA(82μL,0.48mmol),并将反应容器在加热块中在100℃下加热3h(加热块已预热至100℃)。将所得混合物冷却至RT,浓缩至干,并且通过制备型反相HPLC(Phenomonex Luna 5uC18(2)100A,AXIA,100×30mm柱,使用5%至90%梯度的MeCN/水(两相均含有0.1%TFA))纯化。合并含有标题化合物的纯馏分,用饱和$NaHCO_3$水溶液处理并用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并浓缩至干,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(23mg,42%)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为347.14;m/z实测值为348.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.17(t,J=1.7Hz,1H),8.09-8.04(m,1H),7.62(d,J=6.1Hz,1H),7.60-7.55(m,1H),7.53(t,J=7.6Hz,1H),6.90(d,J=6.1Hz,1H),3.55-3.41(m,2H),2.94(s,3H),2.64-2.56(m,1H),2.38-2.28(m,1H)。

[2439] 实施例60:(R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇及其三氟乙酸盐。

[2440] 

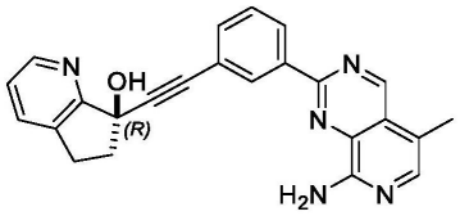
[2441] (R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体34[2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇三氟乙酸盐(67mg,78%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_5O$的质量计算值为393.16;m/z实测值为394.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.77(s,1H),8.66(d,J=8.0Hz,1H),8.54(d,J=4.6Hz,1H),7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.68(d,J=7.1Hz,1H),7.62(d,J=7.7Hz,1H),7.55-7.48(m,2H),7.34(d,J=7.1Hz,1H),3.25-3.16(m,1H),3.14-3.05(m,1H),2.97(s,3H),2.85-2.75(m,1H),2.62-2.52(m,1H)。

[2442] 实施例61:(R)-7-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇及其三氟乙酸盐。

[2443] 

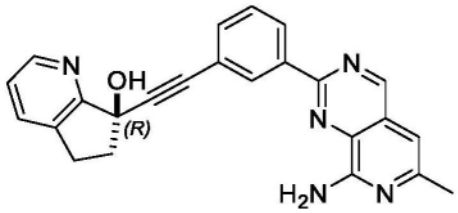
[2444] (R)-7-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体35[2-(3-溴苯基)-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtime C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-7-((3-(8-氨基-4-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇三氟乙酸盐(52mg,63%)。MS(ESI):$C_{24}H_{16}F_3N_5O$的质量计算值为447.13;m/z实测值为448.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.86(s,1H),8.71(d,J=8.0Hz,1H),8.52(d,J=4.7Hz,1H),7.97(d,J=7.6Hz,1H),7.80(d,J=7.2Hz,1H),7.70(d,J=7.7Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.53-7.47(m,1H),7.33-7.27(m,1H),3.25-3.15(m,1H),3.13-3.05(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.61-2.53(m,1H)。

[2445] 实施例62:(R)-7-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇及其三氟乙酸盐。

[2446] 

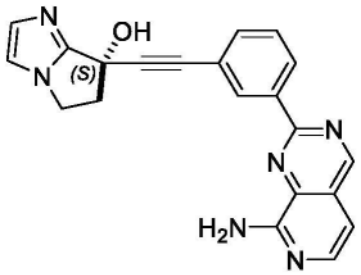
[2447] (R)-7-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体36[2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-7-((3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇三氟乙酸盐(42mg,47%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_5O$的质量计算值为393.16;m/z实测值为394.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.70(s,1H),8.82(t,J=1.5Hz,1H),8.71-8.66(m,1H),8.53(d,J=4.6Hz,1H),7.96(d,J=7.7Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.56-7.46(m,3H),3.24-3.15(m,1H),3.13-3.04(m,1H),2.84-2.75(m,1H),2.61-2.52(m,4H)。

[2448] 实施例63:(R)-7-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇及其三氟乙酸盐。

[2449] 

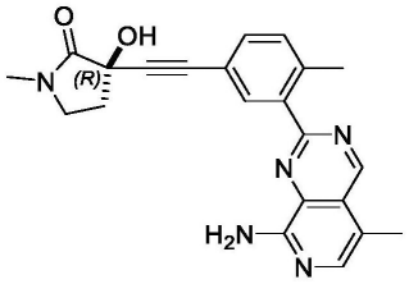
[2450] (R)-7-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体37[2-(3-碘苯基)-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-7-((3-(8-氨基-6-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇三氟乙酸盐(58mg,79%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_5O$的质量计算值为393.16;m/z实测值为394.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.48(s,1H),8.79(s,1H),8.69-8.62(m,1H),8.53(d,J=4.4Hz,1H),7.98(d,J=7.6Hz,1H),7.64(d,J=7.7Hz,1H),7.56-7.47(m,2H),7.04(d,J=1.0Hz,1H),3.24-3.15(m,1H),3.14-3.05(m,1H),2.85-2.75(m,1H),2.61-2.52(m,4H)。

[2451] 实施例64:(S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2452] 

[2453] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体11[(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇]来制备,得到为白色固体的(S)-7-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(51mg,48%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_6O$的质量计算值为368.4;m/z实测值为369.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.62(s,1H),7.99-7.91(m,1H),7.83(d,J=7.9Hz,1H),7.14(d,J=5.9Hz,1H),6.83(d,J=7.6Hz,1H),6.73(t,J=7.8Hz,1H),6.34(d,J=7.1Hz,2H),6.26(d,J=5.7Hz,1H),3.88(s,1H),3.48-3.33(m,2H),2.47-2.39(m,1H),2.21-2.10(m,1H)。

[2454] 实施例65:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2455] 

[2456] 步骤A:N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向可密封小瓶中加入8-氯-5-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(100mg,0.44mmol)、$Pd(OAc)_2$(5mg,0.02mmol)、BINAP(14mg,0.02mmol)和K_2CO_3(214mg,1.6mmol)。将小瓶密封,然后抽空并回填氩气(3×)。向该小瓶中加入脱气的无水甲苯(2.2mL),然后加入4-甲氧基苄胺(70μL,0.53mmol)。然后将反应物在130℃下加热16h。将所得混合物浓缩至干,并且通过FCC(0%至100%梯度,使用乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到为黄色固体的N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(101mg)。MS(ESI):$C_{17}H_{18}N_4OS$的质量计算值为326.12;m/z实测值为327.1$[M+H]^+$。

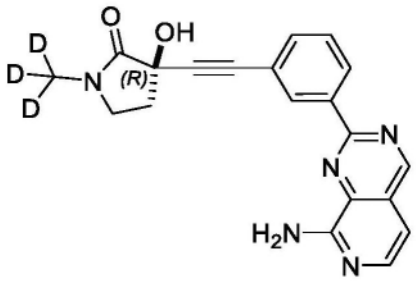
[2457] 步骤B:2-(5-溴-2-甲基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向可密封小瓶中加入N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(105mg,0.32mmol)、5-溴-2-甲基苯基硼酸(104mg,0.48mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(37mg,0.03mmol)和噻吩-2-羧酸铜(I)(184mg,0.97mmol)。将小瓶抽空并回填氩气(3×)。然后脱气,加入无水THF(2.5mL),并将反应物在80℃下加热16h。然后将所得混合物冷却至RT,用乙酸乙酯(50mL)稀释,接着用10%NH_4OH水溶液(50mL)萃取。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯(20mL×3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(100%DCM,持续4分钟,然后使用0%至50%梯度的乙酸乙酯/DCM)纯化,得到为黄色油状物的2-(5-溴-2-甲基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(92mg)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}BrN_4O$的质量计算值为448.09;m/z实测值为449.2$[M+H]^+$。

[2458] 步骤C:2-(5-溴-2-甲基苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。向可密封小瓶中加入2-(5-溴-2-甲基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(92mg,0.21mmol)和DCM(1.5mL)。向该溶液中加入TFA(1.5mL)。将小瓶密封,在65℃下加热16h,然后浓缩至干。向所得残余物中加入50mL 10%2N甲醇NH_3的DCM溶液。将所得溶液浓缩至干,并且残余物通过FCC(0%至100%梯度,使用乙酸乙酯/DCM)纯化,得到为灰白色固体的2-(5-溴-2-甲基苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(55mg)。MS(ESI):$C_{15}H_{13}BrN_4$的质量计算值为328.03;m/z实测值为329.1$[M+H]^+$。

[2459] 步骤D:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。向可密封小瓶中加入2-(5-溴-2-甲基苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(55mg,0.17mmol)、中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮](43mg,0.30mmol)、CuI(3mg,0.017mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(11mg,0.017mmol)。将容器抽空并回填氩气(3×)。然后在小瓶中装入脱气的无水DMF(2mL)和DIEA(87μL,0.50mmol)。然后将其放置于90℃的加热块中16h。(加热块已预热至90℃)将反应混合物冷却至RT,浓缩至干,并且通过FCC(0%至10%梯度,使用MeOH/DCM)纯化得到标题化合物,该标题化合物在制备型反相HPLC(Phenomonex Luna 5μC18(2)100A,100×30mm柱,使用5%至90%梯度的ACN/水溶液(两相均含有0.1%TFA))上进一步纯化。合并含有(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮的馏分并用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,然后用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。将合并的有机馏分经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干,得到为浅黄色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(12.8mg,20%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.17;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR

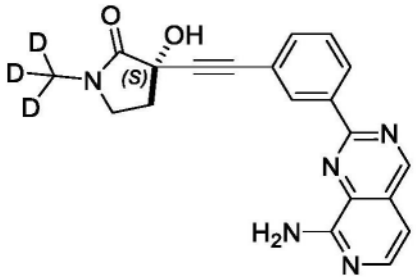
(400MHz,CD_3OD)δ9.59(s,1H),8.07(d,J＝1.7Hz,1H),7.77(s,1H),7.45(dd,J＝7.9,1.8Hz,1H),7.34(d,J＝7.9Hz,1H),3.51-3.43(m,2H),2.93(s,3H),2.63(s,3H),2.61-2.55(m,1H),2.52(s,3H),2.36-2.25(m,1H)。

[2460] 实施例66:(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮。

[2461] 

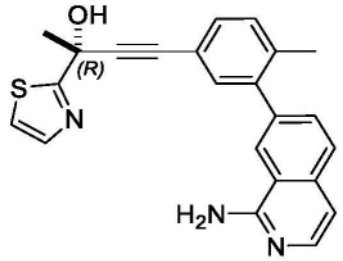
[2462] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体45[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(19mg,18%)。MS(ESI):$C_{20}H_{14}D_3N_5O_2$的质量计算值为362.4;m/z实测值为363.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.46(s,1H),8.68-8.64(m,1H),8.64-8.62(m,1H),7.94(d,J＝5.6Hz,1H),7.53-7.47(m,2H),7.42(s,2H),6.96(d,J＝5.6Hz,1H),6.46(s,1H),3.33-3.29(m,2H),2.42-2.37(m,1H),2.17-2.09(m,1H)。

[2463] 实施例67:(S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮。

[2464] 

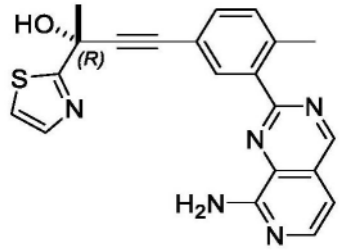
[2465] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体46[(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(36mg,35%)。MS(ESI):$C_{20}H_{14}D_3N_5O_2$的质量计算值为362.4;m/z实测值为363.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.46(s,1H),8.69-8.57(m,2H),7.94(d,J＝5.6Hz,1H),7.56-7.46(m,2H),7.37(s,2H),6.96(d,J＝5.6Hz,1H),6.42(s,1H),3.35-3.28(m,2H),2.41-2.37(m,1H),2.19-2.07(m,1H)。

[2466] 实施例68:(R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2467] 

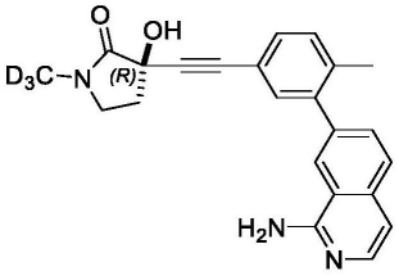
[2468] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和中间体30[(R)-2-噻唑-2-基丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇(46mg,53%)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}N_3OS$的质量计算值为385.5;m/z实测值为386.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),7.77-7.71(m,1H),7.70(d,J=3.3Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.61(d,J=3.2Hz,1H),7.55(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),7.30(d,J=1.2Hz,2H),7.27-7.23(m,1H),6.97(s,1H),6.87(d,J=5.7Hz,1H),6.77(s,2H),2.22(s,3H),1.80(s,3H)。

[2469] 实施例69:(R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2470] 

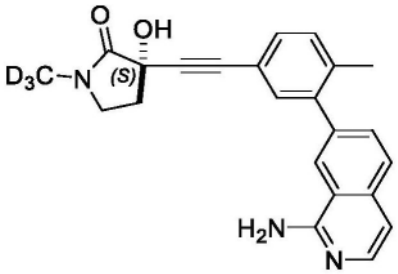
[2471] 向含有中间体48[2-(5-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺(125mg,0.40mmol)]和中间体30[(R)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(121mg,0.79mmol)]的小瓶中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(30mg,0.044mmol)和CuI(8.3mg,0.44mmol),随后加入DMF(15mL)和Et_3N(0.55mL,3.97mmol)。将小瓶密封,抽空/用氮气吹扫3次,并置于105℃的预热铝制加热套中。3.5h后,内容物用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土垫过滤,该硅藻土垫进一步用乙酸乙酯冲洗。将滤液浓缩到硅藻土(2.5g)上,然后干燥,并且通过FCC(100%DCM增加至50%乙酸乙酯-DCM)纯化,得到为琥珀色固体的(R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(97mg,63%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5OS$的质量计算值为387.12;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,MeOD)δ9.43(s,1H),8.06(s,1H),7.96-8.00(m,1H),7.77(d,J=3.3Hz,1H),7.55(d,J=3.3Hz,1H),7.46(d,J=7.9Hz,1H),7.33(d,J=7.9Hz,1H),7.07(d,J=5.6Hz,1H),2.62(s,3H),1.96(s,3H)。

[2472] 实施例70:(R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮。

[2473] 

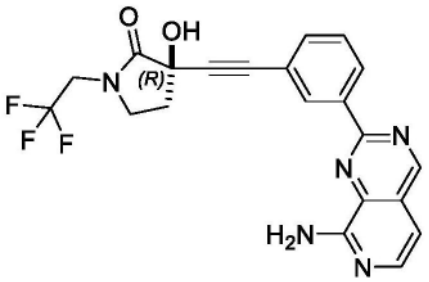
[2474] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(41mg,39%)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}D_3N_3O_2$的质量计算值为374.4;m/z实测值为375.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19(s,1H),7.83(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),7.38-7.31(m,3H),6.95(s,1H),6.84(s,2H),6.45(s,1H),3.33(d,J=3.3Hz,2H),2.45-2.37(m,1H),2.29(s,3H),2.21-2.10(m,1H)。

[2475] 实施例71:(S)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮。

[2476] 

[2477] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和中间体46[(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(S)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(33mg,32%)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}D_3N_3O_2$的质量计算值为374.4;m/z实测值为375.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.19(d,J=1.7Hz,1H),7.83(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.41-7.32(m,3H),6.96(s,1H),6.84(s,2H),6.46(s,1H),3.34-3.20(m,2H),2.44-2.38(m,1H),2.29(s,3H),2.21-2.12(m,1H)。

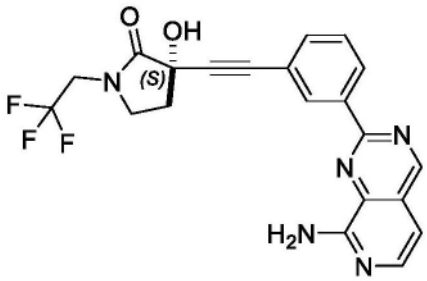
[2478] 实施例72:(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮。

[2479] 

[2480] 标题化合物使用针对实施例1所述的类似条件并利用中间体49[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮]来制备,并且通过反相制备型HPLC(XBridge Prep

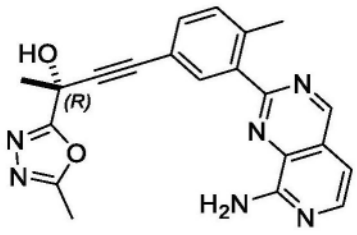
C18 5μm,50×250mm柱,使用0%至100%梯度的ACN/20mM NH_4OH的H2O溶液;35min梯度)纯化,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(70mg,57%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$的质量计算值为427.4;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.53(s,1H),8.78-8.71(m,1H),8.71-8.65(m,1H),8.01(d,J=5.6Hz,1H),7.62-7.56(m,2H),7.48(s,2H),7.03(d,J=5.6Hz,1H),6.77(s,1H),4.25-4.06(m,2H),3.57-3.47(m,2H),2.58-2.51(m,1H),2.31-2.20(m,1H)。

[2481] 实施例73:(S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮。

[2482] 

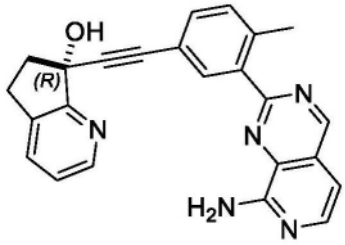
[2483] 标题化合物使用针对实施例1所述的类似条件并利用中间体50[(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮]来制备,并且通过反相制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×250mm柱,使用0%至100%梯度的ACN/20mM NH_4OH的H2O溶液;35min梯度)纯化,得到为无色固体的(S)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(70mg,57%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$的质量计算值为427.4;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),8.80-8.73(m,1H),8.73-8.67(m,1H),7.97(d,J=5.9Hz,1H),7.93(s,2H),7.65-7.53(m,2H),7.09(d,J=5.9Hz,1H),6.77(s,1H),4.25-4.07(m,2H),3.58-3.47(m,2H),2.57-2.52(m,1H),2.32-2.22(m,1H)。

[2484] 实施例74:(R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2485] 

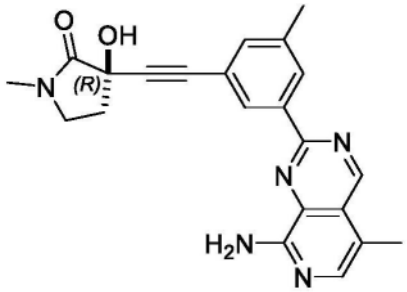
[2486] 标题化合物使用类似于实施例40步骤A中所述的条件并利用(5-溴-2-甲基苯基)甲胺和中间体14[(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为浅琥珀色固体的(R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(84mg,70%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为386.15;m/z实测值为387.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.25(s,1H),8.07(d,J=5.8Hz,1H),8.01-7.88(m,1H),7.36-7.40(m,1H),7.23(d,J=7.9Hz,1H),6.95(d,J=5.8Hz,1H),6.33(br s,2H),2.59(s,3H),2.58(s,3H),2.08(s,3H)。

[2487] 实施例75:(R)-7-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。

[2488] 

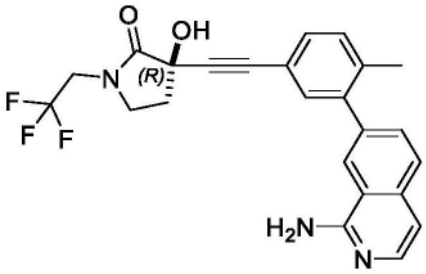
[2489] 标题化合物使用类似于实施例40步骤A中所述的条件并利用(5-溴-2-甲基苯基)甲胺和中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,得到为棕褐色固体的(R)-7-((3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(81mg,68%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_5O$的质量计算值为393.16;m/z实测值为394.1$[M+H]^+$,^{1}HNMR(400MHz,DMSO,80℃)δ9.54(s,1H),8.62-8.37(m,1H),8.16-7.98(m,2H),7.82-7.65(m,1H),7.57-6.96(m,4H),6.19(s,1H),3.15-2.79(m,2H),2.75-2.16(m,5H)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.43(s,1H),8.43(s,1H),7.80-8.20(m,2H),7.73-7.77(m,2H),7.40-7.46(m,1H),7.30-7.33(m,2H),7.09(s,1H),2.90-3.15(m,2H),2.35 -2.80(m,5H)。

[2490] 实施例76:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2491] 

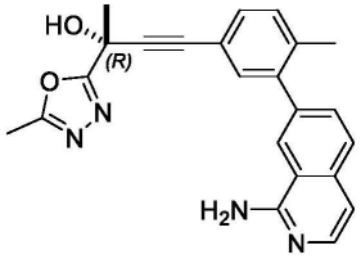
[2492] 标题化合物使用针对实施例65所述的类似条件并利用步骤B中的3-溴-5-甲基苯基硼酸来制备,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(35mg,41%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.17;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.55(s,1H),8.50(s,1H),8.46(s,1H),7.72(s,1H),7.42(s,1H),3.57-3.41(m,2H),2.95(s,4H),2.65-2.55(m,1H),2.51(s,2H),2.45(s,3H),2.38-2.29(m,1H)。

[2493] 实施例77:(R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮。

[2494] 

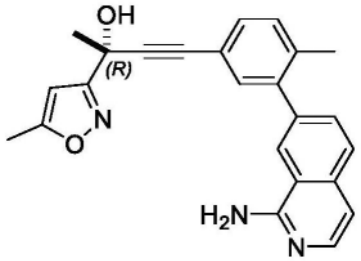
[2495] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和中间体49[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(44mg,45%)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$的质量计算值为439.4;m/z实测值为440.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),7.75(d,J=5.8Hz,1H),7.68(d,J=8.3Hz,1H),7.54(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),7.34-7.28(m,2H),7.27(s,1H),6.87(dd,J=5.9,0.8Hz,1H),6.76(s,2H),6.61(s,1H),4.15-3.97(m,2H),3.47-3.36(m,2H),2.42-2.36(m,1H),2.22(s,3H),2.19-2.11(m,1H)。

[2496] 实施例78:(R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2497] 

[2498] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和中间体14[(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(30mg,35%)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为384.4;m/z实测值为385.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.19(s,1H),7.83(d,J=5.8Hz,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.44-7.35(m,3H),6.97(s,1H),6.95(d,J=5.9Hz,1H),6.82(s,2H),2.53(s,3H),2.30(s,3H),1.90(s,3H)。

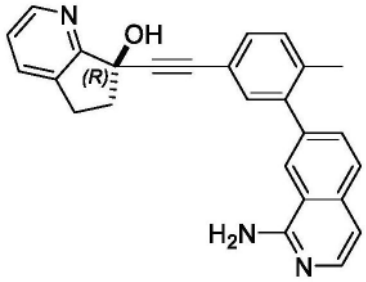
[2499] 实施例79:(R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[2500] 

[2501] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和中间体32[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(21mg,25%)。MS(ESI):$C_{24}H_{21}N_3O_2$的质量计算值为383.4;m/z实测值为384.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),7.75(s,1H),7.67(d,J=8.3Hz,1H),7.54(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),7.32-7.27(m,2H),7.27-7.25(m,1H),6.87(d,J=5.7Hz,1H),6.75(s,2H),6.41(s,1H),6.31-6.21(m,1H),2.32(d,J=0.9Hz,3H),2.22(s,3H),1.71(s,3H)。

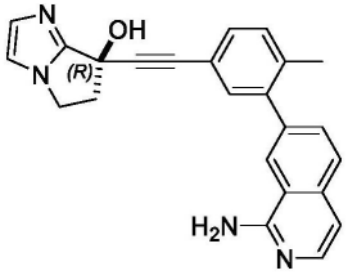
[2502] 实施例80:(R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢

环戊并[b]吡啶-7-醇。

[2503] 

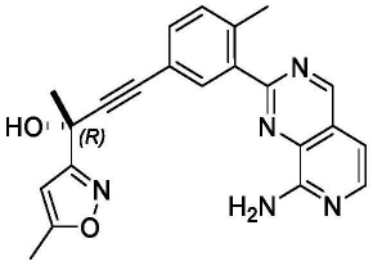
[2504] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇(29mg,33%)。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_3O$的质量计算值为391.5;m/z实测值为392.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.37(d,J=4.8Hz,1H),8.14-8.06(m,1H),7.75(d,J=5.7Hz,1H),7.68-7.62(m,2H),7.54(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.28(d,J=1.2Hz,2H),7.24(d,J=1.1Hz,1H),7.20(dd,J=7.7,4.8Hz,1H),6.87(d,J=5.7Hz,1H),6.75(s,2H),6.12(s,1H),2.96-2.88(m,1H),2.86-2.75(m,1H),2.51-2.45(m,1H),2.34-2.26(m,1H),2.21(s,3H)。

[2505] 实施例81:(R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2506] 

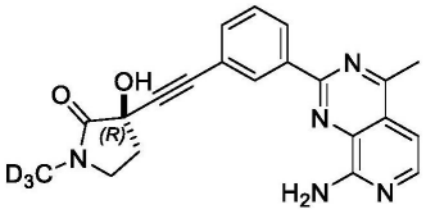
[2507] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体47[7-(5-碘-2-甲基苯基)异喹啉-1-胺]和中间体10[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-7-[2-[3-(1-氨基-7-异喹啉基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(29mg,33%)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}N_4O$的质量计算值为380.4;m/z实测值为381.1$[M+H]^+$。^1HNMR(500MHz,)δ9.00(s,1H),8.63(s,1H),8.55(d,J=8.4Hz,1H),8.44(dd,J=8.3,1.6Hz,1H),8.24-8.13(m,3H),7.93(s,1H),7.79(s,1H),7.75(d,J=5.6Hz,1H),7.63(s,2H),7.31(s,1H),4.92-4.76(m,2H),3.88-3.76(m,1H),3.64-3.49(m,1H),3.11(s,3H)。

[2508] 实施例82:(R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[2509] 

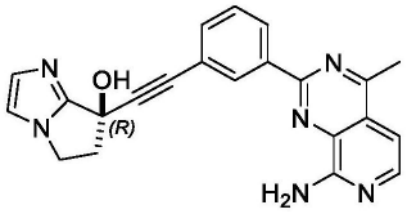
[2510] 标题化合物使用类似于实施例40步骤A中所述的条件并利用(5-溴-2-甲基苯基)甲胺和中间体32[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为琥珀色固体的(R)-4-(3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(64mg,71%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为385.15;m/z实测值为386.1 $[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.44(s,1H),8.05(d,J=1.9Hz,1H),7.97(d,J=5.8Hz,1H),7.45(dd,J=7.9,1.9Hz,1H),7.33(d,J=7.9Hz,1H),7.08(d,J=5.8Hz,1H),6.31(s,1H),2.62(s,3H),2.43(s,3H),1.88(s,3H)。

[2511] 实施例83:(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮。

[2512] 

[2513] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体34[2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体45[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮(68mg,64%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$的质量计算值为376.17;m/z实测值为377.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75-8.70(m,1H),8.69-8.64(m,1H),7.99(d,J=5.6Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.42(s,2H),7.08(d,J=5.8Hz,1H),6.53(s,1H),3.41-3.36(m,2H),2.87(s,3H),2.49-2.44(m,1H),2.26-2.16(m,1H)。

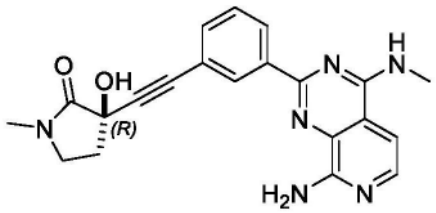
[2514] 实施例84:(R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2515] 

[2516] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体34[2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体10[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇]来制备,得到为白色固体的(R)-7-((3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(71mg,67%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_6O$

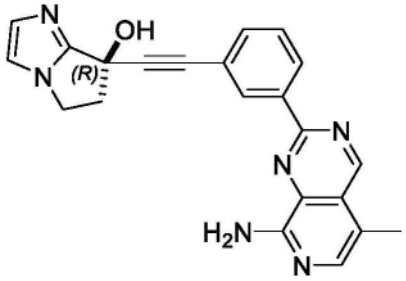
的质量计算值为382.15;m/z实测值为383.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79-8.66(m,2H),7.99(d,J＝5.8Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.41(s,2H),7.16(s,1H),7.07(d,J＝5.8Hz,1H),7.01(s,1H),6.59(s,1H),4.12-4.04(m,2H),3.13-3.04(m,1H),2.91-2.78(m,4H)。

[2517] 实施例85:(R)-3-((3-(8-氨基-4-(甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2518] 

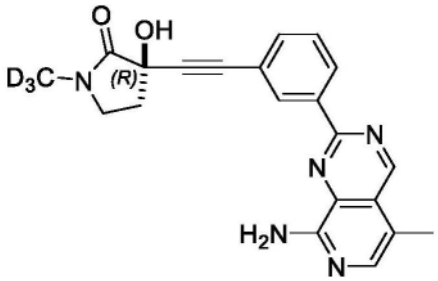
[2519] (R)-3-((3-(8-氨基-4-(甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例57的方式并利用步骤A中的甲胺(2M THF溶液)来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ＝220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-4-(甲基氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(19mg,19%)。MS(ESI):$C_{21}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为388.16;m/z实测值为389.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.69(t,J＝1.5Hz,1H),8.64-8.60(m,1H),7.60-7.55(m,2H),7.48(t,J＝7.8Hz,1H),7.24(d,J＝7.1Hz,1H),3.53-3.47(m,2H),3.24(s,3H),2.95(s,3H),2.66-2.58(m,1H),2.39-2.30(m,1H)。

[2520] 实施例86:(R)-7-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2521] 

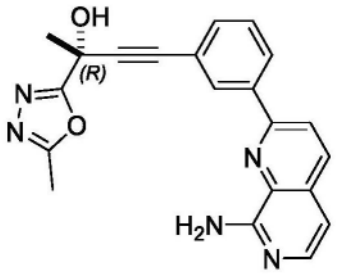
[2522] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体36[2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体10[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇]来制备,得到为黄色固体的(R)-7-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(30mg,25%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_6O$的质量计算值为382.15;m/z实测值为383.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.85-8.65(m,2H),7.82(s,1H),7.72-7.49(m,2H),7.24(br s,2H),7.15(s,1H),7.01(s,1H),6.58(s,1H),4.08(t,J＝6.8Hz,2H),3.12-3.00(m,1H),2.87-2.73(m,1H),2.46(s,3H)。

[2523] 实施例87:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮。

[2524] 

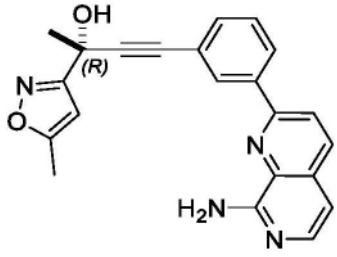
[2525] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体36[2-(3-溴苯基)-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体45[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备,得到(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(9mg,6%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$的质量计算值为376.17;m/z实测值为377.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.71(s,1H),8.82(d,J=1.8Hz,1H),8.74-8.67(m,1H),7.67-7.62(m,1H),7.59-7.48(m,1H),7.51-7.50(m,1H),3.54-3.48(m,2H),2.67-2.58(m,1H),2.55(s,3H),2.39-2.29(m,1H)。

[2526] 实施例88:(R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2527] 

[2528] 标题化合物使用类似于实施例19中所述的条件并利用中间体14[(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(33mg,42%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为371.4;m/z实测值为372.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.43-8.37(m,1H),8.36(s,1H),8.26(d,J=8.6Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),7.80(d,J=5.6Hz,1H),7.54-7.45(m,2H),7.04(s,2H),6.97(s,1H),6.87(d,J=5.7Hz,1H),2.49(s,3H),1.88(s,3H)。

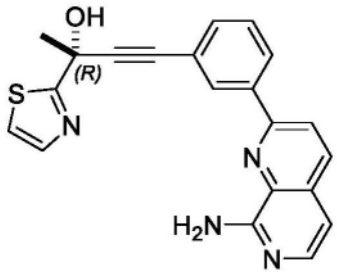
[2529] 实施例89:(R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[2530] 

[2531] 标题化合物使用类似于实施例19中所述的条件并利用中间体32[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(27mg,34%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_4O_2$的质量

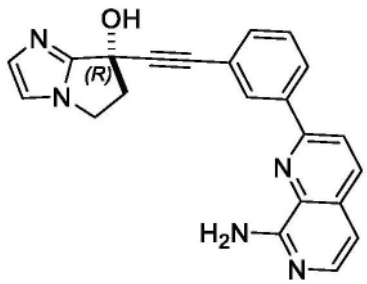
计算值为370.4;m/z实测值为371.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.40-8.34(m,1H),8.33-8.29(m,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),7.79(d,J=5.7Hz,1H),7.52-7.40(m,2H),7.02(s,2H),6.87(d,J=5.7Hz,1H),6.47(s,1H),6.38-6.24(m,1H),2.35(d,J=0.9Hz,3H),1.77(s,3H)。

[2532] 实施例90:(R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2533] 

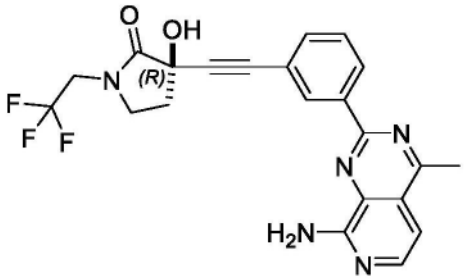
[2534] 标题化合物使用类似于实施例19中所述的条件并利用中间体30[(R)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇(20mg,25%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_4OS$的质量计算值为372.5;m/z实测值为373.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.40-8.33(m,1H),8.31-8.28(m,1H),8.25(d,J=8.6Hz,1H),8.16(d,J=8.7Hz,1H),7.79(d,J=5.7Hz,1H),7.72(d,J=3.2Hz,1H),7.63(d,J=3.2Hz,1H),7.52-7.42(m,2H),7.05-6.95(m,3H),6.86(d,J=5.8Hz,1H),1.86(s,3H)。

[2535] 实施例91:(R)-7-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2536] 

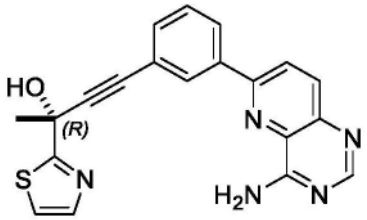
[2537] 标题化合物使用类似于实施例19中所述的条件并利用中间体10[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-7-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(18mg,78%)。MS(ESI):$C_{22}H_{17}N_5O$的质量计算值为367.4;m/z实测值为368.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.37-8.34(m,1H),8.34-8.32(m,1H),8.25(d,J=8.6Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),7.79(d,J=5.7Hz,1H),7.53-7.45(m,2H),7.07(d,J=1.2Hz,1H),7.02(s,2H),6.94(d,J=1.2Hz,1H),6.86(d,J=5.7Hz,1H),6.49(s,1H),4.07-3.89(m,2H),3.07-2.94(m,1H),2.81-2.65(m,1H)。

[2538] 实施例92:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮。

[2539] 

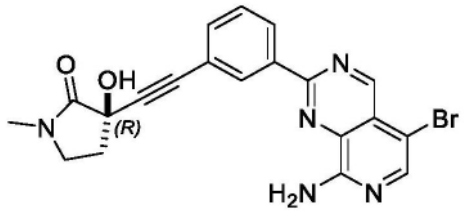
[2540] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体34[2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]和中间体49[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-酮(49mg,41%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$的质量计算值为441.4;m/z实测值为422.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.77-8.71(m,1H),8.70-8.64(m,1H),8.00(d,J=5.8Hz,1H),7.61-7.52(m,2H),7.38(s,2H),7.08(d,J=5.8Hz,1H),6.74(s,1H),4.26-4.06(m,2H),3.59-3.48(m,2H),2.88(s,3H),2.59-2.52(m,1H),2.35-2.22(m,1H)。

[2541] 实施例93:(R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2542] 

[2543] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体30[(R)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为白色固体的(R)-4-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(60mg,23%)。MS(ESI):$C_{20}H_{15}N_5OS$的质量计算值为373.10;m/z实测值为374.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.45-8.33(m,3H),8.26(d,J=7.8Hz,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.79(d,J=3.3Hz,1H),7.62-7.55(m,2H),7.52(t,J=7.7Hz,1H),1.98(s,3H)。

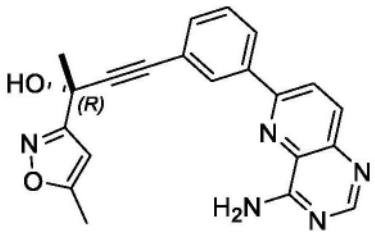
[2544] 实施例94:(R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2545] 

[2546] 向烧瓶中装入实施例1[(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮](0.20g,0.56mmol)和DMF(10mL)。将所得混合物在90℃下加热直至混合物变得均匀。然后将所得溶液冷却至0℃,并且用N-溴琥珀酰亚胺(0.11g,0.60mmol)一次性处理。将混合物立即从冰浴中取出并使其升温至室温。15分钟后,用MeOH(约5mL)稀释混合物并且沉淀固体。通过过滤分离固体,用MeCN(5mL×2)冲洗并干

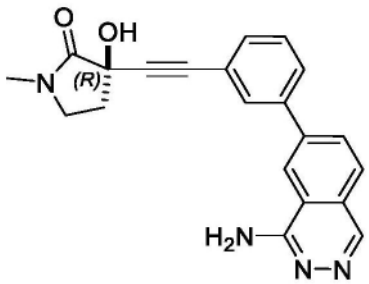
燥,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(133mg,55%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}BrN_5O_2$的质量计算值为437.05;m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),8.80-8.70(m,2H),8.13(s,1H),7.80(s,2H),7.64-7.57(m,2H),6.54(s,1H),3.42-3.36(m,2H),2.82(s,3H),2.50-2.44(m,1H),2.26-2.16(m,1H)。

[2547] 实施例95:(R)-4-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[2548] 

[2549] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体32[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为白色固体的(R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(111mg,72%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为371.14;m/z实测值为372.10$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,Methanol-d4)δ8.44-8.35(m,3H),8.24-8.28(m,1H),8.13(d,J=8.9Hz,1H),7.61-7.48(m,2H),6.33(s,1H),2.45(s,3H),1.90(s,3H)。

[2550] 实施例96:(R)-3-[2-[3-(4-氨基酞嗪-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

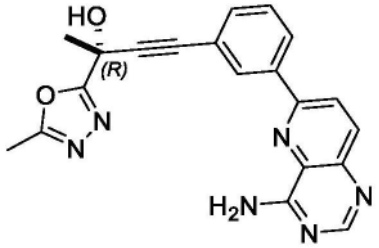
[2551] 

[2552] 步骤A:7-溴酞嗪-1-胺。向可密封的微波小瓶中加入7-溴-1-氯酞嗪(150mg,0.62mmol)、NMP(3mL)和28%氢氧化铵水溶液(416μl,6.2mmol)。将反应容器密封并在微波反应器中在140℃下加热60min(在14巴下)。然后将反应容器在微波反应器中在160℃下加热30min。然后加入另外的氢氧化铵(416μL,6.2mmol),并且将反应容器在微波反应器中在160℃下再次加热30min。在将小瓶冷却至RT后,用水(50mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%至10%梯度,使用MeOH/DCM)纯化,得到7-溴酞嗪-1-胺,其直接用于下一步骤。

[2553] 步骤B:(R)-3-[2-[3-(4-氨基酞嗪-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。向可密封小瓶中加入7-溴酞嗪-1-胺(40mg,0.18mmol)、中间体4[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(79mg,0.23mmol)]、二噁烷(1mL)和2M Na_2CO_3(0.36mL,7.2mmol)溶液。通过用氩气曝气10min使混合物脱气,然后加入1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钯。然后将小瓶密封并

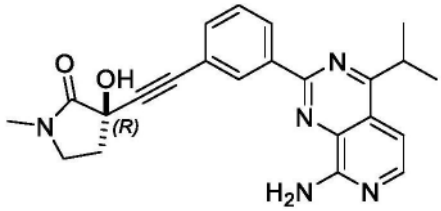
在40℃下加热2h。将所得混合物冷却至RT并在乙酸乙酯(25mL)与水(25mL)之间分配。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯(25mL×2)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%至10%梯度,使用MeOH/DCM)纯化,得到为灰白色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基酞嗪-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(18mg,27%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.14;m/z实测值为359.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.87(s,1H),8.50(s,1H),8.18(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.92-7.91(m,1H),7.85-7.78(m,1H),7.55-7.48(m,2H),3.55-3.42(m,2H),2.94(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.39-2.26(m,1H)。

[2554] 实施例97:(R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2555] 

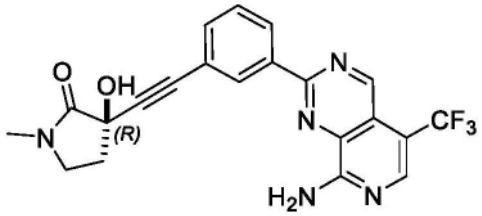
[2556] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体14[(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到(R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(91mg,80%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}N_6O_2$的质量计算值为372.13;m/z实测值为373.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42-8.38(m,2H),8.35(d,J=8.9Hz,1H),8.25-8.28(m,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.64-7.47(m,2H),2.59(s,3H),2.01(s,3H)。

[2557] 实施例98:(R)-3-((3-(8-氨基-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2558] 

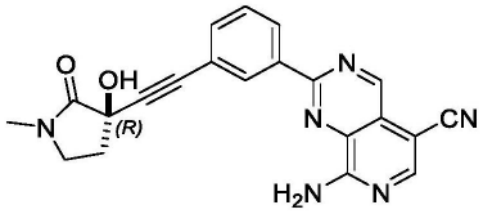
[2559] (R)-3-((3-(8-氨基-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体51[2-(3-碘苯基)-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-4-异丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(39mg,43%)。MS(ESI):$C_{23}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为401.19;m/z实测值为402.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(s,1H),8.72(d,J=8.0Hz,1H),7.69(d,J=7.2Hz,1H),7.65-7.61(m,1H),7.54(t,J=7.7Hz,1H),7.44(d,J=7.3Hz,1H),3.88(p,J=6.7Hz,1H),3.54-3.47(m,2H),2.96(s,3H),2.67-2.59(m,1H),2.40-2.30(m,1H),1.49(d,J=6.7Hz,6H)。

[2560] 实施例99:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2561] 

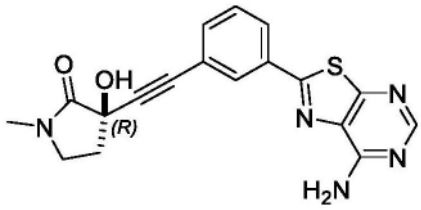
[2562] (R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体204[2-(3-碘苯基)-5-(三氟甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺]来制备。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$的质量计算值为427.1;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.59-9.50(m,1H),8.80-8.72(m,1H),8.75(s,1H),8.50(br s.,1H),8.34(s,1H),8.29(br.s.,1H),7.65-7.57(m,2H),6.54(s,1H),3.41-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.41(m,1H),2.27-2.17(m,1H)。

[2563] 实施例100:(R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-甲腈及其三氟乙酸盐。

[2564] 

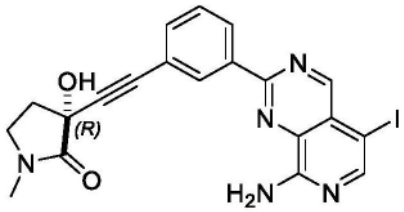
[2565] 向小瓶中加入实施例94[(R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(0.05g,0.11mmol)]、氰化锌(0.04g,0.32mmol)、锌粉(0.04g,0.57mmol)和氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.01g,0.01mmol)。用隔膜密封小瓶,将大气抽空,然后用氮气(3×)吹扫。然后向小瓶中装入无水DMF(2mL),接着置于已在100℃下预加热的加热块中。1h后,将所得混合物冷却至RT并浓缩至干,得到(R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-甲腈。将残余物重新溶于DCM(约2mL)中并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-甲腈三氟乙酸盐(9mg,16%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_6O_2$的质量计算值为384.13;m/z实测值为385.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),8.81-8.71(m,3H),8.52(s,1H),7.66-7.57(m,2H),6.54(s,1H),3.41-3.37(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.44(m,1H),2.26-2.17(m,1H)。

[2566] 实施例101:(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2567] 

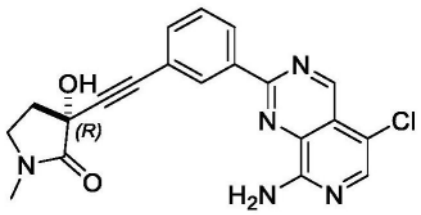
[2568] (R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体52[2-(3-碘苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺]来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(38mg,25%)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}N_5O_2S$的质量计算值为365.09;m/z实测值为366.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(s,1H),8.24-8.20(m,1H),8.13-8.08(m,1H),7.67-7.62(m,1H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),3.52-3.46(m,2H),2.94(s,3H),2.64-2.56(m,1H),2.37-2.28(m,1H)。

[2569] 实施例102:(R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2570] 

[2571] 向50mL圆底烧瓶中加入实施例1[(R)-3-[2-[3-(8-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮](784mg,2.18mmol)、N-碘琥珀酰亚胺(523mg,2.32mmol)和DMF(30mL)。将所得黄色悬浮液在70℃和氩气下加热45min。然后将混合物浓缩至干并且通过FCC纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(448mg,42%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}IN_5O_2$的质量计算值为485.04;m/z实测值为486.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.30(s,1H),8.76(ddd,J=1.71,2.69,6.36Hz,1H),8.71-8.73(m,1H),8.26(s,1H),7.77(br s,2H),7.56-7.64(m,2H),6.54(s,1H),2.82(s,3H),2.46-2.53(m,3H),2.21(dt,J=12.96,6.97Hz,1H)。

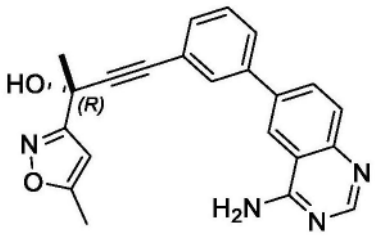
[2572] 实施例103:(R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2573] 

[2574] (R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例102中所述的条件并利用N-氯琥珀酰亚胺同时在90℃和

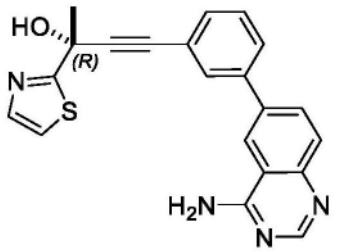
氩气下加热1h来制备,并且通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基-5-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(51mg,18%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}ClN_5O_2$的质量计算值为393.099;m/z实测值为394.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.78-8.75(m,1H),8.74(s,1H),8.06(s,1H),8.04-7.77(m,2H),7.64-7.58(m,3H),3.36-3.33(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.46(m,1H),2.21(td,J=7.3,12.7Hz,1H)。

[2575] 实施例104:(R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[2576] 

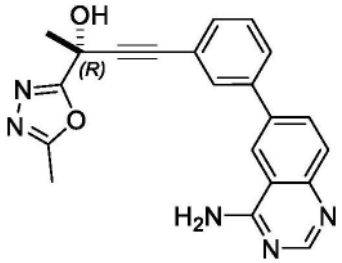
[2577] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用6-溴喹唑啉-4-胺和中间体53[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(15mg,78%)(ESI):$C_{22}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为370.4;m/z实测值为371.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.59(d,J=2.1Hz,1H),8.40(s,1H),8.13(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.90-7.84(m,2H),7.74(d,J=8.7Hz,1H),7.54(t,J=7.7Hz,1H),7.46(dt,J=7.6,1.3Hz,1H),6.54(s,1H),6.38(d,J=1.1Hz,1H),2.42(d,J=0.9Hz,3H),1.83(s,3H)。

[2578] 实施例105:(R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2579] 

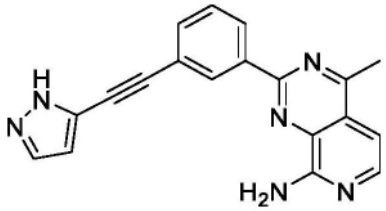
[2580] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用6-溴喹唑啉-4-胺和中间体54[(R)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-噻唑-2-基-丁-3-炔-2-醇(14mg,27%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}N_4OS$的质量计算值为372.5;m/z实测值为373.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=2.1Hz,1H),8.32(s,1H),8.09-8.03(m,1H),7.82-7.77(m,2H),7.72(d,J=3.2Hz,1H),7.66(d,J=8.7Hz,1H),7.63(d,J=3.2Hz,1H),7.47(t,J=7.7Hz,1H),7.39(dt,J=7.6,1.3Hz,1H),7.00(s,1H),1.84(s,3H)。

[2581] 实施例106:(R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2582] 

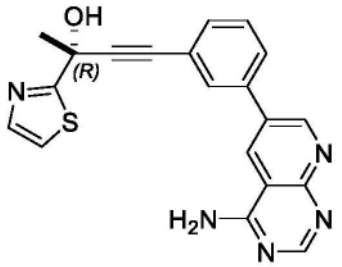
[2583] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用6-溴喹唑啉-4-胺和中间体55[(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(4-氨基喹唑啉-6-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(10mg,19%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为371.4;m/z实测值为372.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.53(d,J=2.1Hz,1H),8.33(s,1H),8.06(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.85(t,J=1.7Hz,1H),7.82(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.43(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),6.96(s,1H),2.48(s,3H),1.87(s,3H)。

[2584] 实施例107:2-(3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺。

[2585] 

[2586] 2-(3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体34[2-(3-碘苯基)-4-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺和5-乙炔基-1H-吡唑]来制备。MS(ESI):$C_{19}H_{14}N_6$的质量计算值为326.13;m/z实测值为327.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(s,1H),8.72(d,J=7.6Hz,1H),7.99(d,J=5.8Hz,1H),7.87(s,1H),7.74-7.58(m,2H),7.09(d,J=5.8Hz,1H),6.62(s,1H),2.89(s,3H)。

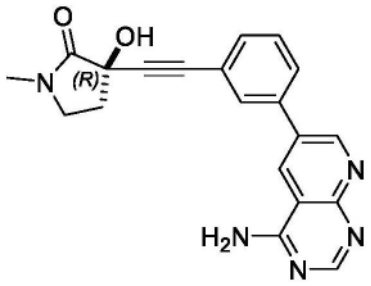
[2587] 实施例108.(R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2588] 

[2589] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体56[6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺]和中间体54[(R)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为琥珀色固体的(R)-4-(3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(86mg,52%)。

[2590] MS(ESI):$C_{20}H_{15}N_5OS$的质量计算值为373.1,m/z实测值为374.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.29(d,J=2.5Hz,1H),8.93(d,J=2.5Hz,1H),8.54(s,1H),7.94-7.90(m,1H),7.85-7.75(m,2H),7.61-7.47(m,3H),1.97(s,3H)。

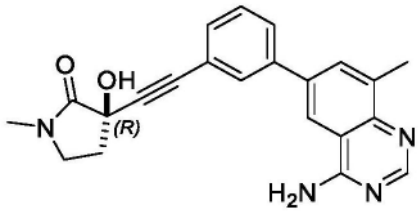
[2591] 实施例109:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2592] 

[2593] (R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体56[6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(79mg,66%)。

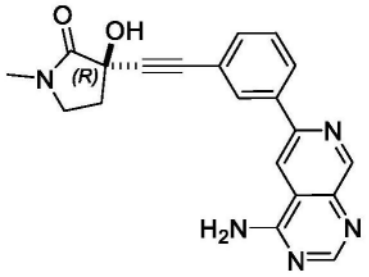
[2594] MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为359.39,m/z实测值为360.10$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(d,J=2.4Hz,1H),9.04(s,1H),8.55(s,1H),8.23(m,2H),8.02-7.79(m,2H),7.71-7.42(m,2H),6.50(s,1H),3.38(m,1H),2.82(s,3H),2.46(m,1H),2.32-2.10(m,1H)。

[2595] 实施例110:(R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2596] 

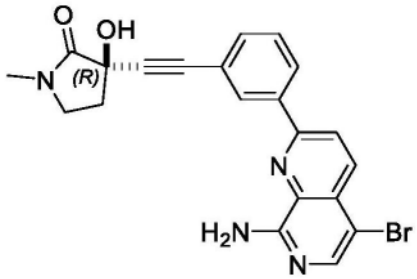
[2597] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体57[6-溴-8-甲基喹唑啉-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(57mg,65%)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为372.16;m/z实测值为373.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58(s,1H),7.66(s,1H),7.45(s,1H),7.38-7.32(m,2H),7.24-7.15(m,2H),3.59-3.43(m,2H),2.99(s,3H),2.71-2.62(m,1H),2.58(s,3H),2.53-2.44(m,1H)。

[2598] 实施例111:(R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2599] 

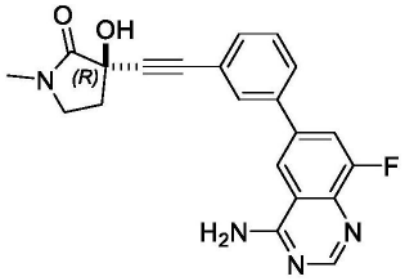
[2600] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体58[6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(38mg,34%)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为359.4;m/z实测值为360.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,1H),8.70(s,1H),8.47-8.42(m,1H),8.26(s,1H),8.17(dt,J=7.9,1.5Hz,2H),8.10(s,1H),7.50(td,J=7.5,1.1Hz,1H),7.43(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),6.43(s,1H),3.31(dd,J=7.5,5.5Hz,2H),2.75(s,3H),2.41-2.36(m,1H),2.19-2.09(m,1H)。

[2601] 实施例112:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2602] 

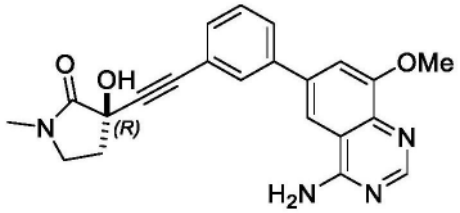
[2603] 向烧瓶中加入实施例19[(R)-3-[2-[3-(8-氨基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(5.60g,15.6mmol)]和DCM(90mL)。将反应混合物冷却至0℃并加入TFA(0.60mL,1.40mmol)。将所得混合物搅拌直至混合物变得均匀。然后在0℃下用N-溴琥珀酰亚胺(2.90g,16.4mmol)处理溶液。1h后,通过过滤收集所得固体,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(4.6g,67%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}BrN_4O_2$的质量计算值为437.3;m/z实测值为437.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51-8.45(m,2H),8.44-8.38(m,1H),8.28(d,J=8.8Hz,1H),8.05(s,1H),7.60-7.52(m,2H),7.43(s,2H),6.49(s,1H),3.42-3.36(m,2H),2.49-2.45(m,1H),2.26-2.11(m,1H)。

[2604] 实施例113:(R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-氟-喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2605] 

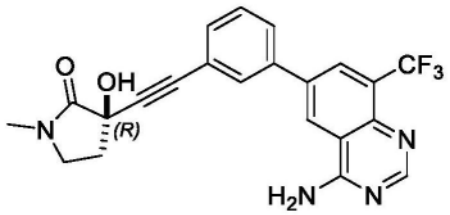
[2606] 标题化合物使用类似于实施例16中所述的条件并利用6-溴-8-氟喹唑啉-4-胺来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-氟-喹唑啉-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(25mg,20%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}FN_4O_2$的质量计算值为376.4;m/z实测值为377.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ8.46-8.44(m,1H),8.43(s,1H),8.05(dd,J=12.0,1.8Hz,1H),7.92-7.90(m,1H),7.90-7.85(m,1H),7.58-7.51(m,1H),7.47(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),6.48(s,1H),3.40-3.35(m,2H),2.81(s,3H),2.49-2.41(m,1H),2.26-2.16(m,1H)。

[2607] 实施例114:(R)-3-((3-(4-氨基-8-甲氧基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2608] 

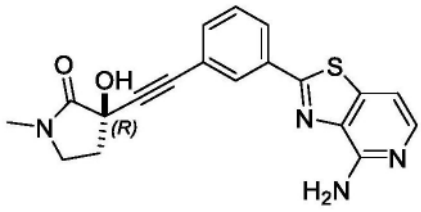
[2609] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体59[6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-甲基喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(62mg,60%)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_3$的质量计算值为388.15;m/z实测值为389.3$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.95(d,J=1.5Hz,1H),7.86(s,1H),7.81-7.74(m,1H),7.51-7.44(m,3H),4.07(s,3H),3.53-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.37-2.27(m,1H)。

[2610] 实施例115:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2611] 

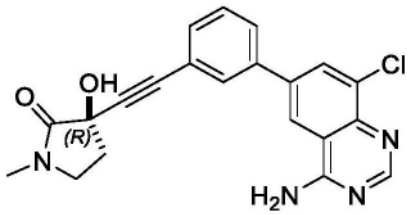
[2612] 标题化合物以类似于实施例114的方式并利用6-溴-8-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(83mg,46%)。MS(ESI):$C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$的质量计算值为426.13;m/z实测值为427.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,1H),8.22-8.13(m,1H),7.98(s,1H),7.65(s,1H),7.23(s,1H),7.08-6.99(m,2H),3.63-3.48(m,2H),3.05(s,3H),2.71-2.60(m,1H),2.56-2.45(m,1H)。6-溴-8-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺以类似于中间体59的方式并利用2-氨基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯代替步骤A中的2-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯来制备。

[2613] 实施例116:(R)-3-((3-(4-氨基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2614] 

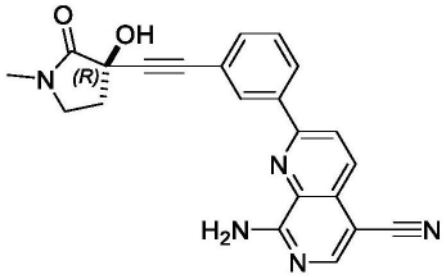
[2615] (R)-3-((3-(4-氨基噻唑并[4,5-c]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体60[2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-c]嘧啶-4-胺]来制备。(R)-3-((3-(4-氨基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18 250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(31mg,55%)。MS(ESI):$C_{19}H_{16}N_4O_2S$的质量计算值为364.10;m/z实测值为365.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,2H),8.25(s,1H),8.15-8.10(m,1H),7.86(d,J=6.7Hz,1H),7.70-7.60(m,3H),6.57(s,1H),3.54-3.45(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.42(m,1H),2.26-2.18(m,1H)。

[2616] 实施例117:(R)-3-((3-(4-氨基-8-氯喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2617] 

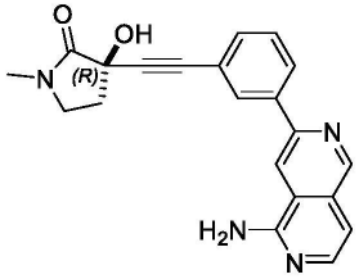
[2618] (R)-3-((3-(4-氨基-8-氯喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮以类似于实施例12的方式并利用6-溴-8-氯喹唑啉-4-胺来制备。然后在实施例12中,(R)-3-((3-(4-氨基-8-氯喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮通过酸性制备型反相HPLC(使用Phenomenex Luna C18250×50mm,5μm或Welch Xtimate C18 250×50mm,10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%,5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-氯喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(61mg,35%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}ClN_4O_2$的质量计算值为392.10;m/z实测值为393.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.69-8.60(m,2H),8.49(d,J=1.8Hz,1H),7.96-7.91(m,1H),7.84-7.79(m,1H),7.59-7.51(m,2H),3.52-3.44(m,2H),2.93(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.38-2.27(m,1H)。6-溴-8-氯喹唑啉-4-胺以类似于中间体59的方式并利用2-氨基-3-氯苯甲酸甲酯代替步骤A中的2-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯来制备。

[2619] 实施例118:(R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-1,7-萘啶-5-甲腈。

[2620] 

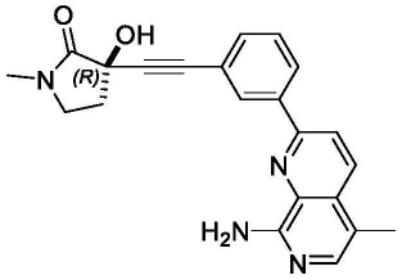
[2621] 向微波小瓶中加入实施例112[(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(50mg,0.11mmol)]、氰化锌(30mg,0.25mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(32mg,0.028mmol)和DMF(1mL)。将小瓶密封并在120℃下加热。16h后,将所得混合物冷却至RT并加入另外的氰化锌(30mg,0.25mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(32mg,0.028mmol)。将小瓶在120℃下密封加热4h。再次将混合物冷却至RT并加入氰化锌(30mg,0.25mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(32mg,0.028mmol)。将小瓶密封并在120℃下搅拌。16h后,将混合物冷却至RT,并将混合物在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离并浓缩至干。所得残余物通过反相制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×250mm柱,使用0%至100%梯度的MeCN/20mM NH_4OH的H2O溶液,经过35min)纯化,得到为无色固体的(R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-1,7-萘啶-5-甲腈(18mg,41%)。MS(ESI):$C_{22}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为383.4;m/z实测值为384.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=8.8Hz,1H),8.44-8.41(m,1H),8.39-8.36(m,1H),8.35(s,1H),8.31(s,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),8.15(s,1H),7.53-7.46(m,2H),6.41(s,1H),3.34-3.28(m,2H),2.75(s,3H),2.42-2.38(m,1H),2.18-2.10(m,1H)。

[2622] 实施例119:(R)-3-[2-[3-(5-氨基-2,6-萘啶-3-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2623] 

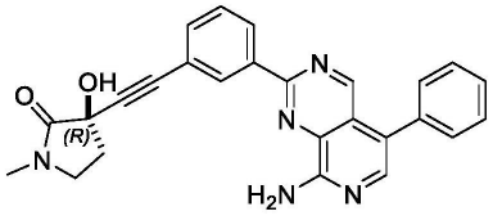
[2624] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体62[7-(3-碘苯基)-2,6-萘啶-1-胺]来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(5-氨基-2,6-萘啶-3-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(17mg,16%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.4;m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,J=0.8Hz,1H),8.66(s,1H),8.25-8.18(m,2H),7.90(d,J=5.7Hz,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.41(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.20(s,2H),6.99(dd,J=5.8,0.8Hz,1H),6.43(s,1H),3.34-3.28(m,2H),2.75(s,3H),2.43-2.37(m,1H),2.18-2.11(m,1H)。

[2625] 实施例120:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2626] 

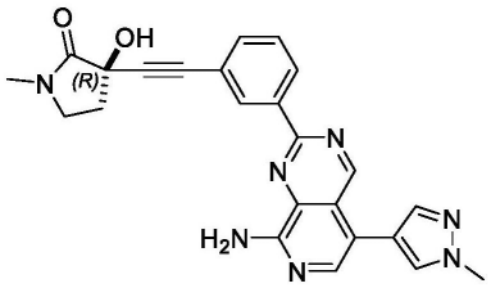
[2627] 将2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0.33mL,0.23mmol)和磷酸三钾水溶液(1.1mL,0.57mmol)加入实施例112[(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(50mg,0.11mmol)]和(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲烷磺酸钯(II)(9.0mg,0.01mmol)在二噁烷(1.1mL)的悬浮液中。将反应容器密封并在90℃下加热1.5h。然后将反应混合物冷却至RT并在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离,浓缩至干,并且通过反相制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×100mm柱,使用5%至99%梯度的CH_3CN/20mM NH_4OH的H_2O溶液,持续12min)纯化,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(8.4mg,20%)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为372.4;m/z实测值为373.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.37(dt,J=7.6,1.7Hz,1H),8.30(d,J=8.8Hz,1H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),7.65(d,J=1.2Hz,2H),7.51-7.44(m,2H),6.81(s,2H),6.42(s,1H),3.35-3.28(m,2H),2.75(s,3H),2.42-2.39(m,1H),2.33-2.27(m,3H),2.20-2.09(m,1H)。

[2628] 实施例121:(R)-3-((3-(8-氨基-5-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[2629] 

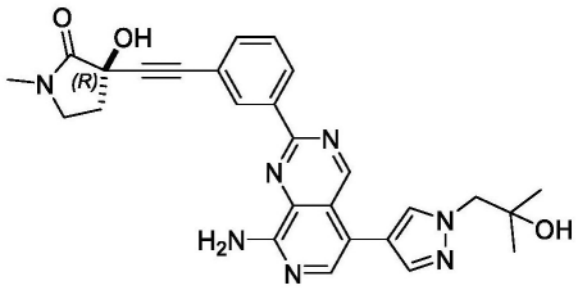
[2630] 向小瓶中加入实施例102[(R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(0.025g,0.052mmol)]、苯基硼酸(0.011g,0.086mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.007g,0.006mmol)。用隔膜密封小瓶,将大气抽空,然后用N_2(3×)吹扫。向小瓶中装入脱气的1,4-二噁烷(1.5mL)和脱气的K_2CO_3水溶液(0.5mL,2M),然后置于已在100℃下预加热的加热块中。30min后,将所得混合物冷却至RT并浓缩至干,得到(R)-3-((3-(8-氨基-5-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。该残余物通过制备型反相HPLC(Phenomonex Luna 5μm C18(2)100A,AXIA,100×30mm柱,使用5%至90%梯度的MeCN/水(两相均含有0.1%TFA),经过15min)纯化,得到(R)-3-((3-(8-氨基-5-苯基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(14mg,49%)。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为435.17;m/z实测值为436.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.47(s,1H),8.84(s,1H),8.74-8.69(m,1H),7.69-7.53(m,7H),3.53-3.46(m,2H),2.95(s,3H),2.67-2.57(m,1H),2.39-2.29(m,1H)。

[2631] 实施例122:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2632] 

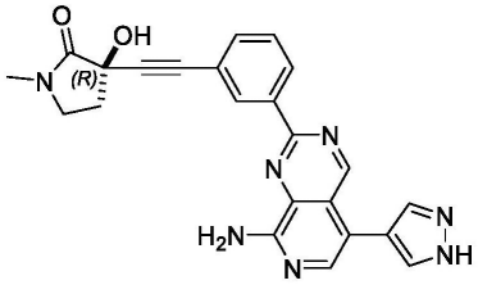
[2633] 标题化合物使用实施例121中所述的类似条件并利用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑来制备,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-甲基吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(17mg,38%)。MS(ESI):$C_{24}H_{21}N_7O_2$的质量计算值为439.18;m/z实测值为440.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.58(s,1H),8.76-8.72(m,1H),8.68-8.61(m,1H),7.96(s,1H),7.93(s,1H),7.77(d,J=0.8Hz,1H),7.63-7.57(m,1H),7.57-7.49(m,1H),4.01(s,3H),3.55-3.43(m,2H),2.95(s,3H),2.67-2.5 6(m,1H),2.39-2.28(m,1H)。

[2634] 实施例123:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2635] 

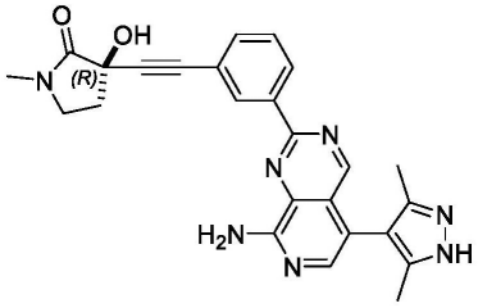
[2636] 标题化合物使用实施例121中所述的类似条件并利用2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇来制备,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-羟基-2-甲基-丙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(13mg,25%)。MS(ESI):$C_{27}H_{27}N_7O_3$的质量计算值为497.22;m/z实测值为498.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.60(s,1H),8.76-8.72(m,1H),8.67-8.62(m,1H),7.99(s,1H),7.96(s,1H),7.79(s,1H),7.63-7.58(m,1H),7.55-7.49(m,1H),4.21(s,2H),3.54-3.43(m,2H),2.95(s,3H),2.66-2.56(m,1H),2.39-2.26(m,1H),1.25(s,6H)。

[2637] 实施例124:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2638] 

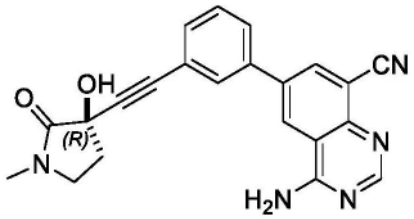
[2639] 向可密封小瓶中加入实施例102[(R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(50mg,0.10mmol)]、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(22mg,0.11mmol)、二噁烷(0.9mL)、Na_2CO_3水溶液(0.2mL,2M)。将混合物用氩气曝气10min,然后加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(7.5mg,0.01mmol)。将小瓶密封并在80℃下加热。16h后,将所得混合物冷却至RT,用乙酸乙酯(25mL)和水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(0%至10%梯度,使用MeOH/DCM)纯化,得到为浅黄色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(12.6mg,24.6%)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}N_7O_2$的质量计算值为425.16;m/z实测值为426.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.44(s,1H),8.61-8.56(m,1H),8.57-8.48(m,1H),7.98(br s,1H),7.88(s,1H),7.85(br s,1H),7.59-7.48(m,1H),7.48-7.35(m,1H),3.61-3.44(m,2H),2.96(s,3H),2.70-2.55(m,1H),2.40-2.24(m,1H)。

[2640] 实施例125:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2641] 

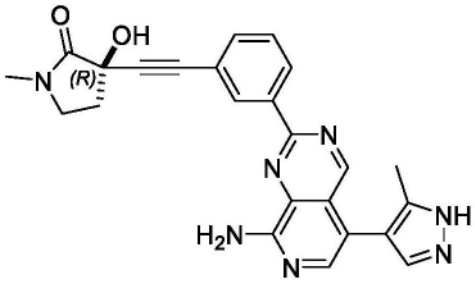
[2642] 标题化合物使用实施例121中所述的类似条件并利用3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑来制备,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(10mg,22%)。MS (ESI):$C_{25}H_{23}N_7O_2$的质量计算值为453.19;m/z实测值为454.4 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.95 (s,3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.14 (s, 6H)。

[2643] 实施例126:(R)-4-氨基-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)喹唑啉-8-甲腈。

[2644] 

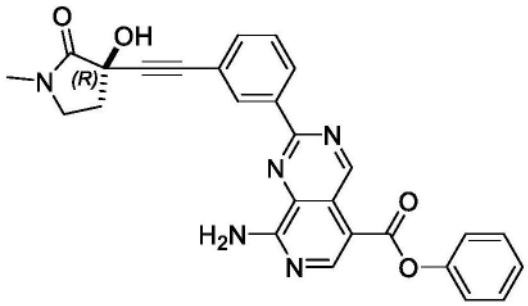
[2645] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用4-氨基-6-溴喹唑啉-8-甲腈来制备,得到为白色固体的(R)-4-氨基-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)喹唑啉-8-甲腈(48mg,27%)。MS (ESI):$C_{22}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为383.14;m/z实测值为384.1 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s,1H), 7.53 (s, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.38 -2.26 (m, 1H)。

[2646] 实施例127:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2647] 

[2648] 标题化合物使用实施例121中所述的类似条件并利用3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑来制备,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(11mg,45%)。MS(ESI):$C_{24}H_{21}N_7O_2$的质量计算值为439.18;m/z实测值为440.3 $[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.24(s,1H),8.72-8.65(m,1H),8.64-8.57(m,1H),7.81(s,1H),7.72(s,1H),7.61-7.54(m,1H),7.54-7.44(m,1H),3.57-3.43(m,2H),2.95(s,3H),2.66-2.56(m,1H),2.38-2.28(m,1H),2.26(s,3H)。

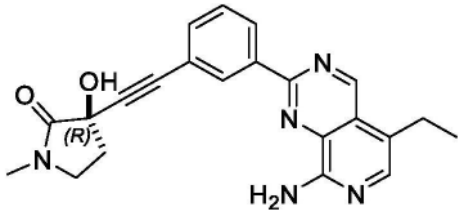
[2649] 实施例128:(R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸苯酯。

[2650] 

[2651] 在可密封小瓶中加入实施例94[(R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(100mg,0.23mmol)]和MeCN(2.3mL)。将溶液用N_2脱气10min,然后装入甲酸苯酯(0.05ml,0.46mmol)、四氟硼酸三叔丁基鏻(7.9mg,0.03mmol)、乙酸钯(II)(1.5mg,0.007mmol)和TEA(0.06ml,0.46mmol)。将小瓶密封并在85

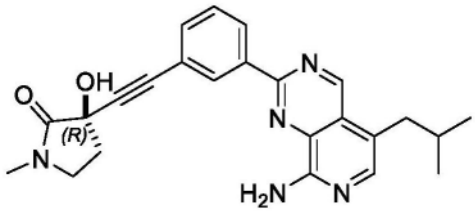
℃下加热。72h后,使所得混合物冷却至RT并在乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离,浓缩至干,并且残余物通过反相制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×100mm柱,使用5%至99%梯度的CH_3CN/20mM NH_4OH的H2O溶液,经过12min)纯化,得到为无色固体的(R)-8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸苯酯(12mg,11%)。MS(ESI):$C_{27}H_{21}N_5O_4$的质量计算值为479.5;m/z实测值为480.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.28(s,1H),8.87(s,1H),8.75-8.66(m,2H),8.49(s,1H),7.56-7.48(m,2H),7.47-7.38(m,2H),7.32-7.19(m,3H),6.43(s,1H),3.33-3.28(m,2H),2.75(s,3H),2.42-2.37(m,1H),2.19-2.08(m,1H)。

[2652] 实施例129:(R)-3-((3-(8-氨基-5-乙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2653] 

[2654] 向小瓶中装入实施例102[(R)-3-((3-(8-氨基-5-碘吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(54.0mg,0.11mmol)]、乙酸钯(II)(2.60mg,0.01mmol)、2-二环已基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯(9.50mg,0.02mmol)和THF(1mL)。将小瓶密封、抽空并回填氩气三次。加入乙基溴化锌(0.67mL,0.34mmol,0.5M THF溶液)。在RT下搅拌所得溶液1h。将反应混合物在乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)之间分配。用乙酸乙酯(5mL×3)萃取水相。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-5-乙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(14mg,32%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.17;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.68(s,1H),8.68-8.75(m,2H),7.85(s,1H),7.56-7.61(m,2H),7.27(br s,2H),6.54(s,1H),2.92(q,J=7.50Hz,2H),2.82(s,3H),2.45-2.53(m,3H),2.17-2.26(m,1H),1.27(t,J=7.58Hz,3H)。

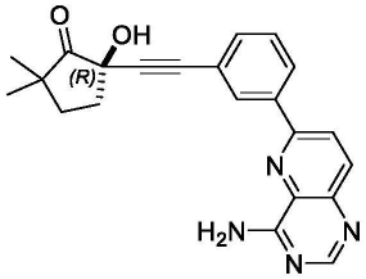
[2655] 实施例130:(R)-3-((3-(8-氨基-5-异丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2656] 

[2657] 标题化合物使用实施例129中所述的类似条件并利用2-甲基丙基溴化锌来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-5-异丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(8.5mg,25%)。MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_5O_2$的质量计算值为415.20;m/z实测值为416.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.67(s,1H),8.68-8.75(m,2H),7.80(s,1H),7.59(d,J=5.38Hz,2H),7.29(br s,2H),6.54(s,1H),2.82(s,3H),2.75(d,J=6.85Hz,2H),2.44-2.50(m,3H),2.21(dt,J=12.72,7.34Hz,1H),1.82-1.94(m,1H),

0.92(d,J＝6.85Hz,6H)。

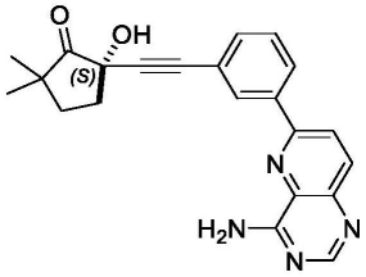
[2658] 实施例131:(R)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮。

[2659] 

[2660] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体66[(R)-2-羟基-5,5-二甲基-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)环戊-1-酮]和中间体56[6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为无色固体的(R)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮(38mg,50%)。

[2661] MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为372.4;m/z实测值为373.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.49-8.44(m,2H),8.42-8.36(m,2H),8.19(s,1H),8.13(d,J＝8.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.59-7.49(m,2H),6.47(s,1H),2.36-2.26(m,1H),2.13-2.03(m,1H),1.93-1.84(m,2H),1.15(s,3H),1.09(s,3H)。

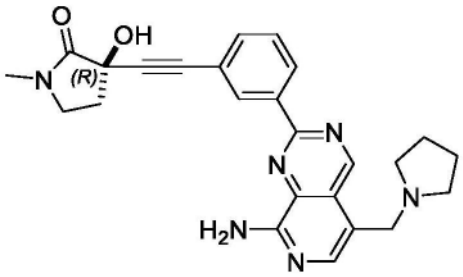
[2662] 实施例132:(S)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮。

[2663] 

[2664] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体67[(S)-2-羟基-5,5-二甲基-2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)环戊-1-酮]和中间体56[6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-胺]来制备标题化合物,得到为无色固体的(S)-2-[2-[3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-2-羟基-5,5-二甲基-环戊酮(36mg,47%)。

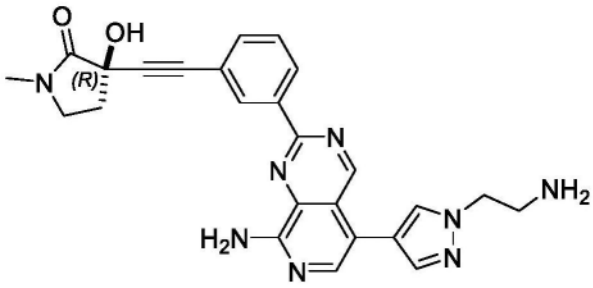
[2665] MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为372.4;m/z实测值为373.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.49-8.44(m,2H),8.42-8.36(m,2H),8.19(s,1H),8.13(d,J＝8.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.59-7.49(m,2H),6.47(s,1H),2.36-2.26(m,1H),2.13-2.03(m,1H),1.93-1.84(m,2H),1.15(s,3H),1.09(s,3H)。

[2666] 实施例133:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2667] 

[2668] 向可密封小瓶中装入实施例94[(R)-3-((3-(8-氨基-5-溴吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(50mg,0.11mmol)]、(吡咯烷-1-基)甲基三氟硼酸钾(24mg,0.13mmol)、碳酸铯(112mg,0.34mmol)和氯(2-二环已基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(5mg,0.007mmol)。将小瓶密封、抽空,并用氮气冲洗三次。向混合物中加入THF/水(0.5mL,10:1),并且将小瓶在80℃下加热。2h后,使反应混合物冷却至RT并在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。将有机层分离并浓缩至干。残余物使用反相制备型HPLC(XBridge Prep C18 5μm,50×100mm柱,使用5%至99%梯度的ACN/20mM NH_4OH的H_2O溶液,经过12min)纯化,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(16mg,32%)。MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_6O_2$的质量计算值为442.5;m/z实测值为443.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.68-8.59(m,2H),7.79(s,1H),7.55-7.47(m,2H),7.31(s,2H),6.43(s,1H),3.75(s,2H),3.35-3.29(m,3H),2.75(s,3H),2.41-2.36(m,4H),2.20-2.09(m,1H),1.64-1.56(m,4H)。

[2669] 实施例134:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮作为盐酸盐。

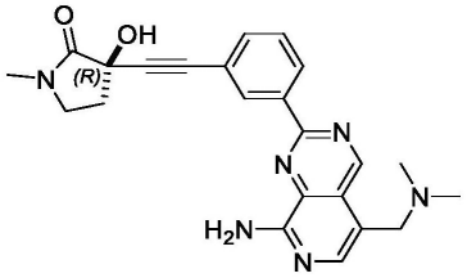
[2670] 

[2671] 步骤A:(R)-(2-(4-(8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯使用实施例121中所述的类似条件并利用(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[2672] 步骤B:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮作为盐酸盐。向可密封小瓶中加入(R)-(2-(4-(8-氨基-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(31mg,0.05mmol)和DCM(1.1mL)。向该溶液中以滴加方式加入HCl(0.3mL,4N HCl的二噁烷溶液)。1H后,将所得混合物浓缩至干。将所得固体用DCM(5mL)研磨,过滤并干燥,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮作为盐酸盐(20mg,100%)。MS(ESI):$C_{25}H_{24}N_8O_2$的质量计算值为

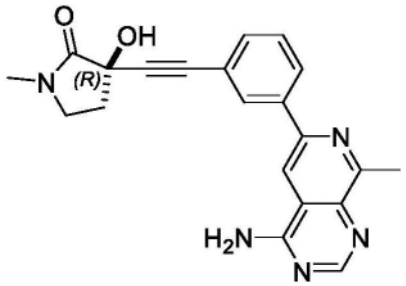
468.20;m/z实测值为469.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.72(s,1H),8.86(d,J=2.1Hz,1H),8.74(d,J=7.9Hz,1H),8.19(s,1H),7.95(s,1H),7.72-7.65(m,2H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),4.60(t,J=5.7Hz,2H),3.55(t,J=5.8Hz,2H),3.53-3.47(m,2H),2.95(s,3H),2.66-2.56(m,1H),2.45-2.27(m,1H)。(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮盐酸盐可通过遵循以下步骤转化为其相应游离碱:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮盐酸盐在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并浓缩至干,得到(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[1-(2-氨基乙基)吡唑-4-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2673] 实施例135:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2674] 

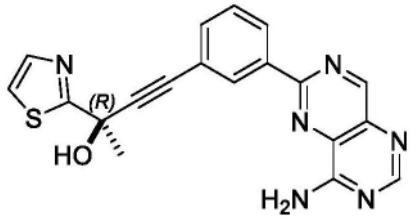
[2675] 标题化合物使用类似于实施例133中所述的条件并利用((二甲基氨基)甲基)三氟硼酸钾来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(12mg,17%)。MS(ESI):$C_{23}H_{24}N_6O_2$的质量计算值为416.5;m/z实测值为417.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.74-8.68(m,1H),7.82(s,1H),7.61-7.54(m,2H),7.41(s,2H),6.51(s,1H),3.61(s,2H),3.40-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.46(m,2H),2.25-2.19(m,1H),2.18(s,6H)。

[2676] 实施例136:(R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2677] 

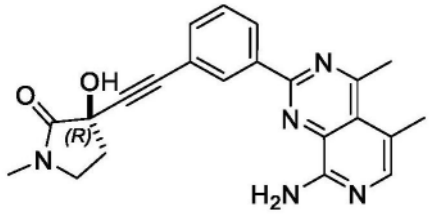
[2678] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体68[6-(3-碘苯基)-8-甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为浅棕色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-甲基-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(18mg,19%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.15;m/z实测值为374.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(s,1H),8.40(s,1H),8.25(d,J=2.0Hz,1H),8.17-8.11(m,1H),7.54-7.41(m,2H),3.56-3.41(m,2H),2.94(s,3H),2.93(s,3H),2.68-2.56(m,1H),2.39-2.26(m,1H)。

[2679] 实施例137:(R)-4-(3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2680] 

[2681] 将DDQ(104mg,0.458mmol)一次性地加入中间体69[(R)-4-(3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(200mg,0.381mmol)]、二氯甲烷(40mL)和H_2O(8mL)的悬浮液中。将所得混合物在RT下搅拌30min,然后用另一批DDQ(52mg,0.23mmol)处理。将所得混合物在RT下再搅拌20min,然后将其浓缩至干。将所得残余物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且使用饱和$NaHCO_3$水溶液将pH调节至pH=8。将所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用H_2O(30mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过FCC(1:0至1:5梯度,石油醚/乙酸乙酯(含有10%甲醇))纯化,得到为黄色固体的(R)-4-(3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(44.9mg,30%)。MS(ESI):$C_{19}H_{14}N_6OS$的质量计算值为374.1,m/z实测值为375.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),8.72-8.67(m,2H),8.61(br.s.,1H),8.52(s,1H),8.36(br s,1H),7.79(d,J=3.3Hz,1H),7.70(d,J=3.3Hz,1H),7.61-7.56(m,2H),7.09(s,1H),1.92(s,3H)。

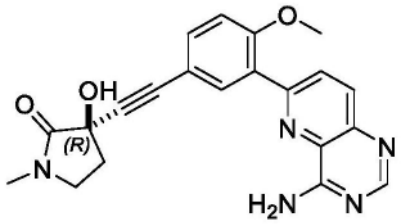
[2682] 实施例138:(R)-3-((3-(8-氨基-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2683] 

[2684] 混合中间体71[2-(3-溴苯基)-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-胺](230mg,0.699mmol)、中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(120mg,0.862mmol)、TEA(2mL)和DMF(2mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.070mmol)和CuI(27mg,0.14mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在100℃下加热1h。然后使反应混合物冷却至RT并将其浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯(含有10%甲醇))纯化,然后通过制备型SFC(DAICEL CHIRALCEL OJ-H 250×30mm,5μm(洗脱液:40%至40%(v/v)超临界CO_2在EtOH和H_2O中的溶液,含0.1%NH_3)进一步纯化,得到为黄色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-4,5-二甲基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(55mg,20%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2,m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73-8.68(m,1H),8.65(s,1H),7.78(s,1H),7.58-7.54(m,2H),7.11(s,2H),6.53(br.s,1H),3.39-3.36(m,2H),3.08(s,3H),2.82(s,3H),2.60(s,3H),2.48-2.43(m,1H),2.25-2.16(m,1H)。

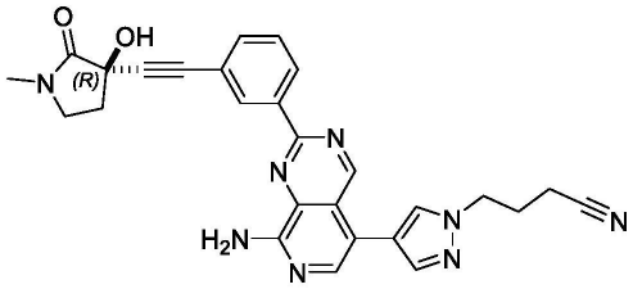
[2685] 实施例139:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔

基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2686] 

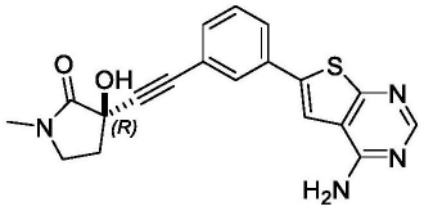
[2687] 混合中间体73[6-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(110mg,0.489mmol)]、中间体72[(R)-3-羟基-3-((4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(145mg,0.391mmol)]、K_3PO_4(259mg,1.22mmol)、1,4-二噁烷(3mL)和H_2O(0.6mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dtbpf)Cl_2(32mg,0.05mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后将所得混合物在90℃下进行微波辐照1h。在使反应混合物冷却至RT后,加入水(80mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(Xtimate C18250mm×50mm×10μm柱(洗脱液:17%至47%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%NH_3和10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为浅黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(36mg,19%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_3$的质量计算值为389.2,m/z实测值为390.2$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(s,1H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.07(d,J=8.8Hz,1H),7.99-7.88(m,3H),7.56-7.49(m,1H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),6.40(s,1H),3.90(s,3H),3.38-3.33(m,2H),2.79(s,3H),2.47-2.39(m,1H),2.22-2.12(m,1H)。

[2688] 实施例140:(R)-4-[4-[8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基]吡唑-1-基]丁腈。

[2689] 

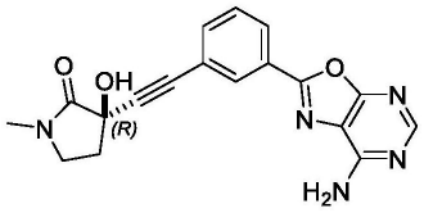
[2690] 标题化合物使用实施例121中所述的类似条件并利用4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丁腈来制备,得到为白色固体的(R)-4-[4-[8-氨基-2-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-5-基]吡唑-1-基]丁腈(19mg,38%)。MS(ESI):$C_{27}H_{24}N_8O_2$的质量计算值为492.20;m/z实测值为493.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.60(s,1H),8.75(s,1H),8.66(d,J=7.9Hz,1H),8.04(s,1H),7.95(s,1H),7.82(s,1H),7.63-7.58(m,1H),7.53(t,J=7.7Hz,1H),4.39(t,J=6.6Hz,2H),3.57-3.42(m,2H),2.95(s,3H),2.67-2.58(m,1H),2.54(t,J=7.1Hz,2H),2.39-2.24(m,3H)。

[2691] 实施例141:(R)-3-((3-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2692] 

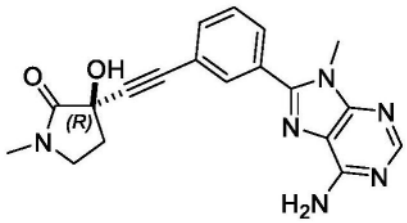
[2693] 标题化合物使用实施例12中所述的类似条件并利用6-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(84mg,27%)。MS(ESI):$C_{19}H_{16}N_4O_2S$的质量计算值为364.10;m/z实测值为365.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39(s,1H),7.91(s,1H),7.82(s,1H),7.76-7.71(m,1H),7.54-7.46(m,2H),3.52-3.45(m,2H),2.94(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.38-2.28(m,1H)。

[2694] 实施例142:(R)-3-((3-(7-氨基噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2695] 

[2696] 标题化合物使用实施例12中所述的类似条件并利用中间体74[2-(3-碘苯基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(7-氨基噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(41mg,44%)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}N_5O_3$的质量计算值为349.12;m/z实测值为350.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,4:1$CD_3OD/CDCl_3$)δ8.30-8.23(m,2H),8.17(d,J=7.9Hz,1H),7.66(d,J=7.8Hz,1H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),3.56-3.45(m,2H),2.96(s,3H),2.68-2.58(m,1H),2.41-2.30(m,1H)。

[2697] 实施例143:(R)-3-((3-(6-氨基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2698] 

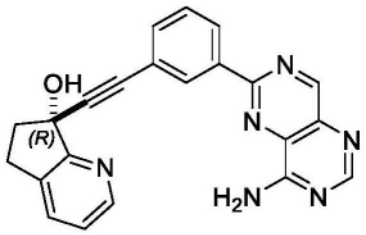
[2699] 步骤A:8-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺。将8-溴-6-氯-9-甲基-9H-嘌呤(0.126g,0.509mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.128g,0.764mmol)和DIPEA(0.2mL,1.161mmol)在EtOH(5mL)中的悬浮液在40℃下加热30分钟,在60℃下加热30分钟,然后在80℃下加热30分钟。然后使所得混合物冷却至RT,并浓缩至干。通过FCC纯化所得残余物,得到为白色固体的所需8-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺(95mg,49%)。MS(ESI):$C_{15}H_{16}BrN_5O_2$的质量计算值为377.05;m/z实测值为378.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(s,1H),7.31-7.27(m,1H),6.46(d,J=2.3Hz,1H),6.44-6.39(m,1H),6.10-6.01(m,1H),4.73(br s,2H),3.84(s,3H),3.79(s,3H),3.75(s,3H)。6-氯-N-(2,

4-二甲氧基苄基)-9-甲基-9H-嘌呤-8-胺(75mg,44%)也分离为白色固体。MS(ESI):$C_{15}H_{16}ClN_5O_2$的质量计算值为333.10;m/z实测值为334.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.51-6.41(m,2H),5.25-5.18(m,1H),4.72(d,J=5.5Hz,2H),3.86(s,3H),3.80(s,3H),3.55(s,3H)。

[2700] 步骤B:8-溴-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺。8-溴-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺使用类似于中间体42的步骤E中所述的条件并利用8-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺来制备。MS(ESI):$C_6H_6BrN_5$的质量计算值为226.98;m/z实测值为228.0[M+H]$^+$。

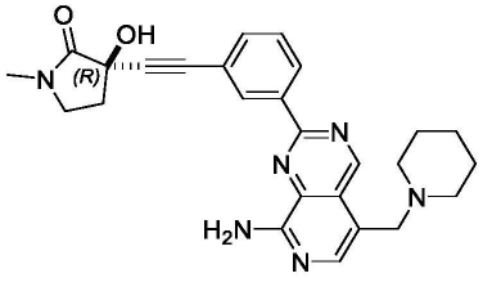
[2701] 步骤C:(R)-3-((3-(6-氨基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。(R)-3-((3-(6-氨基-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例12中所述的条件并利用8-溴-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺和氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II),得到(42mg,47%)白色固体。MS(ESI):$C_{19}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为362.15;m/z实测值为363.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,20%CD_3OD/$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.79(s,1H),7.74-7.68(m,1H),7.67-7.60(m,1H),7.54(t,J=7.7Hz,1H),3.87(s,3H),3.52-3.43(m,2H),2.96(s,3H),2.67-2.59(m,1H),2.44-2.34(m,1H)。

[2702] 实施例144:(R)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。

[2703] 

[2704] 标题化合物使用实施例137中所述的类似条件并利用中间体75[(R)-7-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,得到为黄色固体的(R)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(27mg,31%)。MS(ESI):$C_{22}H_{16}N_6O$的质量计算值为380.1,m/z实测值为381.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),8.69-8.64(m,2H),8.59(s,1H),8.52(s,1H),8.47(d,J=4.9Hz,1H),8.35(s,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.60-7.54(m,2H),7.32-7.28(m,1H),6.26(s,1H),3.08-2.98(m,1H),2.98-2.88(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.45-2.36(m,1H)。

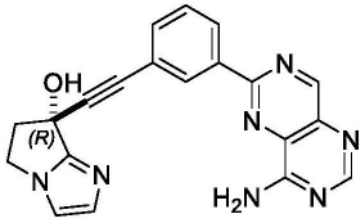
[2705] 实施例145:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-哌啶基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2706] 

[2707] 标题化合物使用类似于实施例133中所述的条件并利用(哌啶-1-基)甲基三氟硼

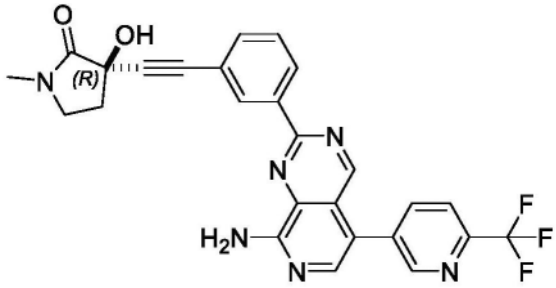
酸钾来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(1-哌啶基甲基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(13mg,17%)。MS(ESI):$C_{26}H_{28}N_6O_2$的质量计算值为456.5;m/z实测值为457.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.66-8.58(m,2H),7.74(s,1H),7.54-7.46(m,2H),7.32(s,2H),6.44(s,1H),3.58(s,2H),3.35-3.28(m,2H),2.75(s,3H),2.43-2.39(m,1H),2.31(s,4H),2.20-2.11(m,1H),1.43-1.26(m,6H)。

[2708] 实施例146:(R)-7-[2-[3-(4-氨基吡啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2709] 

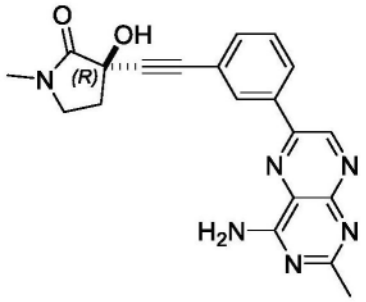
[2710] 标题化合物使用实施例137中所述的类似条件并利用中间体76[(R)-7-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇]来制备,得到为浅黄色固体的(R)-7-[2-[3-(4-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(15.4mg,35%)。MS(ESI):$C_{20}H_{15}N_7O$的质量计算值为369.1,m/z实测值为370.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),8.76-8.66(m,2H),8.61(s,1H),8.52(s,1H),8.36(s,1H),7.64-7.56(m,2H),7.27-6.93(m,2H),6.59(br.s,1H),4.12-4.03(m,2H),3.12-3.03(m,1H),2.86-2.78(m,1H)。

[2711] 实施例147:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2712] 

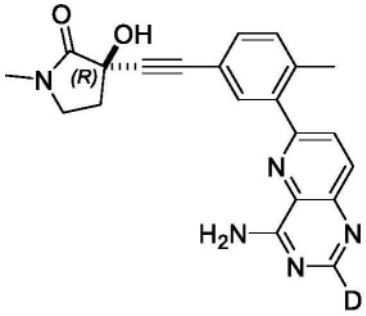
[2713] 标题化合物使用实施例121中所述的类似条件并利用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶来制备,得到为黄色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(22mg,42%)。MS(ESI):$C_{26}H_{19}F_3N_6O_2$的质量计算值为504.15;m/z实测值为505.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ9.17(s,1H),8.85(d,J=2.0Hz,1H),8.41-8.38(m,1H),8.35(d,J=7.9Hz,1H),8.18(dd,J=8.1,2.1Hz,1H),7.96(d,J=8.1Hz,1H),7.86(s,1H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),3.53-3.46(m,2H),2.95(s,3H),2.62-2.53(m,1H),2.37-2.28(m,1H)。

[2714] 实施例148:(R)-3-[2-[3-(4-氨基-2-甲基-蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2715] 

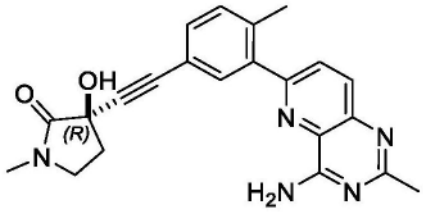
[2716] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体77[6-(3-碘苯基)-2-甲基蝶啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-(4-氨基-2-甲基-蝶啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(23mg,14%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为374.15;m/z实测值为375.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.56(s,1H),8.46(s,1H),8.32(d,J=7.6Hz,1H),7.66-7.48(m,2H),3.56-3.41(m,2H),2.94(s,3H),2.63(dd,J=7.6,5.3Hz,1H),2.59(s,3H),2.38-2.26(m,1H)。

[2717] 实施例149:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2718] 

[2719] 标题化合物使用实施例8中所述的类似条件并利用中间体6[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为棕色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(32mg,31%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}DN_5O_2$的质量计算值为374.2。m/z实测值为375.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=8.6Hz,1H),7.98(d,J=8.6Hz,1H),7.93(br.s,1H),7.87(br.s,1H),7.58-7.54(m,1H),7.45-7.36(m,2H),6.45(s,1H),3.33-3.30(m,2H),2.79(s,3H),2.42(s,3H),2.46-2.38(m,1H),2.20-2.13(m,1H)。(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮的^{1}H NMR也在替代溶剂($CDCl_3$)中进行,数据如下:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(br s,1H),8.05(d,J=8.8Hz,1H),7.74(br s,1H),7.36(d,J=8.8Hz,1H),7.32-7.28(m,1H),7.18(d,J=7.8Hz,1H),7.00(br.s,1H),6.59(s,1H),3.52(t,J=6.5Hz,2H),2.99(s,3H),2.69-2.61(m,1H),2.51-2.42(m,1H),2.33(s,3H)。

[2720] 实施例150:(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2721] 

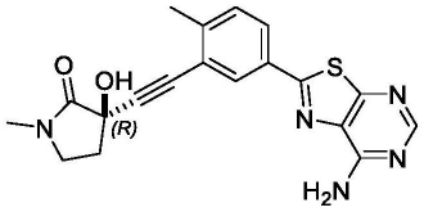
[2722] 标题化合物使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体6[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为棕色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(60mg,36%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2。m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(d,J=8.5Hz,1H),7.89(br s,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),7.33-7.27(m,2H),7.19(d,J=8.0Hz,1H),6.99(bs.,1H),6.72(s,1H),3.58-3.42(m,2H),2.98(s,3H),2.72(s,3H),2.69-2.60(m,1H),2.50-2.40(m,1H),2.32(s,3H)。

[2723] 实施例151:(R)-3-((3-(8-氨基-5-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2724] 

[2725] 标题化合物使用实施例129中所述的类似条件并利用新戊基溴化锌来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-5-新戊基吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(26.5mg,55%)。MS(ESI):$C_{25}H_{27}N_5O_2$的质量计算值为429.22;m/z实测值为430.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.42(s,1H),8.48(t,J=1.5Hz,1H),8.39(td,J=7.8,1.5Hz,1H),7.81(s,1H),7.42-7.47(m,1H),7.36(t,J=7.8Hz,1H),6.64(br s,2H),3.49-3.57(m,1H),3.40-3.48(m,1H),3.02(s,3H),2.70-2.81(m,2H),2.67(ddd,J=9.9,6.7,3.4Hz,1H),2.44(dt,J=8.1,12.7Hz,1H),0.94(s,9H)。

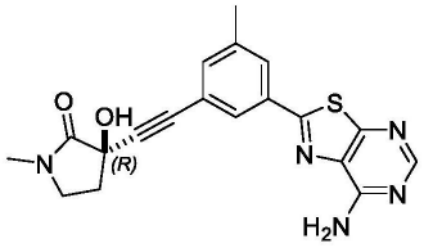
[2726] 实施例152:(R)-3-((5-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2727] 

[2728] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体52的步骤A中的3-碘-4-甲基苯甲酰氯来制备,得到为白色固体的(R)-3-((5-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(43mg,27%)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_5O_2S$的质量计算值为379.11;m/z实测值为380.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.31(s,1H),8.12(s,1H),7.94(d,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=8.1Hz,1H),3.40-3.32(m,2H),2.82(s,

3H),2.49-2.40(m,4H),2.27-2.17(m,1H)。

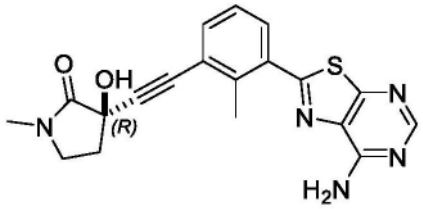
[2729] 实施例153:(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2730] 

[2731] 步骤A:N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-3-溴-5-甲基苯甲酰胺。5,6-二氨基嘧啶-4(3H)-酮(0.5g,3.9mmol)和3-溴-5-甲基苯甲酸(0.9g,4.3mmol)在DMF(15mL)中的悬浮液用DIPEA(2mL,12mmol)处理,随后用1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化六氟磷酸盐(1.6g,4.2mmol)处理并在RT下搅拌。30min后,用MeCN(100mL)稀释混合物并短暂超声处理。通过过滤分离所得固体并干燥,得到为白色固体的N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-3-溴-5-甲基苯甲酰胺(1.1g,82%)。MS(ESI):$C_{12}H_{11}BrN_4O_2$的质量计算值为322.01;m/z实测值为323.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.74(s,1H),9.12(s,1H),8.02-7.51(m,4H),6.41(s,2H),2.37(s,3H)。

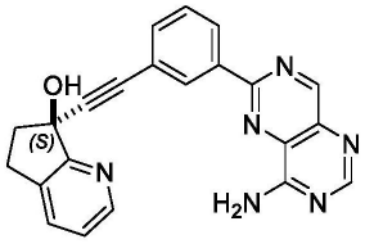
[2732] 步骤B:(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体52的步骤B中的N-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基)-3-溴-5-甲基苯甲酰胺来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(104mg,58%)。MS(ESI):$C_{12}H_9BrN_4S$的质量计算值为319.97;m/z实测值为321.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),8.10(s,1H),7.88-7.79(m,3H),7.63(s,1H),2.42(s,3H)。

[2733] 实施例154:(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2734] 

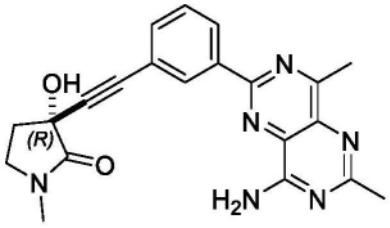
[2735] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体52的步骤A中的3-溴-2-甲基苯甲酰氯来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(85mg,35%)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_5O_2S$的质量计算值为379.11;m/z实测值为380.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.43(s,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.63(d,J=7.5Hz,1H),7.36(t,J=7.7Hz,1H),3.53-3.44(m,2H),2.93(s,3H),2.74(s,3H),2.64-2.56(m,1H),2.39-2.29(m,1H)。

[2736] 实施例155:(S)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇。

[2737] 

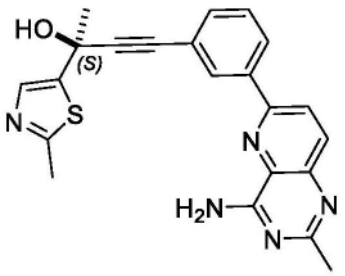
[2738] 标题化合物使用实施例137和中间体69中所述的类似条件并利用中间体39[(S)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,得到为黄色固体的(S)-7-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(33.0mg,28%)。MS(ESI):$C_{22}H_{16}N_6O$的质量计算值为380.1,m/z实测值为381.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),8.69-8.64(m,2H),8.59(s,1H),8.52(s,1H),8.47(d,J=4.2Hz,1H),8.35(s,1H),7.74(d,J=7.6Hz,1H),7.59 -7.55(m,2H),7.32-7.27(m,1H),6.26(s,1H),3.07-2.98(m,1H),2.98-2.88(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.45-2.37(m,1H)。

[2739] 实施例156:(R)-3-((3-(8-氨基-4,6-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2740] 

[2741] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体78[6-氯-2,8-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-4,6-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(52.8mg,18%)。MS(ESI):$C_{21}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为388.2,m/z实测值为389.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36-8.27(m,2H),7.82(br.s.,1H),7.39-7.35(m,1H),7.33-7.28(m,1H),7.13(br.s.,1H),3.58-3.42(m,2H),3.04(s,3H),2.85(s,3H),2.67(s,3H),2.71-2.63(m,1H),2.52-2.41(m,1H)。

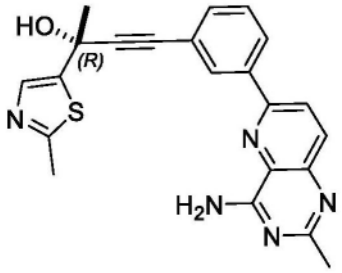
[2742] 实施例157:(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[2743] 

[2744] 标题化合物使用如实施例1中所述的类似条件并利用中间体80[(S)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为棕褐色固体的(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(184mg,67%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为

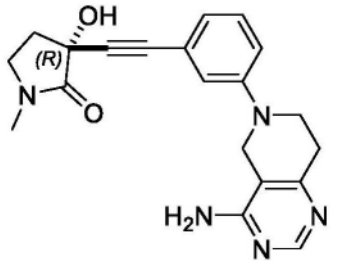
401.1;m/z实测值为402.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10(d,J＝8.8Hz,1H),8.06-7.90(m,3H),7.74(s,1H),7.54-7.38(m,2H),2.70(s,3H),2.63(s,3H),2.00(s,3H)。

[2745] 实施例158:(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[2746] 

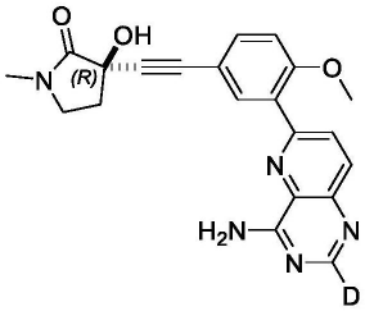
[2747] 标题化合物使用如实施例1中所述的类似条件并利用中间体82[(R)-2-(2-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为棕褐色固体的(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(2-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(162mg,58%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.1[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.11(d,J＝8.8Hz,1H),8.07-7.95(m,3H),7.74(s,1H),7.55-7.38(m,2H),2.70(s,3H),2.63(s,3H),2.01(s,3H)。

[2748] 实施例159:(R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2749] 

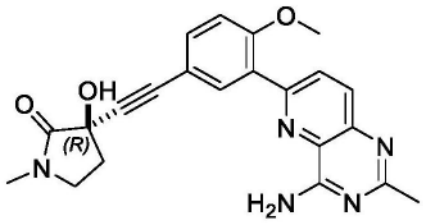
[2750] 标题化合物使用类似于实施例1的方式并利用中间体83[6-(3-碘苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为浅黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(26mg,15%)。MS(ESI):$C_{20}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为363.2,m/z实测值为364.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(s,1H),7.28-7.20(m,1H),7.15-7.07(m,2H),6.84(d,J＝7.5Hz,1H),6.55(br.s,2H),6.06(br s,1H),4.03(s,2H),3.56(t,J＝5.8Hz,2H),3.38-3.32(m,2H),2.81(s,3H),2.78(t,J＝5.8Hz,2H),2.48-2.40(m,1H),2.25-2.17(m,1H)。

[2751] 实施例160:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2752] 

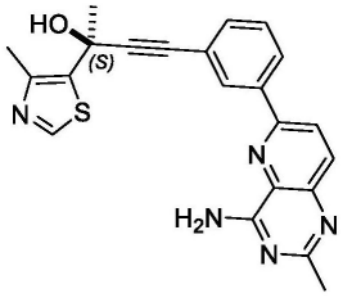
[2753] 标题化合物使用如实施例8中所述的类似条件并利用中间体72[(R)-3-羟基-3-((4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(31mg,28%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}DN_5O_3$的质量计算值为390.2。m/z实测值为391.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.07(d,J=8.8Hz,1H),8.00-7.88(m,3H),7.53(dd,J=2.2,8.6Hz,1H),7.22(d,J=8.6Hz,1H),6.40(s,1H),3.90(s,3H),3.33-3.32(m,2H),2.79(s,3H),2.47-2.39(m,1H),2.21-2.13(m,1H)。

[2754] 实施例161:(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2755] 

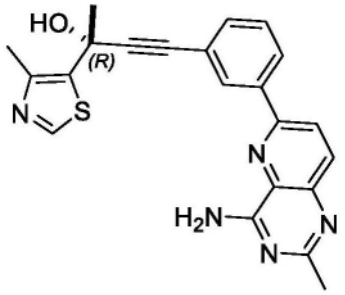
[2756] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体72[(R)-3-羟基-3-((4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为棕色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(36mg,35%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_3$的质量计算值为403.2。m/z实测值为404.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=8.8Hz,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.93(d,J=2.2Hz,1H),7.84(br s,2H),7.51(dd,J=2.2,8.6Hz,1H),7.21(d,J=8.6Hz,1H),6.40(s,1H),3.89(s,3H),3.37-3.34(m,2H),2.79(s,3H),2.46(s,3H),2.45-2.39(m,1H),2.21-2.12(m,1H)。

[2757] 实施例162:(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[2758] 

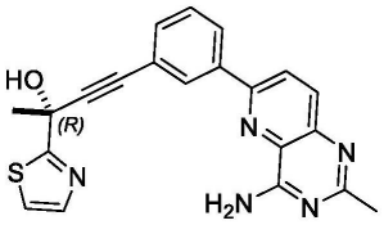
[2759] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体86[(S)-2-(4-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为棕褐色固体的(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(251mg,93%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(s,1H),8.35-8.29(m,2H),8.26(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),8.05(d,J=8.9Hz,1H),7.61-7.46(m,2H),2.64(s,3H),2.55(s,3H),1.93(s,3H)。

[2760] 实施例163:(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇。

[2761] 

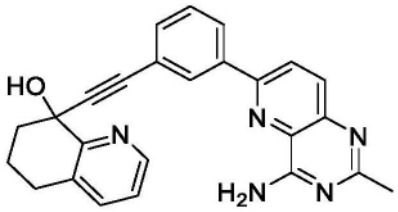
[2762] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体87[(R)-2-(4-甲基噻唑-5-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为黄色固体的(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-5-基)丁-3-炔-2-醇(240mg,88%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(s,1H),8.35-8.30(m,2H),8.26(dt,J=7.4,1.8Hz,1H),8.05(d,J=8.9Hz,1H),7.63-7.43(m,2H),2.64(s,3H),2.55(s,3H),1.93(s,3H)。

[2763] 实施例164:(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2764] 

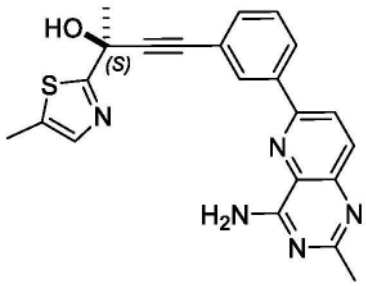
[2765] 标题化合物使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体54[(R)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为黄色固体的(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(228mg,76%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5O_S$的质量计算值为387.1;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.40-8.34(m,1H),8.31(d,J=8.9Hz,1H),8.22-8.25(m,1H),8.04(d,J=8.9Hz,1H),7.79(d,J=3.3Hz,1H),7.63-7.43(m,3H),2.54(s,3H),1.98(s,3H)。

[2766] 实施例165:外消旋-8-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇。

[2767] 

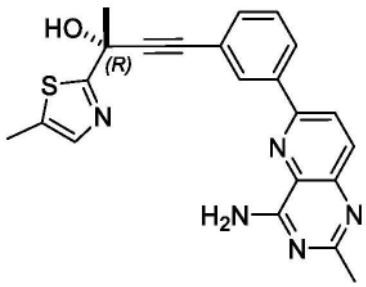
[2768] 标题化合物使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体89[外消旋-8-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇]来制备,得到为棕褐色固体的外消旋-8-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-醇(11mg,4%)。MS(ESI):$C_{25}H_{21}FN_5O$的质量计算值为407.2;m/z实测值为408.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49-8.41(m,1H),8.36-8.26(m,2H),8.18-8.21(m,1H),8.03(d,J=8.9Hz,1H),7.58-7.62(m,1H),7.56-7.41(m,2H),7.27-7.31(m,1H),2.91(t,J=6.4Hz,2H),2.54(s,3H),2.50-2.38(m,1H),2.35-2.23(m,1H),2.08 -2.12(m,2H)。

[2769] 实施例166:(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2770] 

[2771] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体93[(S)-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为棕褐色固体的(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(448mg,86%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,J=8.8Hz,2H),8.02(dd,J=8.8,1.1Hz,1H),7.97(ddt,J=7.9,2.2,1.1Hz,1H),7.52(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.46-7.34(m,2H),3.49(s,3H),2.66(s,3H),2.48(d,J=1.3Hz,3H),2.05(s,3H)。

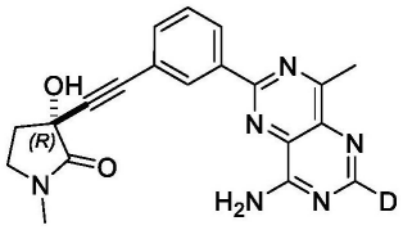
[2772] 实施例167:(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2773] 

[2774] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体92[(R)-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丁-3-炔-2-醇]来

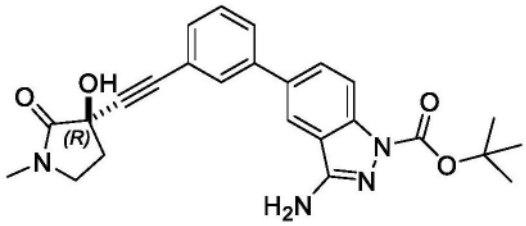
制备,得到为棕褐色固体的(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(404mg,78%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.09(d,J=8.8Hz,2H),8.02(dd,J=8.8,1.1Hz,1H),7.97(ddt,J=7.9,2.2,1.1Hz,1H),7.52(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.46-7.34(m,2H),3.49(s,3H),2.66(s,3H),2.48(d,J=1.3Hz,3H),2.05(s,3H)。

[2775] 实施例168:(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基-6-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2776] 

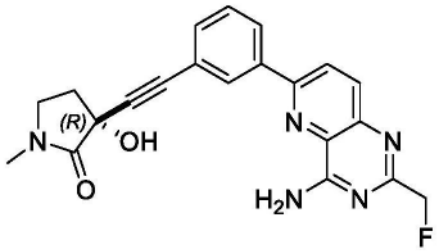
[2777] 标题化合物使用如实施例8中所述的类似条件并利用中间体94[6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺-2-d]来制备,得到为黄色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-4-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基-6-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(4.1mg,8%)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}DN_6O_2$的质量计算值为375.2,m/z实测值为376.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72-8.68(m,1H),8.67(s,1H),8.48(s,1H),8.27(s,1H),7.60-7.55(m,2H),6.51(s,1H),3.40-3.37(m,2H),2.88(s,3H),2.82(s,3H),2.47-2.44(m,1H),2.25-2.17(m,1H)。

[2778] 实施例169:(R)-3-氨基-5-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吲唑-1-羧酸叔丁酯。

[2779] 

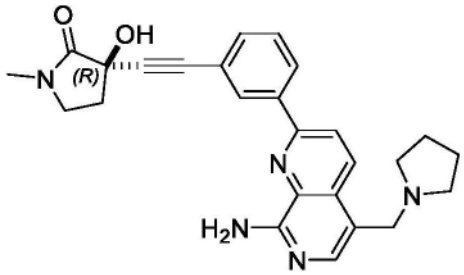
[2780] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用来自中间体95中的步骤D的3-氨基-5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-1-羧酸酸叔丁酯来制备,得到为无色固体的(R)-3-氨基-5-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]吲唑-1-羧酸酸叔丁酯(20mg,28%)。MS(ESI):$C_{25}H_{26}N_4O_4$的质量计算值为446.5;m/z实测值为391.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.25(dd,J=1.8,0.8Hz,1H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.87(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.76-7.72(m,2H),7.55-7.49(m,1H),7.45-7.40(m,1H),6.47(s,1H),6.40(s,2H),3.39-3.35(m,2H),2.81(s,3H),2.49-2.41(m,1H),2.24-2.15(m,1H),1.60(s,9H)。

[2781] 实施例170:(R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2782] 

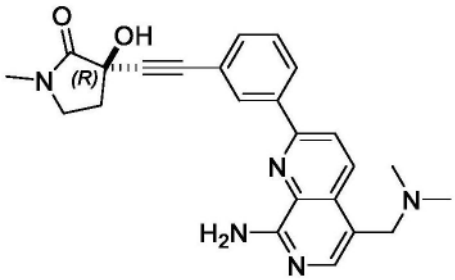
[2783] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体96[6-氯-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为灰白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(303mg,73%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}FN_5O_2$的质量计算值为391.2;m/z实测值为392.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.58(d,J=8.9Hz,1H),8.52-8.44(m,1H),8.41-8.23(m,2H),7.65-7.47(m,2H),5.70(s,1H),5.61(s,1H),3.46-3.55(m,2H),2.95(s,3H),2.71-2.55(m,1H),2.30-2.36(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-77.32。

[2784] 实施例171:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2785] 

[2786] 标题化合物使用类似于实施例133中所述的条件并利用(吡咯烷-1-基)甲基三氟硼酸钾和来自实施例112的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(20mg,13%)。MS(ESI):$C_{26}H_{27}N_5O_2$的质量计算值为441.5;m/z实测值为442.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=8.8Hz,1H),8.44-8.40(m,1H),8.38-8.34(m,1H),8.33(d,J=8.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.60-7.48(m,2H),7.03(s,2H),6.49(s,1H),3.74(s,2H),3.42-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.38(m,5H),2.24-2.17(m,1H),1.66(d,J=6.1Hz,4H)。

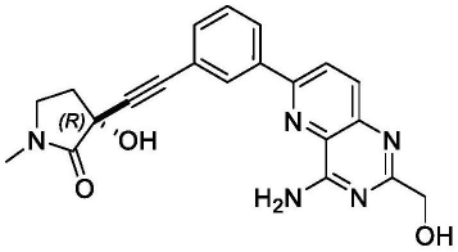
[2787] 实施例172:(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2788] 

[2789] 标题化合物使用类似于实施例133中所述的条件并利用((二甲基氨基)甲基)三氟硼酸钾和来自实施例112的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-5-溴-1,7-萘啶-2-基)苯基]乙炔基]-3-

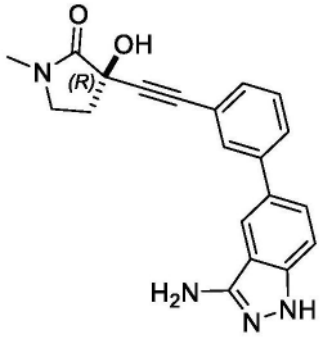
羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-[8-氨基-5-(二甲基氨基甲基)-1,7-萘啶-2-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(14mg,10%)。MS(ESI):$C_{24}H_{25}N_5O_2$的质量计算值为415.5;m/z实测值为416.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.50(d,J=8.9Hz,1H),8.42(dt,J=7.6,1.7Hz,1H),8.38-8.35(m,1H),8.33(d,J=8.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.59-7.42(m,2H),7.07(s,2H),6.48(s,1H),3.54(s,2H),3.40-3.34(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.46(m,1H),2.24-2.18(m,1H),2.17(s,6H)。

[2790] 实施例173:(R)-3-((3-(4-氨基-2-(羟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2791] 

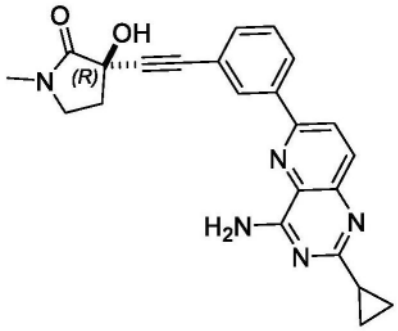
[2792] 标题化合物使用类似于实施例6中所述的条件并利用中间体97[(4-氨基-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲醇]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-(羟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(136mg,52%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_3$的质量计算值为389.2;m/z实测值为390.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(br s,1H),8.30(d,J=8.9Hz,1H),8.26-8.19(m,1H),8.12(d,J=8.9Hz,1H),7.59-7.45(m,2H),4.62(s,2H),3.57-3.41(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.64(m,1H),2.42-2.21(m,1H)。

[2793] 实施例174:(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2794] 

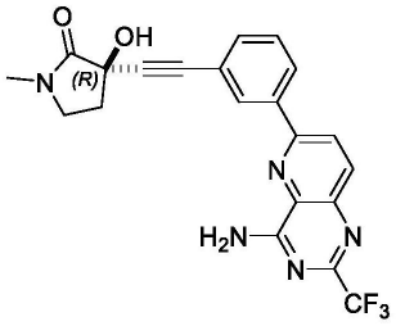
[2795] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体95 5-(3-碘苯基)-1H-吲唑-3-胺来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(3-氨基-1H-吲唑-5-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(40mg,26%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为346.4;m/z实测值为347.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),8.07(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),7.71-7.64(m,2H),7.57(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.51-7.44(m,1H),7.37-7.33(m,1H),7.30(dd,J=8.7,0.8Hz,1H),6.47(s,1H),5.44(s,2H),3.39-3.34(m,2H),2.84-2.77(m,3H),2.45(ddd,J=12.8,6.2,5.1Hz,1H),2.23-2.15(m,1H)。

[2796] 实施例175:(R)-3-((3-(4-氨基-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2797] 

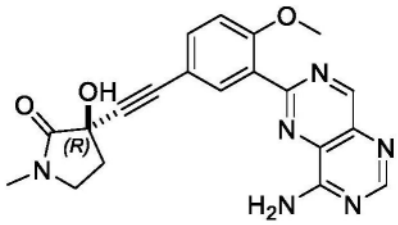
[2798] 标题化合物使用类似于实施例6中所述的条件并利用中间体98[6-氯-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(212mg,77%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为399.2;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(br s,1H),8.26(d,J=8.9Hz,1H),8.18-8.22(m,1H),8.01(d,J=8.9Hz,1H),7.56-7.42(m,2H),3.55-3.42(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.62(m,1H),2.44-2.25(m,1H),2.02-2.10(m,1H),1.14-1.18(m,2H),1.06-0.94(m,2H)。

[2799] 实施例176:(R)-3-((3-(4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2800] 

[2801] 标题化合物使用类似于实施例6中所述的条件并利用中间体99[6-氯-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(80mg,30%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$的质量计算值为427.1;m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48-8.35(m,2H),8.35-8.18(m,2H),7.63-7.44(m,2H),3.57-3.42(m,2H),2.95(s,3H),2.58-2.66(m,1H),2.30-2.37(m,1H)。

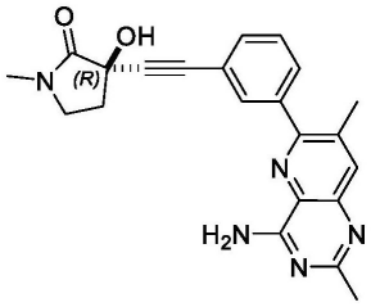
[2802] 实施例177:(R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2803] 

[2804] 标题化合物使用实施例137中所述的类似条件并利用中间体101[(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-

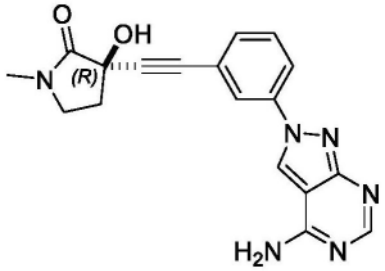
1-甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(8.3mg,6.2%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_6O_3$的质量计算值为390.1,m/z实测值为391.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.54(s,1H),8.31(br s,1H),8.17(br s,1H),7.76(d,J=2.2Hz,1H),7.55(dd,J=2.1,8.7Hz,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),6.41(s,1H),3.82(s,3H),3.30-3.28(m,2H),2.79(s,3H),2.45-2.36(m,1H),2.20-2.12(m,1H)。

[2805] 实施例178:(R)-3-((3-(4-氨基-2,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2806] 

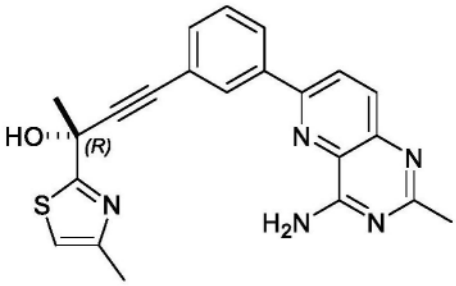
[2807] 标题化合物使用实施例6中所述的类似条件并利用6-氯-2,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2,7-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(66mg,17%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2,m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91(s,1H),7.76-7.63(m,4H),7.52(d,J=5.0Hz,2H),6.49(s,1H),3.38-3.35(m,2H),2.80(s,3H),2.48-2.46(m,1H),2.45(s,3H),2.43(s,3H),2.23-2.14(m,1H)。

[2808] 实施例179:(R)-3-((3-(4-氨基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2809] 

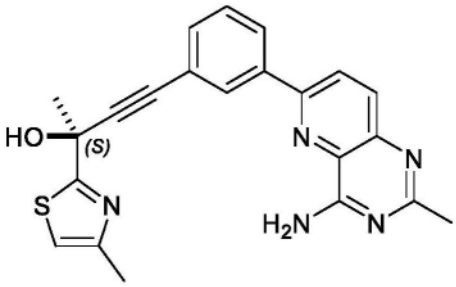
[2810] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体102[2-(3-溴苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(44.1mg,14%)。MS(ESI):$C_{18}H_{16}N_6O_2$的质量计算值为348.1,m/z实测值为349.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.99(s,1H),8.22(s,1H),7.97-7.93(m,2H),7.83(s,2H),7.65-7.59(m,1H),7.52-7.48(m,1H),6.57(s,1H),3.39-3.36(m,2H),2.81(s,3H),2.73-2.67(m,1H),2.23-2.15(m,1H)。

[2811] 实施例180:(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2812] 

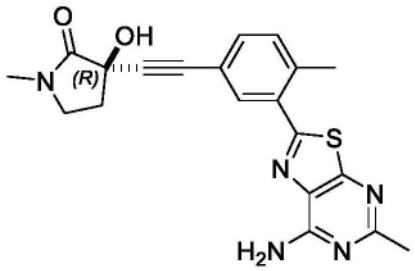
[2813] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体104[(R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇和6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为棕褐色固体的(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(143mg,86%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.37(br s,1H),8.30(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.24(m,1H),8.03(d,J=8.8Hz,1H),7.61-7.43(m,2H),7.09(br s,1H),2.54(s,3H),2.44(br s,3H),1.97(s,3H)。

[2814] 实施例181:(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2815] 

[2816] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体103[(S)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]和6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺来制备,得到为棕褐色固体的(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(151mg,90%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5OS$的质量计算值为401.1;m/z实测值为402.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.37(br s,1H),8.30(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.24(m,1H),8.03(d,J=8.8Hz,1H),7.61-7.43(m,2H),7.09(br s,1H),2.54(s,3H),2.44(br s,3H),1.97(s,3H)。

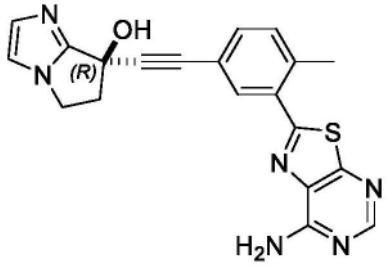
[2817] 实施例182:(R)-3-[2-[3-(7-氨基-5-甲基-噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[2818] 

[2819] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用2-(5-碘-2-甲基苯基)-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(7-氨基-5-甲基-噻唑

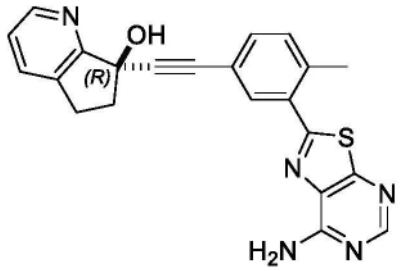
并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(30mg,29%)。MS(ESI):$C_{20}H_{19}N_5O_2S$的质量计算值为393.5;m/z实测值为394.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.81(d,J=1.7Hz,1H),7.66(s,2H),7.48(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.44(d,J=8.0Hz,1H),6.49(s,1H),3.37-3.34(m,1H),2.80(s,3H),2.63(s,3H),2.48-2.41(m,4H),2.23-2.12(m,1H)。

[2820] 实施例183:(R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇。

[2821] 

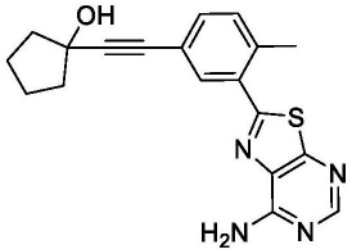
[2822] 标题化合物使用实施例10中所述的类似条件并利用中间体10[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(24mg,25%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}N_6OS$的质量计算值为388.5;m/z实测值为389.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,1H),7.86(d,J=1.8Hz,1H),7.79(s,2H),7.51(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.46(d,J=8.1Hz,1H),7.14(d,J=1.1Hz,1H),6.99(d,J=1.2Hz,1H),6.56(s,1H),4.11-4.00(m,2H),3.09-2.96(m,1H),2.84-2.73(m,1H),2.65(s,3H)。

[2823] 实施例184:(R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇。

[2824] 

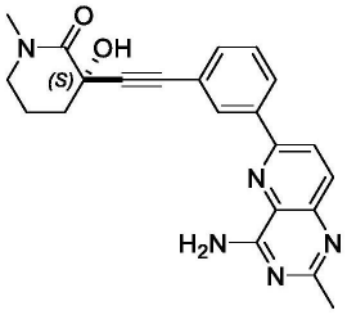
[2825] 标题化合物使用实施例10中所述的类似条件并利用中间体38[(R)-7-乙炔基-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-7-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-5,6-二氢环戊并[b]吡啶-7-醇(52mg,53%)。MS(ESI):$C_{22}H_{17}N_5OS$的质量计算值为399.5;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.48-8.42(m,1H),8.33(s,1H),7.82(d,J=1.7Hz,1H),7.78(s,2H),7.75-7.69(m,1H),7.48(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.32-7.26(m,1H),6.24(s,1H),3.05-2.96(m,1H),2.95-2.86(m,1H),2.64(s,3H),2.61-2.53(m,1H),2.43-2.30(m,1H)。

[2826] 实施例185:1-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]环戊醇。

[2827] 

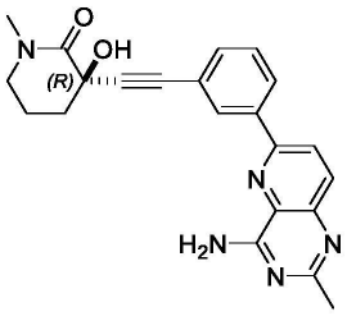
[2828] 标题化合物使用实施例10中所述的类似条件并利用1-乙炔基环戊-1-醇来制备，得到为无色固体的1-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]环戊醇(25mg,29％)。MS(ESI):$C_{19}H_{18}N_4OS$的质量计算值为350.4;m/z实测值为351.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,1H),7.80(d,J＝1.7Hz,1H),7.77(s,2H),7.46(dd,J＝7.9,1.8Hz,1H),7.43(d,J＝8.0Hz,1H),5.36(s,1H),2.64(s,3H),1.98-1.82(m,5H),1.80-1.62(m,3H)。

[2829] 实施例186:(S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮。

[2830] 

[2831] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体107[(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮]和6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺来制备,得到为棕褐色固体的(S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(138mg,86％)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(br s,1H),8.31(d,J＝8.9Hz,1H),8.21-8.30(m,1H),8.04(d,J＝8.9Hz,1H),7.57-7.45(m,2H),3.48-3.39(m,2H),2.99(s,3H),2.55(s,3H),2.41-2.31(m,1H),2.31-2.18(m,1H),2.15-1.97(m,2H)。

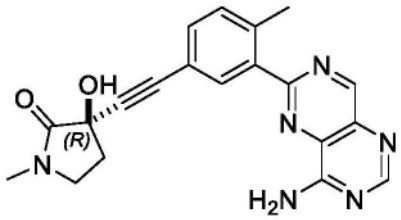
[2832] 实施例187:(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮。

[2833] 

[2834] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体106[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮]和6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺来制备,得到为

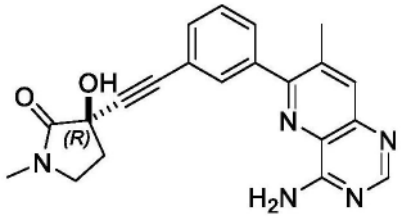
棕褐色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(136mg,84%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(br s 1H),8.30(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.24(m,1H),8.04(d,J=8.9Hz,1H),7.57-7.44(m,2H),3.50-3.40(m,2H),3.00(s,3H),2.55(s,3H),2.31-2.38(m,1H),2.29-2.17(m,1H),2.16-1.98(m,2H)。

[2835] 实施例188:(R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2836] 

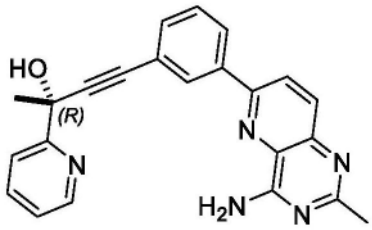
[2837] 标题化合物使用实施例137中所述的类似条件并利用中间体109[(R)-3-((3-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(8-氨基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(41.5mg,25%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为374.2,m/z实测值为375.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),8.55(s,1H),8.35(br s,1H),8.21(br s,1H),8.00(d,J=1.5Hz,1H),7.48-7.37(m,2H),6.47(s,1H),3.34-3.33(m,2H),2.79(s,3H),2.60(s,3H),2.46-2.40(m,1H),2.22-2.13(m,1H)。

[2838] 实施例189:(R)-3-((3-(4-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2839] 

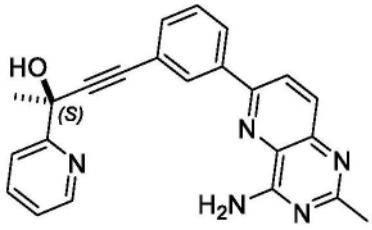
[2840] 标题化合物使用实施例12中所述的类似条件并利用6-氯-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(87.3mg,45%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.2,m/z实测值为374.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(s,1H),8.01(s,1H),7.89-7.76(m,2H),7.73-7.67(m,2H),7.53(d,J=4.8Hz,2H),6.51(s,1H),3.36-3.32(m,2H),2.80(s,3H),2.45(s,3H),2.44-2.39(m,1H),2.23-2.14(m,1H)。

[2841] 实施例190:(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇。

[2842] 

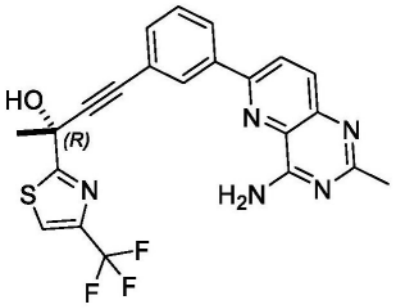
[2843] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体111[(R)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇(9mg,7%)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}N_5O$的质量计算值为381.4;m/z实测值为382.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.54(m,1H),8.42-8.32(m,3H),8.05(s,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.88-7.83(m,2H),7.83-7.74(m,1H),7.55-7.46(m,2H),7.38-7.29(m,1H),6.37(s,1H),2.46(s,3H),1.85(s,3H)。

[2844] 实施例191:(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇。

[2845] 

[2846] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体112[(S)-2-(吡啶-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(2-吡啶基)丁-3-炔-2-醇(18mg,14%)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}N_5O$的质量计算值为381.4;m/z实测值为382.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.51(m,1H),8.42-8.29(m,3H),8.08-7.95(m,2H),7.89-7.77(m,3H),7.55-7.46(m,2H),7.36-7.29(m,1H),6.36(s,1H),2.45(s,3H),1.85(s,3H)。

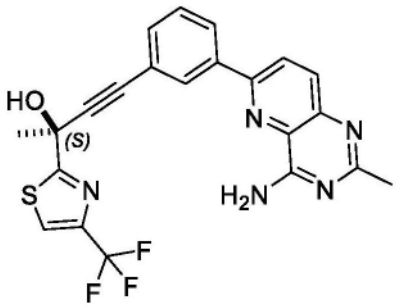
[2847] 实施例192:(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2848] 

[2849] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体113[(R)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为白色固体的(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(65mg,34%)。MS(ESI):$C_{22}H_{16}F_3N_5OS$的质量

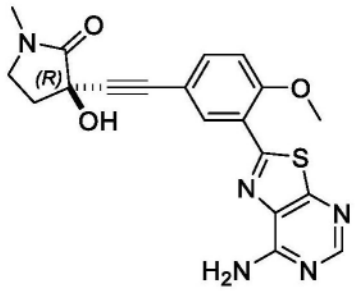
计算值为455.1;m/z实测值为456.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(br s,1H),8.27(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.24(m,1H),8.14(br s,1H),8.01(d,J=8.9Hz,1H),7.59-7.44(m,2H),2.53(s,3H),2.01(s,3H)。

[2850] 实施例193:(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2851] 

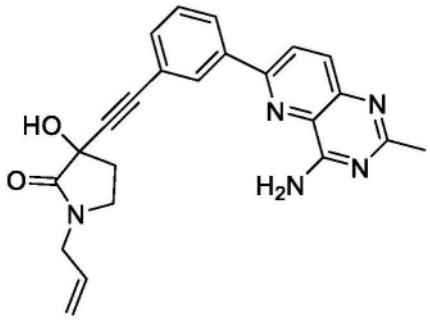
[2852] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体114[(S)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为棕褐色固体的(S)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(83mg,44%)。MS(ESI):$C_{22}H_{16}F_3N_5OS$的质量计算值为455.1;m/z实测值为456.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(br s,1H),8.27(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.24(m,1H),8.14(br s,1H),8.01(d,J=8.9Hz,1H),7.59-7.44(m,2H),2.53(s,3H),2.01(s,3H)。

[2853] 实施例194:(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2854] 

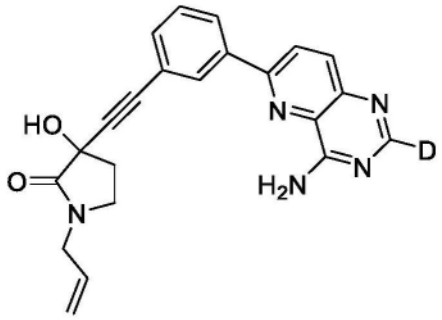
[2855] 标题化合物使用如实施例1中所述的类似条件并利用中间体115[2-(5-碘-2-甲氧基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲氧基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(24.6mg,39%)。MS(ESI):$C_{19}H_{17}N_5O_3S$的质量计算值为395.1,m/z实测值为396.1[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ8.52(d,J=1.7Hz,1H),8.30(s,1H),7.80(br s.,2H),7.64-7.55(m,1H),7.32(d,J=8.8Hz,1H),6.46(s,1H),4.08(s,3H),3.40-3.36(m,2H),2.81(s,3H),2.47-2.39(m,1H),2.25-2.14(m,1H)。

[2856] 实施例195:外消旋-1-烯丙基-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮。

[2857] 

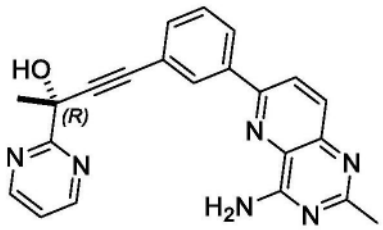
[2858] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体116[外消旋-1-烯丙基-3-乙炔基-3-羟基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为浅橙色固体的外消旋-1-烯丙基-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮(105mg,31%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为399.2;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(br s,1H),8.27(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.24(m,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.59-7.43(m,2H),5.78-5.90(m,1H),5.35-5.15(m,2H),3.95-4.00(m,2H),3.58-3.41(m,2H),2.58-2.65(m,1H),2.54(s,3H),2.28 -2.36(m,1H)。

[2859] 实施例196:外消旋-1-烯丙基-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基吡咯烷-2-酮。

[2860] 

[2861] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]和中间体116[外消旋-1-烯丙基-3-乙炔基-3-羟基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为橙色固体的(101mg,30%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}DN_5O_2$的质量计算值为386.2;m/z实测值为387.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(br s,1H),8.33(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.26(m,1H),8.11(d,J=8.9Hz,1H),7.60-7.44(m,2H),5.78-5.84(m,1H),5.34-5.14(m,2H),3.95-4.00(m,2H),3.56-3.41(m,2H),2.58-2.64(m,1H),2.28-2.36(m,1H)。

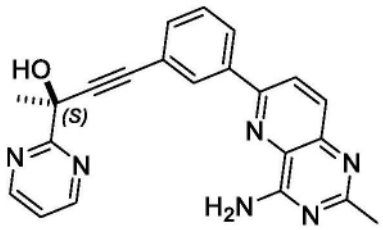
[2862] 实施例197:(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2863] 

[2864] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体118[(R)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,

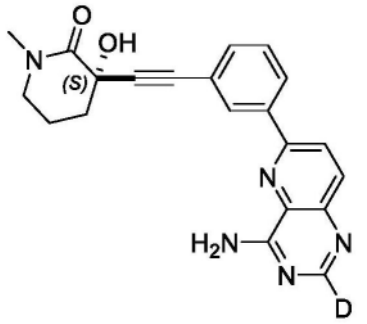
得到为无色固体的(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇(26mg,20%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_6O$的质量计算值为382.4;m/z实测值为383.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.9Hz,2H),8.41-8.36(m,2H),8.36-8.33(m,1H),8.07-7.98(m,2H),7.84(s,1H),7.56-7.40(m,3H),6.19(s,1H),2.45(s,3H),1.91(s,3H)。

[2865] 实施例198:(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2866] 

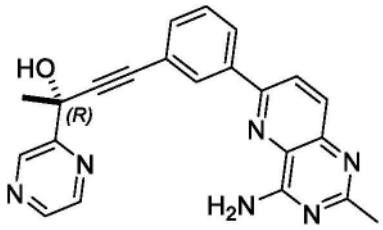
[2867] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体119[(S)-2-(嘧啶-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-嘧啶-2-基-丁-3-炔-2-醇(18mg,14%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_6O$的质量计算值为382.4;m/z实测值为383.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=4.9Hz,2H),8.41-8.36(m,2H),8.36-8.33(m,1H),8.07-7.98(m,2H),7.84(s,1H),7.56-7.40(m,3H),6.19(s,1H),2.45(s,3H),1.91(s,3H)。

[2868] 实施例199:(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮。

[2869] 

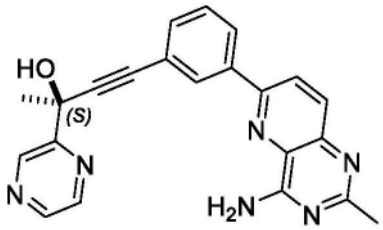
[2870] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体107[(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮]和中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]来制备,得到为棕褐色固体的(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基哌啶-2-酮(97mg,59%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}DN_5O_2$的质量计算值为374.2;m/z实测值为375.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34-8.25(m,2H),8.18-8.22(m,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.56-7.41(m,2H),3.51-3.40(m,2H),3.00(s,3H),2.31-2.40(m,1H),2.31-2.17(m,1H),2.17-1.97(m,2H),1.92-1.81(m,1H)。

[2871] 实施例200:(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2872] 

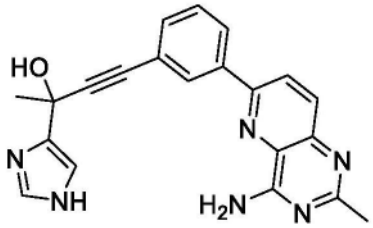
[2873] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体120[(R)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇(18mg,11%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_6O$的质量计算值为382.4;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,2H),9.05(d,J=1.6Hz,1H),8.69-8.61(m,3H),8.51-8.39(m,2H),8.15(d,J=8.9Hz,1H),7.61-7.51(m,2H),6.68(s,1H),2.62(s,3H),1.89(s,3H)。

[2874] 实施例201:(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇。

[2875] 

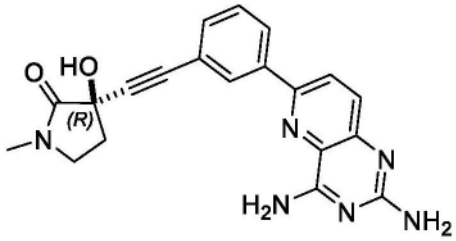
[2876] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体121[(S)-2-(吡嗪-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-吡嗪-2-基-丁-3-炔-2-醇(18mg,11%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_6O$的质量计算值为382.4;m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,2H),9.05(d,J=1.6Hz,1H),8.69-8.61(m,3H),8.51-8.39(m,2H),8.15(d,J=8.9Hz,1H),7.61-7.51(m,2H),6.68(s,1H),2.62(s,3H),1.89(s,3H)。

[2877] 实施例202:外消旋-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)丁-3-炔-2-醇。

[2878] 

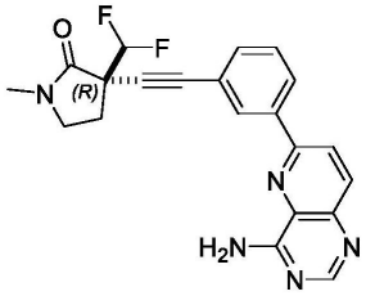
[2879] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和2-(1H-咪唑-4-基)丁-3-炔-2-醇来制备,得到为无色固体的外消旋-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(1H-咪唑-4-基)丁-3-炔-2-醇(18mg,14%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_6O$的质量计算值为370.4;m/z实测值为371.1$[M+H]^+$。

[2880] 实施例203:(R)-3-((3-(2,4-二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2881] 

[2882] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体122[6-(3-溴苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(2,4-二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(16.3mg,6.8%)。MS(ESI):$C_{20}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为374.2,m/z实测值为375.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.31(d,J=7.8Hz,1H),8.28(s,1H),8.20-8.14(m,2H),7.71(br s,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.54-7.40(m,3H),6.37(br s,2H),3.37(t,J=6.5Hz,2H),2.81(s,3H),2.47-2.43(m,1H),2.26-2.15(m,1H)。

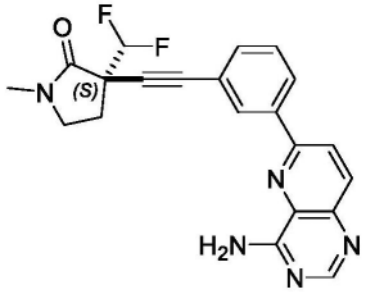
[2883] 实施例204.(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2884] 

[2885] 向微波小瓶中装入中间体123[3-(二氟甲基)-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮,(360mg)]、6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(208mg,1.15mmol)、Cs_2CO_3(936mg,2.87mmol)、1,4-二噁烷(8mL)和H_2O(2mL)。将所得混合物用Ar吹扫5分钟,然后用氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(80mg,0.10mmol)。将所得混合物用Ar再吹扫5min,接着在微波反应器中在110℃下加热1h,然后冷却至RT。将混合物用H_2O(30mL)洗涤并用乙酸乙酯(30mL×4)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过反相制备型HPLC(Xtimate C18 250×50mm×10μm,洗脱液:20%至50%(v/v)CH_3CN和H_2O,含(0.04%NH_3H_2O和10mM NH_4HCO_3))纯化,得到为浅黄色固体的外消旋-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(140mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_2N_5O$的质量计算值为393.1。m/z实测值为394.2$[M+H]^+$。外消旋的3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(140mg)的对映体通过手性制备型SFC(DAICEL CHIRALCEL OD-H250×30mm×5μm,(洗脱液:25%至25%(v/v)超临界CO_2在EtOH和H_2O中的溶液,含0.1%NH_3)来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(37.9mg,27%)和为白色固体的(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-

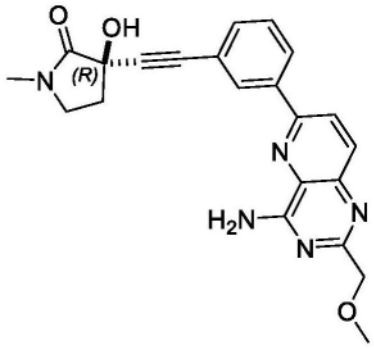
基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(实施例205,28.3mg,20%)。(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮的数据:MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_2N_5O$的质量计算值为393.1。m/z实测值为394.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.38(m,4H),8.24(br s,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),8.01(br s,1H),7.63-7.51(m,2H),6.56-6.23(m,1H),3.61-3.51(m,1H),3.50-3.41(m,1H),2.85(s,3H),2.62-2.54(m,1H),2.43-2.34(m,1H)。

[2886] 实施例205:(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2887] 

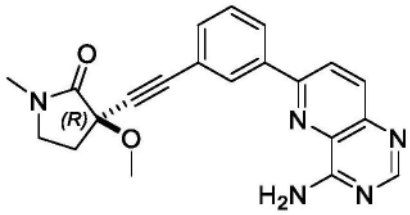
[2888] 实施例204中所述的手性分离得到为白色固体的(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-(二氟甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(28.3mg,20%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_2N_5O$的质量计算值为393.1。m/z实测值为394.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.38(m,4H),8.24(br s,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),8.01(br s,1H),7.63-7.51(m,2H),6.56-6.23(m,1H),3.62-3.52(m,1H),3.50-3.41(m,1H),2.85(s,3H),2.61-2.54(m,1H),2.43-2.34(m,1H)。

[2889] 实施例206:(R)-3-((3-(4-氨基-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2890] 

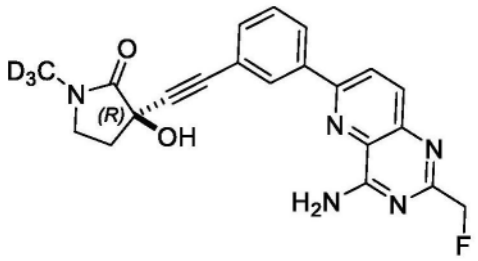
[2891] 标题化合物使用类似于实施例6中所述的条件并利用中间体124[6-氯-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-(甲氧基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(187mg,69%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_3$的质量计算值为403.2;m/z实测值为404.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38-8.34(m,1H),8.30(d,J=8.9Hz,1H),8.20-8.26(m,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.57-7.44(m,2H),4.50(s,2H),3.54-3.45(m,5H),2.94(s,3H),2.58-2.64(m,1H),2.32-2.38(m,1H)。

[2892] 实施例207:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2893] 

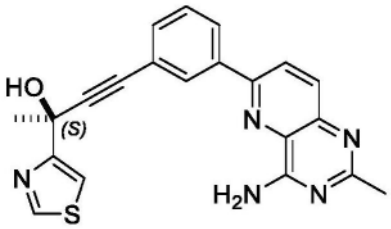
[2894] 标题化合物使用类似于实施例12中所述的条件并利用中间体126[(R)-3-甲氧基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为浅黄色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-2-酮(50.9mg,24%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.2,m/z实测值为374.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.45(m,3H),8.41(s,1H),8.25(br s,1H),8.13(d,J=9.0Hz,1H),8.00(br s,1H),7.62-7.54(m,2H),3.51(s,3H),3.41-3.38(m,2H),2.82(s,3H),2.53-2.52(m,1H),2.37-2.29(m,1H)。

[2895] 实施例208:(R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基-d_3)吡咯烷-2-酮。

[2896] 

[2897] 标题化合物使用类似于实施例6中所述的条件并利用中间体127[(R)-3-羟基-1-(甲基-d_3)-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-吡咯烷-2-酮]和中间体96[6-氯-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为棕褐色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-(氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-(甲基-d_3)-吡咯烷-2-酮(41mg,18%)。MS(ESI):$C_{21}H_{15}D_3FN_5O_2$的质量计算值为394.2;m/z实测值为395.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(br s,1H),8.27(d,J=8.9Hz,1H),8.18(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),8.09(d,J=8.9Hz,1H),7.56-7.42(m,2H),5.40(s,1H),5.28(s,1H),3.59-3.40(m,2H),2.58-2.64(m,1H),2.44-2.25(m,1H)。

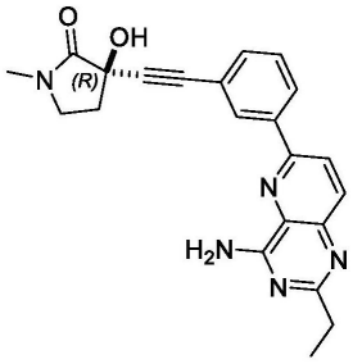
[2898] 实施例209:(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇。

[2899] 

[2900] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体129[(S)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(S)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇(24mg,18%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5OS$的质量计算值为387.5;m/z实测值为

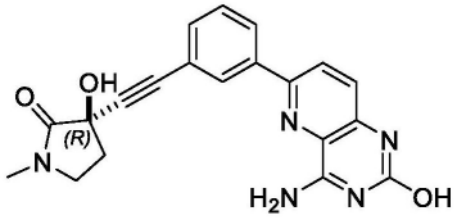
388.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,J＝2.0Hz,1H),8.43-8.36(m,3H),8.06(s,1H),8.03(d,J＝8.8Hz,1H),7.86(s,1H),7.72(d,J＝2.1Hz,1H),7.56-7.50(m,2H),6.34(s,1H),2.46(s,3H),1.87(s,3H)。

[2901] 实施例210:(R)-3-((3-(4-氨基-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2902] 

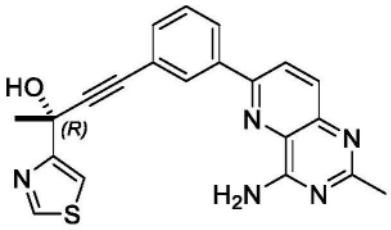
[2903] 标题化合物使用类似于实施例6中所述的条件并利用[6-氯-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为灰白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(201mg,97%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39-8.34(m,1H),8.30(d,J＝8.9Hz,1H),8.23(dt,J＝7.6,1.6Hz,1H),8.07(d,J＝8.9Hz,1H),7.58-7.46(m,2H),3.55-3.42(m,2H),2.94(s,3H),2.80(q,J＝7.6Hz,2H),2.57-2.63(m,1H),2.41-2.27(m,1H),1.37(t,J＝7.6Hz,3H)。

[2904] 实施例211:(R)-3-((3-(4-氨基-2-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2905] 

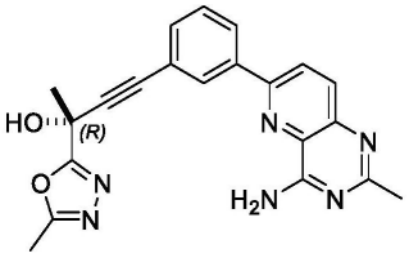
[2906] 标题化合物使用类似于实施例6中所述的条件并利用中间体131[(4-氨基-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-醇]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(15.4mg,8%)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_3$的质量计算值为375.1,m/z实测值为376.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.84(s,1H),8.35-8.31(m,1H),8.30-8.26(m,2H),8.18-8.01(m,2H),7.59(d,J＝8.8Hz,1H),7.55-7.45(m,2H),6.49(s,1H),3.39-3.38(m,2H),2.81(s,3H),2.48-2.43(m,1H),2.25-2.16(m,1H)。

[2907] 实施例212:(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇。

[2908] 

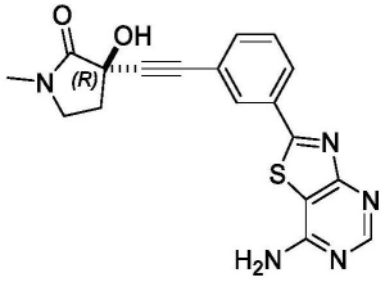
[2909] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体128[(R)-2-(噻唑-4-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(4-氨基-2-甲基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-噻唑-4-基-丁-3-炔-2-醇(22mg,16%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5OS$的质量计算值为387.5;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,J=2.0Hz,1H),8.43-8.36(m,3H),8.06(s,1H),8.03(d,J=8.8Hz,1H),7.86(s,1H),7.72(d,J=2.1Hz,1H),7.56-7.50(m,2H),6.34(s,1H),2.46(s,3H),1.87(s,3H)。

[2910] 实施例213:(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇。

[2911] 

[2912] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体14[(R)-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为浅灰色固体的(R)-4-(3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-炔-2-醇(75mg,46%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为386.2;m/z实测值为387.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.39(br s,1H),8.32(d,J=8.3Hz,1H),8.26(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),8.04-8.10(m,1H),7.64-7.46(m,2H),2.59(s,3H),2.55(s,3H),2.02(br s,3H)。

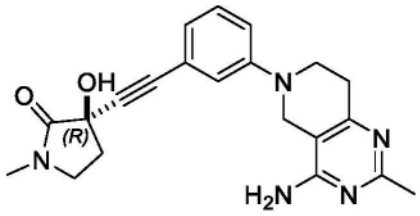
[2913] 实施例214:(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2914] 

[2915] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体132[2-(3-碘苯基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(21.7mg,20.4%)。MS(ESI):$C_{18}H_{15}N_5O_2S$的质量计算值为365.1,m/z实测值为366.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.46(s,1H),8.23

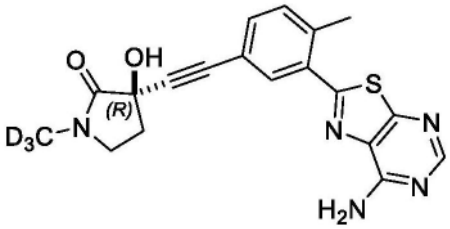
(s,1H),8.16(d,J＝8.1Hz,1H),7.69(d,J＝7.8Hz,1H),7.60-7.52(m,1H),3.54-3.46(m,2H),2.94(s,3H),2.68-2.56(m,1H),2.39-2.28(m,1H)。

[2916] 实施例215:(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2917] 

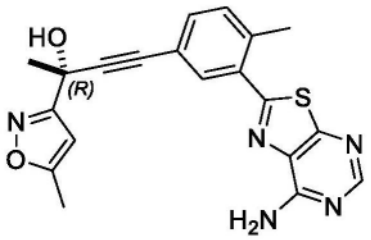
[2918] 标题化合物使用如实施例1中所述的类似条件并利用中间体133[6-(3-碘苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(21mg,20%)。MS(ESI):$C_{21}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为377.2,m/z实测值为378.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.29-7.21(m,1H),7.15-7.11(m,1H),7.10-7.07(m,1H),6.83(d,J＝7.3Hz,1H),6.72(s,2H),6.42(s,1H),3.93(s,2H),3.54(t,J＝5.6Hz,2H),3.33-3.32(m,2H),2.80(s,3H),2.73-2.68(m,2H),2.45-2.38(m,1H),2.27(s,3H),2.22-2.14(m,1H)。

[2919] 实施例216:(R)-3-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮。

[2920] 

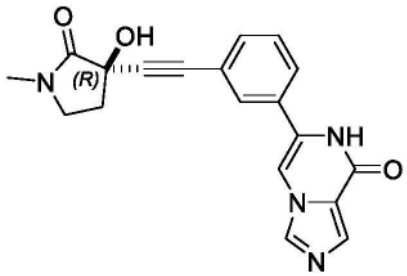
[2921] 标题化合物使用实施例10中所述的类似条件并利用中间体45[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-(甲基-d_3)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(R)-3-[2-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(21mg,22%)。MS(ESI):$C_{19}H_{14}D_3N_5O_2S$的质量计算值为382.4;m/z实测值为383.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ8.33(s,1H),7.84(d,J＝1.7Hz,1H),7.78(s,2H),7.49(dd,J＝7.9,1.8Hz,1H),7.45(d,J＝8.0Hz,1H),6.48(s,1H),3.38-3.34(m,2H),2.64(s,3H),2.48-2.38(m,1H),2.23-2.12(m,1H)。

[2922] 实施例217:(R)-4-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇。

[2923] 

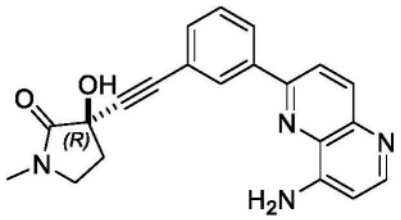
[2924] 标题化合物使用实施例10中所述的类似条件并利用中间体32[(R)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇]来制备,得到为无色固体的(R)-4-[3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]-2-(5-甲基异噁唑-3-基)丁-3-炔-2-醇(54mg,56%)。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_2S$的质量计算值为391.5;m/z实测值为392.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,1H),7.83(d,J=1.8Hz,1H),7.78(s,2H),7.50(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.45(d,J=7.9Hz,1H),6.54(s,1H),6.41-6.27(m,1H),2.64(s,3H),2.41(d,J=0.9Hz,3H),1.80(s,3H)。

[2925] 实施例218:(R)-6-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮。

[2926] 

[2927] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体134[5-(3-碘苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-胺]来制备,得到为无色固体的(R)-6-[3-[2-(3-羟基-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)乙炔基]苯基]-7H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-酮(10mg,10%)。MS(ESI):$C_{19}H_{16}N_4O_3$的质量计算值为348.4;m/z实测值为349.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.34(s,1H),8.25(d,J=0.8Hz,1H),7.88(d,J=0.8Hz,1H),7.78-7.75(m,2H),7.72-7.67(m,1H),7.52-7.43(m,2H),6.49(s,1H),3.38-3.34(m,2H),2.81(s,3H),2.48-2.40(m,1H),2.24-2.14(m,1H)。

[2928] 实施例219:(R)-3-((3-(8-氨基-1,5-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

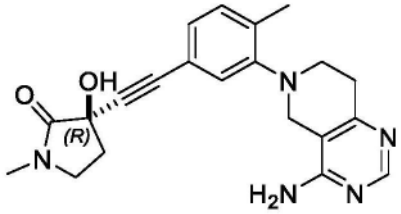
[2929] 

[2930] 步骤A:将中间体135(6-(3-溴苯基)-1,5-萘啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(73mg,0.18mmol)加入(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(32.8mg,0.24mmol)、TEA(1mL)和DMF(1mL)的溶液中。将混合物用Ar曝气5分钟,然后用$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(13mg,0.02mmol)和CuI(6.9mg,0.04mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在100℃下加热2h,然后使其冷却至RT。将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用甲醇(20mL)洗涤。将滤液浓缩至干,并且残余物通过FCC(1:0至0:1梯度的石油醚/乙酸乙酯,接着1:0至4:1梯度的二氯甲烷/甲醇)纯化,得到为棕色固体的(R)-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-1,5-萘啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg)。MS(ESI):$C_{26}H_{26}N_4O_4$的质量计算值为458.2,m/z实测值为459.2$[M+H]^+$。

[2931] 步骤B:向烧瓶中装入HCl(0.1mL,4M MeOH溶液)、(R)-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-

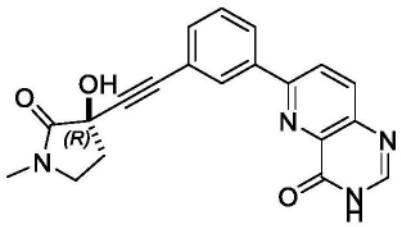
氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-1,5-萘啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(140mg)和HCOOH(2mL)。将混合物在RT下搅拌2h。将反应混合物浓缩至干,并且所得残余物通过制备型反相HPLC(Xtimate C18250×50mm,10μm(洗脱液:18%至48%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%$NH_3\cdot H_2O$和10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为棕色固体的(R)-3-((3-(8-氨基-1,5-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(2.0mg)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为358.1,m/z实测值为359.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49-8.41(m,2H),8.39(s,1H),8.37-8.32(m,1H),8.30-8.14(m,1H),7.59-7.51(m,2H),7.26(br s,2H),6.80(s,1H),6.50(s,1H),3.41-3.39(m,1H),3.39-3.38(m,1H),2.82(s,3H),2.48-2.46(m,1H),2.26-2.18(m,1H)。

[2932] 实施例220:(R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2933] 

[2934] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体136[6-(5-碘-2-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢吡啶[4,3-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为灰色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(10.6mg,14%)。MS(ESI):$C_{21}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为377.2,m/z实测值为378.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.19(s,1H),7.25-7.16(m,2H),7.09-7.02(m,1H),6.69(br.s,2H),6.40(s,1H),3.75(s,2H),3.33-3.32(m,2H),3.14(t,J=5.6Hz,2H),2.79(s,3H),2.80-2.72(m,2H),2.44-2.37(m,1H),2.28(s,3H),2.22-2.12(m,1H)。

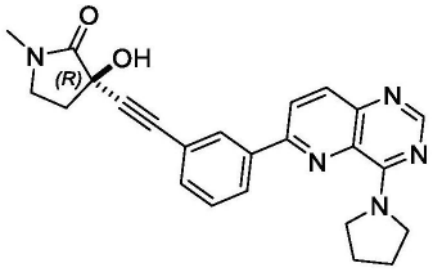
[2935] 实施例221:(R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

[2936] 

[2937] 向可密封小瓶中装入中间体137[6-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(90mg,0.39mmol)]、中间体4[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(130mg,0.38mmol)]、K_3PO_4(246mg,1.16mmol)、1,4-二噁烷(12mL)和H_2O(3mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dtbpf)Cl_2(28mg,0.043mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在100℃下进行微波辐照1h。然后将混合物浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,然后进行制备型反相HPLC(DuraShell150×25mm,5μm(洗脱液:9%至37%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.2%HCOOH)纯化,得到为浅黄色固体的(R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(12.5mg,9%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}N_4O_3$的质量计算值为360.1,m/z实测值为361.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.60(br s.,1H),8.43(d,J=8.8Hz,1H),

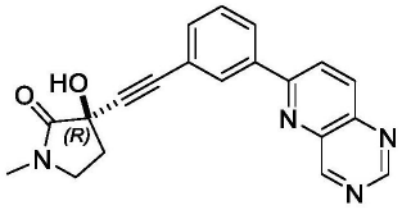
8.29-8.27(m,1H),8.21-8.18(m,1H),8.16-8.12(m,2H),7.57-7.49(m,2H),6.53(s,1H),3.36-3.33(m,2H),2.78(s,3H),2.43-2.41(m,1H),2.21-2.13(m,1H)。

[2938] 实施例222:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[2939] 

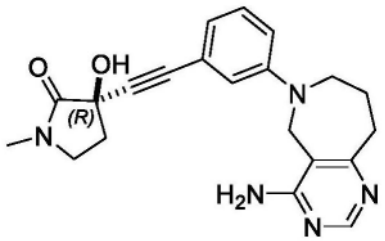
[2940] 标题化合物使用类似于实施例25中所述的条件并利用中间体138[6-氯-4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(224,89%)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为413.2;m/z实测值为414.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.58(s,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),8.00-7.93(m,3H),7.47(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.40(td,J=7.7,0.6Hz,1H),4.38-4.50(m,3H),3.84-3.90(m,2H),3.48-4.52(m,1H),3.38-3.42(m,1H),2.98(s,3H),2.64-2.70(m,1H),2.38-2.42(m,,1H),2.10-2.16(m,2H),1.98-2.08(m,2H)。

[2941] 实施例223:((R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[2942] 

[2943] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶来制备,得到为白色固体的((R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(52.3mg,42%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}N_4O_2$的质量计算值为344.1。m/z实测值为345.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),9.43(s,1H),8.72(d,J=9.0Hz,1H),8.56(d,J=9.0Hz,1H),8.40(s,1H),8.37-8.32(m,1H),7.65-7.61(m,2H),6.56(s,1H),3.41-3.38(m,2H),2.83(s,3H),2.49-2.44(m,1H),2.27-2.17(m,1H)。

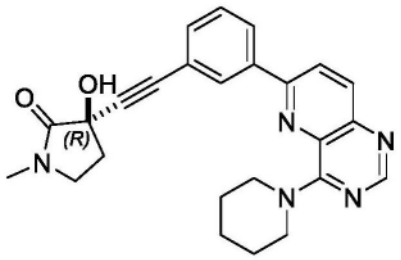
[2944] 实施例224:(R)-3-((3-(4-氨基-5,7,8,9-四氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2945] 

[2946] 标题化合物使用类似于实施例1中所述的条件并利用中间体139[6-(3-碘苯基)-

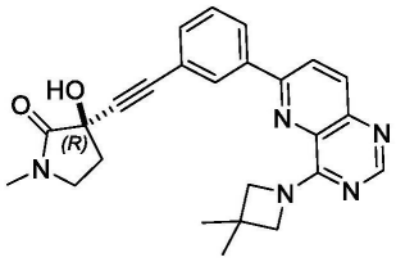
6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-5,7,8,9-四氢-6H-嘧啶并[5,4-c]氮杂䓬-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(27.5mg,43%)。MS(ESI):$C_{21}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为377.2,m/z实测值为378.2[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),7.10-7.00(m,1H),6.85(s,2H),6.74-6.66(m,2H),6.56(d,J=7.3Hz,1H),6.35(s,1H),4.44(s,2H),3.76-3.62(m,2H),3.29-3.25(m,2H),2.86-2.78(m,2H),2.75(s,3H),2.39-2.31(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.81-1.71(m,2H)。

[2947] 实施例225:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[2948] 

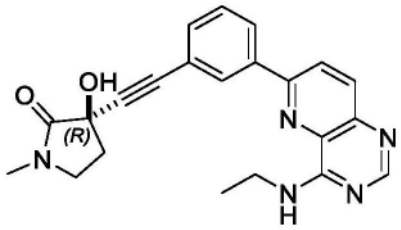
[2949] 标题化合物使用类似于实施例25中所述的条件并利用中间体140[6-氯-4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为琥珀色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(315mg,92%)。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_2$的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),8.26(d,J=8.8Hz,1H),8.19(t,J=1.8Hz,1H),8.12-8.05(m,2H),7.57-7.44(m,2H),4.47(br s,4H),3.56-3.43(m,2H),2.93(s,3H),2.57-2.62(m,1H),2.28-2.38(m,1H),1.84(br s,6H)。

[2950] 实施例226:(R)-3-((3-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2951] 

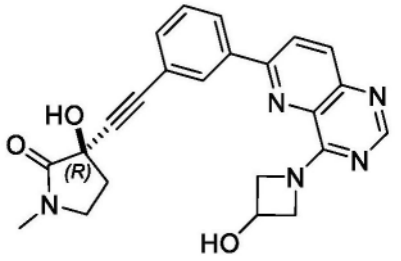
[2952] 标题化合物使用类似于实施例25中所述的条件并利用中间体141[6-氯-4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(128mg,72%)。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_2$的质量计算值为427.2;m/z实测值为428.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.24(d,J=8.8Hz,1H),8.16-8.13(m,1H),8.08-8.14(m,1H),8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.57-7.41(m,2H),4.71(s,2H),4.06(s,2H),3.53-3.43(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.62(m,1H),2.30-2.36(m,1H),1.43(s,6H)。

[2953] 实施例227:(R)-3-((3-(4-(乙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2954] 

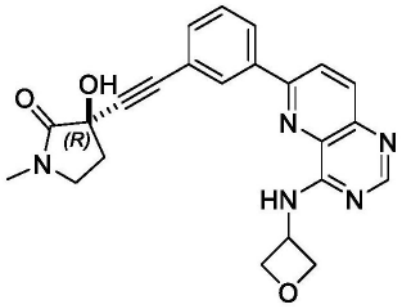
[2955] 标题化合物使用类似于实施例25中所述的条件并利用中间体142[6-氯-N-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(乙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(182mg,94%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),8.39-8.34(m,1H),8.27(d,J=8.8Hz,1H),8.19-8.24(m,1H),8.06(d,J=8.8Hz,1H),7.59-7.41(m,2H),3.70(q,J=7.2Hz,2H),3.56-3.42(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.64(m,1H),2.30-2 36(m,1H),1.34(t,J=7.2Hz,3H)。

[2956] 实施例228:(R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2957] 

[2958] 标题化合物使用类似于实施例25中所述的条件并利用中间体143[1-(6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-醇]来制备,得到为白色固体的(R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(51mg,57%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_3$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.32(s,1H),8.19(d,J=8.7Hz,1H),8.09(br s,1H),8.06-7.96(m,2H),7.54-7.42(m,2H),5.15-5.22(m,,1H),4.82-4.67(m,2H),4.55-4.60(m,1H),4.19-4.06(m,1H),3.56-3.39(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.64(m,1H),2.28-2.36(m,1H)。

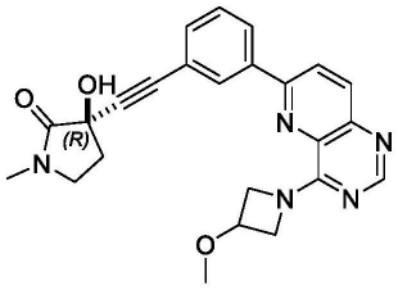
[2959] 实施例229:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[2960] 

[2961] 标题化合物使用类似于实施例25中所述的条件并利用中间体144[6-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮

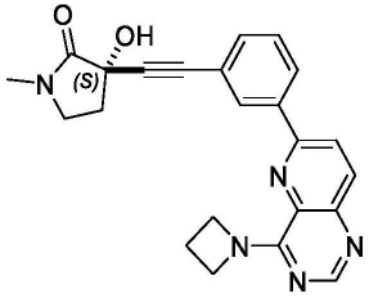
(68mg,77%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_3$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),8.37-8.32(m,1H),8.23-8.16(m,2H),8.03(d,J=8.9Hz,1H),7.56-7.40(m,2H),5.29-5.35(m,1H),5.00(t,J=7.1Hz,2H),4.88(t,J=6.7Hz,2H),3.55-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.62(m,1H),2.34(m,1H)。

[2962] 实施例230:(R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2963] 

[2964] 标题化合物使用类似于实施例25中所述的条件并利用中间体145[6-氯-4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-羟基-3-((3-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(111mg,86%)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_3$的质量计算值为429.2;m/z实测值为430.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.57(s,1H),8.10-8.15(m,1H),8.07-7.93(m,3H),7.47-7.52(m,1H),7.41(t,J=8.0Hz,1H),5.24-5.10(m,1H),4.94-4.78(m,1H),4.52-4.60(m,1H),4.40-4.45(m,1H),4.25-4.30(m,1H),4.05-4.10(m,1H),3.57-3.44(m,1H),3.42(s,4H),2.97(s,3H),2.64-2.69(m,1H),2.38-2.44(m,1H)。

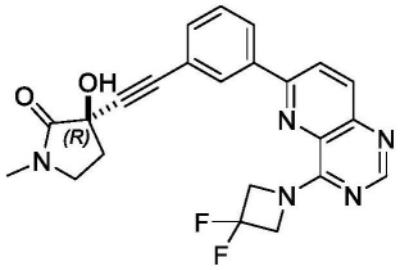
[2965] 实施例231:(S)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2966] 

[2967] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯嘧啶并[3,2-d]嘧啶和(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮来制备,得到为黄色固体的(S)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(172mg,95%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为399.45;m/z实测值为400.05$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.29(s,1H),8.13(d,J=8.9Hz,1H),8.04(t,J=1.6Hz,1H),7.99(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.94(d,J=8.9Hz,1H),7.56-7.39(m,2H),4.88(t,J=7.7Hz,2H),4.33(t,J=7.8Hz,2H),3.55-3.42(m,2H),2.95(s,3H),2.58-2.62(m,1H),2.56-2.45(m,2H),2.30-2.38(m,1H)。

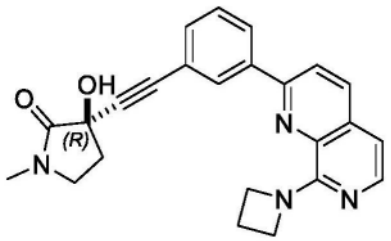
[2968] 实施例232:(R)-3-((3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-

基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2969] 

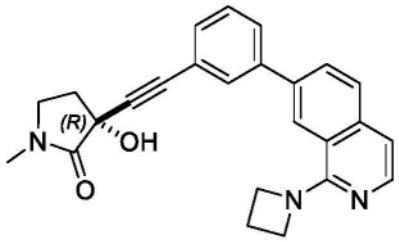
[2970] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体146[6-氯-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(128mg,75%)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}F_2N_5O_2$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.64(s,1H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.05(d,J=8.9Hz,1H),8.00-7.92(m,2H),7.48-7.53(m,1H),7.48-7.39(m,1H),5.27(br s,2H),4.72(br s,2H),4.10(s,1H),3.50-3.55(m,1H),3.40-3.44(m,1H),2.98(s,3H),2.65-2.70(m,1H),2.38-2.42(m,1H)。

[2971] 实施例233:(R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2972] 

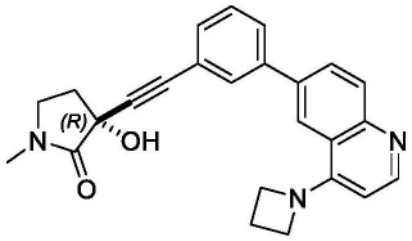
[2973] 向微波小瓶中装入中间体148[8-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-溴苯基)-1,7-萘啶(100mg,0.29mmol)]、中间体2[(R)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(100mg,0.72mmol)]、Et_3N(5mL)和DMF(5mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用双(三环己基膦)二氯化钯(II)(40.0mg,0.03mmol)和CuI(20.0mg,0.11mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在120℃下进行微波辐照2h。在使反应混合物冷却至RT之后,将悬浮液通过硅藻土诸如Celite®的垫过滤,并将垫用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将合并的有机萃取物浓缩至干,并且所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度的石油醚/乙酸乙酯,然后1:0至5:1梯度的乙酸乙酯/甲醇)纯化。通过制备型反相HPLC(Xtimate C18 250×50mm,10μm(洗脱液:35%至65%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.04%$NH_3 \cdot H_2O$+10mM NH_4HCO_3)进一步纯化,得到为黄色固体的(R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(60.6mg,51%)。MS(ESI):$C_{24}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为398.2。m/z实测值为399.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33-8.28(m,1H),8.26-8.19(m,3H),7.96(d,J=5.5Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),6.98(d,J=5.5Hz,1H),6.53(s,1H),4.55(s,4H),3.42-3.37(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.46(m,1H),2.46-2.41(m,2H),2.26-2.17(m,1H)。

[2974] 实施例234:(R)-3-((3-(1-(氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-7-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2975] 

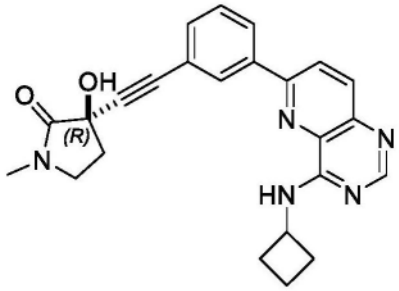
[2976] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体149[1-(氮杂环丁烷-1-基)-7-溴异喹啉]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(1-(氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-7-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(65.7mg,43%)。MS(ESI):$C_{25}H_{23}N_3O_2$的质量计算值为397.2。m/z实测值为398.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(s,1H),8.01-7.94(m,2H),7.90-7.84(m,1H),7.84-7.75(m,2H),7.57-7.42(m,2H),7.09(d,J=5.5Hz,1H),6.51(s,1H),4.43(t,J=7.5Hz,4H),3.39-3.37(m,2H),2.81(s,3H),2.45-2.43(m,1H),2.40-2.32(m,2H),2.24-2.16(m,1H)。

[2977] 实施例235:(R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2978] 

[2979] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体150[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴喹啉]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(12.9mg,8%)。MS(ESI):$C_{25}H_{23}N_3O_2$的质量计算值为397.2。m/z实测值为398.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(d,J=5.3Hz,1H),8.16-8.12(m,1H),7.97-7.87(m,2H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.76(s,1H),7.56-7.50(m,1H),7.47-7.42(m,1H),6.51(s,1H),6.29(d,J=5.3Hz,1H),4.43(t,J=7.5Hz,4H),3.40-3.36(m,2H),2.81(s,3H),2.49-2.47(m,1H),2.46-2.41(m,2H),2.24-2.16(m,1H)。

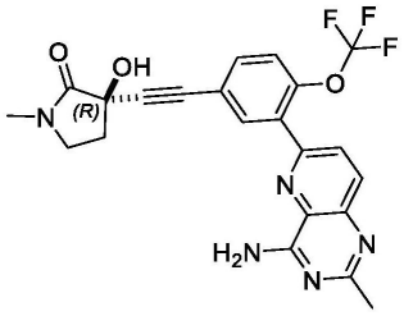
[2980] 实施例236:(R)-3-((3-(4-(环丁基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2981] 

[2982] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体151[6-氯-N-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(环丁基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(178mg,97%)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为413.2;m/z实测值为414.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.42

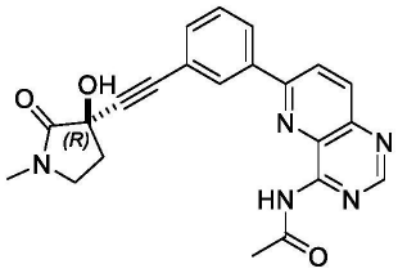
(s,1H),8.41-8.36(m,1H),8.29(d,J＝8.8Hz,1H),8.24(dt,J＝7.8,1.3Hz,1H),8.08(d,J＝8.8Hz,1H),7.61-7.44(m,2H),4.82-4.75(m,1H),3.54-3.42(m,2H),2.94(s,3H),2.58-2.64(m,1H),2.44 -2.50(m,2H),2.38-2.22(m,3H),1.78-1.82(m,2H)。

[2983] 实施例237:(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2984] 

[2985] 标题化合物使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体127[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(50mg,35%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}F_3N_5O_3$的质量计算值为457.4;m/z实测值为458.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J＝8.8Hz,1H),8.05-8.00(m,2H),7.93-7.83(m,2H),7.66(dd,J＝8.5,2.2Hz,1H),7.60-7.52(m,1H),6.52(s,1H),3.38-3.33(m,2H),2.80(s,3H),2.48-2.42(m,4H),2.23-2.17(m,1H)。

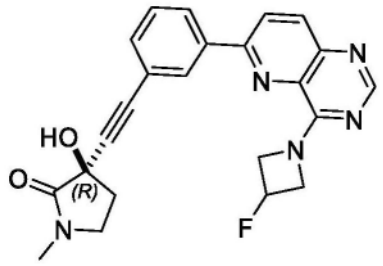
[2986] 实施例238:(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺。

[2987] 

[2988] 向在RT下含有实施例12[(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(45mg,0.13mmol)的小瓶中依次加入1,4-二噁烷(5mL)、吡啶(25μL,0.5mmol)和乙酸酐(26mg,0.25mmol)。在45℃下将所得悬浮液搅拌,并且在2h后变成无色均匀溶液。17h后,加入另外的乙酸酐(25μL),并且将反应混合物在85℃下加热。3h后,将反应混合物浓缩至干,并且所得残余物通过FCC纯化,得到为白色固体的(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺(43mg,48%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_3$的质量计算值为401.2;m/z实测值为402.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.81(br s,1H),8.96(br s,1H),8.34(d,J＝8.8Hz,1H),8.19(d,J＝8.9Hz,1H),8.14-7.99(m,2H),7.54(dt,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.44(td,J＝7.7,0.7Hz,1H),3.62-3.33(m,2H),2.97(s,3H),2.79(s,3H),2.65-2.72(m,1H),2.39-2.46(m,1H)。

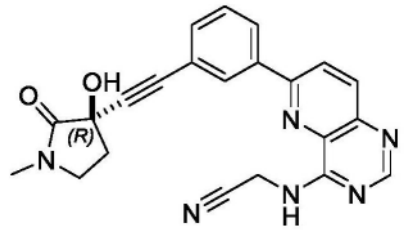
[2989] 实施例239:(R)-3-((3-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯

基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2990] 

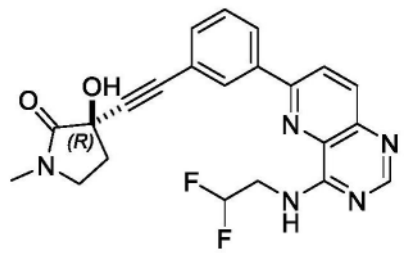
[2991] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体152[6-氯-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(135mg,77%)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}FN_5O_2$的质量计算值为417.2;m/z实测值为418.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.59(s,1H),8.15(d,J=8.8Hz,1H),8.02(d,J=8.9Hz,1H),7.99-7.92(m,2H),7.50(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),5.58-5.62(m,1H),5.5.44-5.46(m,1H),5.20-5.26(m,1H),5.16-4.91(m,1H),4.66-4.72(m,1H),4.48-4.52(m,1H),4.21-3.96(m,1H),3.50-3.54(m,1H),3.40-3.44(m,1H),2.98(s,3H),2.62-2.70(m,1H),2.40-2.44(m,1H)。

[2992] 实施例240:(R)-2-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈。

[2993] 

[2994] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体153[2-((6-氯嘧啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈]来制备,得到为白色固体的(R)-2-((6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙腈(124mg,96%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}N_6O_2$的质量计算值为398.2;m/z实测值为399.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.60(s,1H),8.41(d,J=1.9Hz,1H),8.35(dd,J=9.1,2.9Hz,1H),8.24(dt,J=7.8,1.7Hz,1H),8.16(dd,J=8.9,1.9Hz,1H),7.60-7.43(m,2H),4.65(s,2H),3.59-3.43(m,2H),2.95(s,3H),2.62(ddd,J=12.9,6.5,4.6Hz,1H),2.41-2.22(m,1H)。

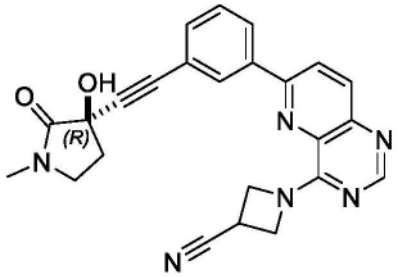
[2995] 实施例241:(R)-3-((3-(4-(2,2-二氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[2996] 

[2997] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体154[6-氯-N-(2,2-二

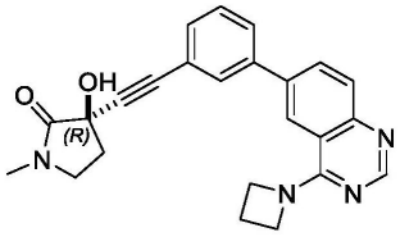
氟乙基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(118mg,91%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$的质量计算值为423.2;m/z实测值为424.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.67(s,1H),8.22(d,J=8.8Hz,1H),8.13-8.01(m,2H),7.95-8.02(m,1H),7.54-7.44(m,2H),7.38-7.42(m,1H),6.14(tt,J=56.1,4.2Hz,1H),4.48-4.58(m,1H),4.08-4.18(m,2H),3.59-3.35(m,2H),2.98(s,3H),2.64-2.70(m,1H),2.39-2.44(m,1H)。

[2998] 实施例242:(R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈。

[2999] 

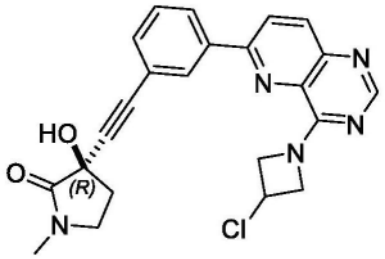
[3000] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体155[1-((6-氯嘧啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈]来制备,得到为白色固体的(R)-1-((6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(105mg,81%)。MS(ESI):$C_{24}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为424.2;m/z实测值为425.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.39(s,1H),8.15(d,J=8.9Hz,1H),8.04-7.93(m,3H),7.56-7.35(m,2H),5.24-5.11(m,1H),5.00-5.04(m,1H),4.71-4.56(m,1H),4.45-4.51(m,1H),3.91-4.01(m,1H),3.56-3.40(m,2H),2.95(s,3H),2.58-2.64(m,1H),2.30-2.36(m,1H)。

[3001] 实施例243:(R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3002] 

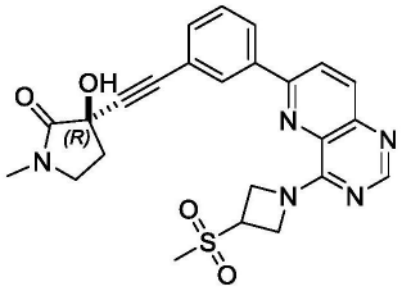
[3003] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体156[4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-溴喹唑啉]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(氮杂环丁烷-1-基)喹唑啉-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(27mg,15%)。MS(ESI):$C_{24}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为398.2。m/z实测值为399.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,1H),8.11-8.07(m,2H),7.83-7.79(m,1H),7.79-7.76(m,2H),7.56-7.51(m,1H),7.48-7.44(m,1H),6.51(s,1H),4.60(br.s.,4H),3.39-3.37(m,2H),2.81(s,3H),2.49-2.46(m,2H),2.45-2.42(m,1H),2.24-2.16(m,1H)。

[3004] 实施例244:(R)-3-((3-(4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3005] 

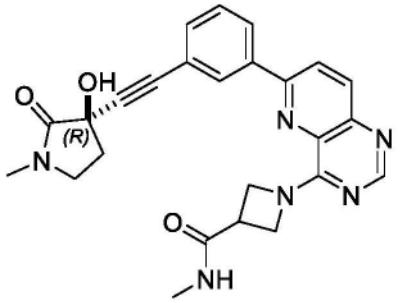
[3006] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体157[6-氯-4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-(3-氯氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(160mg,94%)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}ClN_5O_2$的质量计算值为433.1;m/z实测值为434.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.60(s,1H),8.16(d,J=8.9Hz,1H),7.96(d,J=30.6Hz,3H),7.54-7.31(m,2H),5.43(s,1H),5.09-4.66(m,3H),4.58-4.31(m,2H),3.49-3.55(m,1H),3.40-3.44(m,1H),2.98(s,3H),2.64-2.72(m,1H),2.40-2.44(m,1H)。

[3007] 实施例245:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[3008] 

[3009] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体158[6-氯-4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为琥珀色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(138mg,86%)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_4S$的质量计算值为477.2;m/z实测值为478.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.42(s,1H),8.26(s,1H),8.19-7.98(m,3H),7.47(d,J=17.1Hz,2H),5.28(d,J=20.0Hz,2H),4.75-4.60(m,2H),4.54(t,J=8.5,5.3Hz,1H),3.54-3.39(m,2H),3.10(s,3H),2.94(s,3H),2.61(ddd,J=13.0,7.0,3.8Hz,1H),2.32(dt,J=13.0,7.6Hz,1H)。

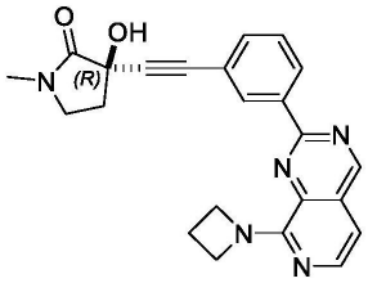
[3010] 实施例246:(R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺。

[3011] 

[3012] 标题化合物使用实施例25中所述的类似条件并利用中间体159[1-(6-氯嘧啶并

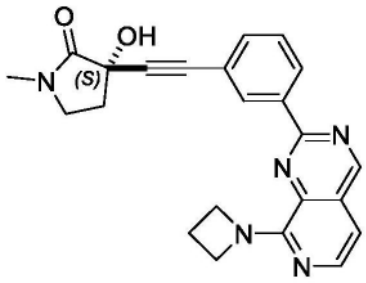
[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈]来制备,得到为白色固体的(R)-1-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(111mg,68%)。MS(ESI):$C_{25}H_{24}N_6O_3$的质量计算值为456.2;m/z实测值为457.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),8.19(dd,J=8.9,1.1Hz,1H),8.05-8.08(m,1H),8.07.80-8.20(m,2H),7.52-7.38(m,2H),5.13-4.97(m,2H),4.53-4.37(m,2H),3.60-3.70(m,1H),3.57-3.43(m,2H),2.94(d,J=3.4Hz,3H),2.82(s,3H),2.58-2.62(m,1H),2.30-2.38(m,1H)。

[3013] 实施例247:(R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3014] 

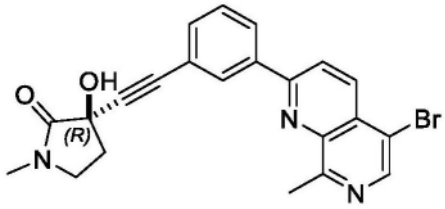
[3015] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体160[8-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶]来制备,得到为无色固体的(R)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(53mg,45%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为399.17;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),8.40-8.36(m,1H),8.35-8.27(m,1H),7.92(d,J=6.0Hz,1H),7.58-7.48(m,2H),7.03(d,J=6.0Hz,1H),6.45(s,1H),4.59(s,5H),3.34-3.29(m,2H),2.75(s,3H),2.51-2.45(m,1H),2.42-2.35(m,1H),2.19-2.08(m,1H)。

[3016] 实施例248:(S)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3017] 

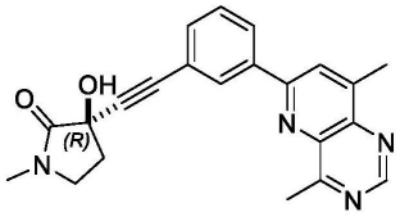
[3018] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体160[8-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(3-溴苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶]和中间体3[(S)-3-乙炔基-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(S)-3-((3-(8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(24mg,21%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为399.17;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.51(s,1H),8.48-8.44(m,1H),8.43-8.38(m,1H),8.10(d,J=5.5Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.05(d,J=5.6Hz,1H),6.52(s,1H),4.56(app s,6H),3.41-3.34(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.44(m,1H),2.25-2.16(m,1H)。

[3019] 实施例249:(R)-3-((3-(5-溴-8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3020] 

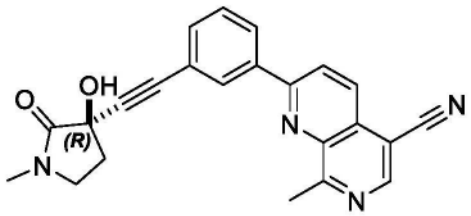
[3021] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体161[5-溴-2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(5-溴-8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(45.3mg,40%)。MS(ESI):$C_{22}H_{18}BrN_3O_2$的质量计算值为435.1,m/z实测值为436.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.61-8.57(m,1H),8.54-8.50(m,1H),8.40-8.34(m,2H),7.67-7.59(m,2H),6.54(s,1H),3.40-3.38(m,2H),3.01(s,3H),2.82(s,3H),2.47-2.45(m,1H),2.25-2.17(m,1H)。

[3022] 实施例250.(R)-3-((3-(4,8-二甲基吡啶并[3,2--d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3023] 

[3024] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体162[6-氯-4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为无色固体的(R)-3-((3-(4,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(80mg,33%)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为372.2,m/z实测值为373.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.19(s,1H),8.58-8.54(m,1H),8.37-8.31(m,2H),7.65-7.58(m,2H),6.54-6.52(m,1H),3.41-3.38(m,2H),3.05(s,3H),2.83(s,3H),2.78(s,3H),2.48-2.45(m,1H),2.27-2.18(m,1H)。

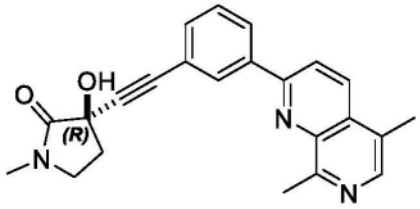
[3025] 实施例251:(R)-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-8-甲基-1,7-萘啶-5-甲腈。

[3026] 

[3027] 向小瓶中装入实施例249[(R)-3-((3-(5-溴-8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(100mg,0.23mmol)]、$Zn(CN)_2$(135mg,1.15mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(44mg,0.09mmol)、锌粉(9.0mg,0.14mmol)和DMF(5mL)。将所得混合物用Ar曝气5min,然后用$Pd_2(dba)_3$(42mg,0.05mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,接着在100℃下加热2h,然后冷却至RT。将悬浮液过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤。将滤液经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(10:1至0:1梯度,石油

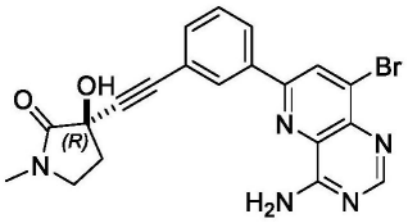
醚/乙酸乙酯)纯化,然后通过制备型反相HPLC(Boston Prime NX-C18150×30mm×5μm,洗脱液:40%至70%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为白色固体的(R)-2-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-8-甲基-1,7-萘啶-5-甲腈(25.5mg,29%)。MS(ESI):$C_{23}H_{18}N_4O_2$的质量计算值为382.1,m/z实测值为383.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.50(d,J=8.8Hz,1H),8.30-8.20(m,3H),7.63-7.58(m,1H),7.55-7.46(m,1H),3.75-3.70(m,1H),3.58-3.49(m,1H),3.46-3.39(m,1H),3.24(s,3H),3.00(s,3H),2.75-2.66(m,1H),2.48-2.38(m,1H)。

[3028] 实施例252.(R)-3-((3-(5,8-二甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3029] 

[3030] 向小瓶中装入实施例249(R)-3-((3-(5-溴-8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(70.0mg,0.16mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0.05mL,50%THF溶液,0.17mmol)、K_2CO_3(0.40mL,2M水溶液,0.80mmol)和1,4-二噁烷(5mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(13.0mg,0.02mmol)处理。将混合物用Ar再曝气5min,并且将所得混合物在80℃下加热2h,然后将其冷却至RT。将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)中,并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0:1至1:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,然后通过制备型反相HPLC(Boston Green ODS 150×30mm,5μm柱,洗脱液:15%至45%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.225%HCOOH)进一步纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(5,8-二甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(12.1mg,20%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_3O_2$的质量计算值为371.2,m/z实测值为372.2$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58-8.52(m,1H),8.49-8.43(m,1H),8.39-8.33(m,2H),8.30(s,1H),7.65-7.55(m,2H),6.54(s,1H),3.40-3.36(m,2H),2.99(s,3H),2.81(s,3H),2.58(s,3H),2.47-2.44(m,1H),2.26-2.16(m,1H)。

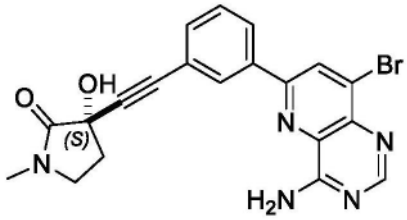
[3031] 实施例253:(R)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3032] 

[3033] 向小瓶中装入中间体163[6,8-二溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(600mg,1.97mmol)]、3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(337mg,0.988mmol)、K_3PO_4(838mg,3.95mmol]、1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)。将混合物用Ar曝气5min,然后用Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2(161mg,0.197mmol)处

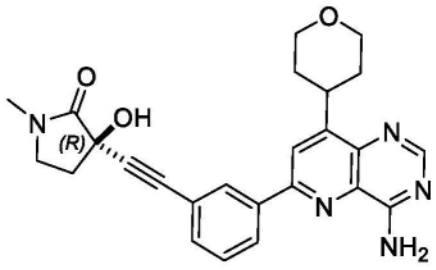
理。将混合物用Ar再曝气5min,然后在65℃下进行微波辐照1h。使反应混合物冷却至RT后,将其浓缩至干。所得残余物通过FCC(1:0至0:1梯度,石油醚/乙酸乙酯)纯化,然后通过制备型反相HPLC(Phenomenex Gemini NX-C1875×30mm,3μm柱,洗脱液:40%至80%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.05%NH_3H_2O)进一步纯化,得到为白色固体的外消旋-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(30mg,3.4%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}BrN_5O_2$的质量计算值为437.1,m/z实测值为438.0$[M+H]^+$。外消旋3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(30mg,0.068mmol)的对映体通过手性SFC(DAICEL CHIRALCEL OD-H 250×30mm,5μm(等度洗脱:EtOH(含0.1%的25%NH_3水溶液):超临界CO_2,50%:50%至50%:50%(v/v))分离,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(9.4mg,31%,>97%ee)和(S)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(实施例254,6.0mg,20%,>97%ee)。(R)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮的数据:MS(ESI):$C_{20}H_{16}BrN_5O_2$的质量计算值为437.05,m/z实测值为438.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.54-8.45(m,3H),8.41(br.s.,1H),8.21(br.s.,1H),7.55(d,J=5.0Hz,2H),6.48(br s,1H),3.41-3.36(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.46(m,1H),2.25-2.18(m,1H)。

[3034] 实施例254:(S)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3035] 

[3036] 实施例253中所述的手性分离得到为白色固体的(S)-3-((3-(4-氨基-8-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(6.0mg,20%,>97%ee)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}BrN_5O_2$的质量计算值为437.1,m/z实测值为438.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,1H),8.53-8.43(m,3H),8.40(br.s.,1H),8.20(br.s.,1H),7.54(d,J=5.1Hz,2H),6.48(br s,1H),3.40-3.37(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.45(m,1H),2.25-2.17(m,1H)。

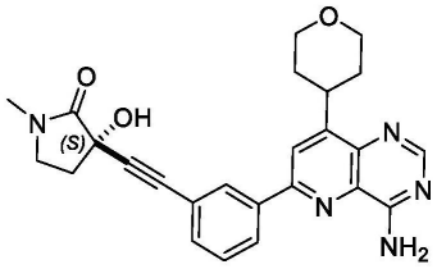
[3037] 实施例255:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3038] 

[3039] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体165[6-氯-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,并且通过制备型反相HPLC(Phenomenex

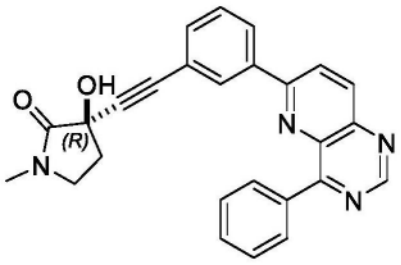
Gemini-NX C18 150×30mm,5μm柱,洗脱液:25%至55%(v/v)CH_3CN和H_2O,含0.05%NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(60mg,48%)。MS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的质量计算值为443.2,m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.43(m,3H),8.29(s,1H),8.16(br s,1H),7.96(br s,1H),7.60-7.49(m,2H),6.50(s,1H),4.07-3.98(m,2H),3.98-3.87(m,1H),3.63-3.51(m,2H),3.43-3.39(m,2H),2.82(s,3H),2.59-2.54(m,1H),2.27-2.17(m,1H),2.07-1.92(m,2H),1.81-1.72(m,2H)。

[3040] 实施例256:(S)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3041] 

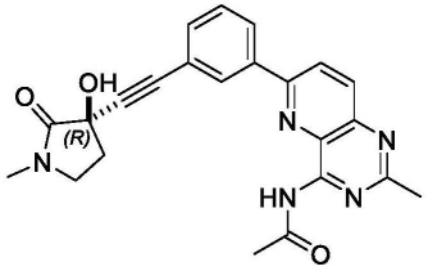
[3042] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体165[6-氯-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体5[(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(S)-3-((3-(4-氨基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(10.1mg,16%)。LCMS(ESI):$C_{25}H_{25}N_5O_3$的质量计算值为443.2,m/z实测值为444.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.43(m,3H),8.29(s,1H),8.16(br s,1H),7.96(br s,1H),7.60-7.49(m,2H),6.50(s,1H),4.07-3.98(m,2H),3.98-3.87(m,1H),3.63-3.51(m,2H),3.43-3.39(m,2H),2.82(s,3H),2.59-2.54(m,1H),2.27-2.17(m,1H),2.07-1.92(m,2H),1.81-1.72(m,2H)。

[3043] 实施例257:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[3044] 

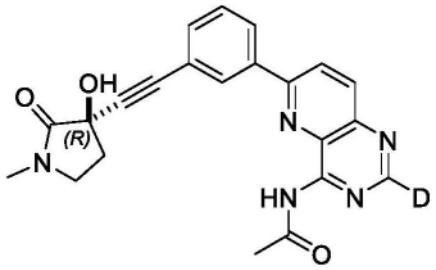
[3045] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体166[6-氯-4-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为黄色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(47.7mg,39%)。MS(ESI):$C_{26}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为420.2,m/z实测值为421.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.72(d,J=9.0Hz,1H),8.56(d,J=8.8Hz,1H),8.42-8.37(m,2H),8.33(s,1H),8.32-8.27(m,1H),7.68-7.63(m,3H),7.62-7.57(m,2H),6.53(s,1H),3.42-3.36(m,2H),2.83(s,3H),2.48-2.44(m,1H),2.26-2.18(m,1H)。

[3046] 实施例258:(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺。

[3047] 

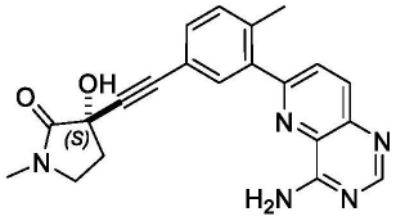
[3048] 在RT下向烧瓶中装入实施例6[(R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(200mg,0.54mmol)]、1,4-二噁烷(15mL)、吡啶(0.20mL,2.53mmol)和乙酸酐(0.10mL,1.07mmol)。5h后,将混合物在铝制加热套中在40℃下加热。30h后,将内容物冷却至RT并浓缩至干。所得残余物通过FCC(100%DCM增加至5%MeOH-DCM)纯化,得到为白色固体的(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)乙酰胺(202mg,91%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_3$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 10.36(s,1H),8.57(d,J=8.9Hz,1H),8.40-8.25(m,2H),8.29(d,J=8.8 1H),7.68-7.45(m,2H),6.50(s,1H),3.37-3.42(m,2H),2.83(s,3H),2.68(s,3H),2.60(s,3H),2.50-2.41(m,1H),2.19-2.25(m,1H)。

[3049] 实施例259:(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)乙酰胺。

[3050] 

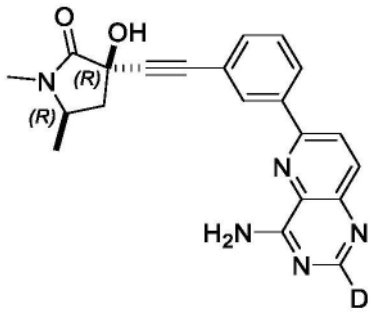
[3051] 标题化合物使用实施例258中所述的类似条件并利用实施例8[(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)乙酰胺(58mg,65%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_3$的质量计算值为402.2;m/z实测值为403.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,CD_3OD)δ8.47(d,J=8.9Hz,1H),8.36(br s,1H),8.33(d,J=8.9Hz,1H),8.26-8.29(m,1H),7.58-7.62(m,1H),7.52-7.56(m,1H),3.57-3.41(m,2H),2.94(s,3H),2.69-2.56(m,4H),2.30-2.36(m 1H)。

[3052] 实施例260:(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3053] 

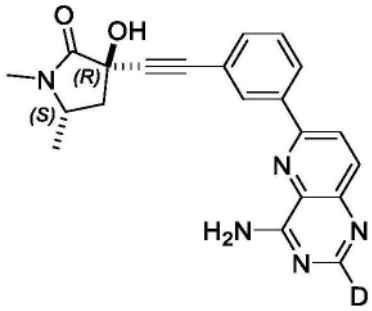
[3054] 标题化合物使用实施例3中所述的类似条件并利用中间体5[(S)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为黄色固体的(S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(61.2mg,27%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为373.2,m/z实测值为374.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,1H),8.13(d,J=8.6Hz,1H),7.98(d,J=8.6Hz,1H),7.96-7.84(m,2H),7.56(s,1H),7.45-7.36(m,2H),6.46(s,1H),3.33-3.30(m,2H),2.79(s,3H),2.45-2.38(m,4H),2.22-2.12(m,1H)。

[3055] 实施例261:(3R,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3056] 

[3057] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]和中间体168[(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(3R,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(600mg,56%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}DN_5O_2$的质量计算值为374.16;m/z实测值为375.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.47(d,J=8.9Hz,1H),8.45-8.41(m,2H),8.20(s,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.60-7.50(m,2H),6.49(s,1H),3.67-3.59(m,1H),2.79(s,3H),2.74-2.65(m,1H),1.87-1.65(m,1H),1.26(d,J=6.3Hz,3H)。

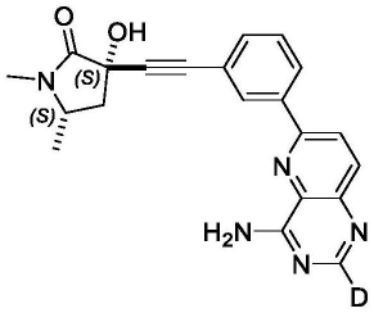
[3058] 实施例262:(3R,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3059] 

[3060] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶

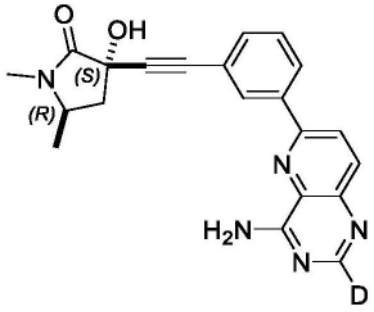
并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]和中间体169[(3R,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(3R,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(18mg,17%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}DN_5O_2$的质量计算值为374.16;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.49-8.38(m,3H),8.19(s,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.97(s,1H),7.58-7.51(m,2H),6.45(s,1H),3.69-3.58(m,1H),2.77(s,3H),2.47-2.40(m,1H),2.12(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),1.28(d,J=6.4Hz,3H)。

[3061] 实施例263:(3S,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3062] 

[3063] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]和中间体167[(3S,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(3S,5S)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(27mg,25%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}DN_5O_2$的质量计算值为374.16;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.47(d,J=8.9Hz,1H),8.45-8.41(m,2H),8.20(s,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.60-7.50(m,2H),6.49(s,1H),3.67-3.59(m,1H),2.79(s,3H),2.74-2.65(m,1H),1.87-1.65(m,1H),1.26(d,J=6.3Hz,3H)。

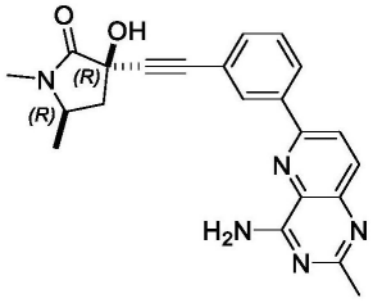
[3064] 实施例264:(3S,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3065] 

[3066] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]和中间体170[(3S,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(3S,5R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(23mg,22%)。MS(ESI):$C_{21}H_{18}DN_5O_2$的质量计算值为374.16;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.49-8.38(m,3H),8.19(s,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.97(s,1H),7.58-7.51(m,2H),6.45(s,1H),3.69-

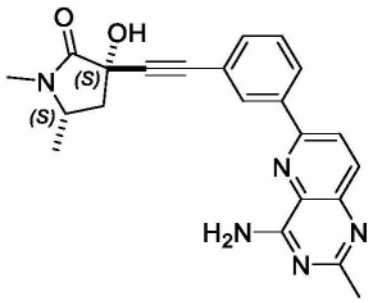
3.58(m,1H),2.77(s,3H),2.47-2.40(m,1H),2.12(dd,J＝13.2,5.2Hz,1H),1.28(d,J＝6.4Hz,3H)。

[3067] 实施例265:(3R,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3068] 

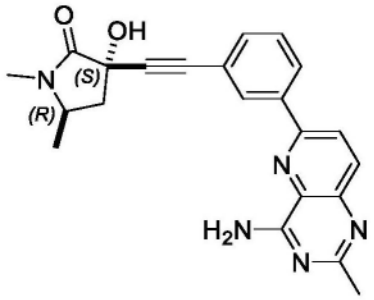
[3069] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体168[(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为橙色固体的(3R,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(103mg,48%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.29(br s,1H),8.24(d,J＝8.8Hz,1H),8.15-8.19(m,1H),7.99(d,J＝8.8Hz,1H),7.55-7.41(m,2H),3.80-3.66(m,1H),2.90(s,3H),2.80(dd,J＝12.8,6.4Hz,1H),2.53(s,3H),1.90(dd,J＝12.8,7.4Hz,1H),1.35(d,J＝6.3Hz,3H)。

[3070] 实施例266:(3S,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3071] 

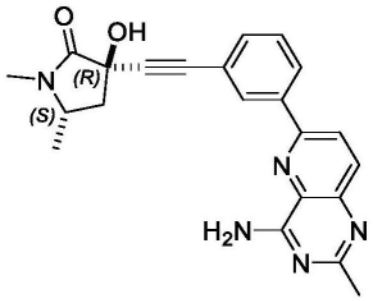
[3072] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体167[(3S,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为橙色固体的(3S,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(190mg,89%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.29(br s,1H),8.24(d,J＝8.8Hz,1H),8.15-8.19(m,1H),7.99(d,J＝8.8Hz,1H),7.55-7.41(m,2H),3.80-3.66(m,1H),2.90(s,3H),2.80(dd,J＝12.8,6.4Hz,1H),2.53(s,3H),1.90(dd,J＝12.8,7.4Hz,1H),1.35(d,J＝6.3Hz,3H)。

[3073] 实施例267:(3S,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3074] 

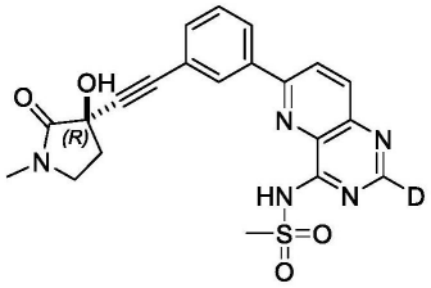
[3075] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体170[(3S,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为橙色固体的(3S,5R)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(89mg,83%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.38(d,J=1.8Hz,1H),8.32(d,J=8.9Hz,1H),8.24(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),8.05(d,J=8.9Hz,1H),7.60-7.44(m,2H),3.84-3.67(m,1H),2.90(s,3H),2.55(s,4H),2.25(dd,J=13.4,4.9Hz,1H),1.37(d,J=6.3Hz,3H)。

[3076] 实施例268:(3R,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3077] 

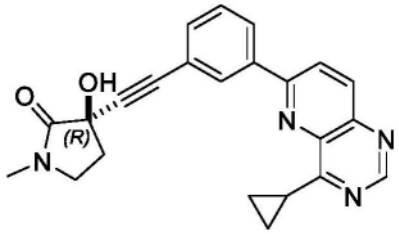
[3078] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体169[(3R,5S)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为橙色固体的(3R,5S)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮(85mg,79%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.38(d,J=1.8Hz,1H),8.32(d,J=8.9Hz,1H),8.24(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),8.05(d,J=8.9Hz,1H),7.60-7.44(m,2H),3.84-3.67(m,1H),2.90(s,3H),2.55(s,4H),2.25(dd,J=13.4,4.9Hz,1H),1.37(d,J=6.3Hz,3H)。

[3079] 实施例269:(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺。

[3080] 

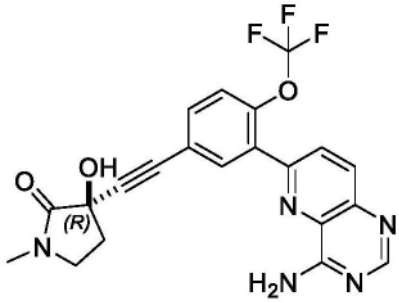
[3081] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体171[N-(6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺]来制备,得到为棕色固体的(R)-N-(6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基-2-d)甲磺酰胺(30mg,42%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}N_5O_4S$的质量计算值为438.1,m/z实测值为439.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.34(d,J=8.8Hz,1H),8.28(br s,1H),8.23-8.11(m,2H),7.48-7.52(m,1H),7.44(t,J=7.7Hz,1H),3.56-3.40(m,5H),2.94(s,3H),2.58-2.64(m,1H),2.29-2.35(m,1H)。

[3082] 实施例270:(R)-3-((3-(4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3083] 

[3084] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体172[6-氯-4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(37.4mg,28%)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}N_4O_2$的质量计算值为384.2,m/z实测值为385.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.12(s,1H),8.38-8.34(m,1H),8.29(s,1H),8.25(d,J=8.8Hz,1H),8.20(d,J=7.7Hz,1H),7.60-7.56(m,1H),7.52-7.48(m,1H),3.80-3.74(m,1H),3.57-3.50(m,2H),3.44-3.38(m,1H),2.99(s,3H),2.70(ddd,J=2.4,6.8,12.6Hz,1H),2.45-2.38(m,1H),1.50-1.46(m,2H),1.44-1.38(m,2H)。

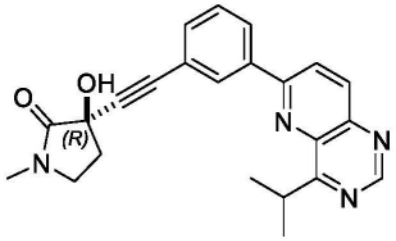
[3085] 实施例271:(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3086] 

[3087] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺和中间体27[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-

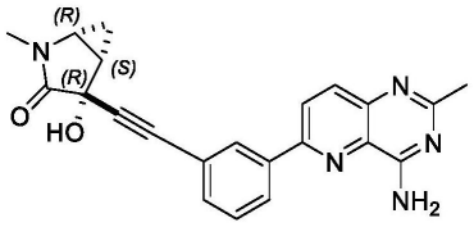
基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为无色固体的(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(41.0mg,33%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_3$的质量计算值为443.1,m/z实测值为444.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),8.24-8.16(m,1H),8.15-8.00(m,4H),7.73-7.65(m,1H),7.63-7.55(m,1H),6.56(s,1H),3.36-3.33(m,2H),2.81(s,3H),2.49-2.42(m,1H),2.25-2.15(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-56.35(s,3F)。

[3088] 实施例272:(R)-3-羟基-3-((3-(4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3089] 

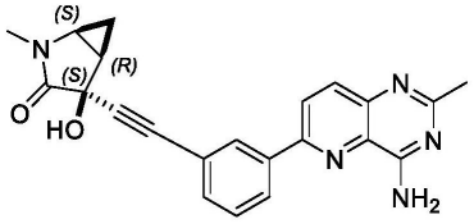
[3090] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体173[6-氯-4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-羟基-3-((3-(4-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(27mg,20%)。MS(ESI):$C_{23}H_{22}N_4O_2$的质量计算值为386.2,m/z实测值为387.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.30(s,1H),8.39(d,J=8.8Hz,1H),8.31-8.10(m,3H),7.71-7.54(m,1H),7.53-7.45(m,1H),4.78-4.58(m,1H),3.66(s,1H),3.60-3.49(m,1H),3.48-3.34(m,1H),2.99(s,3H),2.77-2.65(m,1H),2.48-2.37(m,1H),1.49(d,J=6.8Hz,6H)。

[3091] 实施例273:(1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[3092] 

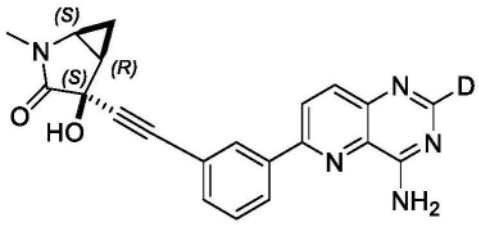
[3093] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体175[(1R,4R,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮]来制备,得到为白色固体的(1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(125mg,59%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为385.2;m/z实测值为386.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.82(ddd,J=10.7,8.2,2.1Hz,2H),7.77(s,1H),7.46-7.40(m,1H),7.39-7.32(m,1H),7.14(s,2H),5.95(s,1H),3.22(ddd,J=7.0,4.7,2.5Hz,1H),3.01(s,3H),2.70(s,3H),2.17(ddd,J=8.6,6.8,4.8Hz,1H),1.01(ddd,J=8.6,6.3,4.7Hz,1H),0.92(ddt,J=7.0,4.1,1.4Hz,1H)。

[3094] 实施例274:(1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[3095] 

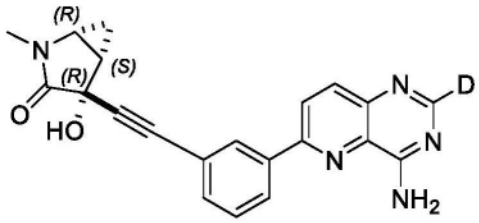
[3096] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体174[(1S,4S,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮]来制备,得到为白色固体的(1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(120mg,56%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为385.2;m/z实测值为386.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.82(ddd,J=10.7,8.2,2.1Hz,2H),7.77(s,1H),7.46-7.40(m,1H),7.39-7.32(m,1H),7.14(s,2H),5.95(s,1H),3.22(ddd,J=7.0,4.7,2.5Hz,1H),3.01(s,3H),2.70(s,3H),2.17(ddd,J=8.6,6.8,4.8Hz,1H),1.01(ddd,J=8.6,6.3,4.7Hz,1H),0.92(ddt,J=7.0,4.1,1.4Hz,1H)。

[3097] 实施例275:(1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[3098] 

[3099] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]和中间体174[(1S,4S,5R)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮]来制备,得到为白色固体的(1S,4S,5R)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(97mg,47%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为372.1;m/z实测值为373.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.05(d,J=8.8Hz,1H),7.80(ddd,J=7.8,1.9,1.2Hz,1H),7.75(d,J=8.8Hz,1H),7.61(t,J=1.7Hz,1H),7.43(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.33(t,J=7.7Hz,1H),7.14(s,2H),3.20-3.25(m,1H),3.02(s,3H),2.16-2.22(m,1H),1.09-0.88(m,2H)。

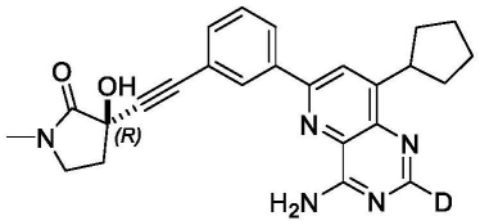
[3100] 实施例276:(1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[3101] 

[3102] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体117[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-d-4-胺]和中间体175[(1R,4R,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮]来制备,得到为白色固体的(1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]

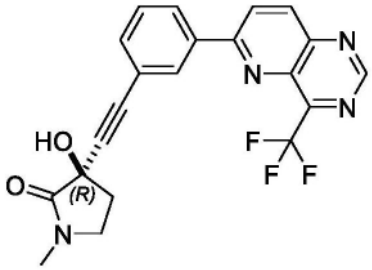
嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(102mg,50%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}N_5O_2$的质量计算值为372.1;m/z实测值为373.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.05(d,J=8.8Hz,1H),7.80(ddd,J=7.8,1.9,1.2Hz,1H),7.75(d,J=8.8Hz,1H),7.61(t,J=1.7Hz,1H),7.43(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.33(t,J=7.7Hz,1H),7.14(s,2H),3.20-3.25(m,1H),3.02(s,3H),2.16-2.22(m,1H),1.09-0.88(m,2H)。

[3103] 实施例277:(R)-3-((3-(4-氨基-8-环戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3104] 

[3105] 用氮气冲洗小瓶并装入实施例8[(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(125mg,0.34mmol)]、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基环戊羧酸酯(0.13g,0.52mmol)和[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-双吡啶-N1,N1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐(7.72mg,6.88μmol)。然后加入DMSO(2.55mL),随后加入三氟乙酸(0.106mL,1.38mmol)。使反应混合物经受450nm光反应器(1000rpm搅拌,3500rpm风扇,以及100%LCD)持续4h。此后,加入另外的1,3-二氧代异吲哚啉-2-基环戊羧酸酯(44.6mg,0.17mmol),并且使所得混合物再经受450nm光反应器(1000rpm搅拌,3500rpm风扇,100%LCD)持续2h。所得混合物通过制备型反相HPLC(C18,10%-100%MeCN/H_2O)直接纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-环戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(25mg,17%)。MS(ESI):$C_{25}H_{24}DN_5O_2$的质量计算值为428.21;m/z实测值为429.0$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.44(dt,J=7.0,2.1Hz,1H),8.43-8.41(m,1H),8.25(s,1H),8.09(br s,1H),7.90(br s,1H),7.58-7.50(m,2H),6.47(br s,1H),4.00(tt,J=9.5,7.4Hz,1H),3.37(dd,J=7.2,5.8Hz,2H),2.81(s,3H),2.53-2.45(m,1H),2.21(dt,J=12.8,7.1Hz,1H),2.12-2.06(m,2H),1.91-1.84(m,2H),1.84-1.69(m,4H)。

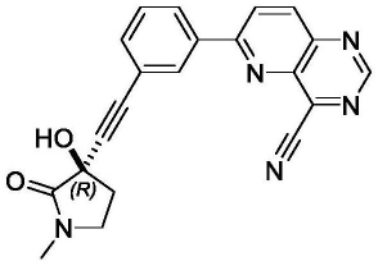
[3106] 实施例278:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[3107] 

[3108] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体178[6-氯-4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶]来制备,得到为白色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(42.2mg,15%)。MS(ESI):$C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$的质量计算值为412.1,m/z实测值为413.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.49

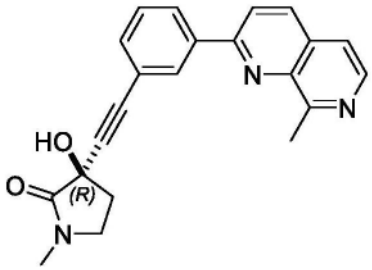
(s,1H),8.52(d,J＝9.0Hz,1H),8.39(d,J＝9.0Hz,1H),8.34-8.26(m,1H),8.25-8.20(m,1H),7.65-7.56(m,1H),7.53-7.47(m,1H),3.87(s,1H),3.58-3.50(m,1H),3.46-3.38(m,1H),3.00(s,3H),2.74-2.65(m,1H),2.47-2.37(m,1H)。

[3109] 实施例279:(R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈。

[3110] 

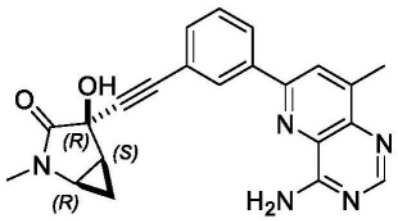
[3111] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体179[6-(3-碘苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈]来制备,得到为棕色固体的(R)-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-甲腈(14.4mg,17%)。MS(ESI):$C_{21}H_{15}N_5O_2$的质量计算值为369.1,m/z实测值为370.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),8.90(d,J＝9.0Hz,1H),8.71(d,J＝9.0Hz,1H),8.47-8.38(m,2H),7.72-7.63(m,2H),6.57(s,1H),3.42-3.38(m,2H),2.82(s,3H),2.47-2.43(m,1H),2.27-2.16(m,1H)。

[3112] 实施例280:(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮。

[3113] 

[3114] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体180[2-(3-碘苯基)-8-甲基-1,7-萘啶]来制备,得到为黄色固体的(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(8-甲基-1,7-萘啶-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(45.9mg,30%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_3O_2$的质量计算值为357.2,m/z实测值为358.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.52-8.47(m,1H),8.47-8.41(m,2H),8.37-8.33(m,2H),7.77(d,J＝5.5Hz,1H),7.65-7.55(m,2H),6.56(s,1H),3.38-3.36(m,2H),3.04(s,3H),2.82(s,3H),2.48-2.45(m,1H),2.26-2.17(m,1H)。

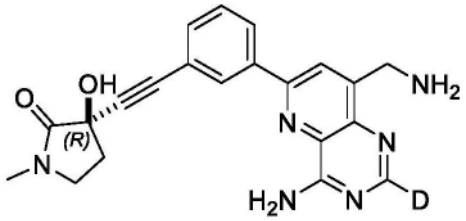
[3115] 实施例281:(1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[3116] 

[3117] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体181[6-氯-8-甲基吡

啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体182[(1R,4R,5S)-4-羟基-2-甲基-4-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮]来制备,得到为黄色固体的(1R,4R,5S)-4-((3-(4-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮(15mg,15%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为385.2,m/z实测值为386.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49-8.44(m,1H),8.44-8.40(m,2H),8.39(s,1H),8.14(br.s,1H),7.91(br.s,1H),7.60-7.51(m,2H),6.42(br.s,1H),3.32-3.21(m,1H),2.82(s,3H),2.65(s,3H),2.12-2.03(m,1H),0.89-0.83(m,1H),0.68-0.61(m,1H)。

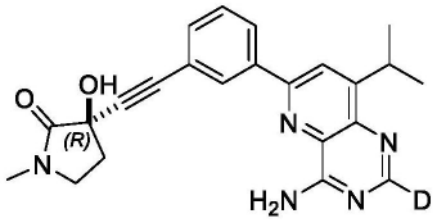
[3118] 实施例282:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(氨基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3119] 

[3120] 步骤A:用N_2冲洗小瓶并装入实施例8[(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(200mg,0.551mmol)]、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基(叔丁氧羰基)甘氨酸酯(0.826mmol)和[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-双吡啶-N1,N1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐(12.4mg,11.0μmol)。然后加入DMSO(3.06mL,0.180M),随后加入三氟乙酸(0.170mL,2.20mmol)。使反应混合物经受450nm光反应器(1000rpm搅拌,3500rpm风扇,以及100%LCD)持续4h。此后,加入另外的1,3-二氧代异吲哚啉-2-基(叔丁氧羰基)甘氨酸酯(0.200mmol)并且使所得混合物再经受450nm光反应器(1000rpm搅拌,3500rpm风扇,100%LCD)持续2h。将所得混合物在反相制备型HPLC(C18,10%MeCN/H_2O持续2min,10%-25%MeCN/H_2O持续2min,25%-60%MeCN/H_2O持续15min,60%-100%MeCN/H_2O持续4min)上纯化,得到为白色固体的(R)-((4-氨基-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基-2-d)甲基)氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,5.57%)。MS(ESI):$C_{26}H_{27}DN_6O_4$的质量计算值为489.22;m/z实测值为490.0$[M+H]^+$。

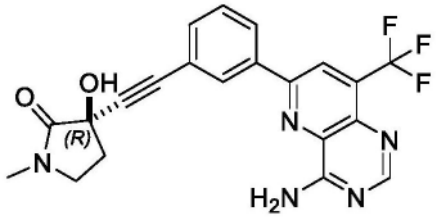
[3121] 步骤B:在RT下将HCl(4M二噁烷溶液)(0.306mL,4.0M,1.23mmol)加入(R)-((4-氨基-6-(3-((3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基-2-d)甲基)氨基甲酸叔丁酯(15.0mg,30.6μmol)的1,4-二噁烷(0.31mL)溶液中,并且搅拌2h。将所得混合物在反相制备型HPLC(C18,10%-50%MeCN/H_2O,15min)上纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(氨基甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(9.40mg,78.8%)。MS(ESI):$C_{21}H_{19}DN_6O_2$的质量计算值为389.17;m/z实测值为390.1$[M+H]^+$。

[3122] 实施例283:(R)-3-((3-(4-氨基-8-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3123] 

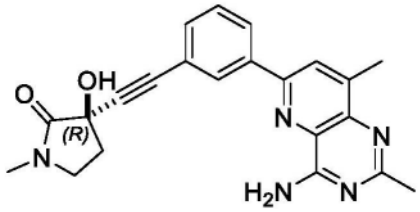
[3124] 用N_2冲洗小瓶并装入实施例8[(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(200mg,0.551mmol)]、1,3-二氧代异吲哚啉-2-基异丁酸酯(0.826mmol)和[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-双吡啶-N1,N1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐(12.4mg,11.0μmol)。然后加入DMSO(3.06mL,0.180M),随后加入三氟乙酸(0.170mL,2.20mmol)。使反应混合物经受450nm光反应器(1000rpm搅拌,3500rpm风扇,以及100%LCD)持续4h。此后,加入另外的1,3-二氧代异吲哚啉-2-基异丁酸酯(46.6mg,0.200mmol)并且使所得混合物再经受450nm光反应器(1000rpm搅拌,3500rpm风扇,100%LCD)持续2h。将所得物质在反相制备型HPLC(C18,10%MeCN/H_2O持续2min,10%-25%MeCN/H_2O持续2min,25%-60%MeCN/H_2O持续15min,60%-100%MeCN/H_2O持续4min)上纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(22.0mg,9.93%)。MS(ESI):$C_{23}H_{22}DN_5O_2$的质量计算值为402.19;m/z实测值为403.0$[M+H]^+$。

[3125] 实施例284:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3126] 

[3127] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体183[6-氯-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(42mg,35%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$的质量计算值为427.1,m/z实测值为428.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.59-8.46(m,4H),8.30(br.s,1H),7.62-7.52(m,2H),6.58(br s,1H),3.54-3.46(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.39(m,1H),2.27-2.16(m,1H)。^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d_6)δ60.75δ(s,3F)。

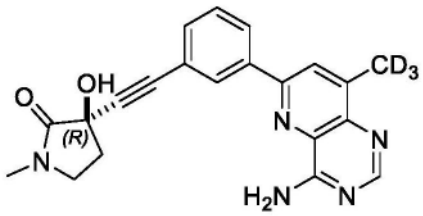
[3128] 实施例285:(R)-3-((3-(4-氨基-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3129] 

[3130] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体184[6-氯-2,8-二甲

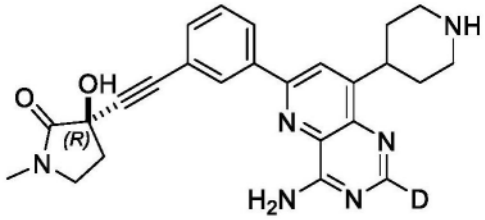
基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为粉色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2,8-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(23.3mg,17%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2,m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46-8.29(m,3H),7.98(br.s,1H),7.79(br.s,1H),7.59-7.46(m,2H),6.50(br.s,1H),3.41-3.40(m,2H),2.82(s,3H),2.62(s,3H),2.49-2.45(m,4H),2.27-2.15(m,1H)。

[3131] 实施例286:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3132] 

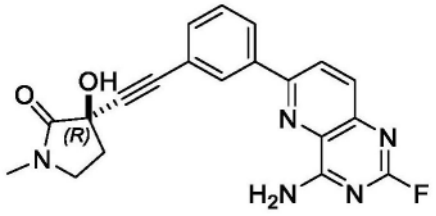
[3133] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体185[6-氯-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(甲基-d_3)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(48.3mg,36%)。MS(ESI):$C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$的质量计算值为376.2。m/z实测值为377.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49-8.34(m,4H),8.13(br s,1H),7.92(br s,1H),7.59-7.49(m,2H),6.51(s,1H),3.43-3.39(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.44(m,1H),2.26-2.17(m,1H)。

[3134] 实施例287:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3135] 

[3136] 标题化合物使用实施例282中所述的类似条件并利用步骤A中的1-(叔丁基)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1,4-二羧酸酯来制备,得到(R)-3-((3-(4-氨基-8-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(17.5mg,71.5%)。MS(ESI):$C_{25}H_{25}DN_6O_2$的质量计算值为443.22;m/z实测值为444.2$[M+H]^+$。

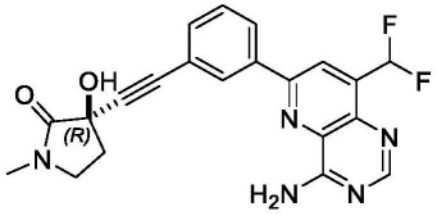
[3137] 实施例288:(R)-3-((3-(4-氨基-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3138] 

[3139] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体186[6-氯-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-2-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(23mg,42%)。MS(ESI):$C_{20}H_{16}FN_5O_2$

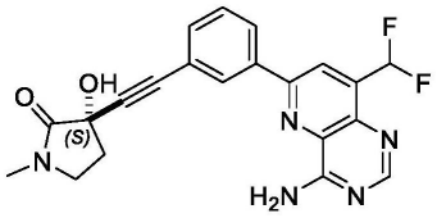
的质量计算值为377.1,m/z实测值为378.0[M+H]+。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(br s,1H),8.64(br s,1H),8.50-8.42(m,3H),8.11-8.03(m,1H),7.60-7.51(m,2H),6.51(br s,1H),3.37-3.35(m,2H),2.82(s,3H),2.48-2.44(m,1H),2.27-2.17(m,1H)。

[3140] 实施例289:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3141] 

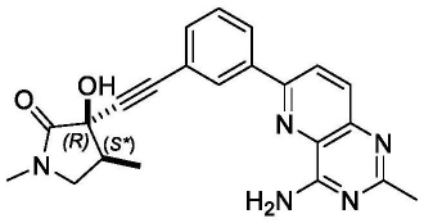
[3142] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体187[6-氯-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(9.3mg,12%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$的质量计算值为409.1,m/z实测值为410.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.54-8.41(m,4H),8.23(br s,1H),7.82-7.49(m,3H),6.50(s,1H),3.42-3.40(m,2H),2.81(s,3H),2.46-2.41(m,1H),2.26-2.16(m,1H)。

[3143] 实施例290:(S)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3144] 

[3145] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体187[6-氯-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体5[(S)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(S)-3-((3-(4-氨基-8-(二氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(8.3mg,10%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$的质量计算值为409.1,m/z实测值为410.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.54-8.41(m,4H),8.23(br s,1H),7.82-7.49(m,3H),6.50(s,1H),3.42-3.40(m,2H),2.81(s,3H),2.46-2.41(m,1H),2.26-2.16(m,1H)。

[3146] 实施例291:(3R,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

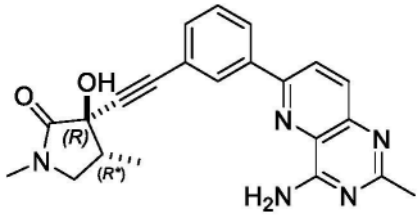
[3147] 

[3148] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-

甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体188[(3R,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(3R,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(77mg,80%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,J=8.7Hz,1H),7.82-7.59(m,2H),7.43-7.27(m,2H),6.85-7.20(m,2H),3.40-3.45(m,1H),3.08

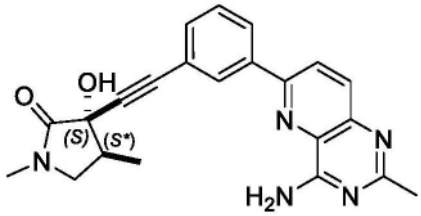
[3149] -3.15(m,1H),3.00(s,3H),2.68(s,3H),2.52-2.65(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。

[3150] 实施例292:(3R,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3151] 

[3152] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体189[(3R,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为琥珀色固体的(3R,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(79mg,87%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.90(m,1H),7.80-7.68(m,1H),7.56-7.62(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.12(br s,1H),3.61-3.46(m,1H),3.16-3.22(m,1H),2.99(s,3H),2.65-2.75(m,4H),1.28(d,J=7.0Hz,3H)。

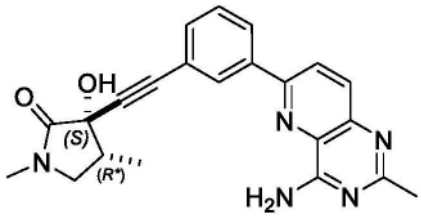
[3153] 实施例293:(3S,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3154] 

[3155] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体190[(3S,4S*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(3S,4S*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(74mg,81%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01-7.90(m,1H),7.80-7.68(m,1H),7.56-7.62(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.12(br s,1H),3.61-3.46(m,1H),3.16-3.22(m,1H),2.99(s,3H),2.65-2.75(m,4H),1.28(d,J=7.0Hz,3H)。

[3156] 实施例294:(3S,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙

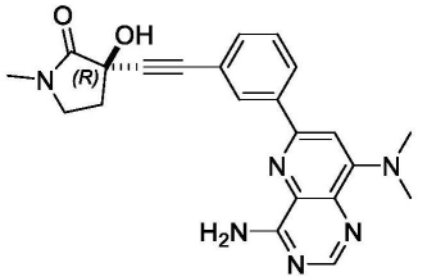
炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3157] 

[3158] 标题化合物使用实施例1中所述的类似条件并利用中间体110[6-(3-碘苯基)-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]和中间体191[(3S,4R*)-3-乙炔基-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(3S,4R*)-3-((3-(4-氨基-2-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1,4-二甲基吡咯烷-2-酮(41mg,51%)。MS(ESI):$C_{22}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为387.2;m/z实测值为388.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.95(d,J=8.7Hz,1H),7.82-7.59(m,2H),7.43-7.27(m,2H),6.85-7.20(m,2H),3.40-3.45(m,1H),3.08

[3159] -3.15(m,1H),3.00(s,3H),2.68(s,3H),2.52-2.65(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。

[3160] 实施例295:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

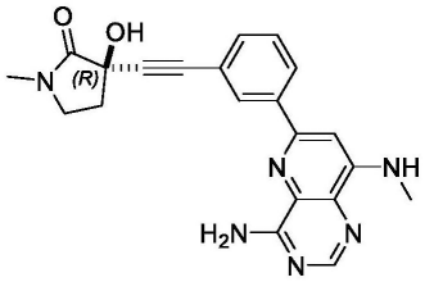
[3161] 

[3162] 步骤A:6-氯-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺。向8-溴-6-氯-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.385mmol)的甲苯(1mL)溶液中加入叔丁醇钠(44mg,0.46mmol)、二甲胺(0.23mL,0.46mmol,2.0M甲醇溶液)和(2'-氨基-[1,1'-联苯]-2-基)氯化钯(II)二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(30mg,0.039mmol)。将混合物在85℃下加热4h。然后将该混合物冷却至RT,用饱和NH_4Cl水溶液(1mL)稀释并用乙酸乙酯(3mL×3)萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干。将所得残余物在FCC(0%至5%2M NH_3的MeOH/CH_2Cl_2溶液)上纯化,得到为白色固体的6-氯-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺(64mg,74%)。MS(ESI):$C_9H_{10}ClN_5$的质量计算值为223.1;m/z实测值为224.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.28(s,1H),6.75(s,1H),3.36(s,6H)。

[3163] 步骤B:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。向可密封小瓶中装入6-氯-二甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺(39.0mg,0.18mmol)、中间体4[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(60mg,0.17mmol)]、三叔丁基膦(35.0mg,0.17mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(80.0mg,0.88mmol)、氟化钾(61.0mg,1.10mmol)和二噁烷/H_2O(1.4mL/0.5mL)。将混合物用氮气曝气10min,然后在90℃下加热。1.5h后,使混合物冷却至RT并用H_2O(1mL)分配。将混合物用乙酸乙酯(3×2mL)萃取。将合并

的有机萃取物浓缩至干,并且所得残余物通过FCC(5%-10%梯度,MeOH/DCM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(10mg,14%)。MS(ESI):$C_{22}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为402.2;m/z实测值为403.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.37-8.24(m,2H),8.22-8.09(m,1H),7.57-7.44(m,2H),7.30(s,1H),3.55-3.42(m,2H),3.37(s,6H),2.94(s,3H),2.69-2.53(m,1H),2.37-2.27(m,1H)。

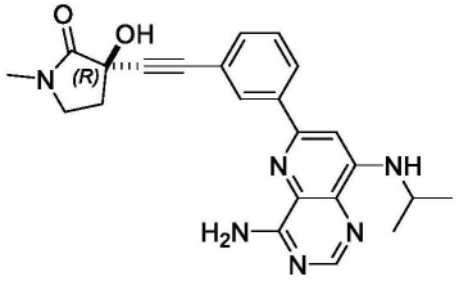
[3164] 实施例296:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3165] 

[3166] 步骤A:6-氯-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺。标题化合物使用实施例295中所述的类似条件并利用步骤A中的甲胺来制备,得到为白色固体的6-氯-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺(23mg,28%)。MS(ESI):$C_8H_8ClO_5$的质量计算值为209.0;m/z实测值为210.1$[M+H]^+$。

[3167] 步骤B:((R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(甲基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。向可密封小瓶中装入6-氯-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺(38.0mg,0.18mmol)和中间体4[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮(93.0mg,0.27mmol)]、双(三苯基膦)氯化钯(II)(15mg,0.02mmol)、K_2CO_3(0.41mL,0.81mmol,2M H_2O溶液)和二噁烷/EtOH(1mL/1mL)。将混合物用氮气曝气10min,并在170℃下加热10min。将混合物冷却至RT并倒入乙酸乙酯(2mL)和H_2O(2mL)中。用乙酸乙酯(2mL×3)萃取混合物。将合并的有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%至5%梯度,2M NH_3的MeOH/DCM溶液)纯化,得到为白色固体的(30mg,43%)。MS(ESI):$C_{21}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为388.2;m/z实测值为389.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.25(s,1H),8.24-8.19(m,1H),8.14-8.06(m,1H),7.53-7.48(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.02(s,1H),3.52-3.45(m,2H),3.04(s,3H),2.94(s,3H),2.65-2.58(m,1H),2.37-2.29(m,1H)。

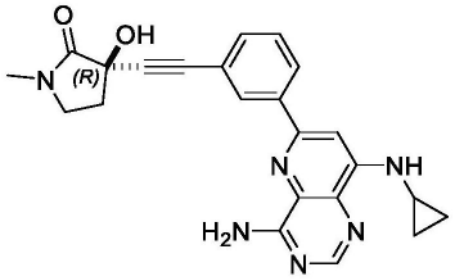
[3168] 实施例297:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3169] 

[3170] 步骤A:6-氯-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺。向6,8-二氯-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.46mmol)的CH_3CN(1mL)溶液中加入异丙胺(41.0mg,0.70mmol)。将混合物在150℃下加热2h。将混合物冷却至RT并且加入H_2O(10mL)。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到6-氯-异丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,8-二胺(80mg,72%)。MS(ESI):$C_{10}H_{12}ClN_5$的质量计算值为237.1;m/z实测值为238.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.28(s,1H),6.64(s,1H),3.82(hept,J=6.4Hz,1H),1.31(d,J=6.4Hz,6H)。

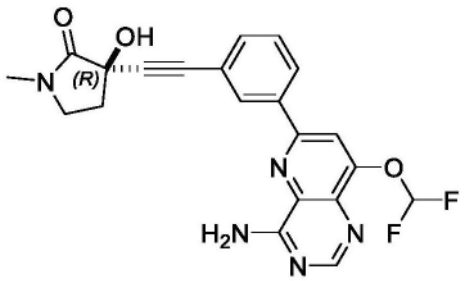
[3171] 步骤B:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮使用实施例296的步骤B中所述的类似条件来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(异丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(41mg,29%)。MS(ESI):$C_{23}H_{24}N_6O_2$的质量计算值为416.2;m/z实测值为417.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.27(s,1H),8.25-8.19(m,1H),8.14-8.06(m,1H),7.55-7.39(m,2H),7.09(s,1H),4.04-3.91(m,1H),3.55-3.42(m,2H),2.94(s,3H),2.66-2.54(m,1H),2.42-2.28(m,1H),1.35(d,J=6.4Hz,6H)。

[3172] 实施例298:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3173] 

[3174] 标题化合物使用实施例295中所述的类似条件并利用步骤A中的环丙基胺来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(21mg,18%)。MS(ESI):$C_{23}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为414.2;m/z实测值为415.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.32-8.20(m,2H),8.17-8.09(m,1H),7.57-7.45(m,2H),7.43(s,1H),3.57-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.71-2.65(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.38-2.28(m,1H),1.00-0.90(m,2H),0.71-0.62(m,2H)。

[3175] 实施例299:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

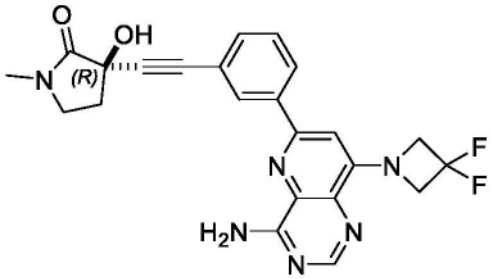
[3176] 

[3177] 步骤A:6-氯-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。向烧瓶中装入中间体194[6,8-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.51mmol)]的DMA(1mL)溶液,随后装入乙酸铯(107mg,0.56mmol)。将所得混合物在100℃下加热16h。此后,将混合物冷却至RT,并且加入饱和氯化铵水溶液(2mL)并用DCM(3mL×2)萃取。将合并的有机层浓缩至干,得到4-氨基-6-

氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-醇(100mg,0.509mmol),将其加入DMA(1mL)、Cs_2CO_3(497mg,1.50mmol)和溴化二氟乙酸乙酯(158mg,0.763mmol)。将此混合物在70℃下加热。16h后,将所得混合物冷却至RT并且加入氯化铵(2mL)的饱和水溶液。用DCM(3mL×2)萃取混合物并且将合并的有机层浓缩至干。所得残余物通过FCC(0%至5%2M NH_3的MeOH/DCM溶液)纯化,得到6-氯-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20mg,16%)。MS(ESI):$C_8H_5ClF_2N_4O$的质量计算值为246.0;m/z实测值为247.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42(s,1H),7.71-7.15(m,2H)。

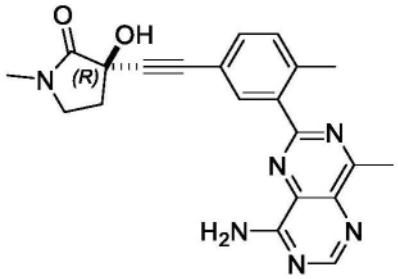
[3178] 步骤B:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮使用实施例12中所述的类似条件并利用6-氯-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺和中间体4[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)吡咯烷-2-酮]来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(二氟甲氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(10mg,29%)。MS(ESI):$C_{21}H_{17}F_2N_5O_3$的质量计算值为425.1;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)δ8.40(s,1H),8.38-8.35(m,1H),8.26-8.21(m,1H),7.99(s,1H),7.71-7.41(m,3H),3.57-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.66-2.56(m,1H),2.40-2.24(m,1H)。

[3179] 实施例300:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3180] 

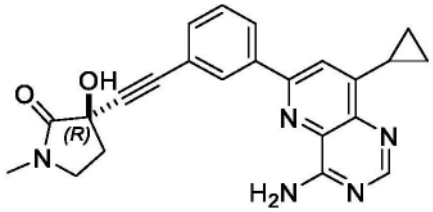
[3181] 标题化合物使用实施例297中所述的类似条件并利用步骤A中的3,3-二氟氮杂环丁烷来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(45mg,34%)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_2N_6O_2$的质量计算值为450.2;m/z实测值为451.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)δ8.31-8.20(m,2H),8.20-8.11(m,1H),7.56-7.50(m,1H),7.47(t,J=7.7Hz,1H),7.01(s,1H),4.79(t,J=12.1Hz,4H),3.54-3.46(m,2H),2.94(s,3H),2.66-2.55(m,1H),2.39-2.25(m,1H)。

[3182] 实施例301:(R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3183] 

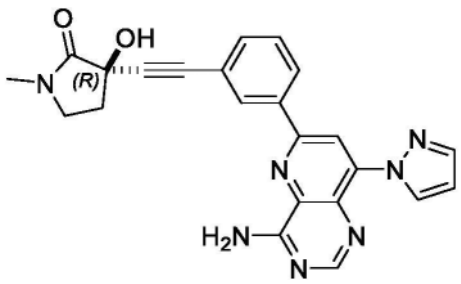
[3184] 标题化合物使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体6[(R)-3-羟基-1-甲基-3-((4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙炔基)-吡咯烷-2-酮]和中间体24[6-氯-8-甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-(8-氨基-4-甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基-苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(70mg,24%)。MS(ESI):$C_{21}H_{20}N_6O_2$的质量计算值为388.2;m/z实测值为389.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.60(s,1H),7.74(d,J=1.8Hz,1H),7.31(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.16(s,1H),6.87(s,2H),5.00(s,1H),3.52-3.32(m,2H),2.94-2.86(m,6H),2.64-2.55(m,1H),2.49(s,3H),2.40-2.29(m,1H)。

[3185] 实施例302:(R)-3-((3-(4-氨基-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3186] 

[3187] 标题化合物使用如实施例6中所述的类似条件并利用中间体195[6-氯-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-环丙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(63mg,74%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为399.2;m/z实测值为400.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(600MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),8.18-8.09(m,1H),8.01(ddd,J=7.9,1.9,1.2Hz,1H),7.47-7.42(m,2H),7.36(t,J=7.7Hz,1H),3.54-3.43(m,2H),2.94(s,3H),2.80-2.75(m,1H),2.60(ddd,J=13.0,6.8,4.4Hz,1H),2.34(ddd,J=13.0,7.8,7.0Hz,1H),1.20(ddd,J=8.5,4.1,2.3Hz,2H),0.99-0.91(m,2H)。

[3188] 实施例303:(R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-吡唑-1-基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

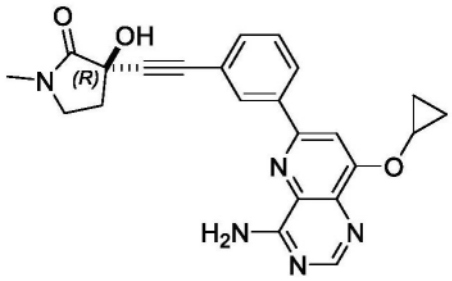
[3189] 

[3190] 步骤A:6-氯-8-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺。向6,8-二氯-吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(150mg,0.70mmol)的DMA(1mL)溶液中加入吡唑(72mg,1.5mmol)和Cs_2CO_3

(0.7g,2.1mmol)。将混合物在70℃下加热16h。将混合物冷却至RT并且加入H_2O(10mL)。通过过滤收集所得固体并真空干燥,得到为白色固体的6-氯-8-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(108mg,55%),其直接用于下一步骤。MS(ESI):$C_{10}H_7ClN_6$的质量计算值为246.0;m/z实测值为247.0$[M+H]^+$。

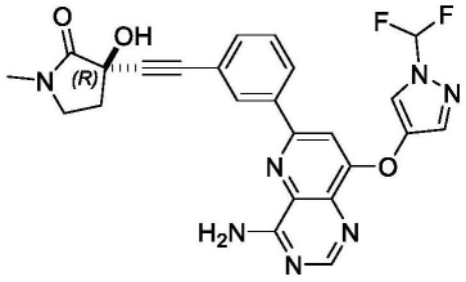
[3191] 步骤B:(R)-3-[2-[3-(4-氨基-8-吡唑-1-基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-吡唑-1-基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮使用实施例12中所述的类似条件并利用6-氯-8-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-吡唑-1-基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(31mg,18%)。MS(ESI):$C_{23}H_{19}N_7O_2$的质量计算值为425.2;m/z实测值为426.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.48(dd,J=2.7,0.6Hz,1H),8.81(s,1H),8.49(s,1H),8.42(t,J=1.8Hz,1H),8.35-8.22(m,1H),7.90(dd,J=1.7,0.6Hz,1H),7.63-7.50(m,2H),6.63(dd,J=2.7,1.7Hz,1H),3.55-3.42(m,2H),2.94(s,3H),2.70-2.57(m,1H),2.41-2.27(m,1H)。

[3192] 实施例304:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3193] 

[3194] 标题化合物使用实施例303中所述的类似条件并利用步骤A中的环丙基醇来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(环丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(45mg,26%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}N_5O_3$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.50(s,1H),8.46-8.33(m,1H),7.72-7.62(m,1H),7.36-7.28(m,1H),7.27-7.20(m,1H),7.17-7.00(m,3H),4.11-3.98(m,1H),3.53-3.34(m,2H),2.90(s,3H),2.60-2.50(m,1H),2.47-2.34(m,1H),1.20-1.09(m,1H),0.99-0.90(m,1H),0.86-0.78(m,1H),0.75-0.58(m,1H)。

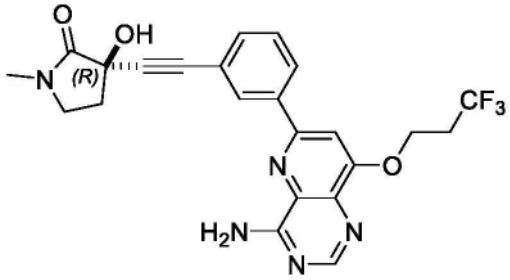
[3195] 实施例305:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]氧基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3196] 

[3197] 标题化合物使用实施例303中所述的类似条件并利用步骤A中的1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-醇来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[1-(二氟甲基)吡唑-4-

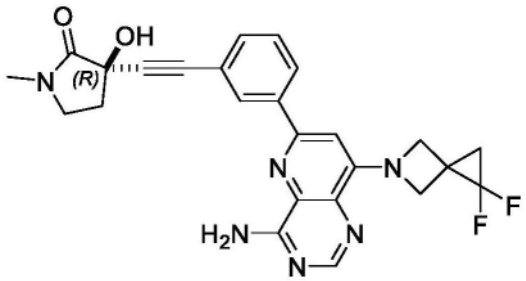
基]氧基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(110mg,70%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}F_2N_7O_3$的质量计算值为491.2;m/z实测值为492.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.80-8.65(br s,1H),8.62(s,1H),8.56(s,1H),7.66(s,1H),7.60-7.52(m,1H),7.33-7.25(m,1H),7.25-7.15(m,2H),7.11-7.00(broad,1H),6.77(t,J=1.8Hz,1H),6.67(s,1H),3.52-3.40(m,2H),2.91(s,3H),2.60-2.49(m,1H),2.44-2.33(m,1H)。

[3198] 实施例306:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3199] 

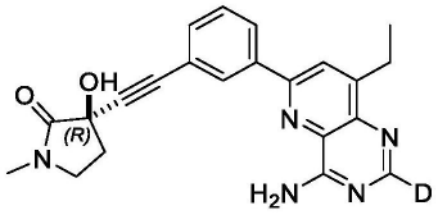
[3200] 标题化合物使用实施例303中所述的类似条件并利用中间体197[6-氯-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(10mg,44%)。MS(ESI):$C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$的质量计算值为471.2;m/z实测值为472.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.54(s,1H),7.76(d,J=7.7Hz,1H),7.71-7.45(m,2H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.30(t,J=7.8Hz,1H),7.10-6.93(m,2H),6.56-6.34(broad,1H),4.56-4.46(m,1H),4.36(q,J=8.4,7.9Hz,1H),3.49-3.34(m,2H),2.93(s,3H),2.89-2.81(m,2H),2.65-2.56(m,1H),2.45-2.32(m,1H)。

[3201] 实施例307:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.3]己-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3202] 

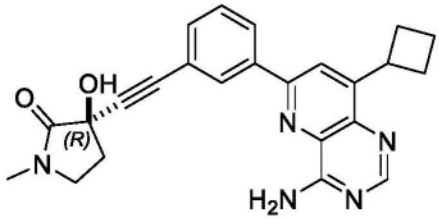
[3203] 标题化合物使用实施例297中所述的类似条件并利用步骤A中的1,1-二氟-5-氮杂螺[2.3]己烷来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(2,2-二氟-5-氮杂螺[2.3]己-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(65mg,27%)。MS(ESI):$C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$的质量计算值为476.2;m/z实测值为477.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.28(s,1H),7.84-7.45(m,3H),7.32-7.11(m,3H),7.11-6.77(broad,1H),6.09(s,1H),4.68-4.29(m,4H),3.49-3.36(m,2H),2.92(s,3H),2.61-2.50(m,1H),2.44-2.27(m,1H),1.60-1.44(m,2H)。

[3204] 实施例308:(R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[3205] 

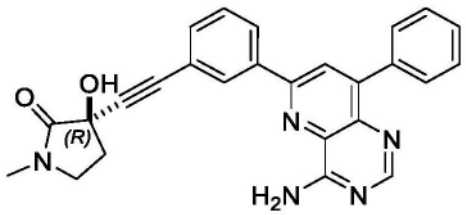
[3206] 向含有实施例8[(R)-3-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(0.30g,0.83mmol)]的小瓶中加入DMSO(3.3ml),并且将溶液用氮气曝气20min。向溶液中加入1,3-二氧代异吲哚啉-2-基丙酸酯(0.27g,1.24mmol),随后加入[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-双吡啶-N1,N1']双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)六氟磷酸盐(0.02g,0.02mmol)和三氟乙酸(0.25mL,3.30mmol)。然后将密封的小瓶在RT下在蓝色LED(450nm)下照射4h。此后,加入另外量的1,3-二氧代异吲哚啉-2-基丙酸酯(0.20g)并在蓝色LED(450nm)下再照射2h。将所得混合物直接注入制备型反相HPLC(Welch Xtimate C1810μm,250×50mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)上纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(16mg,4%)。MS(ESI):$C_{22}H_{20}DN_5O_2$的质量计算值为388.2;m/z实测值为389.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.10(d,J=0.9Hz,1H),7.74-7.69(m,1H),7.64-7.59(m,2H),7.58-7.49(m,1H),3.47(dd,J=7.5,5.5Hz,2H),2.94-2.88(m,5H),2.58(dt,J=12.9,5.5Hz,1H),2.32(dt,J=12.9,7.5Hz,1H),1.23(t,J=7.5Hz,3H)。(R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐可通过在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配(R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐而转换为其相应的游离碱(R)-3-((3-(4-氨基-8-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。分配后,然后分离有机层,并且用乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并浓缩至干。

[3207] 实施例309:(R)-3-((3-(4-氨基-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3208] 

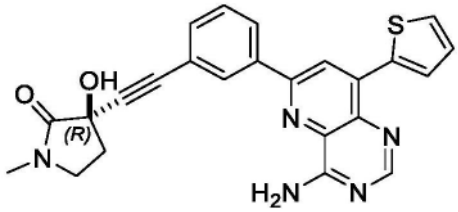
[3209] 标题化合物使用实施例221中所述的类似条件并利用中间体198[6-氯-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-环丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮(48.0mg,40%)。MS(ESI):$C_{24}H_{23}N_5O_2$的质量计算值为413.2,m/z实测值为414.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54-8.44(m,2H),8.41(s,1H),8.28(s,1H),8.11(br s,1H),7.91(br s,1H),7.60-7.49(m,2H),6.51(s,1H),4.44-4.32(m,1H),3.48-3.40(m,2H),2.82(s,3H),2.49-2.46(m,1H),2.44-2.30(m,4H),2.27-2.17(m,1H),2.16-2.03(m,1H),1.97-1.85(m,1H)。

[3210] 实施例310:(R)-3-((3-(4-氨基-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[3211] 

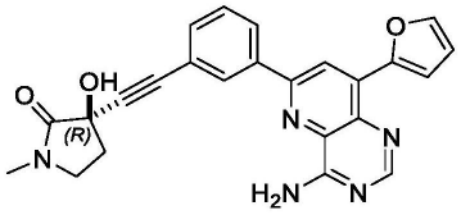
[3212] (R)-3-((3-(4-氨基-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体199[6-氯-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备,并且通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 10μm,250×50mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为澄清残余物的(R)-3-((3-(4-氨基-8-苯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(50mg,82%)。MS(ESI):$C_{26}H_{21}N_5O_2$的质量计算值为435.2;m/z实测值为436.1$[M+H]^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.57(t,J=1.7Hz,1H),8.53(s,1H),8.49(s,1H),8.39(ddd,J=7.9,2.0,1.2Hz,1H),7.71-7.61(m,6H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),3.51-3.47(m,2H),2.94(s,3H),2.61(dt,J=13.0,5.5Hz,1H),2.34(dt,J=13.0,7.4Hz,1H)。

[3213] 实施例311:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[3214] 

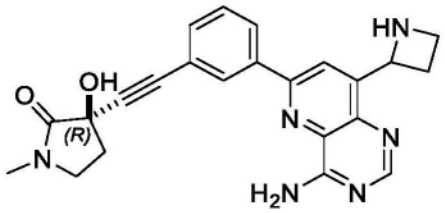
[3215] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体200[6-氯-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐]来制备。该物质然后通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 10μm,250×50mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(噻吩-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(29mg,66%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_5O_2S$的质量计算值为441.1;m/z实测值为442.1$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,CD_3OD)δ8.54-8.50(m,1H),8.49-8.47(m,1H),8.42-8.40(m,1H),8.30-8.25(m,1H),8.00-7.98(m,1H),7.83-7.80(m,1H),7.61-7.57(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.30-7.25(m,1H),3.52(dd,J=7.2,5.7Hz,2H),2.97(s,3H),2.63(dt,J=13.0,5.7Hz,1H),2.36(dt,J=13.3,7.2Hz,1H)。

[3216] 实施例312:(R)-3-((3-(4-氨基-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[3217] 

[3218] (R)-3-((3-(4-氨基-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体201[6-氯-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺为三氟乙酸盐]来制备。该物质然后通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 10μm,250×50mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-(呋喃-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(17mg,63%)。MS(ESI):$C_{24}H_{19}N_5O_3$的质量计算值为425.2;m/z实测值为426.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.70(s,1H),8.59(s,1H),8.49(t,J=1.7Hz,1H),8.35(ddd,J=7.9,1.9,1.2Hz,1H),7.94(dd,J=1.8,0.7Hz,1H),7.83(d,J=3.6Hz,1H),7.62(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),6.80(dd,J=3.6,1.8Hz,1H),3.51(dd,J=7.3,5.6Hz,2H),2.96(s,3H),2.63(dt,J=13.0,5.5Hz,1H),2.36(dt,J=12.9,7.3Hz,1H)。

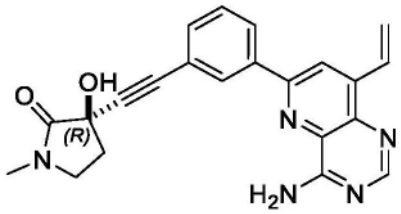
[3219] 实施例313:(3R)-3-((3-(4-氨基-8-(氮杂环丁烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[3220] 

[3221] 在RT下向含有中间体202[2-(4-氨基-6-(3-(((R)-3-羟基-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基-2-d)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯]和DCM(1.8mL)的20mL小瓶中加入TFA(0.18mL)。将溶液搅拌2h,然后加入另外的TFA(0.20mL)。3H后,将混合物浓缩至干。所得残余物通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 10μm,250×50mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(3R)-3-((3-(4-氨基-8-(氮杂环丁烷-2-基)吡啶并[3,2--d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐作为非对映体的混合物(20mg,21%)。MS(ESI):$C_{23}H_{21}DN_6O_2$的质量计算值为415.2;m/z实测值为416.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.48-8.39(m,1H),8.34-8.30(m,2H),7.62-7.51(m,2H),6.22-6.15(m,1H),4.34(qd,J=9.4,3.7Hz,1H),4.08(td,J=10.0,4.9Hz,1H),3.53-3.45(m,2H),3.28-3.17(m,1H),3.01(ddt,J=8.8,7.2,4.4Hz,1H),2.96-2.93(m,3H),2.67-2.58(m,1H),2.39-2.29(m,1H)。(3R)-3-((3-(4-氨基-8-(氮杂环丁烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐通过在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配而转化为其相应的游离碱。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并浓缩至干,得到(3R)-3-((3-(4-氨基-8-(氮杂环丁烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基-2-d)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-

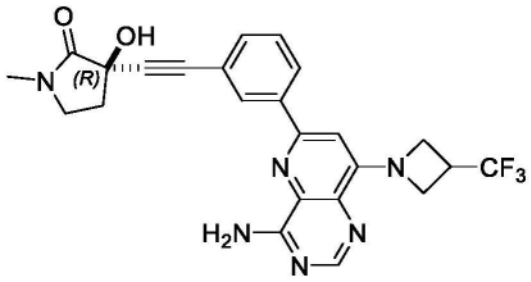
2-酮。

[3222] 实施例314:(R)-3-((3-(4-氨基-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮及其三氟乙酸盐。

[3223] 

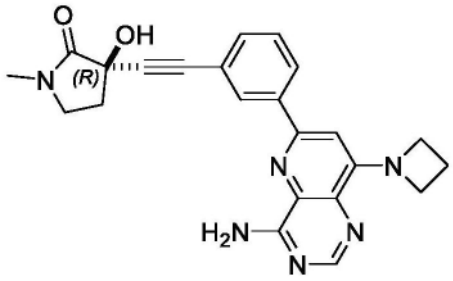
[3224] (R)-3-((3-(4-氨基-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用实施例6中所述的类似条件并利用中间体203[6-氯-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺]来制备。该物质然后通过制备型反相HPLC(Welch Xtimate C18 10μm,250×50mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-60%,20min,100%5min。检测,UVλ=220-254nM)纯化,得到为白色固体的(R)-3-((3-(4-氨基-8-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮三氟乙酸盐(30mg,80%)。MS(ESI):$C_{22}H_{19}N_5O_2$的质量计算值为385.2;m/z实测值为386.2[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.67(s,1H),8.61(s,1H),8.56-8.52(m,1H),8.43-8.35(m,1H),7.64(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.57(t,J=7.7Hz,1H),7.37(dd,J=17.4,11.4Hz,1H),6.48(d,J=17.4Hz,1H),5.96(d,J=11.4Hz,1H),3.50(dd,J=7.3,5.6Hz,2H),2.94(s,3H),2.64-2.57(m,1H),2.34(dt,J=13.0,7.7Hz,1H)。

[3225] 实施例315:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3226] 

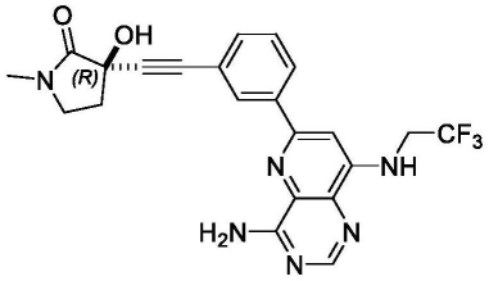
[3227] 标题化合物使用实施例297中所述的类似条件并利用3-(三氟甲基)氮杂环丁烷来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-[3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(42mg,22%)。MS(ESI):$C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$的质量计算值为482.2;m/z实测值为483.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.31-8.20(m,2H),8.20-8.13(m,1H),7.58-7.37(m,2H),6.91(s,1H),4.74-4.65(m,2H),4.58-4.42(m,2H),3.70-3.57(m,1H),3.55-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.67-2.54(m,1H),2.36-2.26(m,1H)。

[3228] 实施例316:(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮。

[3229] 

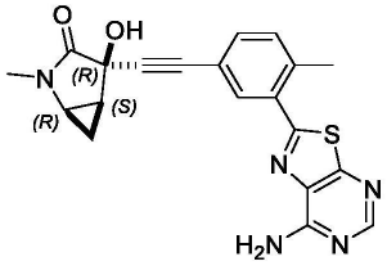
[3230] 标题化合物使用实施例297中所述的类似条件并利用氮杂环丁烷来制备,得到为白色固体的(R)-3-[2-[3-[4-氨基-8-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]苯基]乙炔基]-3-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-酮(45mg,39%)。MS(ESI):$C_{23}H_{22}N_6O_2$的质量计算值为414.2;m/z实测值为415.1$[M+H]^+$。^{1}HNMR(500MHz,CD_3OD)δ8.31-8.20(m,2H),8.20-8.13(m,1H),7.58-7.37(m,2H),6.91(s,1H),4.74-4.65(m,2H),4.58-4.42(m,2H),3.70-3.57(m,1H),3.55-3.44(m,2H),2.94(s,3H),2.67-2.54(m,1H),2.36-2.26(m,1H)。

[3231] 实施例317:(R)-3-((3-(4-氨基-8-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮。

[3232] 

[3233] (R)-3-((3-(4-氨基-8-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮使用实施例297中所述的类似条件并利用2,2,2-三氟乙-1-胺来制备。MS(ESI):$C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$的质量计算值为456.15,m/z实测值为457.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)d 8.34(s,1H),8.32(s,1H),8.24-8.17(m,1H),7.58-7.47(m,2H),7.45(s,1H),4.34-4.25(m,2H),3.57-3.46(m,2H),2.96(s,3H),2.70-2.58(m,1H),2.42-2.23(m,1H)。

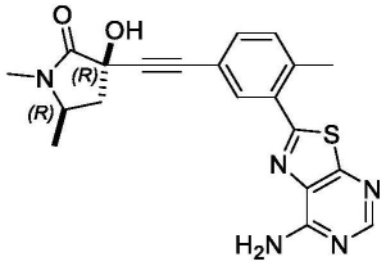
[3234] 实施例318:(1R,4R,5S)-4-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮。

[3235] 

[3236] (1R,4R,5S)-4-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮使用实施例10中所述的类似条件并利用中间体9[2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺]和中间体175[(1R,4R,5S)-4-乙炔基-4-羟基-2-甲基-2-氮杂双环[3.1.0]己-3-酮]来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{17}N_5O_2S$的质量计算值为391.11,m/z实测值为392.0$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)d 8.53(s,1H),7.38-7.32(m,

1H),7.23-7.17(m,1H),7.13(s,1H),6.73-6.65(m,1H),3.23-3.16(m,1H),2.97(s,3H),2.53(s,3H),2.18-2.10(m,1H),1.03-0.95(m,1H),0.94-0.88(m,1H)。

[3237] 实施例319:(3R,5R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮。

[3238] 

[3239] (3R,5R)-3-((3-(7-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-甲基苯基)乙炔基)-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮使用实施例10中所述的类似条件并利用中间体9[2-(5-碘-2-甲基苯基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-胺]和中间体168[(3R,5R)-3-乙炔基-3-羟基-1,5-二甲基吡咯烷-2-酮]来制备。MS(ESI):$C_{20}H_{19}N_5O_2S$的质量计算值为393.13,m/z实测值为394.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)d8.56(s,1H),7.35-7.30(m,1H),7.24-7.20(m,1H),7.19-7.14(m,1H),7.08-7.04(m,1H),3.80-3.70(m,1H),2.95(s,3H),2.87-2.79(m,1H),2.55(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.40(d,J=6.3Hz,3H)。

[3240] 在生物测定中测试本发明的化合物。测定的结果示于表2中,其名称为生物测定的结果。结果表示为所获得的值的平均值。

[3241] 测定1

[3242] 抑制重组人NF-κB诱导激酶(NIK/MAP3K14)的活性的自动磷酸化(AlphaScreen®)

[3243] 使用AlphaScreen®(α筛选)格式(Perkin Elmer)测量NIK/MAP3K14自动磷酸化活性。将所测试的所有化合物溶于二甲亚砜(DMSO)中,并在测定缓冲液中进一步稀释。测定中的最终DMSO浓度为0.7%(v/v)。测定缓冲液是50mM Tris pH 7.5,含有1mM EGTA(乙二醇四乙酸)、1mM DTT(二硫苏糖醇)、0.1mM Na_3VO_4、5mM $MgCl_2$和0.01% Tween®20。测定在384孔Proxiplate(Perkin Elmer)中进行。培养物由化合物、5μM腺苷-5'-三磷酸(ATP)和1nM NIK/MAP3K14组成。孵育通过加入GST标记的NIK/MAP3K14酶开始,在25℃下进行2h,并通过加入含有抗磷酸化IKK Ser176/180抗体的终止缓冲液终止。在使用EnVision®多标记读板仪(Perkin Elmer)读取之前添加蛋白A受体和谷胱甘肽供体珠。使用高对照(全酶活性,0.7%DMSO)和低对照(无酶活性,0.7%DMSO,无ATP)对孔中获得的信号进行归一化。IC_{50}通过将S形曲线拟合为对照的%抑制对Log_{10}化合物浓度来确定。

[3244] 测定2

[3245] 化合物对L363(NIK易位多发性骨髓瘤)细胞中p-IKKα水平的影响

[3246] 将所测试的所有化合物在DMSO中溶解并连续稀释,在Echo兼容板中以1:3稀释11个点。将100%DMSO添加到板的第12和24列中以用作高和低信号对照。此化合物板用于将20nL化合物或DMSO点样到Greiner384孔TC板(781080)中。细胞测定中的最终DMSO浓度为0.3%(v/v)。将人L363细胞(ATCC)在补充有GlutaMax、非必需氨基酸、丙酮酸钠和10%胎牛

血清的RPMI1640培养基中培养。在加湿的5％CO_2气氛培养箱中,细胞在37℃下以0.2×10^6个细胞/ml-2×10^6个细胞/ml的密度常规维持。细胞每周传代两次,重新分离以获得低密度。测定前一天,将细胞在HBSS(Hank平衡盐溶液)中洗涤两次,重悬于达尔伯克改良伊格尔培养基(DMEM)+0.5％IgG和无蛋白酶的BSA(Jackson Immuno Research Laboratories)、+/-250ng/ml重组人B细胞活化因子(BAFF/BLyS/TNFSF13B)中,并在37℃下在加湿的5％CO_2气氛(有或没有BAFF的大量刺激)中孵育过夜。第二天,在DMEM+/-250ng/ml BAFF+/-10μM MG132中将细胞浓度调节至1×10^7个细胞/ml,并以10μl/孔接种到化合物或DMSO点样的384孔TC板中。将接种的细胞在37℃下在加湿的5％CO_2气氛中孵育6h。6h后,将板从培养箱中取出,并且通过添加含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的2.5μl 5x裂解缓冲液来实现细胞裂解,然后在室温下在板振荡器上振荡15min。在该孵育结束时,根据制造商的方案,对裂解的细胞进行顺序处理并与受体和供体珠混合物一起孵育,用于1接种/2孵育悬浮细胞测定(AlphaLISA SureFire Ultra p-IKKa(Ser176/180)测定试剂盒(Perkin Elmer)。使用EnVision®多标记读板仪(Perkin Elmer)读取板。在实验中,一式两份地进行针对每种化合物的浓度响应曲线。使用高信号(BAFF刺激细胞,DMSO,MG132)对照和低信号(未刺激细胞,DMSO)对照对测试孔中获得的信号进行归一化。为了确定IC_{50},将S形曲线拟合为％抑制对Log_{10}化合物浓度的曲线。

[3247] 下表2提供本发明的某些化合物对NIK抑制的IC_{50}数据。

[3248] 表2-生物测定的结果

[3249]

实施例	测定 1 IC_{50}（nM）	测定 2 IC_{50}（nM）
1	≤0.5	3.7
2	160	>5000
3	0.7	28
4	0.8	5.4
5	230	1560
6	0.6	12
7	170	2300
8	≤0.5	3.3
9	72	670
10	≤0.5	8.1
11	83	2060
12	≤0.5	3
13	≤0.5	2.8
14	≤0.5	18
15	0.9	50
16	0.7	57
17	≤0.5	5.9
18	0.9	61
19	≤0.5	9.9
20	1.2	55
21	22	590
22	4.3	480
23	10	260

[3250]

24	260	4030
25	2.1	180
26	1.2	58
27	7.8	240
28	≤0.5	0.7
29	4.1	45
30	60	1190
31	23	550
32	≤0.5	12
33	4.5	620
34	≤0.5	52
35	15	700
36	1.9	200
37	0.6	35
38	0.7	40
39	≤0.5	9
40	0.7	210
41	68	>5000
42	1.3	29
43	0.9	60
44	43	nt
45	≤0.5	17
46	2030	nt
47	42	1600
48	≤0.5	16
49	2.5	130
50	≤0.5	17
51	1.0	480
52	2.5	110
53	2.0	49

[3251]

54	10	280
55	≤0.5	29
56	2.0	36
57	1.3	35
58	0.7	15
59	740	>5000
60	0.8	27
61	4.0	170
62	≤0.5	22
63	1.4	140
64	31	730
65	1.0	48
66	≤0.5	4.5
67	11	350
68	55	>5000
69	1.0	150
70	26	2210
71	4220	>5000
72	8.0	910
73	1730	>5000
74	56	2950
75	1.3	84
76	2.3	66
77	>5000	>5000
78	840	>5000
79	590	>5000
80	28	4000
81	11	1980
82	31	2000
83	≤0.5	3.2

[3252]

84	≤0.5	5.5
85	0.7	6.1
86	≤0.5	7.7
87	≤0.5	6
88	4.7	400
89	2.3	590
90	≤0.5	70
91	≤0.5	17
92	6.6	480
93	≤0.5	6.5
94	≤0.5	4.2
95	0.8	28
96	29	>5000
97	0.8	46
98	1.5	38
99	≤0.5	12
100	≤0.5	6.1
101	1.2	26
102	≤0.5	11
103	≤0.5	5.8
104	1.3	280
105	0.6	64
106	14	1450
107	52	>5000
108	7.6	>5000
109	13	>5000
110	≤0.5	11
111	1.2	160
112	≤0.5	4.8
113	≤0.5	92

[3253]

114	≤0.5	120
115	≤0.5	42
116	0.9	47
117	≤0.5	33
118	≤0.5	1.5
119	0.7	43
120	≤0.5	21
121	0.7	42
122	≤0.5	2.3
123	≤0.5	4
124	≤0.5	7.7
125	≤0.5	18
126	0.9	820
127	≤0.5	12
128	0.6	28
129	≤0.5	12
130	0.7	58
131	≤0.5	47
132	46	730
133	6.8	400
134	≤0.5	150
135	5.7	140
136	0.7	60
137	≤0.5	9.3
138	≤0.5	9.6
139	2.9	22
140	≤0.5	6.2
141	16	2450
142	350	>5000
143	420	>5000

[3254]

144	2290	>5000
145	3.6	280
146	≤0.5	2.7
147	≤0.5	14
148	1.4	370
149	≤0.5	17
150	4.7	320
151	0.7	28
152	3.8	200
153	0.8	47
154	620	>5000
155	≤0.5	6.1
156	1.1	16
157	3790	>5000
158	1930	>5000
159	1.3	130
160	2.4	19
161	7.0	78
162	>5000	>5000
163	350	>5000
164	0.7	78
165	120	>5000
166	4700	>5000
167	12	3470
168	2.2	4.2
169	1210	>5000
170	0.8	22
171	4.0	180
172	20	400
173	12	180

[3255]

174	830	>5000
175	2.4	230
176	1.4	81
177	5.1	66
178	18	820
179	1170	>5000
180	410	>5000
181	>5000	>5000
182	1.2	74
183	≤0.5	6.6
184	≤0.5	9.9
185	11	1520
186	710	>5000
187	3.8	190
188	1.0	23
189	1.8	71
190	1830	>5000
191	15	2980
192	1110	>5000
193	2370	>5000
194	1.0	8.3
195	21	1130
196	4.4	250
197	6.3	380
198	1310	>5000
199	1590	>5000
200	29	3190
201	4030	>5000
202	1.0	280
203	1.2	100

[3256]

204	21	1060
205	4880	>5000
206	3.5	160
207	180	>5000
208	≤0.5	12
209	110	>5000
210	0.8	45
211	2.2	>5000
212	0.7	59
213	18	1080
214	320	>5000
215	16	900
216	≤0.5	8.5
217	0.9	77
218	78	>5000
219	240	>5000
220	1.3	65
221	630	>5000
222	4.2	390
223	190	>5000
224	250	>5000
225	6.1	600
226	42	1400
227	23	540
228	4.8	300
229	110	1910
230	15	350
231	340	>5000
232	5.7	210
233	520	>5000

[3257]

234	1800	>5000
235	2950	>5000
236	57	1370
237	9.2	240
238	34	73
239	1.5	69
240	21	570
241	56	930
242	7.4	320
243	14	670
244	4.9	240
245	40	1190
246	23	3790
247	850	>5000
248	3340	>5000
249	7.3	470
250	7.9	130
251	86	560
252	31	>2000
253	0.4	5.1
254	230	1330
255	0.7	15
256	350	4150
257	44	2460
258	210	450
259	39	65
260	110	2740
261	0.7	7.7
262	7.9	220
263	600	4350

[3258]

264	74	660
265	1.9	28
266	680	3700
267	385	2825
268	65	585
269	990	3850
270	26	1000
271	4.2	44
272	59	1960
273	2.7	27
274	1930	>5000
275	300	>5000
276	≤0.5	8.9
277	0.7	13
278	170	>5000
279	1510	>5000
280	45	720
281	0.9	7.7
282	5.6	205
283	0.6	1.4
284	0.7	2.8
285	1.7	12
286	0.9	3.1
287	44	>5000
288	0.9	16
289	1.4	nt
290	nt	nt
291	54	1390
292	22	660
293	>5000	>5000

[3259]

294	390	2460
295	3.1	18
296	≤0.5	6.9
297	1.9	31
298	0.8	24
299	1.7	12
300	1.2	39
301	4.5	48
302	≤0.5	4.5
303	0.9	11
304	0.6	15
305	2.2	64
306	1.9	26
307	1.6	40
308	6.8	190
309	≤0.5	9.7
310	0.7	13
311	≤0.5	3.6
312	0.8	11
313	3.1	231
314	2.9	14
315	5.0	nt
316	0.9	9.5
317	0.6	nt
318	1.0	nt
319	1.5	nt

[3260] nt表明在该测定中没有检测到那个化合物。