



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104557872 B

(45)授权公告日 2017.05.24

(21)申请号 201410482873.0
 (22)申请日 2014.09.19
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 104557872 A
 (43)申请公布日 2015.04.29
 (66)本国优先权数据
 201310485200.6 2013.10.16 CN
 (73)专利权人 上海瓊黎药业有限公司
 地址 201203 上海市张江高科技园区李冰
 路576号4幢311室
 (72)发明人 许祖盛
 (74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
 代理人 薛琦 王卫彬
 (51)Int.Cl.
 C07D 401/14(2006.01)
 C07D 239/84(2006.01)
 C07D 403/04(2006.01)
 C07D 401/04(2006.01)
 C07D 487/04(2006.01)
 C07D 495/04(2006.01)
 C07D 473/34(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)
 A61P 35/00(2006.01)
 A61P 37/02(2006.01)
 A61P 3/00(2006.01)
 A61P 9/00(2006.01)
 A61P 29/00(2006.01)
 A61P 31/12(2006.01)
 A61P 11/06(2006.01)
 A61P 17/00(2006.01)
 A61P 19/02(2006.01)
 A61P 17/06(2006.01)
 A61P 1/04(2006.01)
 A61P 1/00(2006.01)
 A61P 37/06(2006.01)

(56)对比文件

CN 101889015 A, 2010.11.17,
 CN 103124496 A, 2013.05.29,
 WO 2010/120994 A2, 2010.10.21,
 CN 103140479 A, 2013.06.05,
 WO 2010/151737 A2, 2010.12.29,

审查员 张旋

权利要求书6页 说明书51页

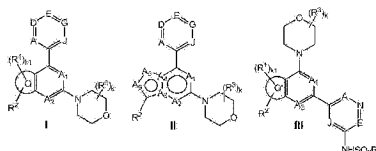
(54)发明名称

稠合杂环化合物、其制备方法、药物组合物和用途

(57)摘要

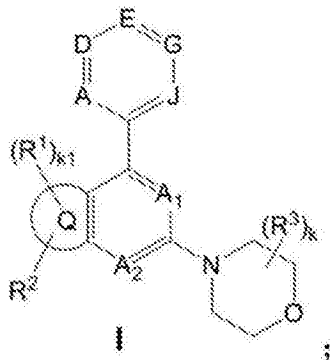
本发明公开了稠合杂环化合物、其制备方法、药物组合物和用途。该稠合杂环化合物如式I, 式II或式III所示。本发明的所述稠合杂环化合物和/或其药学可接受的盐的制备方法包括三条合成路线。本发明还提供了该稠合杂环化合物的药物组合物, 其含有如式I, 式II, 式III所示的稠合杂环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物和其前药中的一种或多种, 及药学上可接受的载体; 并涉及该稠合杂环化合物和/或药物组合物在制备激酶抑制剂中, 以及制备用于防治与激酶有关的疾病的药物中的应

用。本发明的稠合杂环化合物对PI3K δ 具有选择抑制作用, 可用于制备防治癌症、感染、炎症或自身免疫性病变等细胞增殖类疾病的药物。



CN 104557872 B

1. 一种如式I所示的稠合杂环化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

A₁为N；

A₂为N；

R²为-(CR⁸R⁹)_mNR⁵R⁶、-O(CR⁸R⁹)_mCHR⁵R⁶或-O(CR⁸R⁹)_mNR⁵R⁶；

(R³)_k表示其所在吗啉环上的氢被k个R³取代；各个R³相同或彼此不同，并且各自独立地为氘、卤素或C₁₋₃烷基；

A为CR^{4a}；R^{4a}为氢、卤素或C₁₋₃烷基；

D为N或CR^{4d}；R^{4d}为-NR⁷S(O)₂R⁵；

E为CR^{4e}；R^{4e}为氢、C₁₋₃烷氧基或-NR⁵R⁶；

G为N或CR^{4g}；R^{4g}为-NR⁷S(O)₂R⁵；

J为CR^{4j}；R^{4j}为氢、卤素或C₁₋₃烷基；

或者，R^{4j}与R^{4g}，以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元或6元杂环，所述5元或6元杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相稠合；所述5元杂环为5元氮杂环；

环Q为苯环；

(R¹)_{k1}表示其所在环Q上的氢被k1个R¹取代；各个R¹相同或彼此不同，并且各自独立地为卤素；

R⁵、R⁶和R⁷各自独立地为氢、-(CH₂)₂₋₃NH₂或C₁₋₆烷基，或R⁵、R⁶以及与它们直接相连的氮或碳一起形成杂环或环烷基，所述的杂环或环烷基任选被下列一个或多个基团取代：-(CH₂)_mOR⁷、-SO₂R⁷、-C(=O)R⁷、C₁₋₃烷基、C₃₋₆碳环基和C₂₋₅杂环基；其中，所述的杂环为含氮或含氧4~6元杂脂环，所述的环烷基为4~6元环烷基；

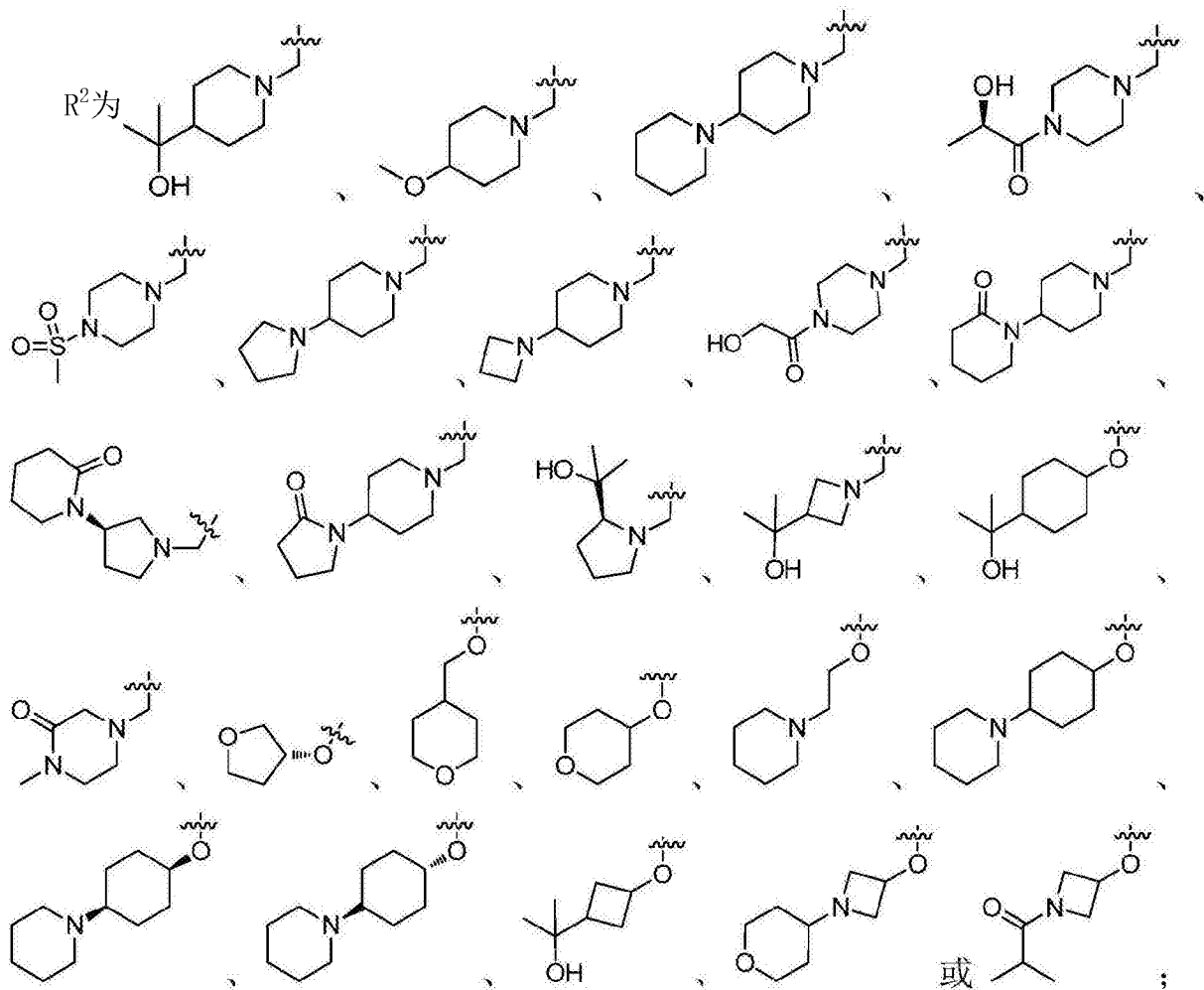
(CR⁸R⁹)_m表示m个(CR⁸R⁹)相连，R⁸和R⁹为所形成的碳链上的取代基，其中，各个R⁸以及各个R⁹相同或彼此不同，各自独立地为氢、氘、卤素或C₁₋₃烷基；

其中所述烷基、烷氧基、环烷基、碳环、杂环或杂环基可任选地被下列一个或多个基团取代：卤素、羟基、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₁₂碳环基、C₂₋₂₀杂环基、C₆₋₂₀芳基和C₁₋₂₀杂芳基；

m, k或k1独立地为0或1。

2. 如权利要求1所述的稠合杂环化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述式I中，

A₁和A₂同时为N；



R³为氢；

A为CR^{4a}；R^{4a}为氢；

D为N；

E为CR^{4e}；R^{4e}为氢、甲氧基或-NH₂；

G为N或CR^{4g}；R^{4g}为 ；

J为CR^{4j}；R^{4j}为氢；

或者，R^{4j}与R^{4g}，以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元或6元杂环，所述5元或6元杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相耦合；

A、D、E、G和J不同时为N；

环Q为苯环；

(R¹)_{k1}表示其所在环Q上的氢被k1个R¹取代；各个R¹相同或彼此不同，并且各自独立地为氟；

m, k或k1独立地为0或1。

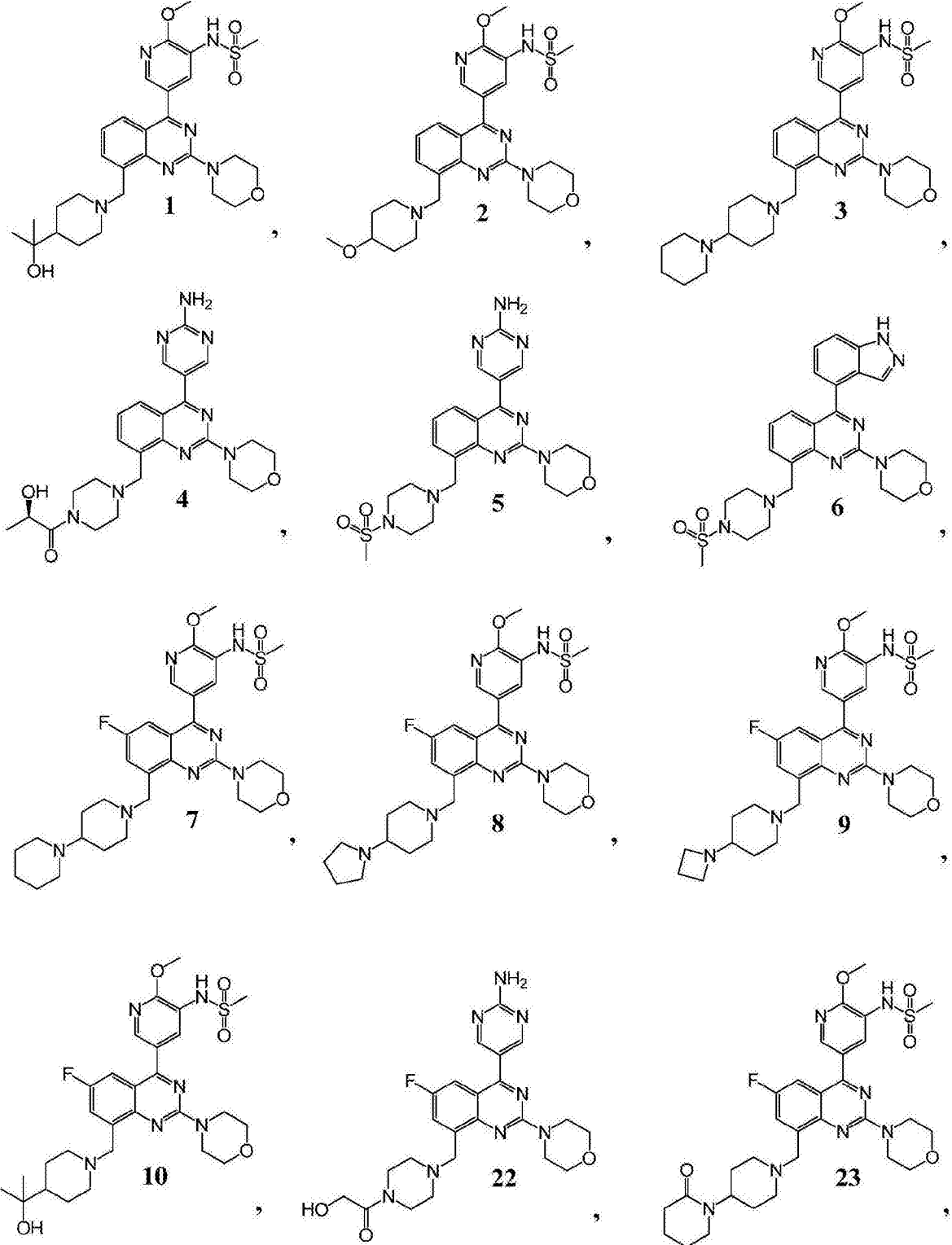
3. 如权利要求1所述的稠合杂环化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述式I中，R^{4j}与R^{4g}，以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元杂环，所述5元杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相耦合；所述5元杂环为5元氮杂环；所述5元氮杂环为

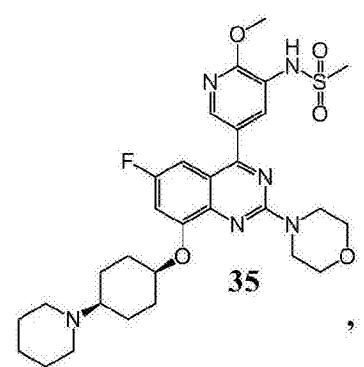
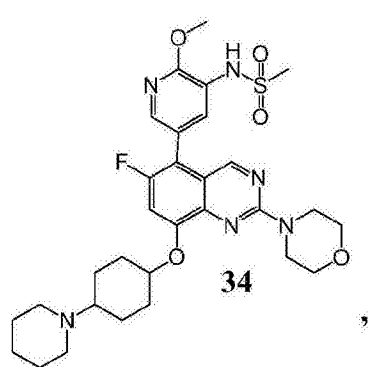
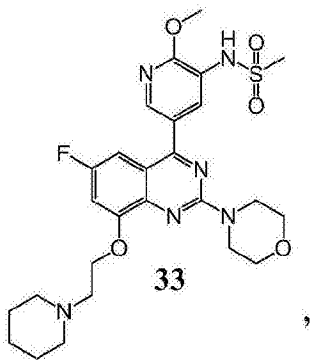
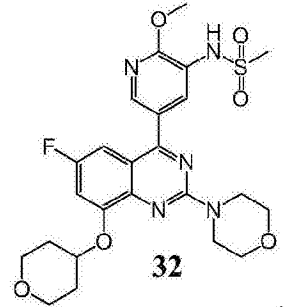
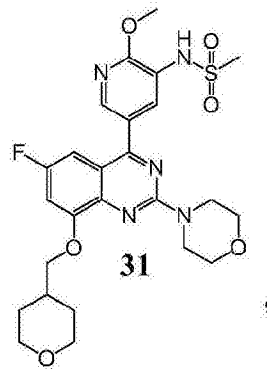
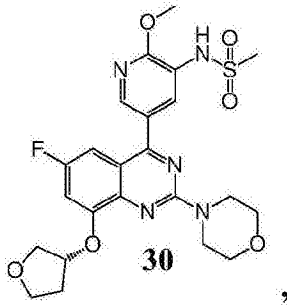
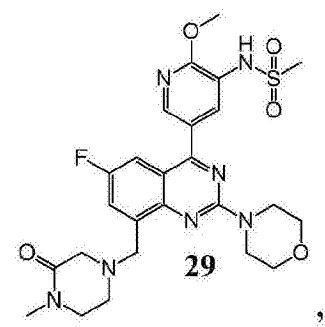
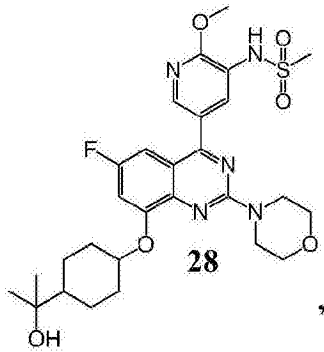
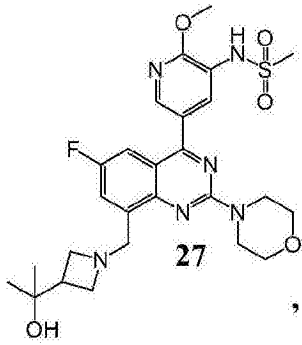
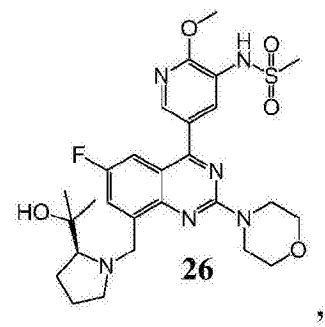
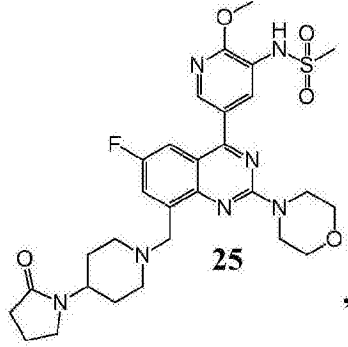
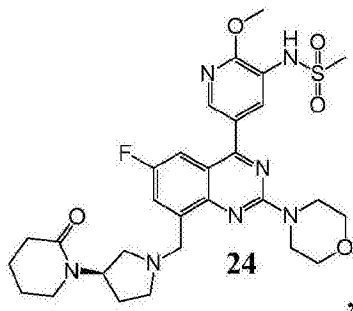
吡啶环或吡咯环；

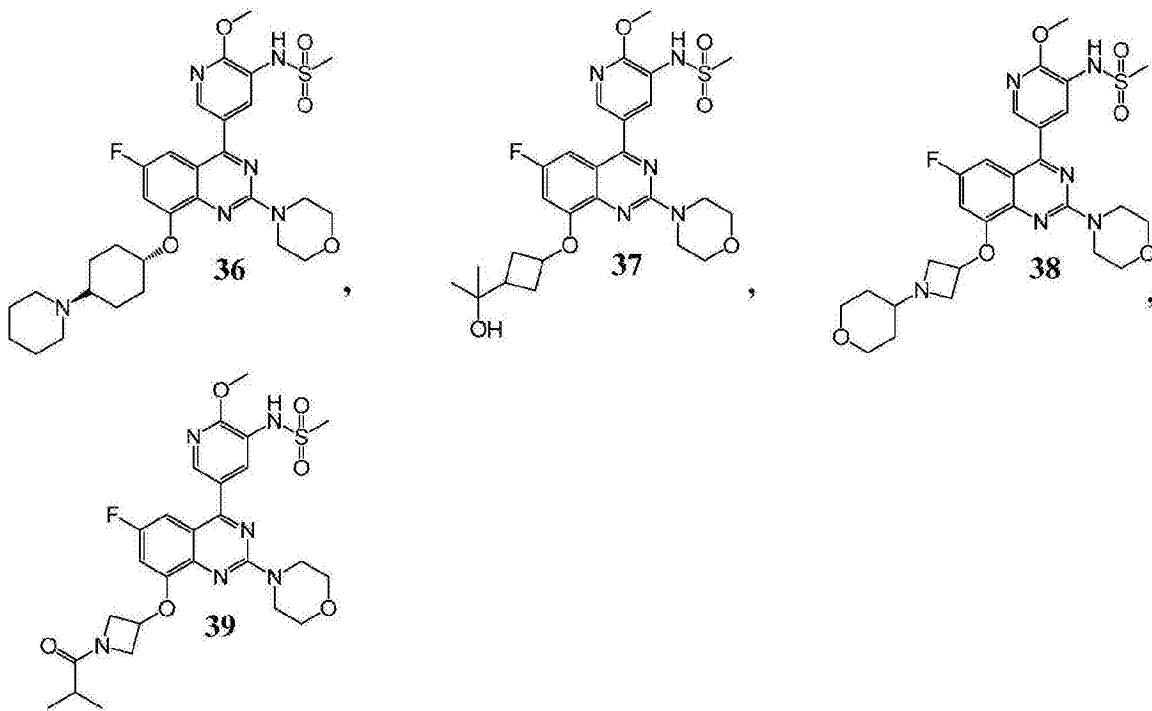
R^5 、 R^6 以及与它们直接相连的氮一起形成的杂环为含氮6元杂脂环；所述含氮6元杂脂环为哌啶环或哌嗪环。

4. 如权利要求1所述的稠合杂环化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于:

所述式I为如下任一化合物:

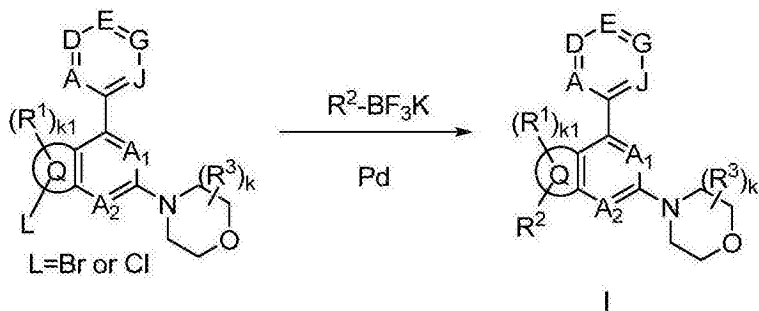




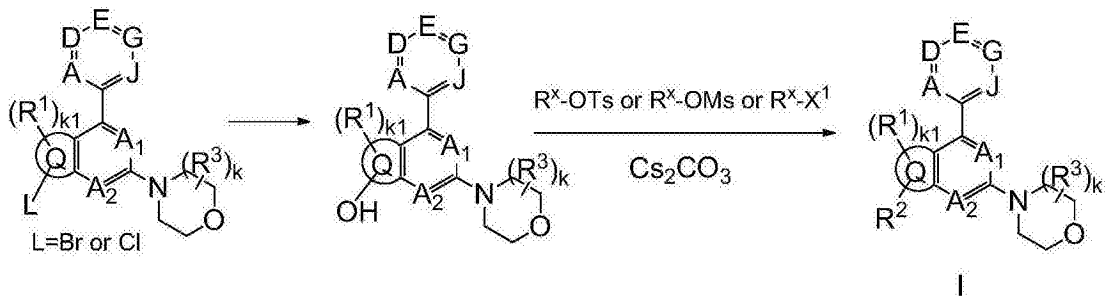


5. 如权利要求1~4中任一项所述的稠合杂环化合物或其药学上可接受的盐的制备方法,其特征在于:

反应路线I包括以下步骤:

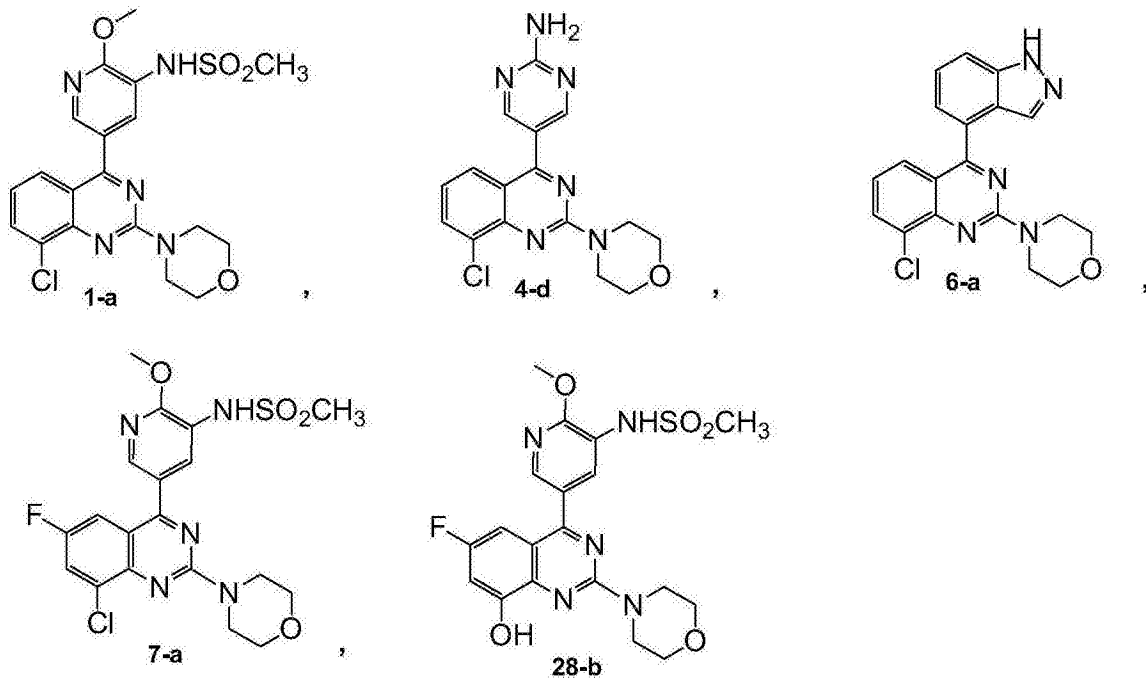


反应路线IV包括以下步骤:



其中, R^x 为 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{CHR}^5\text{R}^6$ 或 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{NR}^5\text{R}^6$, 通式 I 中当 R^2 为 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{CHR}^5\text{R}^6$ 或 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ 时, 采用反应路线 IV 进行合成, 通式 I 中当 R^2 不为 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{CHR}^5\text{R}^6$ 或 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ 时采用反应路线 I 进行合成; X^1 为 Cl、Br 或者碘。

6. 如下任一化合物:



7. 一种药物组合物,其特征在于:含有治疗有效剂量的如权利要求1~4中任一项所述的稠合杂环化合物和/或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

8. 如权利要求1~4中任一项所述的稠合杂环化合物或其药学上可接受的盐,或者如权利要求7所述的药物组合物在制备激酶抑制剂中的应用。

9. 如权利要求8所述的应用,其特征在于:所述激酶为PI3激酶。

10. 如权利要求9所述的应用,其特征在于:所述激酶为PI3激酶的p110 δ 亚型。

11. 如权利要求1~4中任一项所述的稠合杂环化合物或其药学上可接受的盐,或者如权利要求7所述的药物组合物在制备用于防治与激酶有关的疾病的药物中的应用。

12. 如权利要求11所述的应用,其特征在于:所述激酶为PI3激酶。

13. 如权利要求12所述的应用,其特征在于:所述激酶为PI3激酶的p110 δ 亚型。

14. 如权利要求13所述的应用,其特征在于:所述的“与激酶有关的疾病”为癌症、免疫疾病、代谢和/或内分泌功能障碍、心血管疾病、病毒感染和炎症,和神经疾病中的一种或多种。

15. 如权利要求14所述的应用,其特征在于:所述的免疫疾病为类风湿性关节炎、牛皮癣、溃疡性结肠炎、克罗恩病和全身性红斑狼疮中的一种或多种;所述的心血管疾病为血液肿瘤;所述的病毒感染和炎症为哮喘和/或特异性皮炎。

稠合杂环化合物、其制备方法、药物组合物和用途

技术领域

[0001] 本发明具体的涉及稠合杂环化合物、其制备方法、药物组合物和用途。

背景技术

[0002] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)是一种胞内磷酸酰肌醇激酶,可催化磷脂酰醇的3位羟基磷酸化。PI3K可分为I类、II类和III类激酶,而研究最广泛的是能被细胞表面受体所激活的I类PI3K。哺乳动物细胞中I类PI3K根据结构和受体又分为Ia类和Ib类,它们分别传递来自酪氨酸激酶-偶联受体和G蛋白-偶联受体的信号。Ia类PI3K包括PI3K α 、PI3K β 和PI3K δ 亚型,Ib类PI3K包括PI3K γ 亚型(Trends Biochem.Sci.,1997,22,267-272)。Ia类PI3K是由催化亚单位p110和调节亚单位p85所组成的二聚体蛋白,具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性(Nat.Rev.Cancer 2002,2,489-501),被认为与细胞增殖和癌症发生,免疫疾病和涉及炎症的疾病相关。

[0003] 现有技术已公开了一些作为PI3K抑制剂的化合物,例如:W02008064093,W02007044729,W02008127594,W02007127183,W02007129161,US20040266780,W02007072163,W02009147187,W02009147190,W02010120987,W02010120994,W02010091808,W02011101429,W02011041399,W02012040634,W02012037226,W02012032065,W02012007493,W02012135160等。

[0004] 现阶段还没有小分子PI3K δ 选择性抑制剂上市使用,因此,研制一种高效的PI3K δ 选择性抑制剂类药物,用于治疗癌症,感染,炎症及自身免疫性病变等细胞增殖类的疾病,成为了目前的当务之急。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题在于,提供了一种与现有技术完全不同的,稠合杂环化合物、其制备方法、药物组合物和用途。本发明的稠合杂环化合物是一种对PI3K δ 具有选择性的抑制剂,可用于制备防治癌症、感染、炎症或自身免疫性病变等细胞增殖类疾病的药物。

[0006] 本发明提供了一种如式I,式II或式III所示的稠合杂环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物或其前药,

不饱和或部分不饱和的5元或6元杂环,所述5元或6元杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相稠合;

[0027] 环Q和环Q'为苯环,5至9元脂环,5至9元杂脂环,或者5元或6元杂环;环Q不为噻吩环或呋喃环; $(R^1)_{k1}$ 表示其所在环Q或环Q'上的氢被0至k1个 R^1 取代;各个 R^1 相同或彼此不同,并且各自独立地为卤素、-CN、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-N(C(O)R^6)_2$ 、 $-NR^5C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^7S(O)_2R^5$ 、 $-C(=O)OR^5$ 或 $-C(=O)NR^5R^6$;

[0028] R^5 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 和 R^7 各自独立地为氢、 C_{1-12} 烷基、 $-(CH_2)_{2-3}NH_2$ 、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基,或 R^5 、 R^6 以及与它们直接相连的氮或碳一起形成杂环或环烷基,或 R^7 、 R^7 以及与 R^7 直接相连的氮一起形成杂环;所述的杂环或环烷基可任选地被下列一个或多个基团取代:氧代、 $-(CH_2)_mOR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-CF_3$ 、卤素、 $-SO_2R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-NR^7C(=Y)R^7$ 、 $-NR^7S(O)_2R^7$ 、 $-C(=Y)NR^7R^7$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基和 C_{1-20} 杂芳基;

[0029] $(CR^8R^9)_m$ 表示0~m个 (CR^8R^9) 相连, R^8 和 R^9 为所形成的碳链上的取代基,其中,各个 R^8 以及各个 R^9 相同或彼此不同,各自独立地为氢、氘、卤素、-CN、羟基、烷氧基、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元杂环烷基或5-12元杂芳基;或 R^8 、 R^9 、以及与它们所连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的 C_{3-12} 碳环或 C_{2-20} 杂环;

[0030] 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、碳环、杂环、杂环烷基、芳基、或杂环基可任选地被下列一个或多个基团取代:卤素、羟基、-CN、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 R^5 、 $-C(=Y)R^5$ 、 $-C(=Y)OR^5$ 、 $-C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_mOR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^7C(=Y)R^5$ 、 $-NR^7C(=Y)OR^6$ 、 $-NR^7C(=Y)NR^5R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_mNR^7SO_2R^5$ 、 $=NR^7$ 、 OR^5 、 $-OC(=Y)R^5$ 、 $-OC(=Y)OR^5$ 、 $-OC(=Y)NR^5R^6$ 、 $-OS(O)_2(OR^5)$ 、 $-OP(=Y)(OR^5)(OR^6)$ 、 $-OP(OR^5)(OR^6)$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^5R^6$ 、 $-S(O)(OR^5)$ 、 $-S(O)_2(OR^5)$ 、 $-SC(=Y)R^5$ 、 $-SC(=Y)OR^5$ 、 $-SC(=Y)NR^5R^6$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 碳环基、 C_{2-20} 杂环基、 C_{6-20} 芳基或 C_{1-20} 杂芳基;

[0031] Y为O、S或 NR^7 ;

[0032] m, k或k1独立地为0、1、2、3、4、5或6。

[0033] 所述式I中,

[0034] A_1 优选为N;

[0035] A_2 优选为N;

[0036] R^2 优选为 $-(CR^8R^9)_mNR^5R^6$ 、 $-O(CR^8R^9)_mCR^5R^6$ 或 $-O(CR^8R^9)_mNR^5R^6$;

[0037] R^3 优选为氢、氘、卤素或 C_{1-3} 烷基;

[0038] A优选 CR^{4a} ; R^{4a} 优选氢、卤素或 C_{1-3} 烷基;

[0039] D优选N或 CR^{4d} ; R^{4d} 优选 $-NR^7S(O)_2R^5$;

[0040] E优选 CR^{4e} ; R^{4e} 优选氢、 C_{1-3} 烷氧基或 $-NR^5R^6$;

[0041] G优选N或 CR^{4g} ; R^{4g} 优选 $-NR^7S(O)_2R^5$;

[0042] J优选 CR^{4j} ; R^{4j} 优选氢、卤素或 C_{1-3} 烷基;

[0043] 或者, R^{4j} 与 R^{4g} ,以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元或6元杂环,所述5元或6元杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相稠合;所述5元杂环优选5元氮杂环;所述5元氮杂环优选吡唑环或吡咯环;

[0044] A、D、E、G和J不同时为N；

[0045] 环Q优选苯环；

[0046] $(R^1)_{k1}$ 表示其所在环Q上的氢被0至k1个 R^1 取代；各个 R^1 相同或彼此不同，并且各自独立地优选卤素；

[0047] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地优选氢、 $-(CH_2)_{2-3}NH_2$ 或 C_{1-6} 烷基，或 R^5 、 R^6 以及与它们直接相连的氮或碳一起形成杂环或环烷基，所述的杂环或环烷基可任选地被下列一个或多个基团取代： $-(CH_2)_mOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 碳环基和 C_{2-5} 杂环基；其中，所述的杂环优选含氮或含氧4~6元杂脂环，所述的环烷基优选4~6元环烷基；其中，含氮6元杂脂环优选哌啶环或哌嗪环，含氧6元杂酯环优选四氢吡喃环，含氧5元杂酯环优选四氢呋喃环，含氮5元杂脂环优选四氢吡咯环；

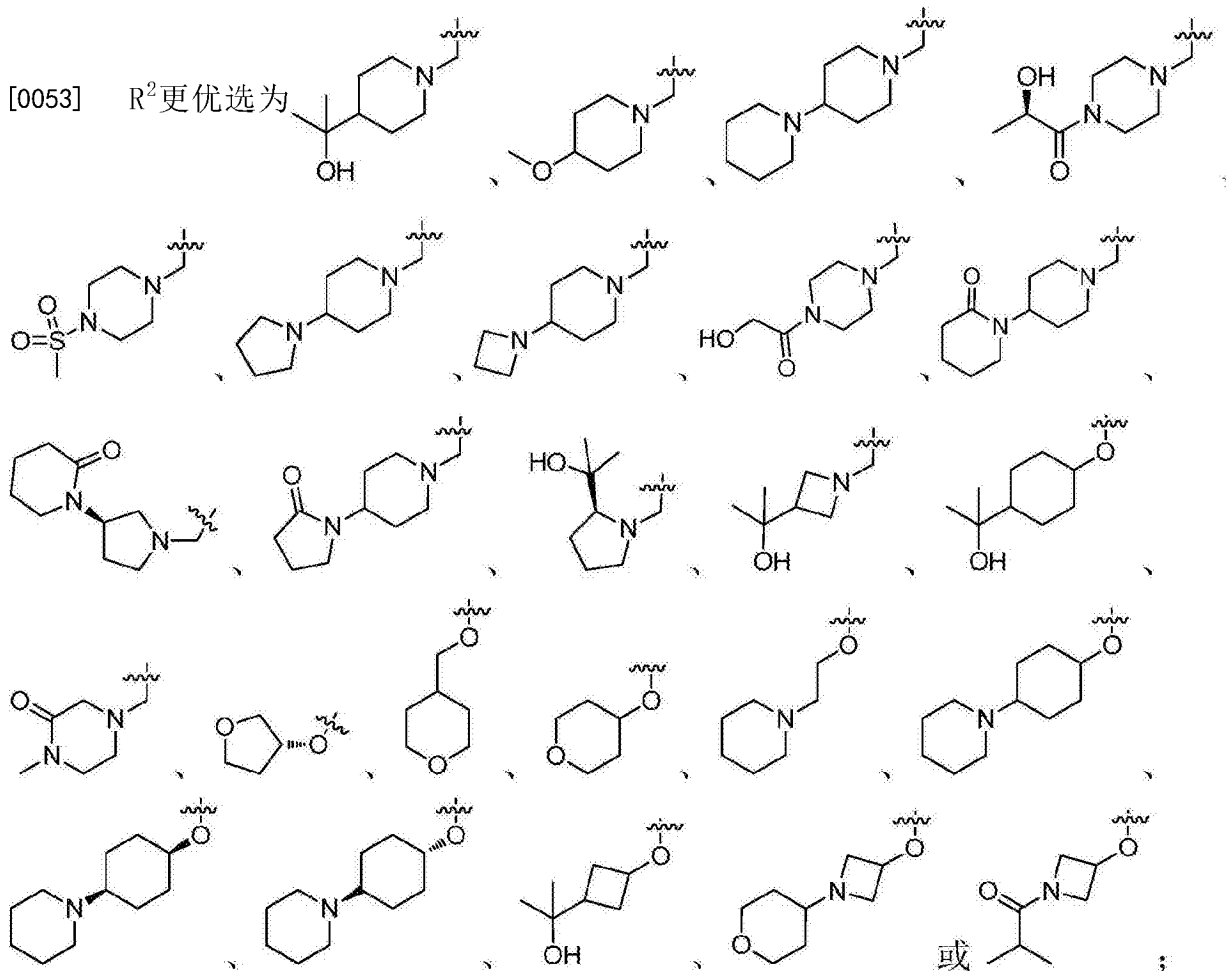
[0048] R^8 优选氢、氧、卤素或 C_{1-3} 烷基；

[0049] $(CR^8R^9)_m$ 表示0~m个 (CR^8R^9) 相连， R^8 和 R^9 为所形成的碳链上的取代基，其中，各个 R^8 以及各个 R^9 相同或彼此不同，各自独立地优选氢、氧、卤素或 C_{1-3} 烷基；

[0050] m, k或k1独立地优选0或1。

[0051] 所述式I中，

[0052] A_1 和 A_2 更优选同时为N；

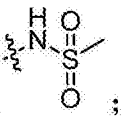


[0054] R^3 更优选为氢；

[0055] A更优选为 CR^{4a} ； R^{4a} 更优选为氢；

[0056] D更优选为N;

[0057] E更优选为CR^{4e}; R^{4e}更优选为氢、甲氧基或-NH₂;

[0058] G更优选为N或CR^{4g}; R^{4g}更优选为  ;

[0059] J更优选为CR^{4j}; R^{4j}更优选氢;

[0060] 或者, R^{4j}与R^{4g},以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元或6元杂环,所述5元或6元杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相稠合;所述5元或6元杂环更优选吡啶环或吡咯环;

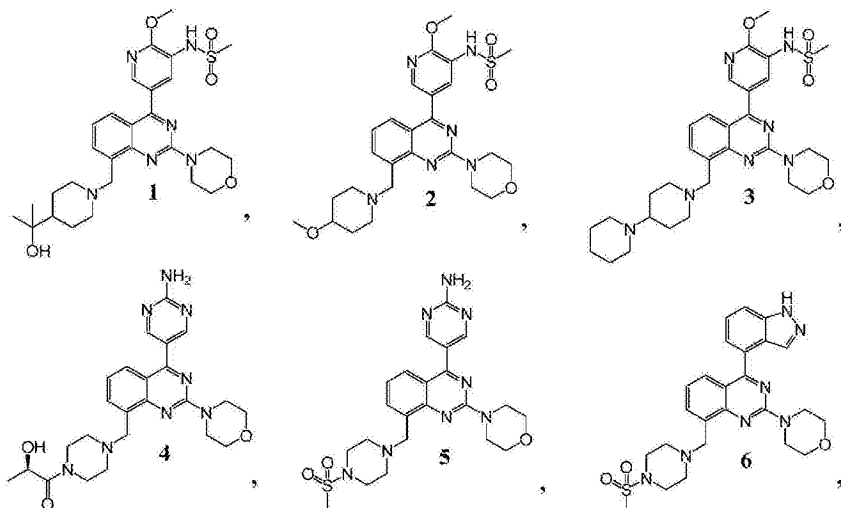
[0061] A、D、E、G和J不同时为N;

[0062] 环Q更优选苯环;

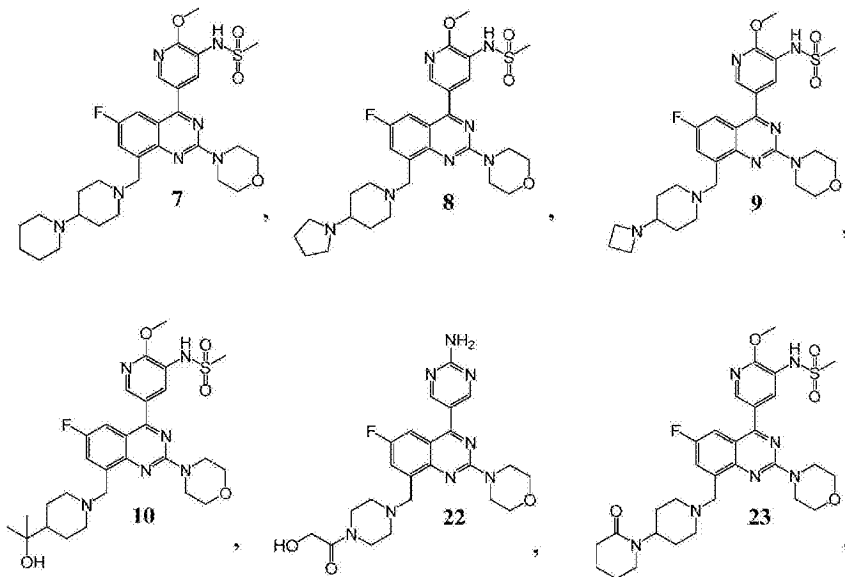
[0063] (R¹)_{k1}表示其所在环Q上的氢被0至k1个R¹取代;各个R¹相同或彼此不同,并且各自独立地更优选氟;

[0064] m, k或k1独立地更优选0或1。

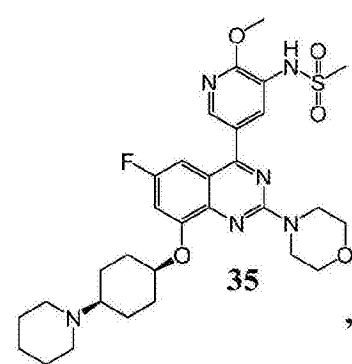
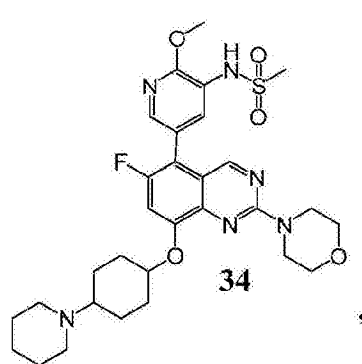
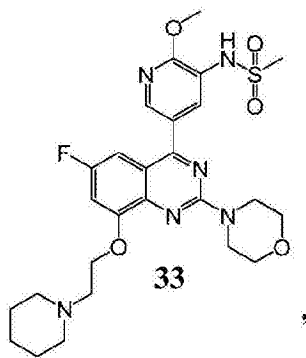
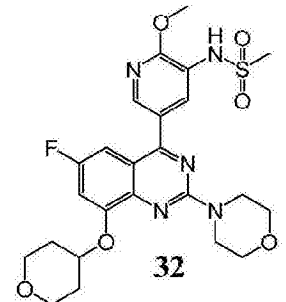
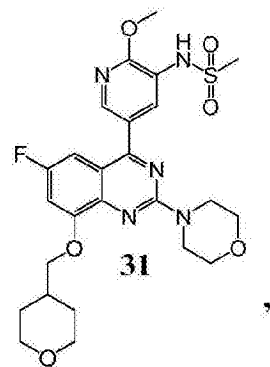
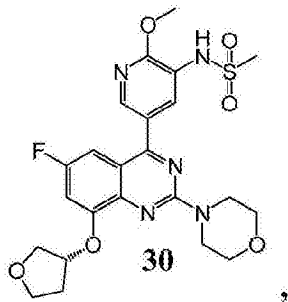
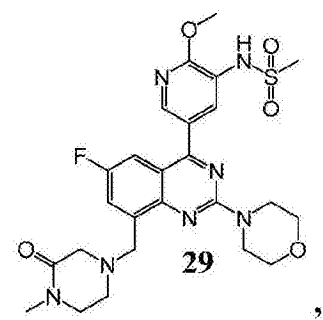
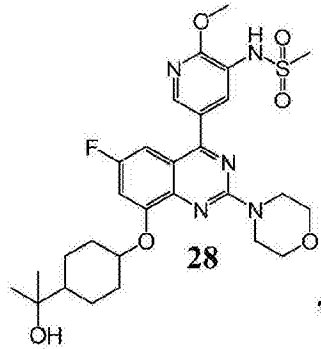
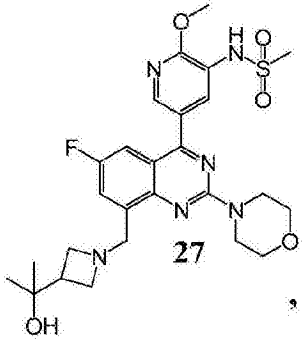
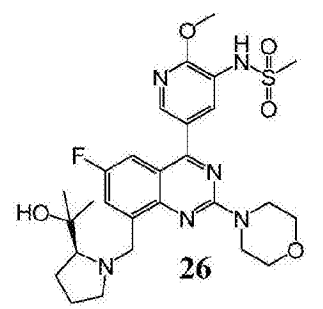
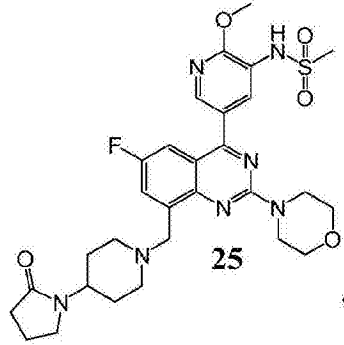
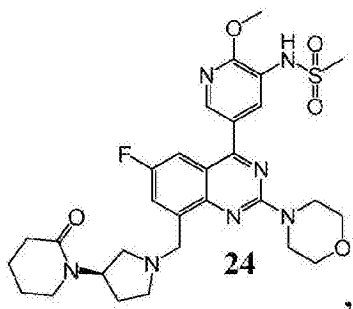
[0065] 所述式I较佳地为如下任一化合物:



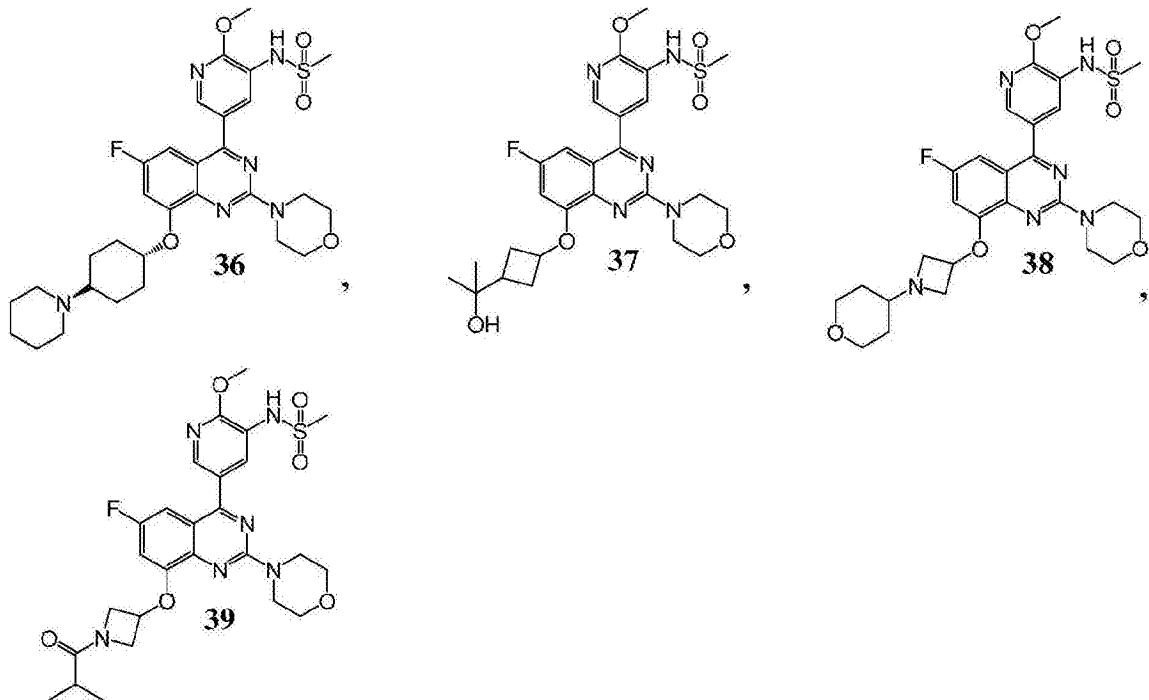
[0066]



[0067]



[0068]



[0069] 所述式II中,

[0070] A₁优选N或CH;[0071] A₂优选N或CH;[0072] A₃优选N或C;[0073] A₄优选N或C;[0074] A₅优选N;[0075] A₆优选CR^{1b}; R^{1b}优选氢或氘;[0076] R²优选-(CR⁸R⁹)_mNR⁵R⁶;[0077] (R³)_k表示其所在吗啉环上的氢被0至k个R³取代;各个R³相同或彼此不同,并且各自独立地优选氢、氘、卤素或C₁₋₃烷基;[0078] A优选CR^{4a}; R^{4a}优选氢、卤素或C₁₋₃烷基;[0079] D优选N或CR^{4d}; R^{4d}优选氢、卤素或C₁₋₃烷基;[0080] E优选CR^{4e}; R^{4e}优选氢、卤素或C₁₋₃烷基;[0081] G优选CR^{4g}; R^{4g}优选-NR⁷S(O)₂R⁵;[0082] J优选CR^{4j}; R^{4j}优选氢;[0083] 或者, R^{4j}与R^{4g},以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元杂环,所述5元杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相稠合;其中,所述5元杂环优选5元氮杂环;所述的5元氮杂环优选吡唑环或吡咯环;[0084] R⁵、R⁶和R⁷各自独立地优选氢、C₁₋₆烷基、-(CH₂)₂₋₃NH₂、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基,或R⁵、R⁶以及与它们直接相连的氮一起形成可任选地被下列一个或多个基团取代的杂环:氧代、-(CH₂)_mOR⁷、-CF₃、卤素、-SO₂R⁷、-C(=O)R⁷、C₁₋₃烷基、C₃₋₆碳环基或C₂₋₅杂环基;其中,R⁵、R⁶以及与它们直接相连的氮一起形成的杂环优选含氮6元杂脂环,所述含氮6元杂脂环优选哌啶环或哌嗪环;

[0085] $(CR^8R^9)_m$ 表示0~m个 (CR^8R^9) 相连, R^8 和 R^9 为所形成的碳链上的取代基,其中,各个 R^8 以及各个 R^9 相同或彼此不同,各自独立地优选氢、氘、卤素、-CN、羟基或 C_{1-3} 烷基;

[0086] 其中所述烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环或杂环基可任选地被下列一个或多个基团取代:卤素、羟基、-CN、-CF₃、-NO₂或氧代;

[0087] m或k独立地优选0或1。

[0088] 所述式II中,

[0089] A₁、A₃和A₅,或者,A₂、A₄和A₅更优选同时为N;

[0090] 当A₁、A₃和A₅为N时,A₂、A₄和A₆同时为CH;

[0091] 当A₂、A₄和A₅为N时,A₁、A₃和A₆同时为CH;

[0092] R²更优选 $-(CR^8R^9)_mNR^5R^6$;

[0093] $(R^3)_k$ 表示其所在吗啉环上的氢被0至k个R³取代;各个R³相同或彼此不同,并且各自独立地更优选氢或氘;

[0094] A更优选CR^{4a};R^{4a}更优选氢;

[0095] D更优选N或CR^{4d};R^{4d}更优选氢;

[0096] E更优选CR^{4e};R^{4e}更优选氢;

[0097] G更优选CR^{4g};R^{4g}更优选 $-NR^7S(O)_2R^5$;

[0098] J更优选CR^{4j};R^{4j}更优选氢;

[0099] 或者,R^{4j}与R^{4g},以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元氮杂环,所述5元氮杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相稠合;其中,所述5元氮杂环更优选吡唑环或吡咯环;

[0100] R⁵、R⁶和R⁷各自独立地更优选氢、 C_{1-3} 烷基、 $-(CH_2)_2NH_2$,或R⁵、R⁶以及与它们直接相连的氮一起形成可任选地被下列一个或多个基团取代的杂环: $-SO_2R^7$ 或 C_{1-3} 烷基;其中,R⁵、R⁶以及与它们直接相连的氮一起形成的杂环更优选含氮6元杂脂环,所述含氮6元杂脂环优选哌啶环或哌嗪环;

[0101] $(CR^8R^9)_m$ 表示0~m个 (CR^8R^9) 相连, R^8 和 R^9 为所形成的碳链上的取代基,其中,各个R⁸以及各个R⁹相同或彼此不同,各自独立地更优选氢或氘;

[0102] 其中所述烷基、杂环或杂环基可任选地被下列一个或多个基团取代:卤素、羟基、-CN、-CF₃、-NO₂或氧代;

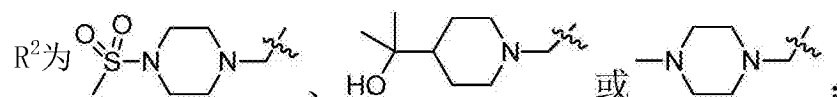
[0103] m或k独立地更优选0或1。

[0104] 所述式II中,较佳地,

[0105] A₁、A₃和A₅,或者,A₂、A₄和A₅同时为N;

[0106] 当A₁、A₃和A₅为N时,A₂、A₄和A₆同时为CH;

[0107] 当A₂、A₄和A₅为N时,A₁、A₃和A₆同时为CH;

[0108] R²为  ;

[0109] $(R^3)_k$ 表示其所在吗啉环上的氢被0至k个R³取代;各个R³相同或彼此不同,并且各自独立地为氢或氘;

[0110] A为CR^{4a};R^{4a}为氢;

[0111] D为N或CR^{4d};R^{4d}为氢;

[0112] E为CR^{4e};R^{4e}为氢;

[0113] G为CR^{4g};R^{4g}为-NR⁷S(O)₂R⁵;

[0114] J为CR^{4j};R^{4j}为氢;

[0115] 或者,R^{4j}与R^{4g},以及与它们所连接的原子一起形成饱和、不饱和或部分不饱和的5元氮杂环,所述5元氮杂环与A、D、E、G和J所在的6元环相稠合;其中,所述5元氮杂环为吡唑环或吡咯环;

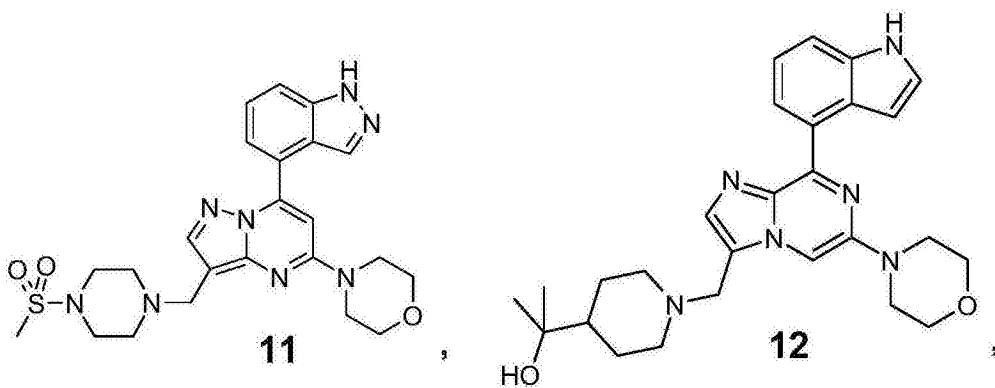
[0116] R⁵和R⁷各自独立地为氢或C₁₋₃烷基;

[0117] (CR⁸R⁹)_m表示0~m个(CR⁸R⁹)相连,R⁸和R⁹为所形成的碳链上的取代基,其中,各个R⁸以及各个R⁹相同或彼此不同,各自独立地为氢或氘;

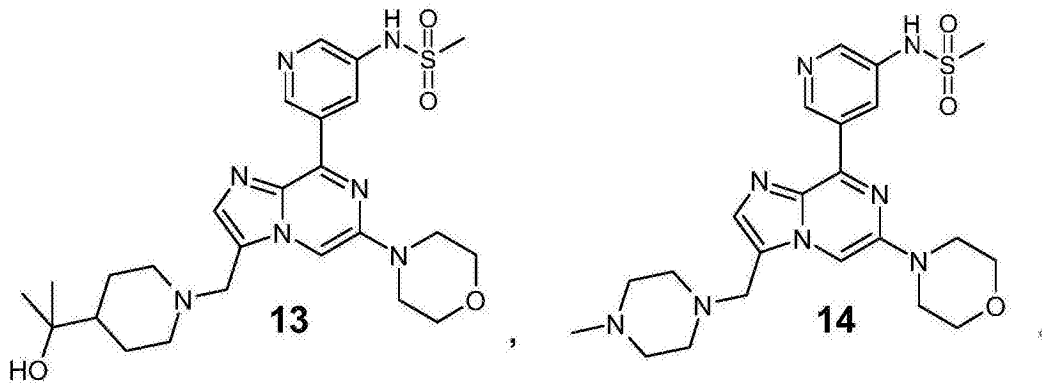
[0118] 其中所述烷基为被羟基取代;

[0119] m或k独立地为0或1。

[0120] 所述式II更佳地为如下任一化合物:



[0121]



[0122] 所述式III中,

[0123] A₁优选N;

[0124] A₂优选N;

[0125] R²优选-(CR⁸R⁹)_mNR⁵R⁶或-(CR⁸R⁹)_mOR⁵;

[0126] (R³)_k表示其所在吗啉环上的氢被0至k个R³取代;各个R³相同或彼此不同,并且各自独立地优选氢、氘、卤素或C₁₋₃烷基;

[0127] A优选CR^{4a};R^{4a}优选氢、卤素或C₁₋₃烷基;

[0128] E优选CR^{4e};R^{4e}优选C₁₋₆烷氧基;

[0129] J优选CR^{4j};R^{4j}优选氢;

[0130] 环Q' 优选苯环或5元杂环;(R¹)_{k1}表示其所在环Q' 上的氢被0至k1个R¹取代;各个R¹

相同或彼此不同,并且各自独立地优选卤素、-CN或C₁₋₁₂烷基;

[0131] R⁵、R⁶、R⁷和R^{7'}各自独立地优选氢、C₁₋₆烷基、-(CH₂)₂₋₃NH₂、C₃₋₆碳环基或C₂₋₅杂环基,或R⁵、R⁶以及与它们直接相连的氮一起形成可任选地被下列一个或多个基团取代的杂环:-NR⁷R^{7'}、C₁₋₃烷基、C₃₋₆碳环基或C₂₋₅杂环基;

[0132] (CR⁸R⁹)_m表示0~m个(CR⁸R⁹)相连,R⁸和R⁹为所形成的碳链上的取代基,其中,各个R⁸以及各个R⁹相同或彼此不同,各自独立地优选氢、氘或C₁₋₃烷基;

[0133] m,k或k1独立地优选0或1。

[0134] 所述式III中,

[0135] A₁更优选N;

[0136] A₂更优选N;

[0137] R²更优选-(CR⁸R⁹)_mNR⁵R⁶或-(CR⁸R⁹)_mOR⁵;

[0138] (R³)_k表示其所在吗啉环上的氢被0至k个R³取代;各个R³相同或彼此不同,并且各自独立地更优选氢或氘;

[0139] A更优选CR^{4a};R^{4a}更优选氢;

[0140] E更优选CR^{4e};R^{4e}更优选C₁₋₃烷氧基;

[0141] J更优选CR^{4j};R^{4j}更优选氢;

[0142] 环Q'更优选苯环或5元杂环,所述5元杂环较佳地为噻吩环或咪唑环;(R¹)_{k1}表示其所在环Q'上的氢被0至k1个R¹取代;各个R¹相同或彼此不同,并且各自独立地更优选C₁₋₃烷基;

[0143] R⁵、R⁶、R⁷和R^{7'}各自独立地更优选氢、C₁₋₃烷基、-(CH₂)₂₋₃NH₂、C₃₋₆碳环基或C₂₋₅杂环基,或R⁵、R⁶以及与它们直接相连的氮一起形成可任选地被下列一个或多个基团取代的杂环:-NR⁷R^{7'}、C₁₋₃烷基、C₃₋₆碳环基或C₂₋₅杂环基,所述C₂₋₅杂环基较佳地为哌啶环、吡喃环、四氢吡咯环或氧杂环丁烷;

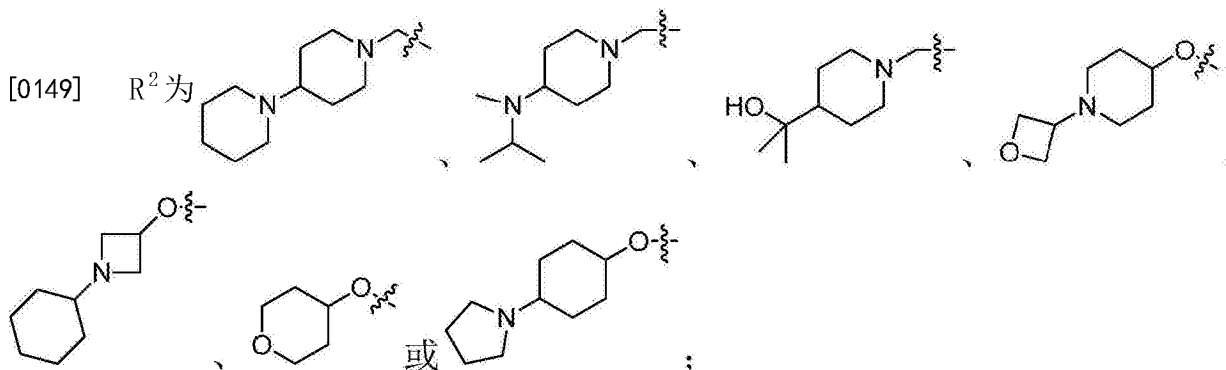
[0144] (CR⁸R⁹)_m表示0~m个(CR⁸R⁹)相连,R⁸和R⁹为所形成的碳链上的取代基,其中,各个R⁸以及各个R⁹相同或彼此不同,各自独立地更优选氢或氘;

[0145] m,k或k1独立地优选0或1。

[0146] 所述式III中,较佳的,

[0147] A₁为N;

[0148] A₂为N;



[0150] (R³)_k表示其所在吗啉环上的氢被0至k个R³取代;各个R³相同或彼此不同,并且各自独立地为氢或氘;

[0151] A为CR^{4a};R^{4a}为氢;

[0152] E为CR^{4e};R^{4e}为甲氧基;

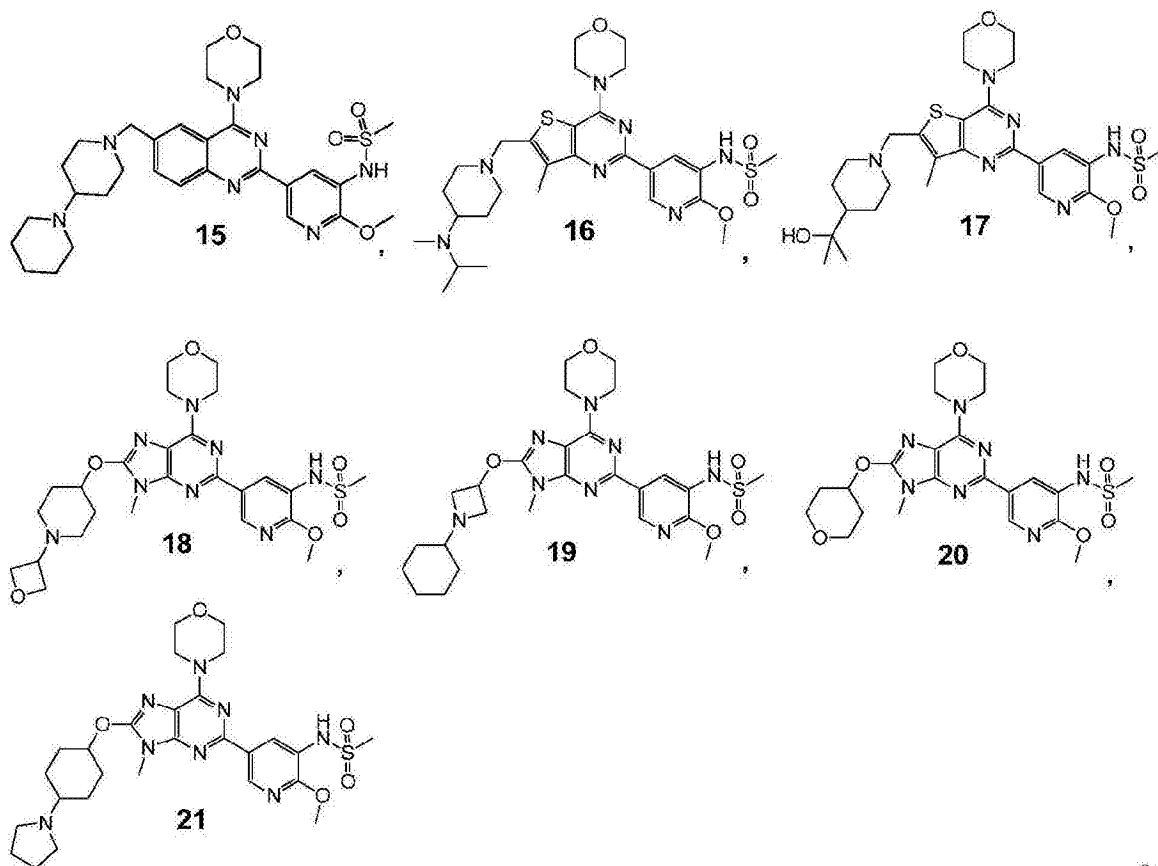
[0153] J为CR^{4j};R^{4j}为氢;

[0154] 环Q' 为苯环或5元杂环,所述5元杂环为噻吩环或咪唑环;(R¹)_{k1}表示其所在环Q' 上的氢被0至k1个R¹取代;各个R¹相同或彼此不同,并且各自独立地为甲基;

[0155] m,k或k1独立地为0或1。

[0156] 所述式III更佳地为如下任一化合物:

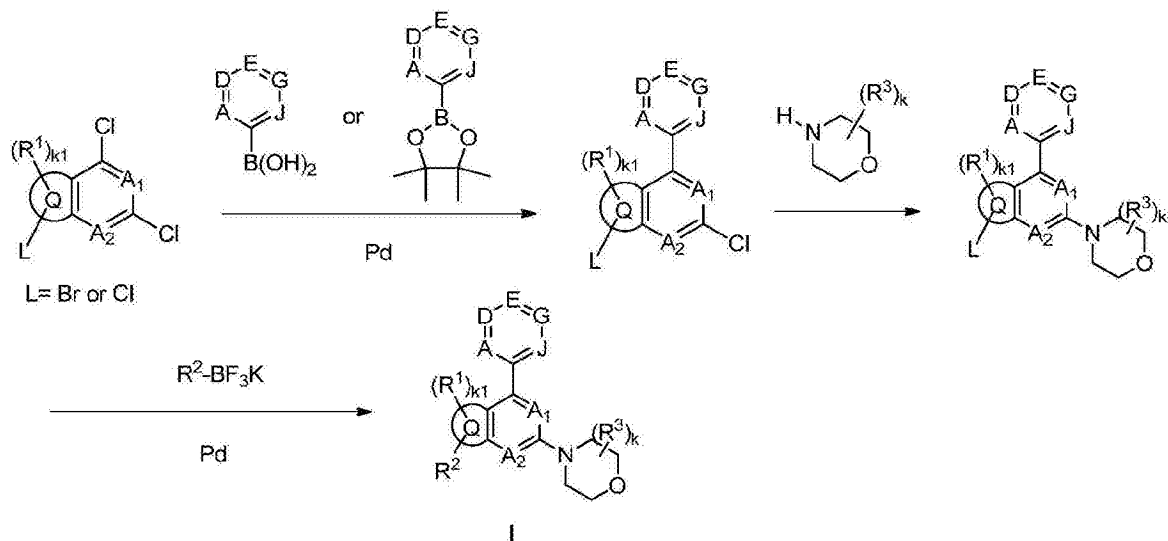
[0157]



[0158] 本发明还提供了所述稠合杂环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物或其前药的制备方法,其可以用商业上可获得的原料、通过已知的方法、结合本发明所公开的内容合成得到,具体路线如下:

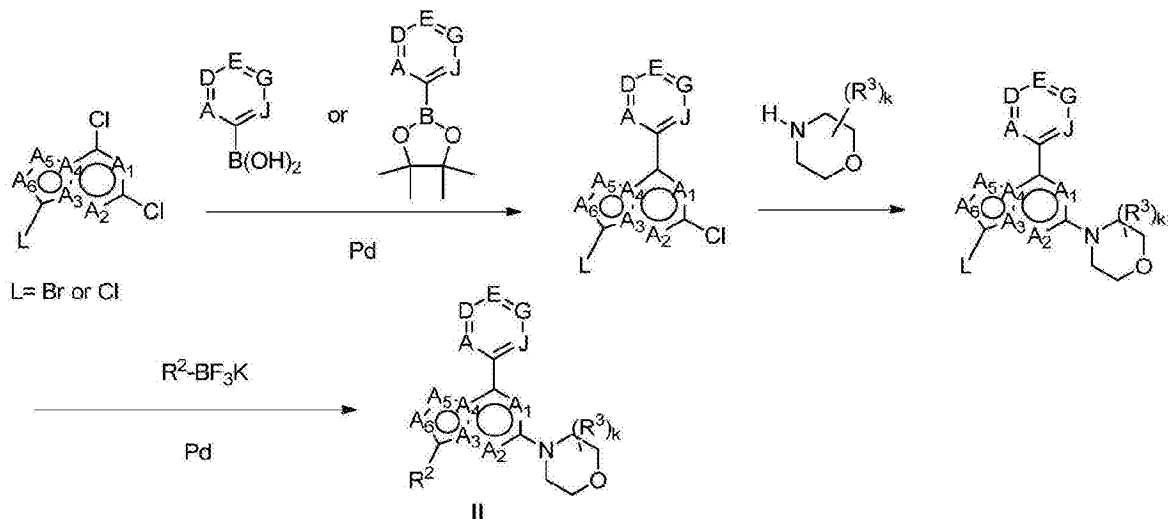
[0159] 反应路线I包括以下步骤:

[0160]



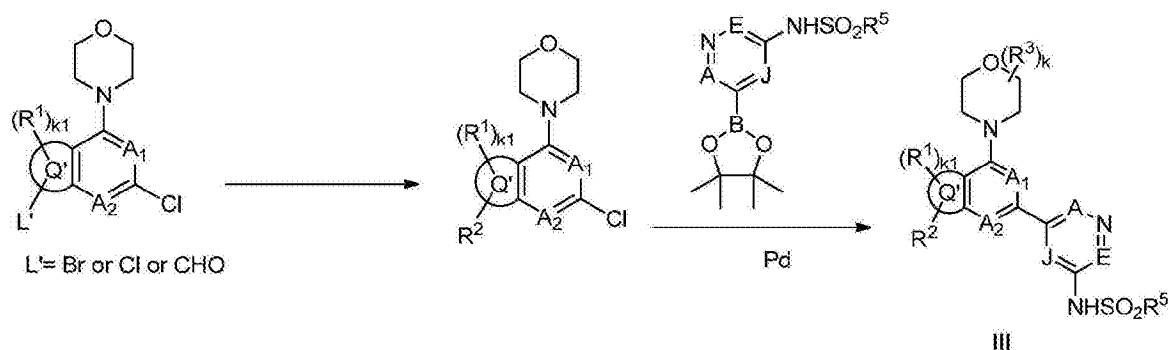
[0161] 反应路线II包括以下步骤:

[0162]



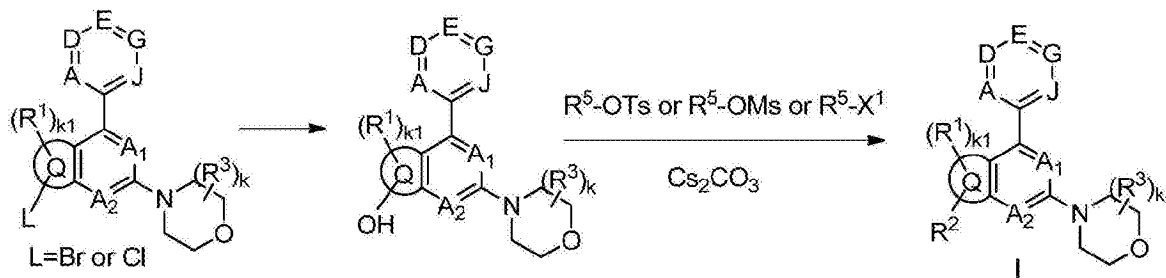
[0163] 反应路线III包括以下步骤:

[0164]



[0165] 反应路线IV包括以下步骤:

[0166]

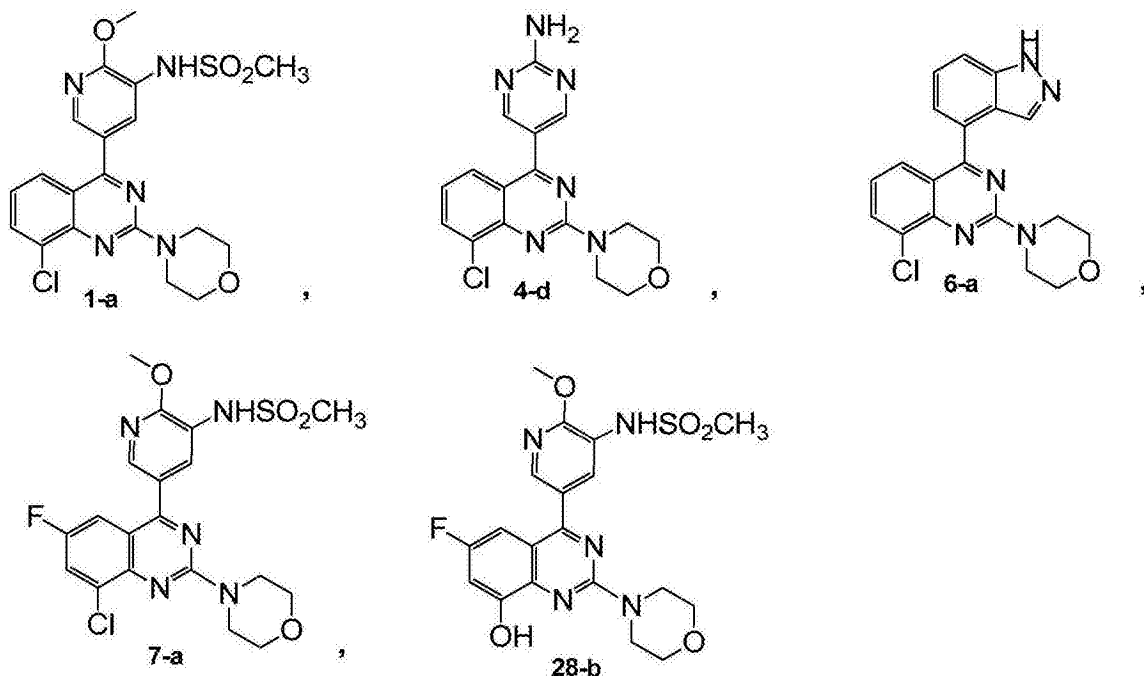


[0167] 其中,各取代基如上所述,且通式I中当 R^2 为 $-\text{O}(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{CR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{O}(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ 时,采用反应路线IV进行合成,通式I中当 R^2 不为 $-\text{O}(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{CR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{O}(\text{CR}^8\text{R}^9)_m\text{NR}^5\text{R}^6$ 时采用反应路线I进行合成; X^1 为Cl、Br或者碘。

[0168] 上述四条反应路线中涉及的化学反应所采用的条件和步骤均可参照本领域常规的此类反应的条件和步骤进行,具体可参照文献:J.Org.Chem.2011,76,2762-2769; R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers(1989); T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,3rd ED.,John Wiley and Sons(1999);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);以及L.Paquette(编),Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)及其后续的版本,此外,上述方法所得的化合物还可以参照上述文献的相关方法,进一步通过对外周位置进行修饰而获得本发明的其它目标化合物。

[0169] 本发明还提供了如下任一化合物:

[0170]



[0171] 按照上述方法制备得到的至少一种稠合杂环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物或其前药可以通过柱层析、高效液相色谱、结晶或其它适当的条件进行纯化。

[0172] 所述柱层析、高效液相色谱和结晶等纯化方法的条件和步骤均可按照本领域常规的条件和步骤选择。

[0173] 本发明提供的上述稠合杂环化合物可以表现出互变异构、结构异构和立体异构现象。本发明包括其任意互变或结构或立体异构形式及其混合物，它们具有调节激酶活性的能力，并且此能力并不限于任何一种异构或其混合物的形式。

[0174] 本发明还提供了所述如式I，式II或式III所示的稠合杂环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物或其前药，在制备激酶抑制剂中的应用。

[0175] 本发明还提供了所述如式I，式II或式III所示的稠合杂环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物或其前药在制备用于防治与激酶有关的疾病的药物中的应用。

[0176] 本发明中，所述激酶优选为PI3激酶(PI3K)，进一步优选PI3激酶(PI3K)的p110 δ 亚型。

[0177] 本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的如式I，式II，式III所示的稠合杂环化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物和其前药中的一种或多种，以及药学上可接受的载体。

[0178] 本发明中，所述“治疗有效剂量”表示(i)预防或治疗本申请所述的具体疾病或病症的本发明化合物的量，(ii)削弱、改善或消除本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状的本发明化合物的量，或(iii)预防或延迟本申请所述的具体疾病或病症的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。治疗人类患者的剂量可为0.0001mg/kg~50mg/kg，最通常为0.001mg/kg~10mg/kg体重，例如0.01mg/kg~1mg/kg范围内。这样的剂量可给予例如每日1-5次。

[0179] 根据治疗目的，可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂(溶液及悬浮液)等，优选液体、悬浮液、乳液、栓剂和针剂(溶液及悬浮液)等。

[0180] 为了使片剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如，载体，如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉，碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等；崩解抑制剂，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油；吸附促进剂，如季胺碱和十二烷基硫酸钠等；润湿剂，如甘油、淀粉等；吸附剂，如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等；以及润滑剂，如纯净的滑石，硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

[0181] 为了使丸剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂，例如，载体，如乳糖，淀粉，椰子油，硬化植物油，高岭土和滑石粉等；粘合剂，如阿拉伯树胶粉，黄蓍胶粉，明胶和乙醇等；崩解剂，如琼脂和海带粉等。

[0182] 为了使栓剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂，例如，聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，明胶和半合成的甘油酯等。

[0183] 为了制备针剂形式的药物组合物,可将溶液或悬浮液消毒后(最好加入适量的氯化钠,葡萄糖或甘油等),制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时,也可使用本领域内任何常用的载体。例如,水,乙醇,丙二醇,乙氧基化的异硬脂醇,聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外,还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。

[0184] 本发明中,所述药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状,选择各种剂型的制剂给药。例如,片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或胶囊口服给药;针剂可以单独给药,或者和注射用输送液(如葡萄糖溶液及氨基酸溶液)混合进行静脉注射;栓剂为给药到直肠。

[0185] 本发明还提供了所述药物组合物在制备激酶抑制剂中的应用。

[0186] 本发明还提供了所述药物组合物在制备防治与激酶有关的疾病的药物中的用途。

[0187] 所述的“激酶”优选为PI3激酶。

[0188] 本发明中,所述的“与激酶有关的疾病”包括但不限于:癌症、免疫疾病、代谢和/或内分泌功能障碍、心血管疾病、病毒感染和炎症,和神经疾病中的一种或多种,优选癌症和/或免疫疾病。所述的免疫疾病包括但不限于类风湿性关节炎、牛皮癣、溃疡性结肠炎、克罗恩病和全身性红斑狼疮中的一种或多种;所述的心血管疾病包括但不限于血液肿瘤;所述的病毒感染和炎症包括但不限于哮喘和/或特异性皮炎。

[0189] 除非另有说明,在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义:

[0190] 在此使用的“烷基”(包括单独使用及包含在其它基团中时)意指包括1~20个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基,优选1~12个碳原子,更优选1~6个碳原子,比如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、十一烷基、十二烷基,及它们的各种异构体等等;以及包含下述任意一种或多种取代基的上述烷基:氘、卤素(优选F、Br、Cl或I)、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、氨基、任选被取代的氨基(如1~2个 $C_1\sim C_3$ 烷基取代的氨基,或前述提到过的 $-NR^7C(=Y)R^5$)、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、 $C_2\sim C_{20}$ 杂环基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基(如三氟甲基)和/或烷硫基。本发明中所述的确定了碳数范围的“ C_{x1-y1} ”烷基($x1$ 和 $y1$ 为整数),如“ $C_1\sim C_{12}$ 烷基”,除碳数范围与本段中“烷基”的碳数定义范围不同外,其余定义均相同。

[0191] 在此使用的“亚烷基”(包括单独使用及包含在其它基团中时)意指包括1~20个碳原子的支链和直链的亚饱和脂族烃基,优选1~12个碳原子,更优选1~6个碳原子,比如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚叔丁基、亚异丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚(4,4-二甲基戊基)、亚(2,2,4-三甲基戊基)、亚十一烷基、亚十二烷基,及它们的各种异构体等等;以及包含下述任意1-4种取代基的上述亚烷基:氘、卤素(优选F、Br、Cl或I)、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、氨基、任选被取代的氨基(如1~2个 $C_1\sim C_3$ 烷基取代的氨基)、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基(如三氟甲基)和/或烷

硫基;上述取代基中的一种或多种也可与亚烷基连接成环,从而形成并环或螺环。

[0192] 术语“脂环”、“碳环基”或“环烷基”(包括单独使用及包含在其它基团中时)包含饱和或部分不饱和(包含1或2个双键)的包含1-3个环的环状碳氢基团,其包括单环烷基、以并环或桥环形式出现的双环烷基或三环烷基,其包含3-20个可形成环的碳,优选3-12个碳,例如:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸烷和环十二烷基、环己烯基;环烷基可被下述任意1-4种取代基取代:氘、卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、环烷基、烷氨基、酰氨基、氧、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、腈基、巯基和/或烷硫基和/或任意烷基取代基。此外,任何环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上,从而形成并环、桥环或螺环。

[0193] 术语“烷氧基”表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此,“烷氧基”包含以上烷基和环烷基的定义。

[0194] 术语“烯基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键,并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此,“C₂~C₁₂烯基”是指具有2-12个碳原子的烯基。“C₂~C₆烯基”是指具有2-6个碳原子的烯基,包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键,并且如果表明为取代烯基,那么可以被取代。

[0195] 术语“炔基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此,“C₂~C₁₂炔基”是指具有2-12个碳原子的炔基。“C₂~C₆炔基”是指具有2-6个碳原子的炔基,包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和3-甲基丁炔基等等。

[0196] 在此使用的“芳基”是指任何稳定的在各环中可高达7个原子的单环或者双环碳环,其中至少一个环是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基或者茚基(acenaphthyl)。可以理解,在芳基取代基是二环取代基,且其中一个环是非芳香环的情况下,连接是通过芳环进行的。以及包含下述任意一种或多种取代基的上述芳基:氘、卤素(F、Br、Cl或I)、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基取代的芳基或二芳基、芳烷基、芳烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选被取代的氨基、羟基、羟基烷基、酰基、醛基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、芳基杂芳基、芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧烷基、芳氧芳基、烷氨基、酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、腈基、巯基、卤代烷基、三卤烷基和/或烷硫基。

[0197] 术语“烷硫基”表示通过硫桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此,“烷硫基”包含以上烷基和环烷基的定义。

[0198] 术语“卤素”表示氟、氯、溴、碘或砷。

[0199] 术语“卤代烷基”表示卤素任意位置取代的烷基。由此,“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

[0200] 术语“卤代烷氧基”表示卤素任意位置取代的烷氧基。由此,“卤代烷氧基”包含以上卤素和烷氧基的定义。

[0201] 术语“芳氧基”表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的芳基。由此,“芳氧基”包含以上芳基的定义。

[0202] 在此使用的术语“芳杂基”或“杂芳基”表示各环中可高达7个原子的稳定单环或者

二环,其中至少一个环是芳香环并且含有1-4个选自O、N、和S的杂原子。在此定义范围内的杂芳基包括但不限于:吡啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、异噁唑基、三嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢喹啉。正如以下杂环的定义一样,“杂芳基”还应当理解为包括任何含氮杂芳基的N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下,可以理解,连接分别通过芳环或者通过包含环的杂原子进行。杂芳基可被下述任意1-4种取代基取代:氘、卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、环烷基、烷氨基、酰氨基、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、腈基、巯基和/或烷硫基和/或任意烷基取代基。

[0203] 在此使用的术语“杂环”或者“杂环基”表示含有1-4个选自O、N和S的杂原子的5-10元芳香或者非芳香杂环,并且包括二环基团。因此,“杂环基”包括上述杂芳基以及其二氢或者四氢类似物。“杂环基”的其它实例包括但不限于以下:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、咪唑基、咪唑基、噁唑基、咪唑基、二氢咪唑基、咪唑基、咪唑基、异苯并呋喃基、异氮杂茛基、异噻唑基、异噁唑基、茶啉基、噁二唑基、噁唑基、噁唑基、氧环丁基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻唑基、噻吩基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂茛基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢咪唑基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢噻唑基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其N-氧化物。杂环基取代基可以经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接。杂环基可被选自下列的一个或多个基团取代:卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、R⁵、-C(=Y)R⁵、-C(=Y)OR⁵、-C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nNR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_nOR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁷C(=Y)R⁵、-NR⁷C(=Y)OR⁶、-NR⁷C(=Y)NR⁵R⁶、-(CR⁸R⁹)_mNR⁷SO₂R⁵、=NR⁷、OR⁵、-OC(=Y)R⁵、-OC(=Y)OR⁵、-OC(=Y)NR⁵R⁶、-OS(O)₂(OR⁵)、-OP(=Y)(OR⁵)(OR⁶)、-OP(OR⁵)(OR⁶)、-SR⁵、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁵R⁶、-S(O)(OR⁵)、-S(O)₂(OR⁵)、-SC(=Y)R⁵、-SC(=Y)OR⁵、-SC(=Y)NR⁵R⁶、C₁₋₁₂烷基(如取代或未取代的C₁~C₆烷基,优选取代或未取代的C₁~C₃烷基,取代基较佳的为羟基,如与烷基形成羟乙基或α-羟基异丙基)、C₂~C₈烯基、C₂~C₈炔基、C₃~C₁₂碳环基、C₂~C₂₀杂环基、C₆~C₂₀芳基或C₁~C₂₀杂芳基;其它各基团和字母的定义均同前所述。所述的C₂~C₂₀杂环基较佳的为C₂~C₈饱和杂环基,进一步优选C₄~C₅饱和杂环基,其中杂原子为N、O或S,又进一步优选杂原子数目为2个的C₄~C₅饱和杂环基,如哌嗪基、或哌啶基。所述的C₂~C₂₀杂环基中,杂原子为一个时,取代位置较佳的在碳原子或杂原子上;杂原子为两个以上时,取代位置较佳的在杂原子上。

[0204] 术语“杂脂环”或“杂环烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时,指包含1-4个杂原子(如氮、氧和/或硫)的4-12元饱和或部分不饱和的环。所述杂环烷基基团可包含1个或多个取代基,如烷基、卤素、氧代基和/或上文列出的任何烷基取代基。此外,任何杂

环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上,从而形成并环、桥环或螺环。杂环烷基取代基可以经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接。

[0205] 在不违背本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0206] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0207] 本发明中所述的室温指环境温度,为10℃~35℃。

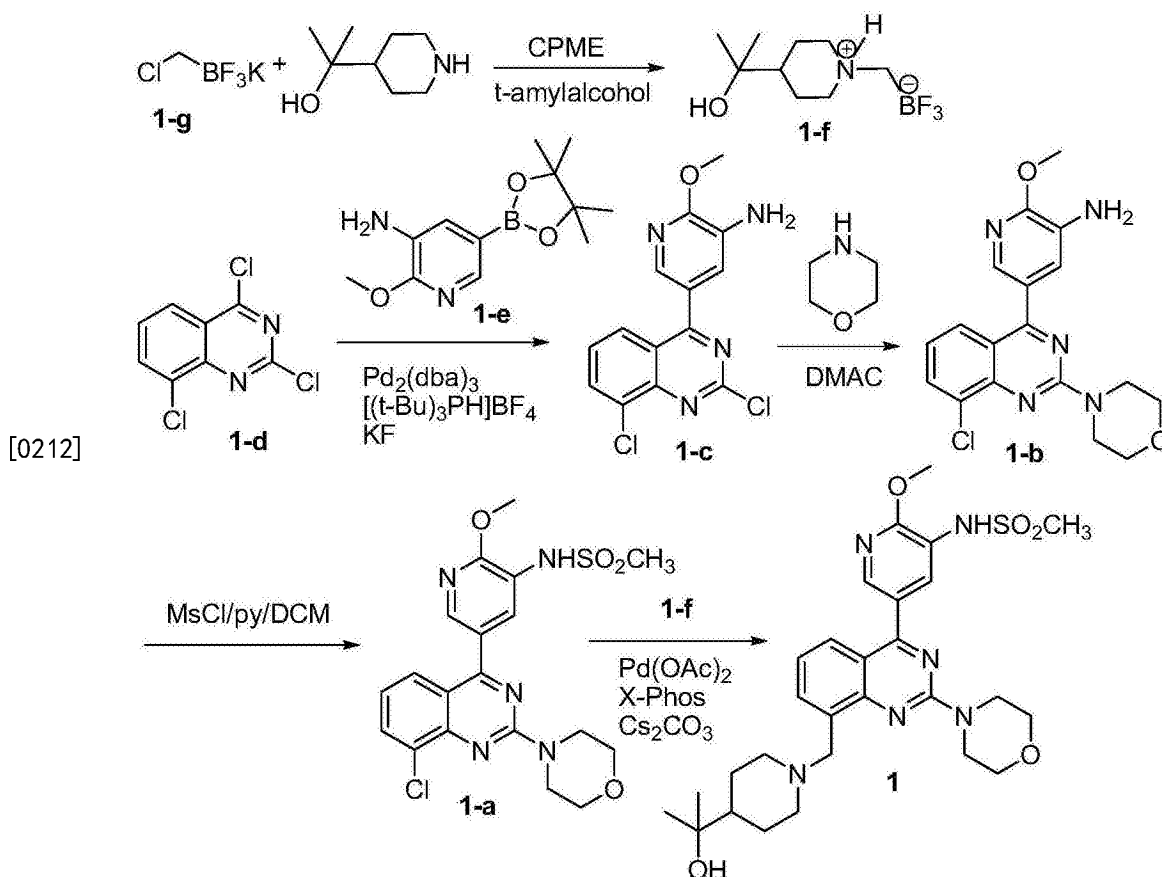
[0208] 本发明的积极进步效果在于:本发明的稠合杂环化合物I,II或III是一种高效的PI3激酶(特别是PI3K δ 选择性)抑制剂,可用于制备预防和/或治疗癌症,感染,炎症及自身免疫性病变等细胞增殖类的疾病的药物。

具体实施方式

[0209] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0210] 实施例1化合物1的合成

[0211] 化合物1的合成路线



[0213] 化合物1-f的合成

[0214] 往反应管中加入化合物1-g(参照文献:J.Org.Chem.2011,76,2762-2769方法制备)(0.5g,3.2mmol),2-(4-哌啶基)-2-丙醇(0.46g,3.23mmol),环戊基甲基醚(CPME)(2.1mL)和叔戊醇(0.7mL)。反应液用氮气保护,在110℃下搅拌过夜。将反应液冷却,减压浓

缩。往剩余物中加入丙酮(6mL)并回流,慢慢加入乙醚(10mL)使沉淀析出,再补加乙醚(90mL)。冷却至室温,过滤,滤饼干燥得到化合物1-f(0.77g,收率100%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 9.19(s, 1H), 4.25(s, 1H), 3.38(d, J=12.5Hz, 2H), 2.67(t, J=12.5Hz, 2H), 1.90(d, J=5.0Hz, 2H), 1.74(d, J=13.5Hz, 2H), 1.44-1.57(m, 2H), 1.36(t, J=12.0Hz, 1H), 1.02(s, 6H)。

[0215] 化合物1-c的合成

[0216] 将化合物1-d(参考文献:Heterocycles, 2012, page 1417-1426方法制备)(480mg, 2.068mmol), 化合物1-e(参照专利:W0 2009/147187A1方法制备)(510mg, 2.068mmol), Pd₂(dba)₃(42mg, 0.046mmol), [(t-Bu)₃PH]BF₄(60mg, 0.207mmol), 氟化钾(470mg, 8.276mmol), 四氢呋喃(15mL)和水(1.5mL)的混合物于氮气氛围下加热至50℃搅拌反应7小时。将反应液减压浓缩,残余物通过硅胶柱层析(洗脱体系:二氯甲烷/乙醇=20/1)纯化,得化合物1-c(260mg, 39%)。LC-MS(ESI):m/z=321.0(M+H)⁺。

[0217] 化合物1-b的合成

[0218] 将化合物1-c(260mg), 吗啉(160mg)和N,N-二甲基乙酰胺(4mL)的混合物加热至90℃反应1小时。将反应物冷至室温,减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释,用饱和食盐水洗涤。将分出的有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗品化合物1-b(260mg)。LC-MS(ESI):m/z=372.1(M+H)⁺。

[0219] 化合物1-a的合成

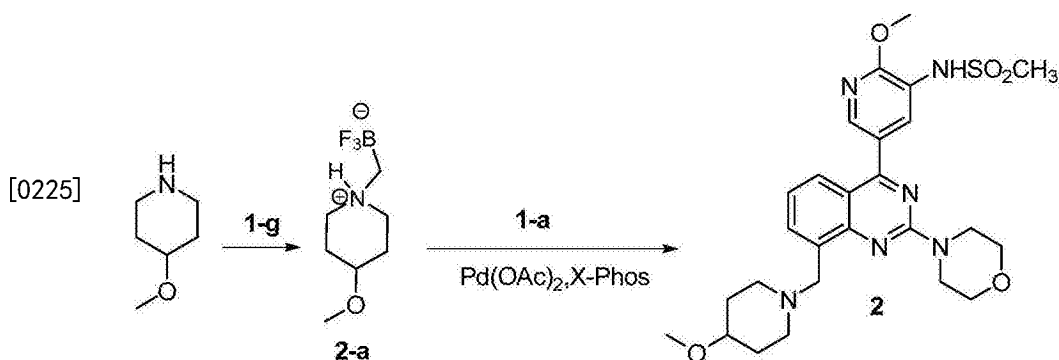
[0220] 将化合物1-b(260mg), 吡啶(2mL)和甲磺酰氯(300mg)的二氯甲烷(10mL)溶液于室温下搅拌过夜。将反应液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析(洗脱体系:二氯甲烷/乙醇=30/1)纯化,得化合物1-a(150mg, 两步总收率41%)。LC-MS(ESI):m/z=449.9(M+H)⁺。

[0221] 化合物1的合成

[0222] 将化合物1-a(150mg, 0.305mmol), 化合物1-f(176mg, 0.672mmol), 醋酸钯(10mg, 0.045mmol), x-Phos(20mg, 0.045mmol), 碳酸铯(365mg, 1.120mmol), 四氢呋喃(15mL)和水(1.5mL)的混悬液在氮气保护下加热至72℃并搅拌过夜。将反应液冷却,加入氢氧化钠(80mg)和甲醇(10mL),在室温下继续搅拌2小时。将反应液用1N盐酸中和,减压浓缩。将残余物通过硅胶制备板层析分离(展开体系:二氯甲烷/甲醇=8/1)纯化,得化合物1(70mg, 55%)。LC-MS(ESI):m/z=571.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.15(d, J=2.4Hz, 1H), 7.99(d, J=2.4Hz, 1H), 7.71(d, J=7.2Hz, 1H), 7.62(d, J=6.0Hz, 1H), 7.07(t, J=7.2Hz, 1H), 3.97(s, 5H), 3.81(t, J=4.8Hz, 4H), 3.66(t, J=4.8Hz, 4H), 3.03(d, J=12.0Hz, 2H), 2.92(s, 3H), 2.12(t, J=12.0Hz, 2H), 1.64(d, J=12.0Hz, 2H), 1.14-1.37(m, 3H), 1.01(s, 6H)。

[0223] 实施例2化合物2的合成

[0224] 化合物2的合成路线



[0226] 化合物2-a的合成

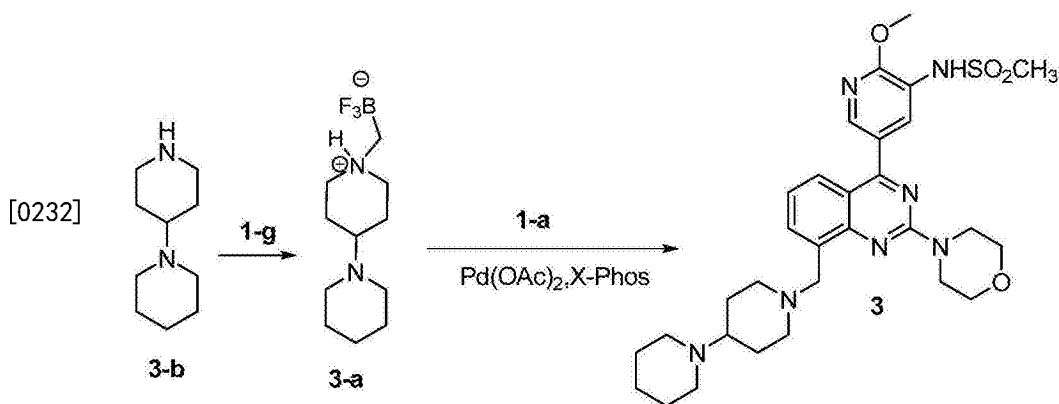
[0227] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的4-甲氧基哌啶。获得化合物2-a (800mg, 78%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.29 (s, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.48 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.92 (d, J=4.9Hz, 4H), 1.86 (s, 2H)。

[0228] 化合物2的合成

[0229] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物2-a。获得化合物2 (10mg, 21%)。LC-MS (ESI): m/z=543.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.28 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.89-3.91 (m, 4H), 3.74-3.77 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 1.86-1.88 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 2H)。

[0230] 实施例3化合物3的合成

[0231] 化合物3的合成路线



[0233] 化合物3-a的合成

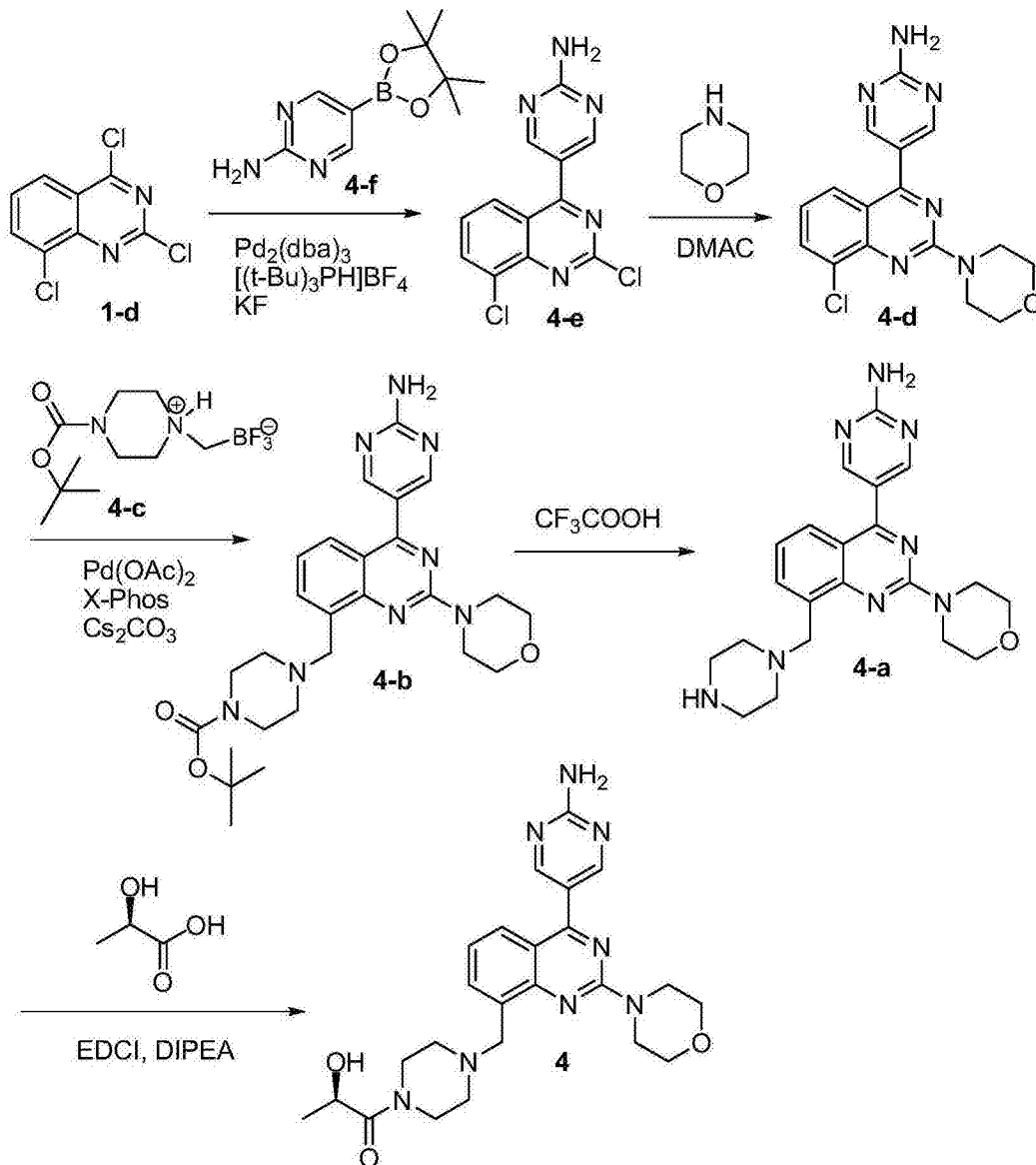
[0234] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的化合物3-b。获得化合物3-a (700mg, 89%), 为白色固体。

[0235] 化合物3的合成

[0236] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物3-a。获得化合物3 (48mg, 72%)。LC-MS (ESI): m/z=596.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.96-3.98 (m, 4H), 3.82-3.84 (m, 4H), 3.06-3.10 (m, 5H), 2.53-2.55 (m, 4H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.57-1.72 (m, 6H), 1.43-1.45 (m, 2H)。

[0237] 实施例4化合物4的合成

[0238] 化合物4的合成路线



[0240] 化合物4-e的合成

[0241] 按照制备化合物1-c的方法制备,使用商购的化合物4-f。获得化合物4-e (0.69g, 56%)。LC-MS (ESI) : $m/z=293$ (M+H)⁺。

[0242] 化合物4-d的合成

[0243] 将化合物4-e (0.68g), 吗啉 (4mL) 和N,N-二甲基乙酰胺 (40mL) 的混合物加热至90℃反应1小时。将反应物冷至室温, 过滤收集沉淀即得到化合物4-d (623mg, 78%)。LC-MS (ESI) : $m/z=343.1$ (M+H)⁺。

[0244] 化合物4-b的合成

[0245] 按照制备化合物1的方法制备, 使用化合物4-d和化合物4-c (参照文献: J.Org.Chem.2011, 76, 2762-2769方法制备)。获得化合物4-b (140mg, 94%)。LC-MS (ESI) : $m/z=507.3$ (M+H)⁺。

[0246] 化合物4-a的合成

[0247] 将化合物4-b (140mg, 0.276mmol) 的二氯甲烷/三氟乙酸溶液 (v/v, 2/1, 15mL) 在室

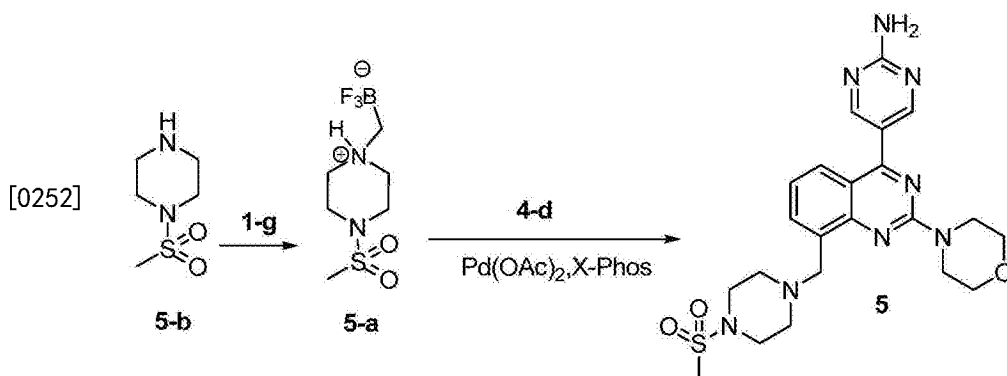
温下搅拌半小时。将反应液减压浓缩。将残余物溶于5mL甲醇,然后加入过量的固体碳酸钾中和至碱性,用10mL二氯甲烷稀释。将混合物经短硅胶柱过滤,用二氯甲烷/甲醇(v/v,10/1)混合液洗脱。将滤液减压浓缩,得粗品化合物4-a(110mg,98%)。LC-MS(ESI):m/z=407.3(M+H)⁺。

[0248] 化合物4的合成

[0249] 将1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(52mg,0.271mmol)加入到化合物4-a(110mg,0.278mmol),D-乳酸(25mg,0.278mmol),二异丙基乙基胺(0.1mL)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL)的混合液里,室温搅拌2小时。将反应液过滤。将滤液通过制备HPLC纯化,得化合物4(30mg,23%)。LC-MS(ESI):m/z=479.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.68(s,2H),7.69-7.73(m,2H),7.14(t,J=8.0Hz,1H),5.54(s,2H),4.37-4.40(m,1H),4.00(s,2H),3.88-3.91(m,5H),3.75-3.77(m,4H),3.54-3.74(m,2H),3.34-3.42(m,2H),2.50-2.58(m,4H),1.25(d,J=6.4Hz,3H)。

[0250] 实施例5化合物5的合成

[0251] 化合物5的合成路线



[0253] 化合物5-a的合成

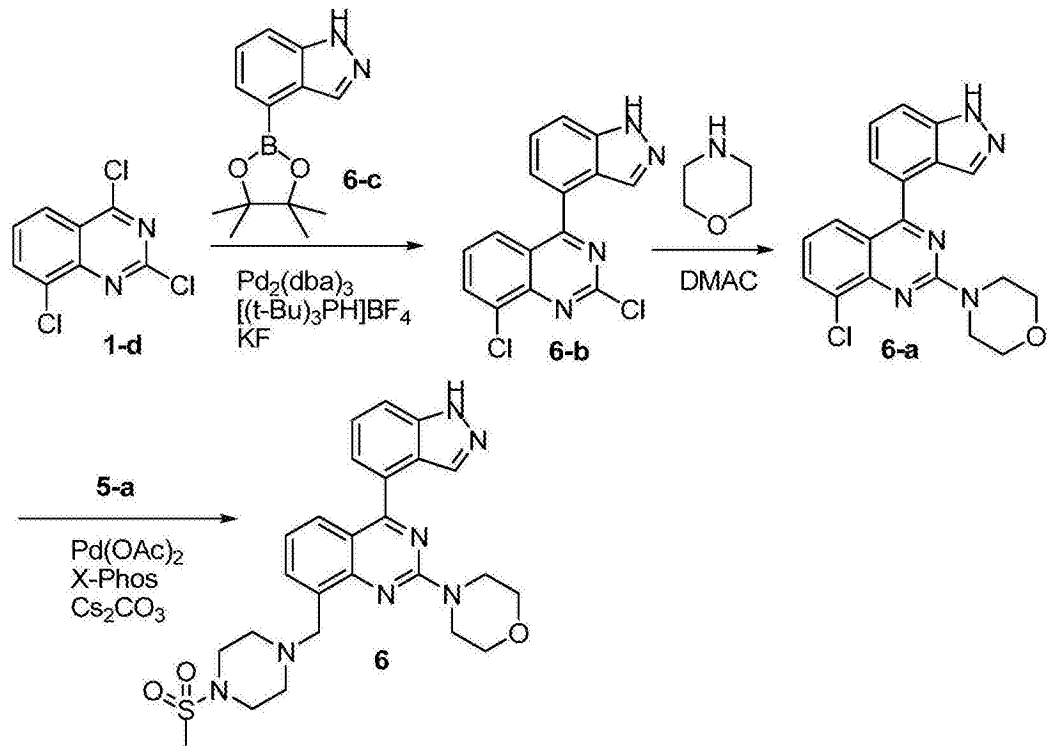
[0254] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的化合物5-b。获得化合物5-a(7g,收率62%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ8.94(1H,brs),3.51-3.69(2H,m),3.37-3.50(2H,m),3.06-3.22(2H,m),2.89-3.04(2H,m),2.97(3H,s),2.03(2H,q,J=5.0Hz)。

[0255] 化合物5的合成

[0256] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物4-d和化合物5-a。获得化合物5(15mg,10%)。LC-MS(ESI):m/z=485.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.67(s,2H),7.69-7.71(m,2H),7.13(t,J=8.0Hz,1H),5.43(s,2H),4.02(s,2H),3.89-3.92(m,4H),3.75-3.78(m,4H),3.20-3.23(m,4H),2.72(s,3H),2.63-2.66(m,4H)。

[0257] 实施例6化合物6的合成

[0258] 化合物6的合成路线



[0260] 化合物6-b的合成

[0261] 按照制备化合物1-c的方法制备,使用商购的化合物6-c。获得化合物6-b(0.56g, 43%)。LC-MS (ESI) : $m/z=316$ (M+H)⁺。

[0262] 化合物6-a的合成

[0263] 将化合物6-b(190mg),吗啉(0.4mL)和N,N-二甲基乙酰胺(10mL)的混合物加热至80℃反应1小时。将反应物冷至室温,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得化合物6-a(140mg,64%)。LC-MS (ESI) : $m/z=366.1$ (M+H)⁺。

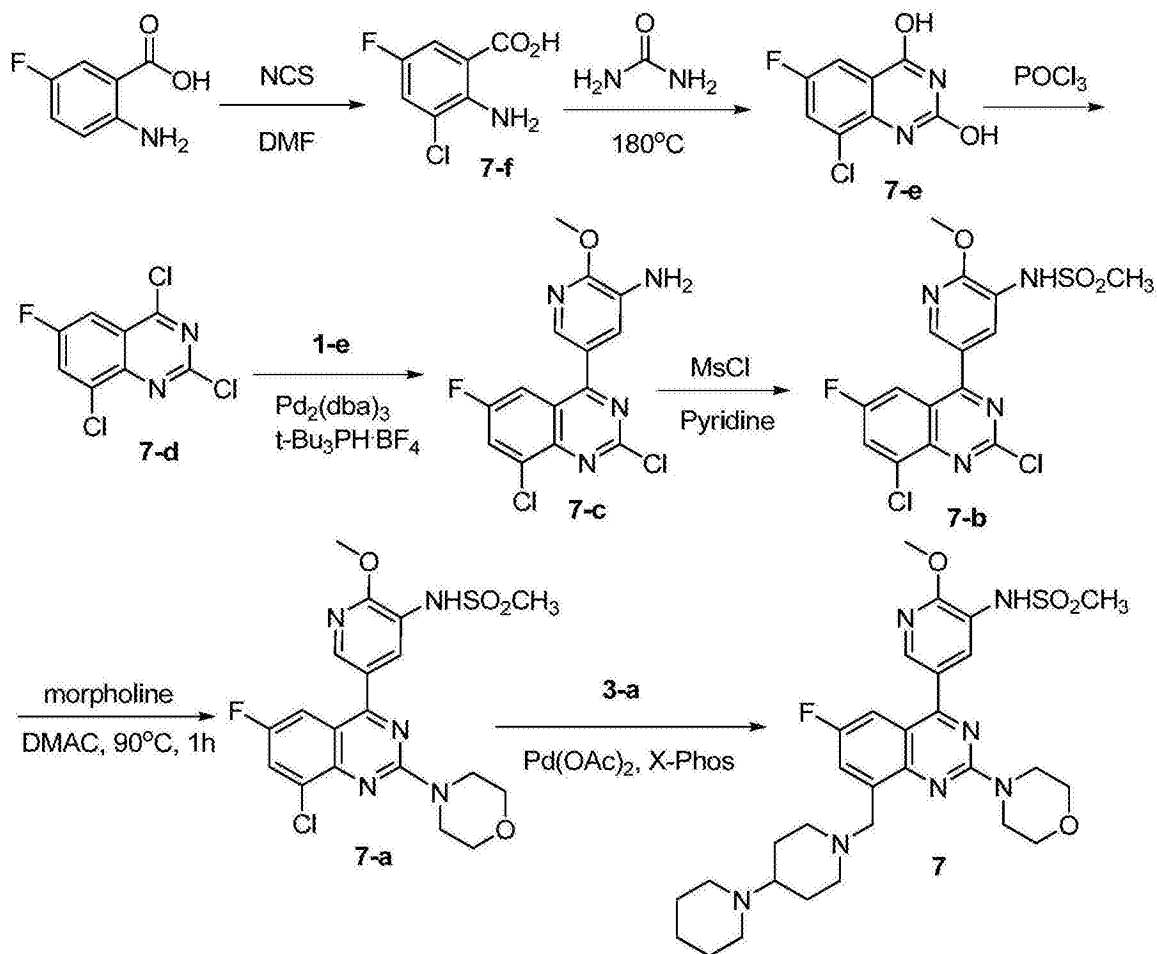
[0264] 化合物6的合成

[0265] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物6-a和化合物5-a。获得化合物6(21mg, 26%)。LC-MS (ESI) : $m/z=508.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.04(s, 1H), 7.69-7.72(m, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(t, J=8.0Hz, 1H), 7.41(d, J=6.8Hz, 1H), 7.07(t, J=8.0Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.92-3.94(m, 4H), 3.76-3.79(m, 4H), 3.23-3.25(m, 4H), 2.69-2.72(m, 7H)。

[0266] 实施例7化合物7的合成

[0267] 化合物7的合成路线

[0268]



[0269] 化合物7-f的合成

[0270] 将2-氨基-5-氟苯甲酸 (5.0g, 32.26mmol), NCS (4.39g, 32.9mmol) 和DMF (30mL) 的混合物在室温下搅拌16小时。将反应液加水 (100mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。将有机相合并, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物和二氯甲烷 (100mL) 一起搅拌10分钟, 过滤, 得化合物7-f (3.4g, 收率56%), 为灰色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 190.0$ (M+H)⁺。

[0271] 化合物7-e的合成

[0272] 将化合物7-f (3.4g, 18mmol) 和尿素 (10.8g, 180mmol) 的混合物在180°C下搅拌3小时。将反应混合物冷却, 将析出固体的用水洗涤, 干燥, 得到化合物7-e (3.8g, 99%), 为灰色固体粉末。LC-MS (ESI) : $m/z = 215.0$ (M+H)⁺。

[0273] 化合物7-d的合成

[0274] 将化合物7-e (3.1g, 14.5mmol) 和三氯氧磷 (30mL) 的混合物在110°C下搅拌16h。将反应混合物冷却, 减压浓缩。往残余物中加入冰水, 用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。将有机相合并, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯=50/1) 纯化, 得到化合物7-d (1.8g, 50%), 为白色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 251.1$ (M+H)⁺。

[0275] 化合物7-c的合成

[0276] 将化合物7-d (400mg, 1.6mmol), 化合物1-e (400mg, 1.6mmol), Pd₂(dba)₃ (30mg,

0.032mmol), $t\text{-Bu}_3\text{PH}\cdot\text{BF}_4$ (24mg, 0.08mmol), 氟化钾 (372mg, 6.4mmol) 和 THF 与水的混合液 (10/1, v/v, 25mL) 在氮气保护下于 50℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩。往残余物中加入二氯甲烷 (50mL), 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 25/1 至 10/1) 纯化, 得到化合物 7-c (150mg, 28%), 为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 339.0$ (M+H)⁺。

[0277] 化合物 7-b 的合成

[0278] 将甲基磺酰氯 (254mg, 2.22mmol) 滴加入化合物 7-c (150mg, 0.44mmol), 吡啶 (4mL) 和二氯甲烷 (30mL) 的混合物中, 室温搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩。往残余物中加入二氯甲烷 (50mL), 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到化合物 7-b (50mg, 27%), 为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 417.0$ (M+H)⁺。

[0279] 化合物 7-a 的合成

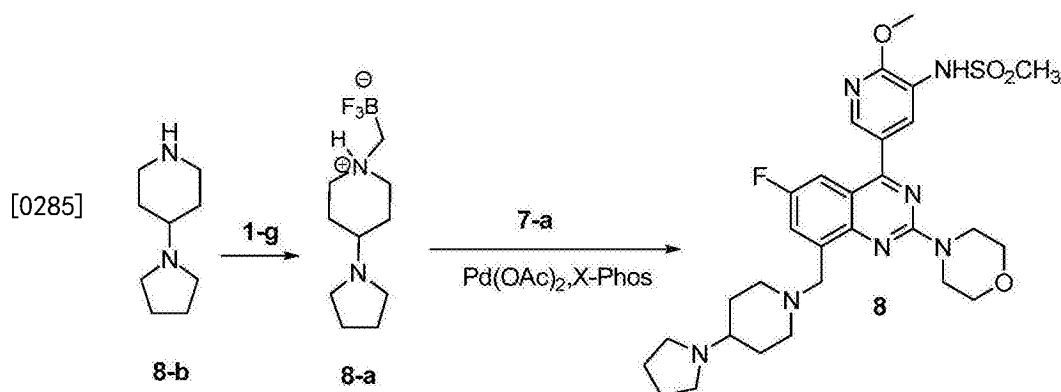
[0280] 将化合物 7-b (50mg, 0.12mmol), 吗啉 (52mg, 0.60mmol) 和 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 的混合物在 90℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 7-a (55mg, 98%), 为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 468.1$ (M+H)⁺。

[0281] 化合物 7 的合成

[0282] 按照制备化合物 1 的方法制备, 使用化合物 7-a 和化合物 3-a。获得化合物 7 (40mg, 61%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 614.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.66-7.62 (1H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 4.11 (3H, s), 4.00 (2H, s), 3.93 (4H, t, J = 4.4Hz), 3.82 (4H, t, J = 4.4Hz), 3.07-3.04 (5H, m), 2.64-2.61 (4H, m), 2.48-2.42 (2H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 1.91-1.87 (2H, m), 1.76-1.67 (6H, m), 1.48-1.46 (2H, m)。

[0283] 实施例 8 化合物 8 的合成

[0284] 化合物 8 的合成路线



[0286] 化合物 8-a 的合成

[0287] 按照制备化合物 1-f 的方法制备, 使用商购的化合物 8-b。获得化合物 8-a (500mg, 68%), 为白色固体。

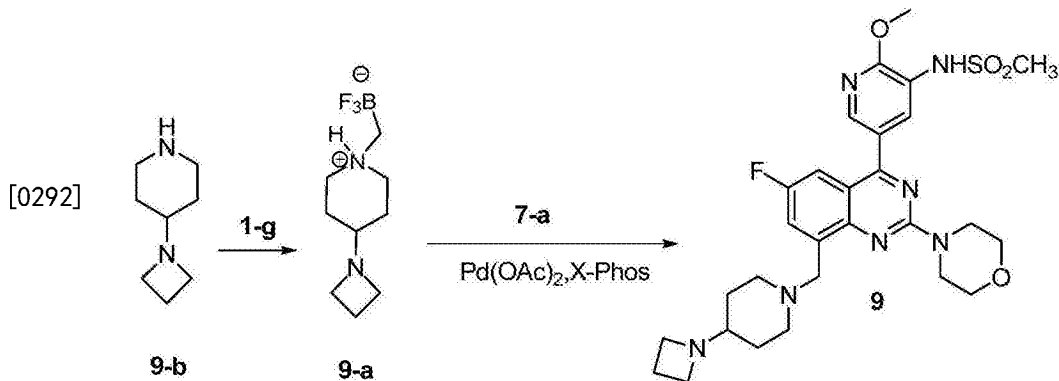
[0288] 化合物 8 的合成

[0289] 按照制备化合物 1 的方法制备, 使用化合物 8-a 和化合物 7-a。获得化合物 8 (30mg, 36%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 600.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (1H, d, J = 2.4Hz),

8.16 (1H, d, J=2.4Hz) , 7.68-7.65 (1H, m) , 7.38-7.34 (1H, m) , 4.12 (3H, s) , 4.02 (2H, s) , 3.94-3.91 (4H, m) , 3.82 (4H, t, J=4.4Hz) , 3.07-3.02 (5H, m) , 2.90-2.88 (3H, m) , 2.47-2.45 (2H, m) , 2.25-2.19 (2H, m) , 2.01-1.81 (8H, m) 。

[0290] 实施例9化合物9的合成

[0291] 化合物9的合成路线



[0293] 化合物9-a的合成

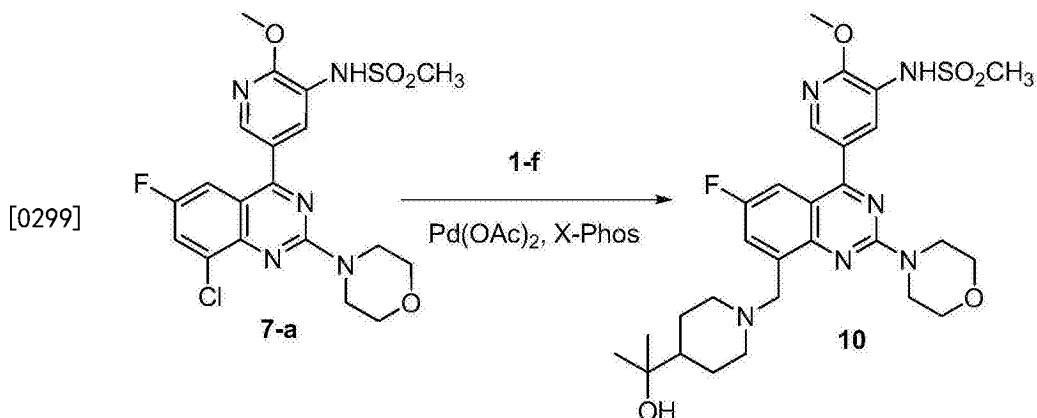
[0294] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的化合物9-b。获得化合物9-a (180mg, 62%) ,为白色固体。

[0295] 化合物9的合成

[0296] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物9-a和化合物7-a。获得化合物9 (20mg, 36%) 。LC-MS (ESI) :m/z=586.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.32 (1H, d, J=2.0Hz) , 8.16 (1H, d, J=2.0Hz) , 7.67-7.65 (1H, m) , 7.40-7.34 (1H, m) , 4.12 (3H, s) , 4.03 (2H, s) , 3.93 (4H, t, J=4.4Hz) , 3.82 (4H, t, J=4.4Hz) , 3.70 (1H, s) , 3.37-3.35 (3H, m) , 3.07 (3H, s) , 2.99-2.95 (2H, m) , 2.25-2.14 (5H, m) , 1.78-1.75 (2H, m) , 1.55-1.47 (2H, m) 。

[0297] 实施例10化合物10的合成

[0298] 化合物10的合成路线



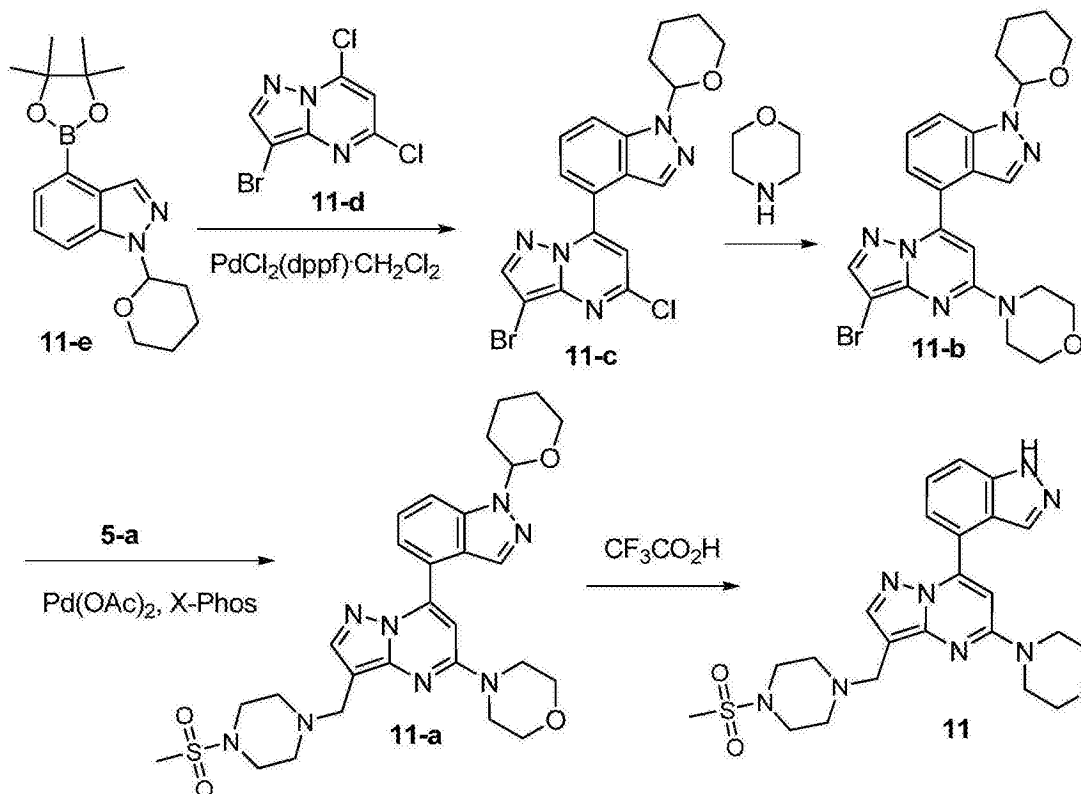
[0300] 化合物10的合成

[0301] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物7-a。获得化合物10 (19mg, 61.3%) 。LC-MS (ESI) :m/z=589.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.33 (1H, d, J=2.0Hz) , 8.17 (1H, d, J=2.4Hz) , 7.70-7.68 (1H, m) , 7.38-7.35 (1H, m) , 4.12 (3H, s) , 4.03 (2H, s) , 3.95 (4H, t, J=4.4Hz) , 3.83 (4H, t, J=4.4Hz) , 3.11-3.05 (5H, m) , 2.16 (2H, t, J=10.8Hz) , 1.77 (2H, d, J=

12.4Hz), 1.51-1.45 (2H,m), 1.37-1.34 (1H,m), 1.21 (6H,s)。

[0302] 实施例11化合物11的合成

[0303] 化合物11的合成路线



[0305] 化合物11-c的合成

[0306] 将化合物11-d(参照专利:WO 2004/087707A1方法制备)(300mg,1.12mmol),11-e(参照文献:Synlett 2009,No.4,615-619方法制备)(367mg,1.12mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (90mg,0.112mmol),2N碳酸钠水溶液(4.48mL,8.96mmol)和乙二醇二甲醚(12mL)的混合物于氮气氛围下于85℃搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析(洗脱体系:石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化,得化合物11-c(261mg,54%)。LC-MS(ESI): $m/z=432(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0307] 化合物11-b的合成

[0308] 按照制备化合物6-a的方法制备,使用化合物11-c。获得化合物11-b(256mg,88%)。LC-MS(ESI): $m/z=505(\text{M}+\text{Na})^+$ 。

[0309] 化合物11-a的合成

[0310] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物11-b和化合物5-a。获得化合物11-a(30mg,28%)。LC-MS(ESI): $m/z=581(\text{M}+\text{H})^+$ 。

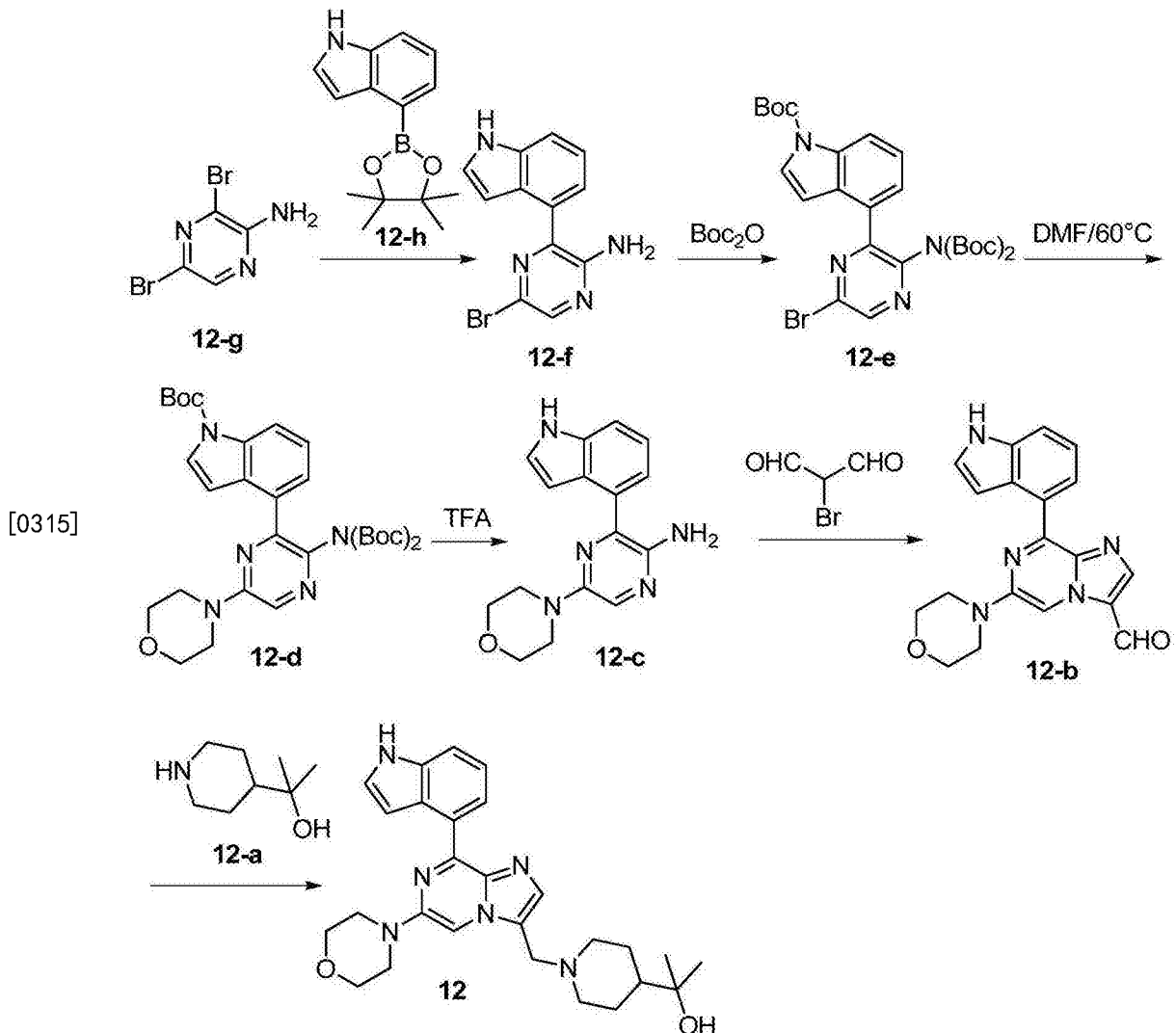
[0311] 化合物11的合成

[0312] 将三氟乙酸(0.076mL,1.04mmol)慢慢滴加入化合物11-a(30mg,0.052mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中,在室温下搅拌3小时。将反应液用乙酸乙酯(15mL)稀释,用氨水(2x10mL)洗涤。将有机相分出,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物11(26mg,100%)。LC-MS(ESI): $m/z=497(\text{M}+\text{H})^+$; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.88(1H,s),7.28(1H,s),7.60(1H,d,J=7.0Hz),7.56(1H,d,J=8.0Hz),7.44(1H,t,J=7.5Hz),6.45(1H,s),3.77(4H,t,J=

5.0Hz), 3.71 (2H, s), 3.64 (4H, t, J=5.0Hz), 3.21 (4H, s), 2.70 (3H, s), 2.64 (4H, s)。

[0313] 实施例12化合物12的合成

[0314] 化合物12的合成路线



[0316] 化合物12-f的合成

[0317] 将化合物12-g (1g, 3.35mmol), 化合物12-h (1.05g, 4.11mmol), 三苯基磷 (0.21g, 0.80mmol), 醋酸钾 (0.09g, 0.40mmol), THF (50mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 的混合物在氮气保护下于 90°C 搅拌过夜。将反应液用THF稀释, 通过硅藻土过滤, 用THF洗涤滤饼。将滤液减压浓缩, 将残余物通过硅胶柱层析分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得化合物12-f (0.68g, 60%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 289.0$ (M+H)⁺。

[0318] 化合物12-e的合成

[0319] 将 Boc_2O (1.25mmol), 4-二甲氨基吡啶 (10mg), 化合物12-f (90mg, 0.25mmol) 和 THF (20mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 将残余物通过硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=5/1-2/1) 纯化, 得到化合物12-e (0.91g, 75%), 为白色固体。

[0320] 化合物12-d的合成

[0321] 将吗啉 (0.7mL, 7.95mmol) 加入到化合物12-e (886mg, 1.50mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中, 将反应液在 60°C 下搅拌过夜。将水 (10mL) 加入到反应混合物中, 将混合物过滤。将滤饼

用水洗涤,干燥,然后通过硅胶柱层析纯化,得到化合物12-d (875mg, 98%)。

[0322] 化合物12-c的合成

[0323] 将三氟乙酸(3mL)滴加到化合物12-d (900mg, 0.19mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中,将反应液在室温下搅拌1小时。将反应液减压浓缩,将剩余物用饱和碳酸钠水溶液调至碱性,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,先后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物12-c (370mg, 83%),为黄色固体。

[0324] 化合物12-b的合成

[0325] 将化合物12-c (170mg, 0.58mmol), 2-溴丙二醛(102mg, 0.68mmol)和乙腈(10mL)的混合物在50℃下搅拌过夜。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调至pH值大于8,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物12-b,直接用于下一步反应。

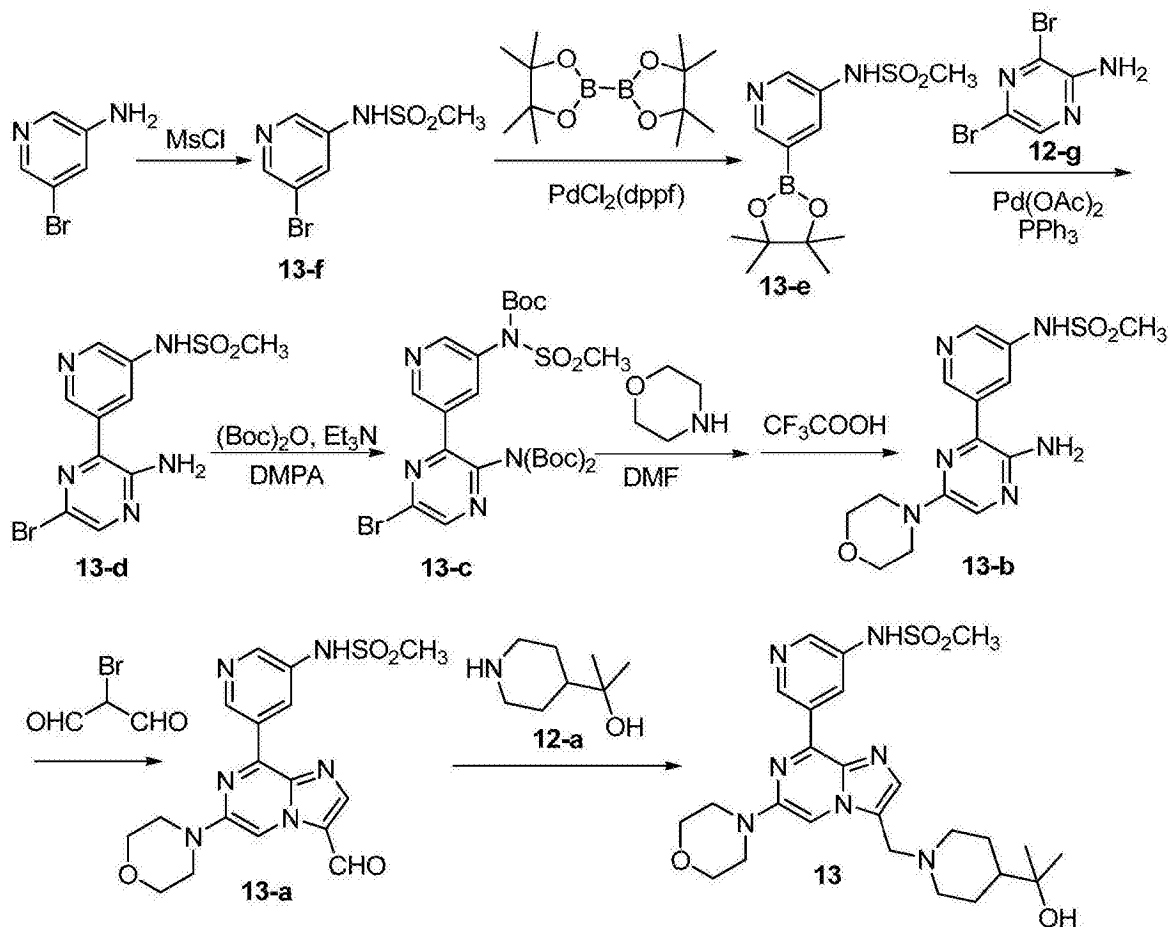
[0326] 化合物12的合成

[0327] 将化合物12-a (107mg, 0.75mmol), 氰基硼氢化钠(109mg, 1.73mmol)和乙酸(1滴)加入到上步得到的化合物12-b (230mg, 0.58mmol)的1,2-二氯乙烷(3mL)溶液中,将反应液在25℃下搅拌过夜。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释,用二氯甲烷萃取。将有机层合并,先后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过制备TLC分离纯化,得到化合物12 (8mg, 两步3%)。LC-MS (ESI) :m/z = 475.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.33-8.48 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.0Hz), 7.36 (1H, t, J=8.0Hz), 7.30 (1H, t, J=2.8Hz), 7.12 (1H, t, J=2.0Hz), 3.94 (4H, t, J=4.8Hz), 3.81 (2H, s), 3.46 (4H, t, J=4.8Hz), 2.97 (2H, d, J=11.2Hz), 2.02 (2H, t, J=10.8Hz), 1.72-1.83 (2H, m), 1.28-1.39 (3H, m), 1.18 (6H, s)。

[0328] 实施例13化合物13的合成

[0329] 化合物13的合成路线

[0330]



[0331] 化合物13-f的合成

[0332] 将5-溴-3-氨基吡啶(2.12g, 11.84mmol)溶于二氯甲烷(100.0mL)和吡啶(20.0mL)中。将溶液用冰浴冷却,慢慢滴加甲基磺酰氯(0.9mL, 11.84mmol)。将反应液在室温下搅拌过夜,然后在水和二氯甲烷中分配。将有机层分离,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到化合物13-f(2.9g, 97.3%)。LC-MS (ESI) : $m/z=250.9$ (M+H)⁺。

[0333] 化合物13-e的合成

[0334] 往反应瓶中加入化合物31-f(867mg, 3.44mmol), PdCl₂(dppf)(126mg, 0.172mmol), 联硼酸频那醇酯(961g, 3.78mmol), 醋酸钾(1.01g, 10.32mmol)和1,4-二氧六环(87mL)。将混合物在氮气保护下于115℃搅拌过夜,然后减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯(250mL)溶解,经过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩后得到13-e(1.6g),粗产品未经纯化,直接用于下一步。LC-MS (ESI) : $m/z=299$ (M+H)⁺。

[0335] 化合物13-d的合成

[0336] 按照制备化合物12-f的方法制备,使用化合物13-e。获得化合物13-d(571mg, 42%),为白色固体。LC-MS (ESI) : $m/z=344.9$ (M+H)⁺。

[0337] 化合物13-c的合成

[0338] 按照制备化合物12-e的方法制备,使用化合物13-d。获得化合物13-c(693mg, 65%),为白色固体。LC-MS (ESI) : $m/z=644.0$ (M+H)⁺。

[0339] 化合物13-b的合成

[0340] 将吗啉 (0.39mL, 4.4mmol) 加入到化合物13-c (693mg, 1.1mmol) 的DMF (15mL) 溶液中, 将反应液在60℃下搅拌过夜。将水 (30mL) 加入到反应混合物中, 将混合液用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 先后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物溶于二氯甲烷 (6mL), 加入三氟乙酸 (3mL), 在室温下搅拌1小时。将反应液减压浓缩, 将残余物用饱和碳酸钠水溶液调至碱性, 用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 先后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物13-b (234mg, 60.8%), 为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 351 (M+H)^+$ 。

[0341] 化合物13-a的合成

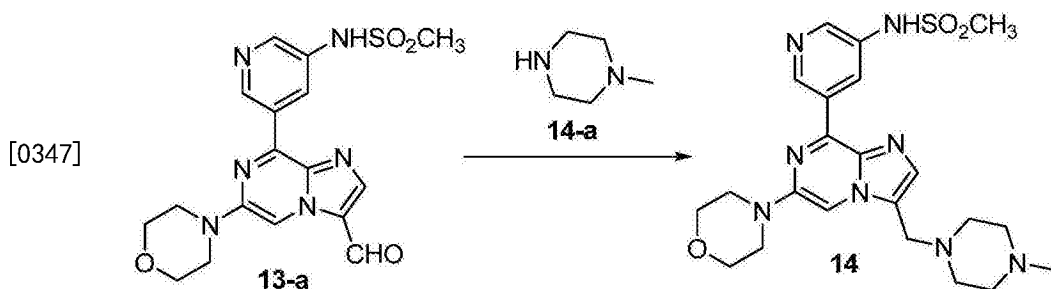
[0342] 按照制备化合物12-b的方法制备, 使用化合物13-b。获得化合物13-a (50mg, 29%), 为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 403.0 (M+H)^+$ 。

[0343] 化合物13的合成

[0344] 按照制备化合物12的方法制备, 使用化合物13-a。获得化合物13 (8mg, 15%), 为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 530.0 (M+H)^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.42 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.91 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.94 (t, 4H, J=4.4Hz), 3.85 (s, 2H), 3.43 (t, 4H, J=4.4Hz), 3.13 (s, 3H), 2.97 (d, 2H, J=9.2Hz), 2.07 (t, 2H, J=8.0Hz), 1.78 (d, 2H, J=8.8Hz), 1.39-1.40 (m, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.18 (s, 6H)。

[0345] 实施例14化合物14的合成

[0346] 化合物14的合成路线

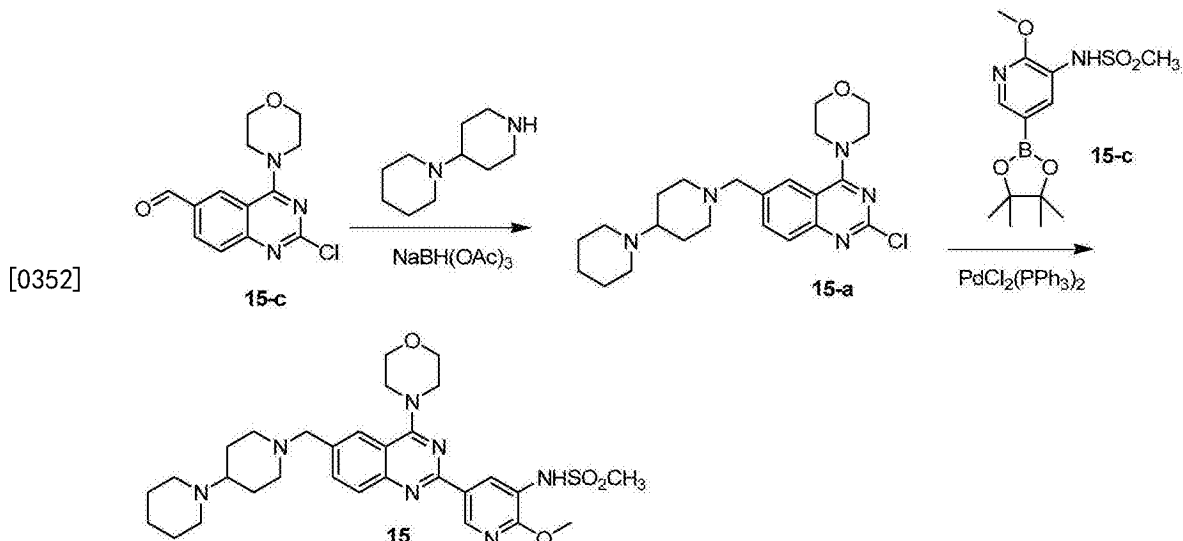


[0348] 化合物14的合成

[0349] 按照制备化合物12的方法制备, 使用化合物13-a和化合物14-a, 获得化合物14 (8mg, 18%), 为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 487.2 (M+H)^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.97 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.96 (t, 4H, J=4.4Hz), 3.88 (s, 2H), 3.44 (t, 4H, J=4.4Hz), 3.13 (s, 3H), 2.62 (brs, 8H), 2.42 (s, 3H)。

[0350] 实施例15化合物15的合成

[0351] 化合物15的合成路线



[0353] 化合物15-a的合成

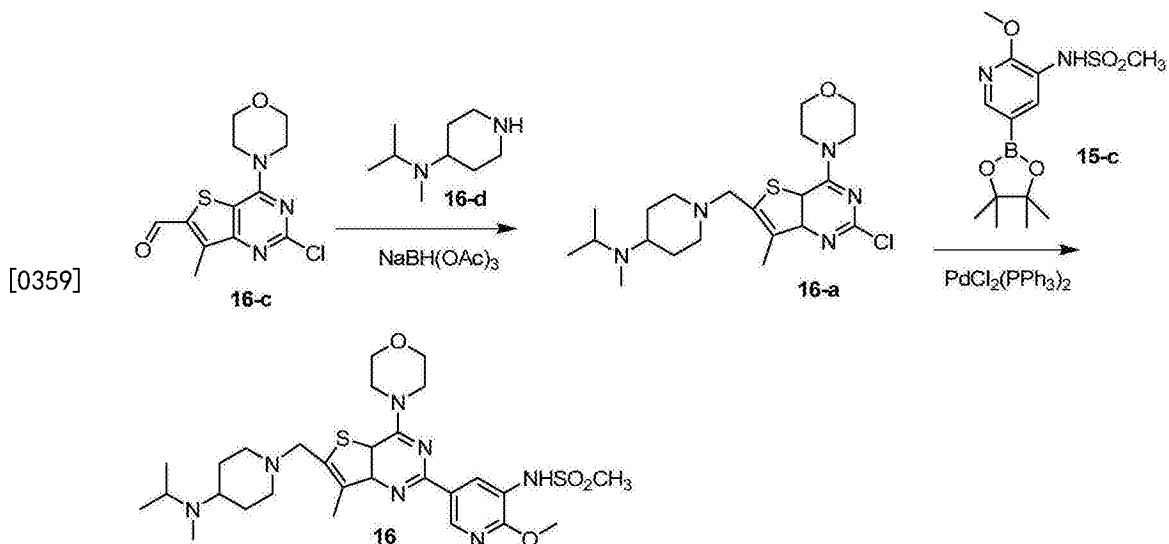
[0354] 将乙酸(0.1mL)加入到化合物15-c(参照专利:WO 2008/152387A1方法制备)(150mg,0.541mmol)和4-哌啶基哌啶(360mg,2.166mmol)的二氯乙烷(10mL)溶液中,室温搅拌半小时,加入三乙酰氧基硼氢化钠(459mg,2.166mmol),室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩,将残余物通过硅胶柱层析(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得化合物15-a(80mg,34%)。LC-MS(ESI):m/z=430.1(M+H)⁺。

[0355] 化合物15的合成

[0356] 将化合物15-a(95mg,0.221mmol),化合物15-c(参照专利:WO 2012/032067A1方法制备)(90mg,0.274mmol),碳酸钠(60mg,0.566mmol),双三苯基膦二氯化钯(12mg,0.017mmol)的甲苯/乙醇/水(5mL,4/2/1)的混悬液在氮气保护下微波加热至125℃搅拌1小时。将反应液减压浓缩,将残余物通过硅胶制备板层析(展开体系:二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得产物15(36mg,27%)。LC-MS(ESI):m/z=596.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ9.03(d,J=2.0Hz,1H),9.78(d,J=2.0Hz,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.71(s,1H),7.64(dd,J₁=2.0Hz,J₂=8.4Hz,1H),4.02(s,3H),3.85-3.87(m,4H),3.76-3.79(m,4H),3.54(s,2H),3.00(s,3H),2.86-2.89(m,2H),2.42-2.44(m,4H),2.16-2.24(m,1H),1.92-1.97(m,2H),1.70-1.74(m,2H),1.48-1.57(m,6H),1.35-1.37(m,2H)。

[0357] 实施例16化合物16的合成

[0358] 化合物16的合成路线



[0360] 化合物16-a的合成

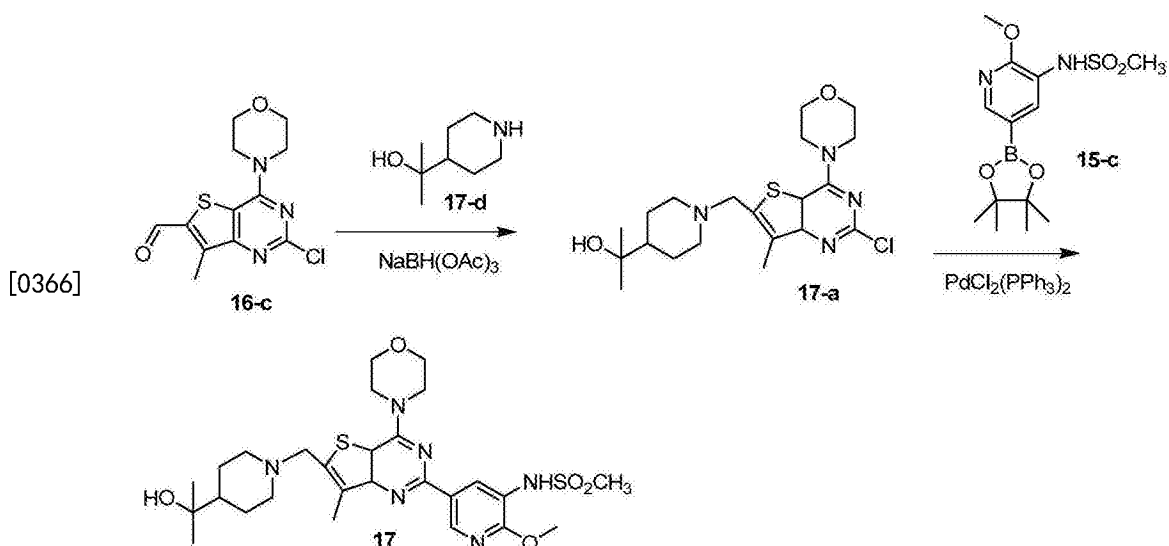
[0361] 按照制备化合物15-a的方法制备,使用化合物16-c(参照文献:Journal of Medicinal Chemistry,2011,No.4,615-619方法制备)和化合物16-d,获得化合物16-a(82mg,56%),为黄色固体。LC-MS(ESI):m/z=440.2(M+H)⁺。

[0362] 化合物16的合成

[0363] 按照制备化合物15的方法制备,使用化合物16-a,获得化合物16(45mg,42%),为黄色固体。LC-MS(ESI):m/z=604.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.09(d,1H,J=2.0Hz),8.83(d,1H,J=2.0Hz),4.08(s,3H),4.04(t,4H,J=4.4Hz),3.88(t,4H,J=4.4Hz),3.77(s,2H),3.03(s,6H),2.50-2.47(m,1H),2.41(s,3H),2.23(s,3H),2.12(t,2H,J=9.6Hz),1.80(d,2H,J=11.2Hz),1.70(dd,2H,J=20.8,11.2Hz),1.07(d,6H,J=6.4Hz)。

[0364] 实施例17化合物17的合成

[0365] 化合物17的合成路线



[0367] 化合物17-a的合成

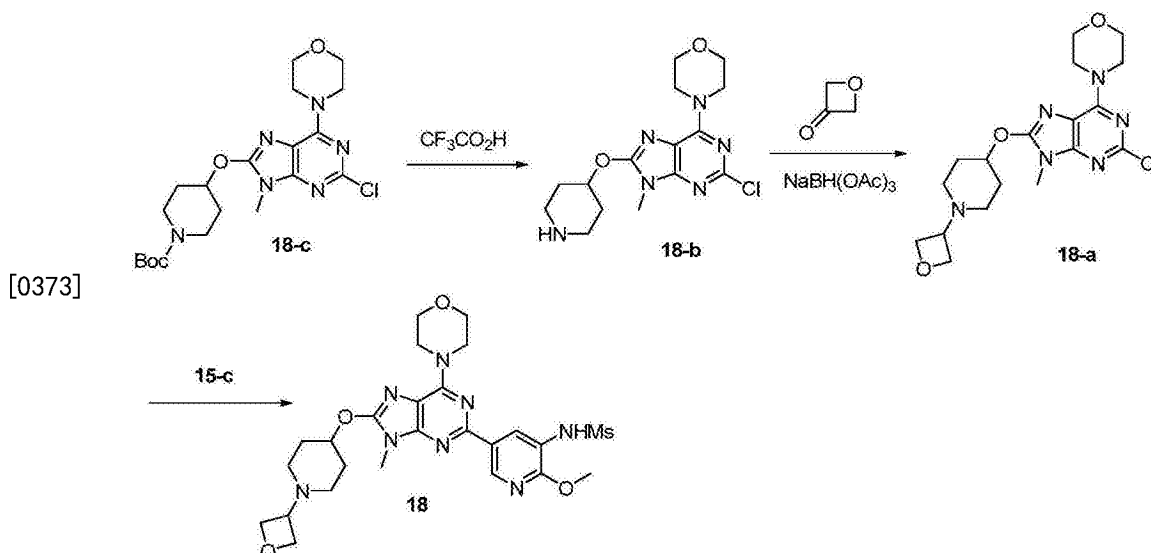
[0368] 按照制备化合物15-a的方法制备,使用化合物16-c和化合物17-d,获得化合物17-a(450mg,74%),为黄色固体。LC-MS(ESI):m/z=425.2(M+H)⁺。

[0369] 化合物17的合成

[0370] 按照制备化合物15的方法制备,使用化合物17-a,获得化合物17 (52mg, 34%)。LC-MS (ESI) : $m/z=591.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.83 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.71 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (t, 4H, J=4.4Hz), 3.88 (t, 4H, J=4.4Hz), 3.78 (s, 2H), 3.08 (bs, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (bs, 2H), 1.77 (d, 2H, J=12.0Hz), 1.45 (bs, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.20 (s, 6H)。

[0371] 实施例18化合物18的合成

[0372] 化合物18的合成路线



[0374] 化合物18-b的合成

[0375] 将三氟乙酸 (7mL) 滴加到化合物18-c (参照专利:US 2012/015931A1方法制备) (120mg, 0.27mmol) 的二氯甲烷 (7mL) 溶液中,在室温下反应3小时。将反应液减压浓缩,将剩余物在水和乙酸乙酯中分配。将有机层减压浓缩,得到化合物18-b (93mg, 100%)。LC-MS (ESI) : $m/z=353.1$ (M+H)⁺。

[0376] 化合物18-a的合成

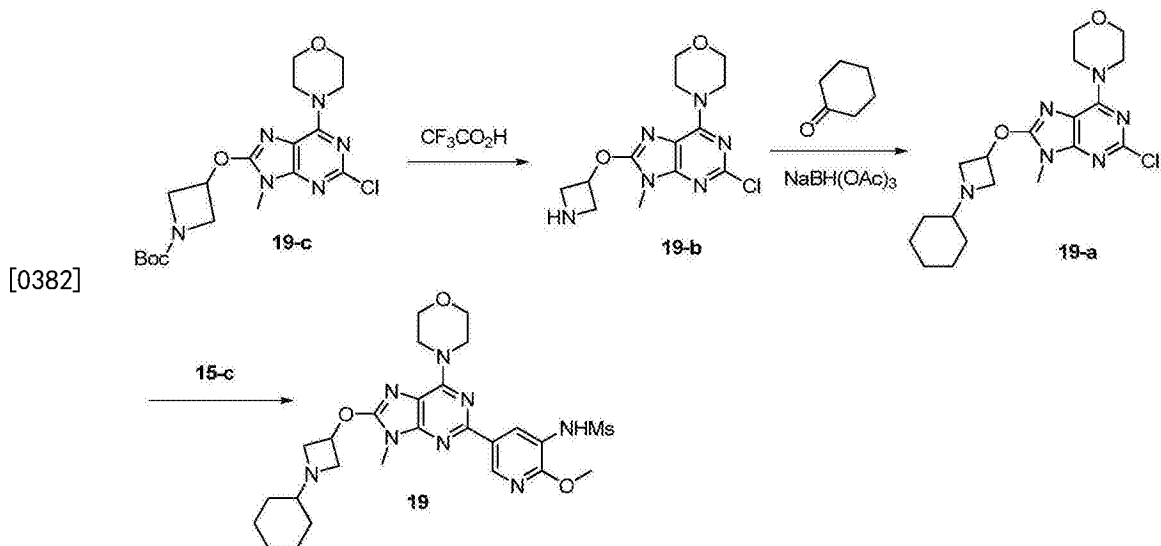
[0377] 将乙酸 (0.05mL) 加入到化合物18-b (93mg, 0.26mmol) 和3-氧杂环丁酮 (19mg, 0.26mmol) 的二氯乙烷 (10mL) 溶液中,室温搅拌10分钟,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (275mg, 1.3mmol), 室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩,将残余物通过硅胶柱层析 (洗脱体系:石油醚/乙酸乙酯=20/1) 纯化,得化合物18-a (82mg, 76.6%)。LC-MS (ESI) : $m/z=409.2$ (M+H)⁺。

[0378] 化合物18的合成

[0379] 按照制备化合物15的方法制备,使用化合物18-a,获得化合物18 (52mg, 65.4%)。LC-MS (ESI) : $m/z=575.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.99 (1H, d, J=1.6Hz), 8.74 (1H, d, J=2.0Hz), 6.71 (1H, s), 5.15 (1H, t, J=3.6Hz), 4.71-4.63 (4H, m), 4.21 (4H, d, J=4.0Hz), 4.08 (3H, s), 3.84 (4H, t, J=4.4Hz), 3.59 (3H, s), 3.57-3.52 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.56 (2H, s), 2.28 (2H, d, J=8.0Hz), 2.17-2.12 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m)。

[0380] 实施例19化合物19的合成

[0381] 化合物19的合成路线



[0383] 化合物19-b的合成

[0384] 按照制备化合物19-b的方法制备,使用化合物19-c(参照专利:US2012/015931A1方法制备),获得化合物19-b(456mg,95%)。LC-MS(ESI): $m/z=325.1$ (M+H)⁺。

[0385] 化合物19-a的合成

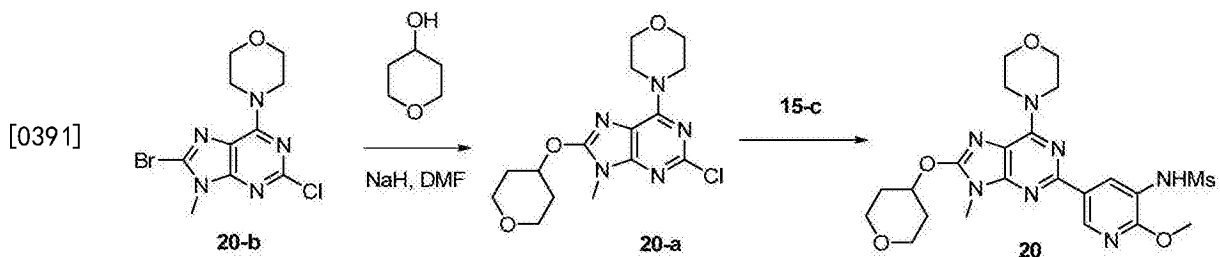
[0386] 按照制备化合物18-a的方法制备,使用化合物19-b和环己酮,获得化合物19-a(115mg,92%)。LC-MS(ESI): $m/z=407.2$ (M+H)⁺。

[0387] 化合物19的合成

[0388] 按照制备化合物15的方法制备,使用化合物19-a,获得化合物19(20mg,17.4%)。LC-MS(ESI): $m/z=573.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.98(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),5.36(1H,t,J=5.6Hz),4.21(4H,d,J=4.0Hz),4.07(3H,s),3.84-3.81(6H,m),3.61(3H,s),3.21-3.17(2H,m),3.03(3H,s),2.11-2.05(1H,m),1.79-1.73(6H,m),1.31-1.25(4H,m)。

[0389] 实施例20化合物20的合成

[0390] 化合物20的合成路线



[0392] 化合物20-a的合成

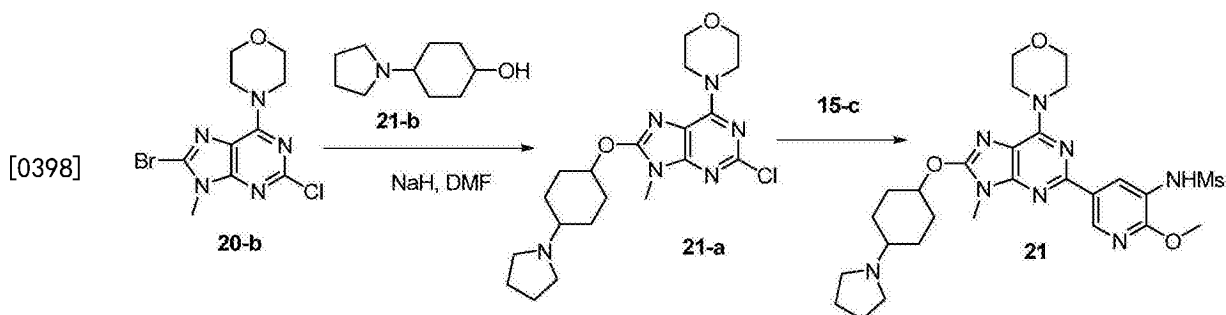
[0393] 将4-羟基四氢吡喃(45mg,0.36mmol)的DMF(15mL)溶液滴加入到60%的氢化钠(60mg,1.5mmol)的THF(10mL)混悬液中,在室温条件下搅拌1小时,然后滴加入化合物20-b(参照专利:US 2012/015931A1方法制备)(100mg,0.30mmol)的DMF(15mL)溶液,在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x40mL)。将有机层合并,减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析分离(洗脱体系:二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化,得到化合物20-a(85mg,80.1%)。LC-MS(ESI): $m/z=354.1$ (M+H)⁺。

[0394] 化合物20的合成

[0395] 按照制备化合物15的方法制备,使用化合物20-a,获得化合物20 (30mg, 24%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 520.2$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.99 (1H, d, J=2.0Hz), 8.75 (1H, d, J=2.0Hz), 6.71 (1H, s), 5.26 (1H, t, J=4.0Hz), 4.22 (4H, t, J=4.8Hz), 4.08 (3H, s), 4.03-3.98 (2H, m), 3.85 (4H, t, J=4.8Hz), 3.69-3.63 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.19-2.14 (2H, m), 1.94-1.89 (2H, m)。

[0396] 实施例21化合物21的合成

[0397] 化合物21的合成路线



[0399] 化合物21-a的合成

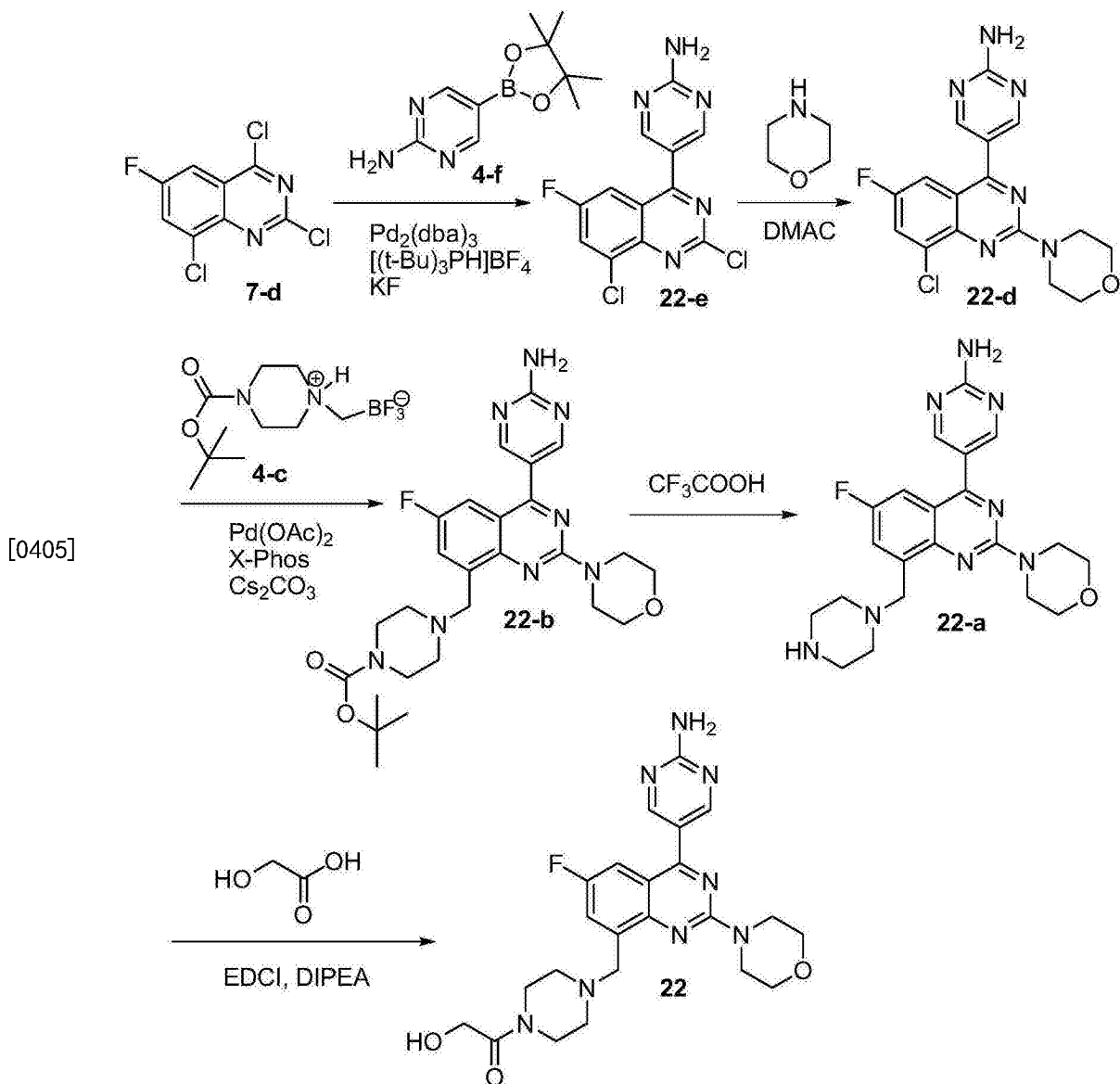
[0400] 按照制备化合物20-a的方法制备,使用化合物21-b,获得化合物21-a (20mg, 24%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 421.2$ (M+H)⁺。

[0401] 化合物21的合成

[0402] 按照制备化合物15的方法制备,使用化合物21-a,获得化合物21 (10mg, 16%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 587.3$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.99 (1H, d, J=2.0Hz), 8.73 (1H, d, J=2.0Hz), 6.71 (1H, s), 5.34 (1H, s), 4.21 (4H, t, J=4.8Hz), 4.08 (3H, s), 3.83 (5H, t, J=4.8Hz), 3.72 (3H, s), 3.04 (3H, s), 2.44-2.13 (12H, m), 1.90-1.88 (1H, m), 1.30-1.26 (3H, m)。

[0403] 实施例22化合物22的合成

[0404] 化合物22的合成路线



[0406] 化合物22-e的合成

[0407] 按照制备化合物1-c的方法制备,使用化合物7-d和商购的化合物4-f。获得化合物22-e (0.24g, 49%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 310.0 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0408] 化合物22-d的合成

[0409] 按照制备化合物4-d的方法制备,使用化合物22-e。获得化合物22-d (0.27g, 97%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 361.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0410] 化合物22-b的合成

[0411] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物22-d和化合物4-c。获得化合物22-b (195mg, 71%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 525.3 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0412] 化合物22-a的合成

[0413] 按照制备化合物4-a的方法制备,使用化合物22-b。获得化合物22-a (150mg, 95%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 425.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

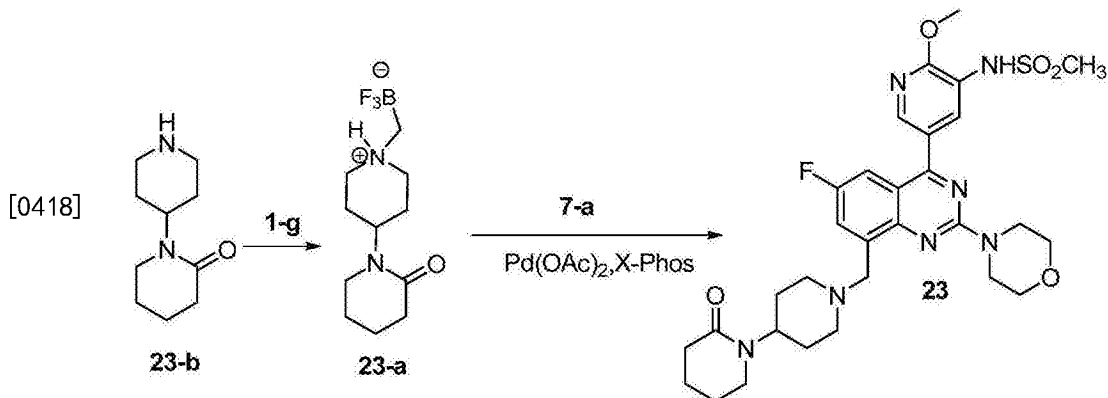
[0414] 化合物22的合成

[0415] 按照制备化合物4的方法制备,使用化合物22-a和乙醇酸。获得化合物22 (25mg,

44%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 483.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.73 (2H, s), 7.67-7.64 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 5.38 (2H, s), 4.10 (2H, d, J=3.6Hz), 4.06 (2H, s), 3.95-3.91 (4H, m), 3.84-3.81 (4H, m), 3.75-3.72 (2H, m), 3.64 (1H, t, J=4.8Hz), 3.63-3.58 (4H, m)。

[0416] 实施例23化合物23的合成

[0417] 化合物23的合成路线



[0419] 化合物23-a的合成

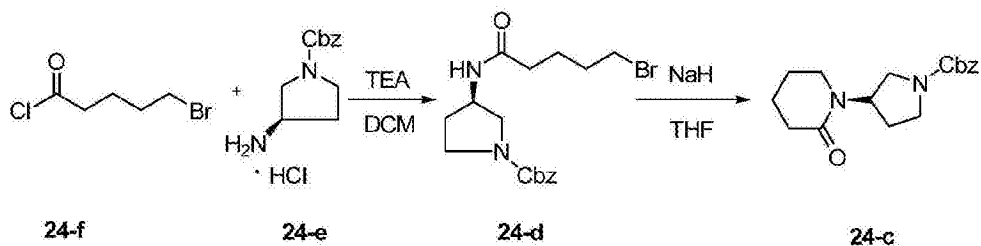
[0420] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的化合物23-b。获得化合物23-a (420mg, 76%), 为白色固体。

[0421] 化合物23的合成

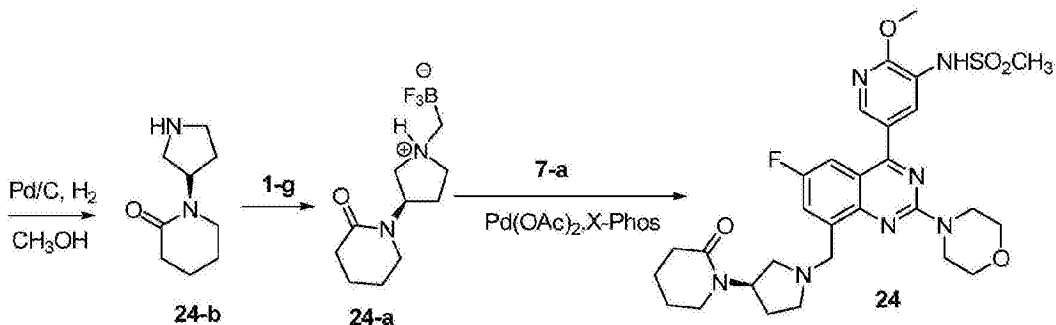
[0422] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物23-a和化合物7-a。获得化合物23 (34mg, 50.7%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 628.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.93-3.98 (m, 4H), 3.82-3.85 (m, 4H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 5H), 2.40-2.43 (m, 2H), 2.34 (t, J=11.6Hz, 2H), 1.76-1.87 (m, 6H), 1.55-1.71 (m, 2H)。

[0423] 实施例24化合物24的合成

[0424] 化合物24的合成路线



[0425]



[0426] 化合物24-d的合成

[0427] 将商购的化合物24-f (1.556g, 7.8mmol) 慢慢加入到商购的化合物24-e (2.0g, 7.8mmol) 和三乙胺 (2.37g, 23.4mmol) 的二氯甲烷 (150mL) 溶液mL) 中, 将反应液在室温下搅拌过夜。向溶液中加入水 (50mL), 有机相用5%柠檬酸 (80mL×2) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗产物24-d (2.8g, 93.8%), 粗品未经过纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI) :m/z=383.1 (M+H)⁺。

[0428] 化合物24-c的合成

[0429] 将化合物24-d (2.8g, 7.8mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液用冰浴冷却, 慢慢加入NaH (936mg, 23.4mmol)。将反应液在80℃下回流搅拌过夜。反应液用水 (60mL) 稀释, 水相用乙酸乙酯 (80mL×2) 萃取。将有机层合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到粗产物, 经硅胶层析板 (CH₂Cl₂/CH₃OH=30:1) 分离后得到化合物24-c (1.85g, 83.3%)。

[0430] 化合物24-b的合成

[0431] 将Pd/C (200mg) 慢慢加入到化合物24-c (1.0g, 3.30mmol) 的甲醇 (35mL) 溶液中, 将反应液在氢气氛围中于室温下搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯 (60mL) 稀释, 过滤除去Pd/C。将滤液浓缩后得到粗品24-b (554mg, 100%), 粗品未经过纯化, 直接用于下一步反应。

[0432] 化合物24-a的合成

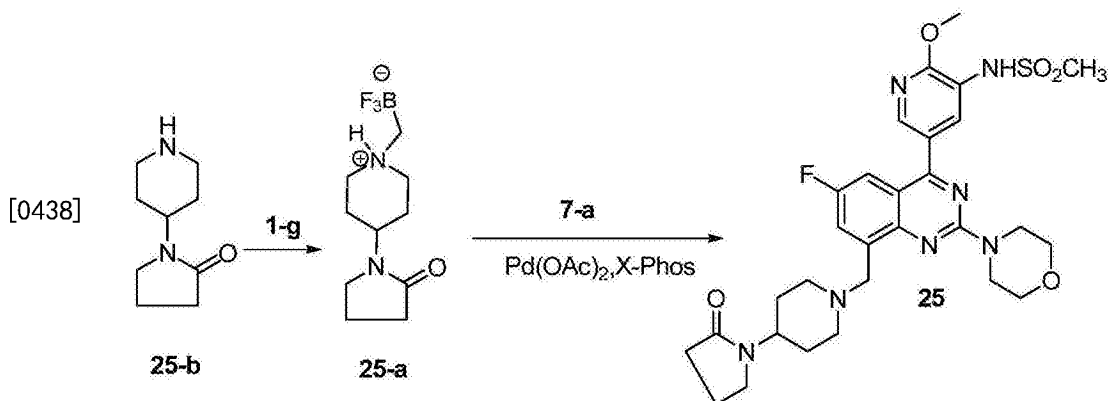
[0433] 按照制备化合物1-f的方法制备, 使用化合物24-b。获得化合物24-a (850mg, 73%)。

[0434] 化合物24的合成

[0435] 按照制备化合物1的方法制备, 使用化合物24-a和化合物7-a。获得化合物24 (35mg, 53.4%)。LC-MS (ESI) :m/z=614.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.05 (brs, 5H), 3.92-3.94 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 3.32-3.42 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 4H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.34 (t, J=6.4Hz, 3H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.64-1.74 (m, 5H), 1.55 (brs, 1H)。

[0436] 实施例25化合物25的合成

[0437] 化合物25的合成路线



[0439] 化合物25-a的合成

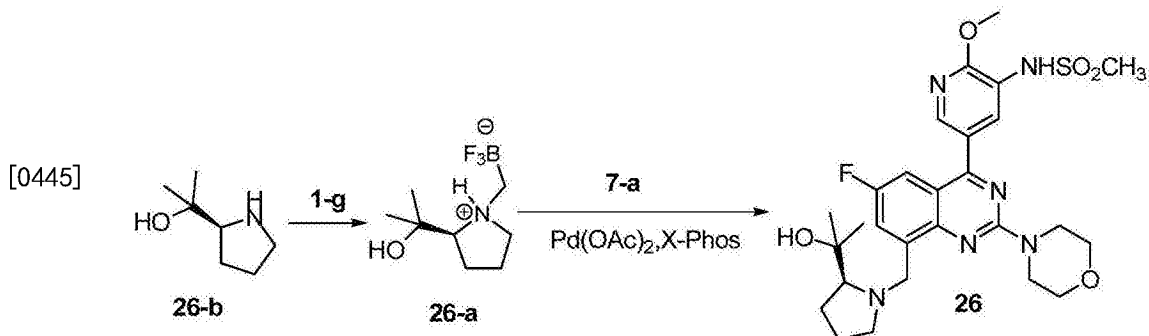
[0440] 按照制备化合物1-f的方法制备, 使用商购的化合物25-b。获得化合物25-a (180mg, 65%)。

[0441] 化合物25的合成

[0442] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物25-a和化合物7-a。获得化合物25 (22mg, 37.4%)。LC-MS (ESI) : $m/z=613.7 (M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 5.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.87-3.94 (m, 4H), 3.71-3.84 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.48-1.66 (m, 4H), 1.26-1.34 (m, 1H), 0.96-0.97 (m, 2H), 0.72-0.75 (m, 2H)。

[0443] 实施例26化合物26的合成

[0444] 化合物26的合成路线



[0446] 化合物26-a的合成

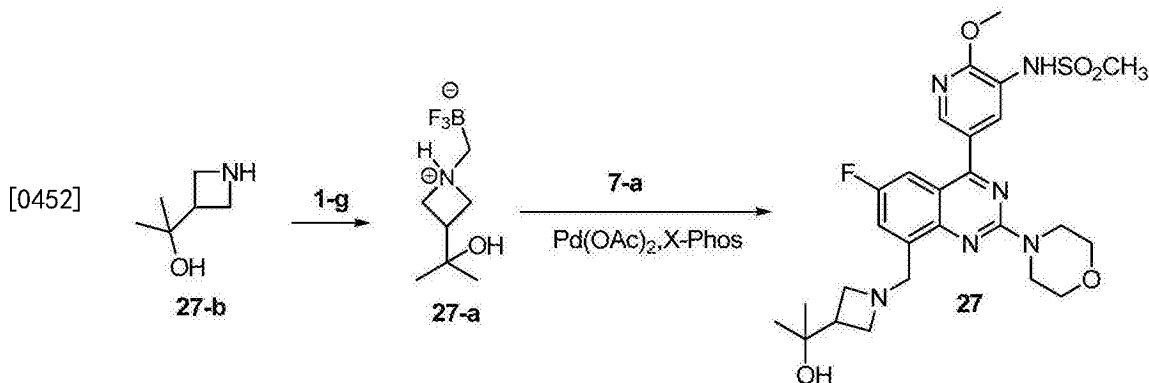
[0447] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的化合物26-b。获得化合物26-a (880mg, 67%)。

[0448] 化合物26的合成

[0449] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物26-a和化合物7-a。获得化合物26 (22mg, 36.1%)。LC-MS (ESI) : $m/z=575.1 (M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.25-4.30 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 4H), 3.71-3.84 (m, 4H), 2.97-3.08 (m, 5H), 2.48 (s, 1H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.17-1.26 (m, 6H)。

[0450] 实施例27化合物27的合成

[0451] 化合物27的合成路线



[0453] 化合物27-a的合成

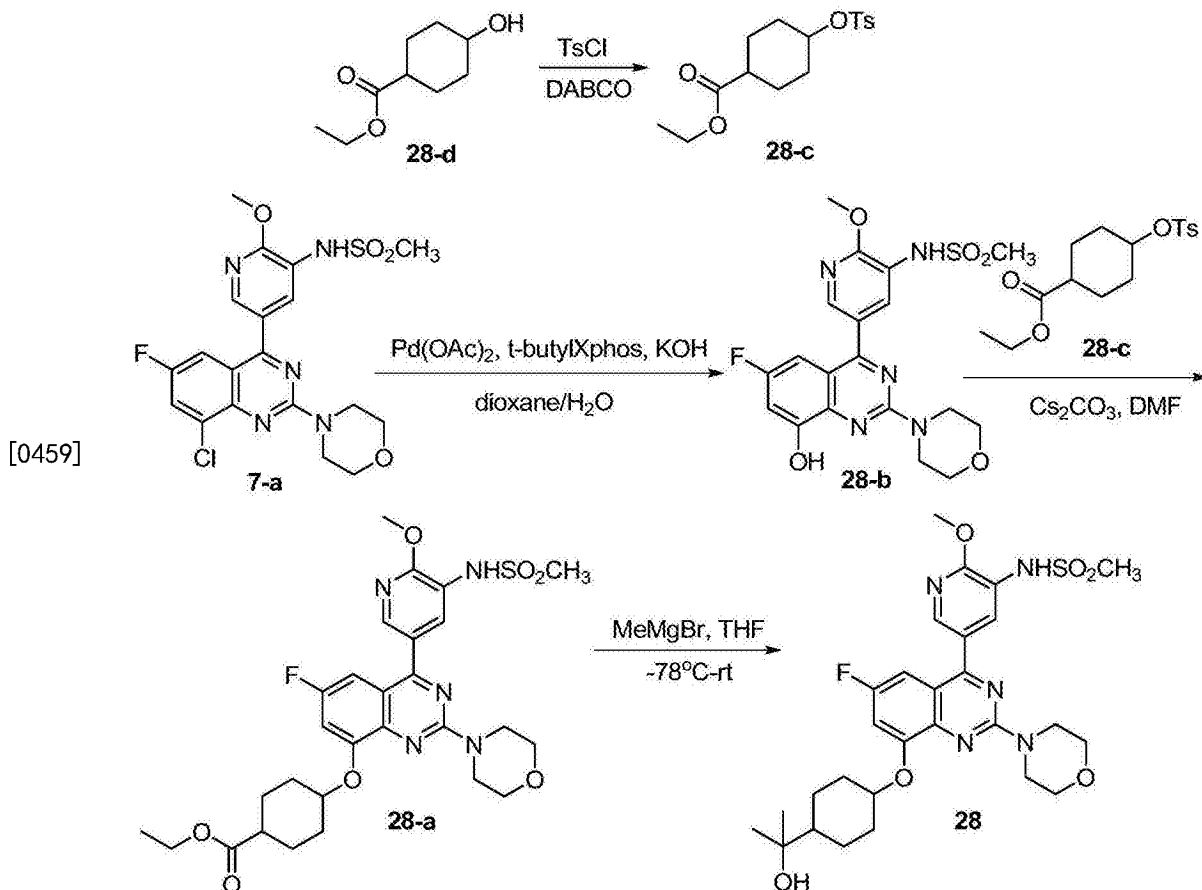
[0454] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的化合物27-b。获得化合物27-a (176mg, 75%)。

[0455] 化合物27的合成

[0456] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物27-a和化合物7-a。获得化合物27 (42mg, 58%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 561.2 (M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.8$ Hz), 4.35 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.74 (t, 4H, $J = 5.2$ Hz), 3.40 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.23 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.17 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 3.08 (s, 3H), 1.03 (s, 6H)。

[0457] 实施例28化合物28的合成

[0458] 化合物28的合成路线



[0460] 化合物28-c的合成

[0461] 冰浴下,将TsCl (2.86g, 15mmol) 慢慢加入到商购的化合物28-d (1.72g, 10mmol) 和 DABCO (2.24g, 20mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液中。将反应液升至常温并搅拌1小时左右,先后用2N HCl溶液 (30mL), 水 (30mL) 和饱和的碳酸氢钠溶液 (30mL) 洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩。将粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1-3/1) 纯化得到28-c (2.94g, 90%) 为白色固体。LC-MS (ESI) : $m/z = 344.1 (M+NH_4)^+$ 。

[0462] 化合物28-b的合成

[0463] 将化合物7-a (200mg, 0.43mmol), Pd₂(dba)₃ (31mg, 0.043mmol), t-butylXPhos (78mg, 0.185mmol), 氢氧化钾 (1.04g, 18.5mmol), 1,4-二氧六环 (8mL) 和水 (5mL) 加入微波管中。氮气保护下,100℃搅拌过夜。将反应液冷却至室温,用1N HCl溶液酸化,再加饱和的碳酸氢钠溶液中和至pH>7。将混合液用二氯甲烷萃取 (50*3mL)。将有机相合并,经无水硫酸

钠干燥,过滤,浓缩。粗品硅胶柱层析分离(DCM/MeOH=10/1)纯化得到化合物28-b(164mg, 85%)为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z=450.0$ (M+H)⁺。

[0464] 化合物28-a的合成

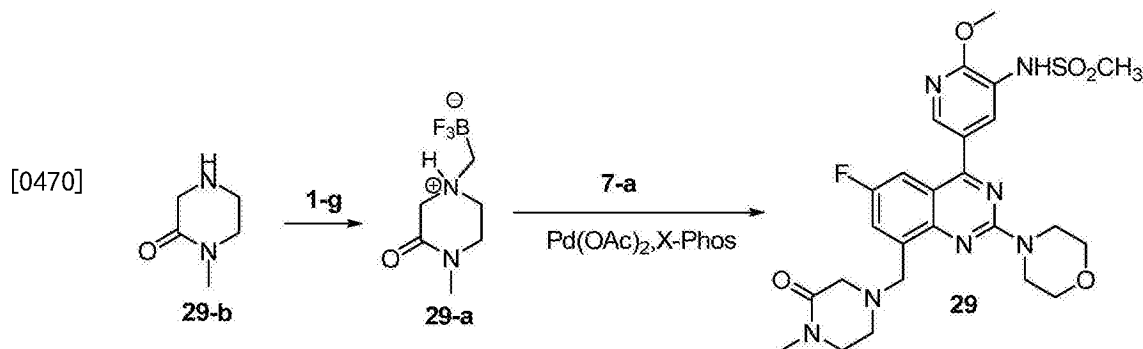
[0465] 将化合物28-c(89mg, 0.275mmol)和碳酸铯(122mg, 0.375mmol)的DMF(4mL)溶液置于80℃搅拌10分钟后,加入化合物28-b(112mg, 0.25mmol)。反应液在80℃中搅拌过夜。将反应液用水(20mL)淬灭,经乙酸乙酯(20mL)萃取,饱和食盐水(3*20mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩。将粗品经制备硅胶薄层板层析分离(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到化合物28-a(94mg, 57%)为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z=604.1$ (M+H)⁺。

[0466] 化合物28的合成

[0467] 在-78℃下,将3.0M甲基溴化镁(160μL, 0.48mmol)慢慢加入到化合物28-a(94mg, 0.16mmol)的四氢呋喃溶液(4mL)中。将反应液升至常温并搅拌2小时左右。将反应液用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭,用饱和的碳酸氢钠水溶液调至PH>7,用二氯甲烷萃取(3*10mL)。将有机相合并,经饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。将粗品经制备硅胶薄层板层析分离(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到化合物28(60mg, 66%)为黄色固体。LC-MS (ESI) : $m/z=590.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 8.35 (t, 1H, J=2.0Hz) , 8.17 (d, 1H, J=2.0Hz) , 7.11-7.05 (m, 1H) , 6.96-6.89 (m, 2H) , 4.82-4.36 (m, 1H) , 4.11 (s, 3H) , 3.96 (t, 4H, J=4.4Hz) , 3.83-3.78 (m, 4H) , 3.07 (s, 3H) , 2.37 (d, 1H, J=10.4Hz) , 2.29 (d, 1H, J=14.0Hz) , 2.01 (d, 1H, J=12.8Hz) , 1.71-1.65 (m, 2H) , 1.65-1.59 (m, 2H) , 1.44-1.38 (m, 2H) , 1.21 (s, 6H)。

[0468] 实施例29化合物29的合成

[0469] 化合物29的合成路线



[0471] 化合物29-a的合成

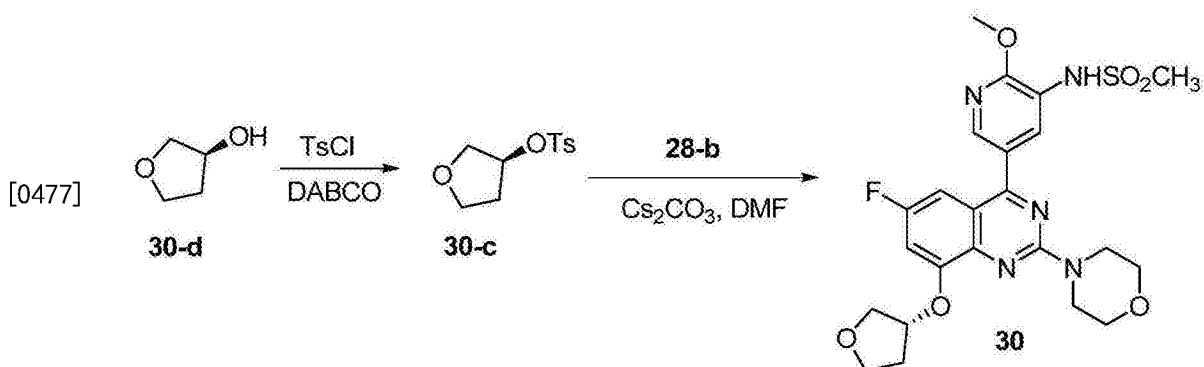
[0472] 按照制备化合物1-f的方法制备,使用商购的化合物29-b。获得化合物29-a(436mg, 95%)。

[0473] 化合物29的合成

[0474] 按照制备化合物1的方法制备,使用化合物29-a和化合物7-a。获得化合物29(85mg, 70%)。LC-MS (ESI) : $m/z=560.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 8.33 (d, 1H, J=2.0Hz) , 8.17 (d, 1H, J=2.0Hz) , 7.64 (dd, 1H, J=9.2, 2.8Hz) , 7.42 (dd, 1H, J=8.8, 3.2Hz) , 7.28 (s, 1H) , 7.03 (s, 1H) , 4.12 (s, 3H) , 4.08 (s, 2H) , 3.95 (t, 4H, J=5.2Hz) , 3.84 (t, 4H, J=5.2Hz) , 3.39 (t, 2H, J=5.2Hz) , 3.30 (s, 2H) , 3.08 (s, 3H) , 2.98 (s, 3H) , 2.86 (t, 2H, J=5.2Hz)。

[0475] 实施例30化合物30的合成

[0476] 化合物30的合成路线



[0478] 化合物30-c的合成

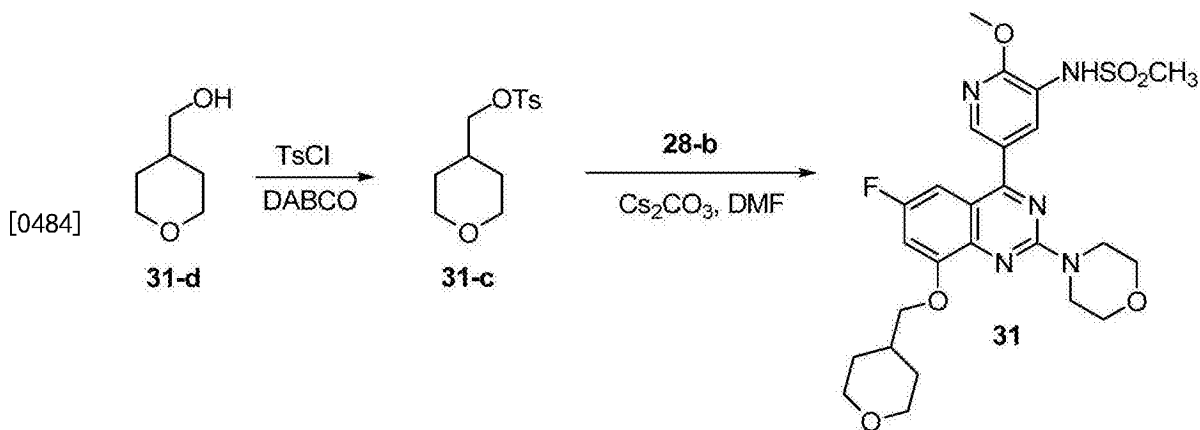
[0479] 按照制备化合物28-c的方法制备,使用商购的化合物30-d。获得化合物30-c (236mg, 85%)。LC-MS (ESI) :m/z=260.0 (M+NH₄)⁺。

[0480] 化合物30的合成

[0481] 按照制备化合物28-a的方法制备,使用化合物30-c。获得化合物30 (25mg, 22%)。LC-MS (ESI) :m/z=520.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ8.34 (d, 1H, J=2.4Hz) , 8.18 (d, 1H, J=2.0Hz) , 7.14 (dd, 1H, J=9.2, 2.8Hz) , 6.86 (dd, 2H, J=10.4, 3.2Hz) , 5.18-5.17 (m, 1H) , 4.18-4.07 (m, 6H) , 3.99-3.94 (m, 5H) , 3.83 (t, 4H, J=5.2Hz) , 3.07 (s, 3H) , 2.33-2.28 (m, 2H)。

[0482] 实施例31化合物31的合成

[0483] 化合物31的合成路线



[0485] 化合物31-c的合成

[0486] 按照制备化合物28-c的方法制备,使用商购的化合物31-d。获得化合物31-c (1.9g, 91%)。LC-MS (ESI) :m/z=288.1 (M+NH₄)⁺。

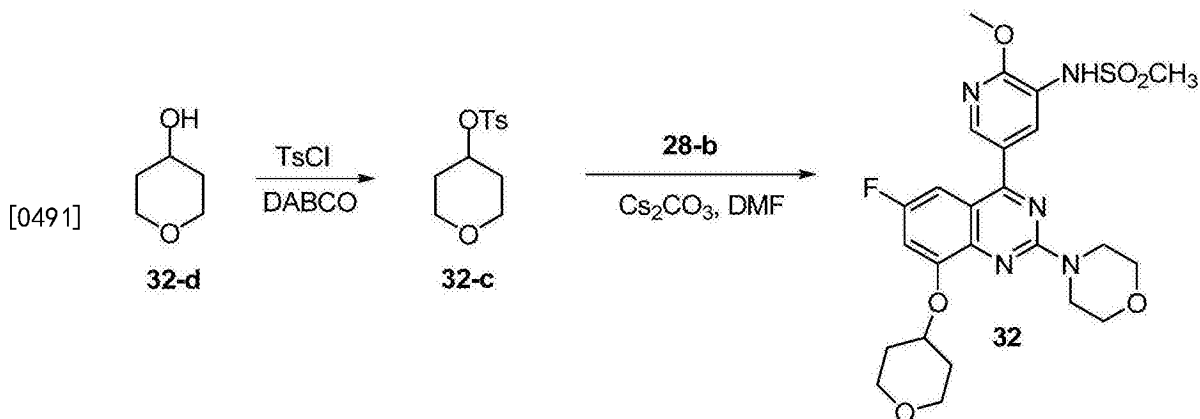
[0487] 化合物31的合成

[0488] 按照制备化合物28-a的方法制备,使用化合物31-c。获得化合物31 (65mg, 54%)。LC-MS (ESI) :m/z=548.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ8.34 (d, 1H, J=2.4Hz) , 8.18 (d, 1H, J=2.0Hz) , 7.09 (dd, 1H, J=9.2, 2.4Hz) , 6.90 (s, 1H) , 6.88 (dd, 1H, J=10.0, 2.4Hz) , 4.11 (s, 3H) , 4.08 (dd, 2H, J=11.2, 3.2Hz) , 3.99 (d, 2H, J=6.4Hz) , 3.96 (t, 4H, J=4.0Hz) ,

3.83 (t, 4H, J=4.4Hz) , 3.53-3.47 (m, 2H) , 3.07 (s, 3H) , 2.32-2.26 (m, 1H) , 1.90 (d, 2H, J=12.8Hz) , 1.60-1.50 (m, 2H) 。

[0489] 实施例32化合物32的合成

[0490] 化合物32的合成路线



[0492] 化合物32-c的合成

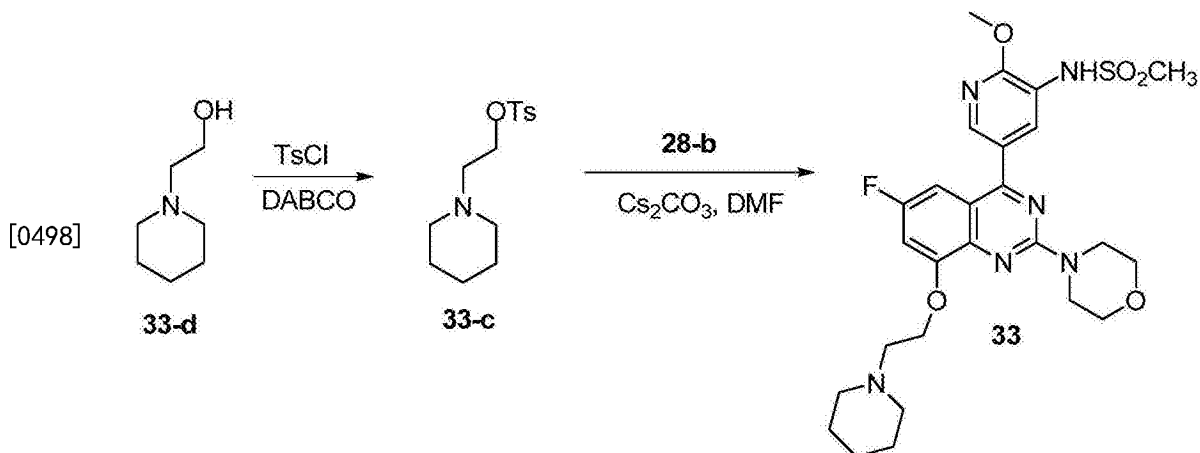
[0493] 按照制备化合物28-c的方法制备,使用商购的化合物32-d。获得化合物32-c (2.5g, 98%)。LC-MS (ESI) :m/z=274.0 (M+NH₄)⁺。

[0494] 化合物32的合成

[0495] 按照制备化合物28-a的方法制备,使用化合物32-c。获得化合物32 (60mg, 51%)。LC-MS (ESI) :m/z=534.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ8.34 (d, 1H, J=1.6Hz) , 8.18 (d, 1H, J=2.4Hz) , 7.14 (dd, 1H, J=9.2, 2.4Hz) , 6.98 (dd, 1H, J=10.0, 2.4Hz) , 6.89 (s, 1H) , 4.80-4.76 (m, 1H) , 4.12 (s, 3H) , 4.10-4.06 (m, 2H) , 3.97 (t, 4H, J=4.4Hz) , 3.84 (t, 4H, J=4.0Hz) , 3.66-3.61 (m, 2H) , 3.07 (s, 3H) , 2.13-2.07 (m, 2H) , 2.01-1.94 (m, 2H) 。

[0496] 实施例33化合物33的合成

[0497] 化合物33的合成路线



[0499] 化合物33-c的合成

[0500] 按照制备化合物28-c的方法制备,使用商购的化合物33-d。获得化合物33-c (176mg, 16%)。LC-MS (ESI) :m/z=284.1 (M+H)⁺。

[0501] 化合物33的合成

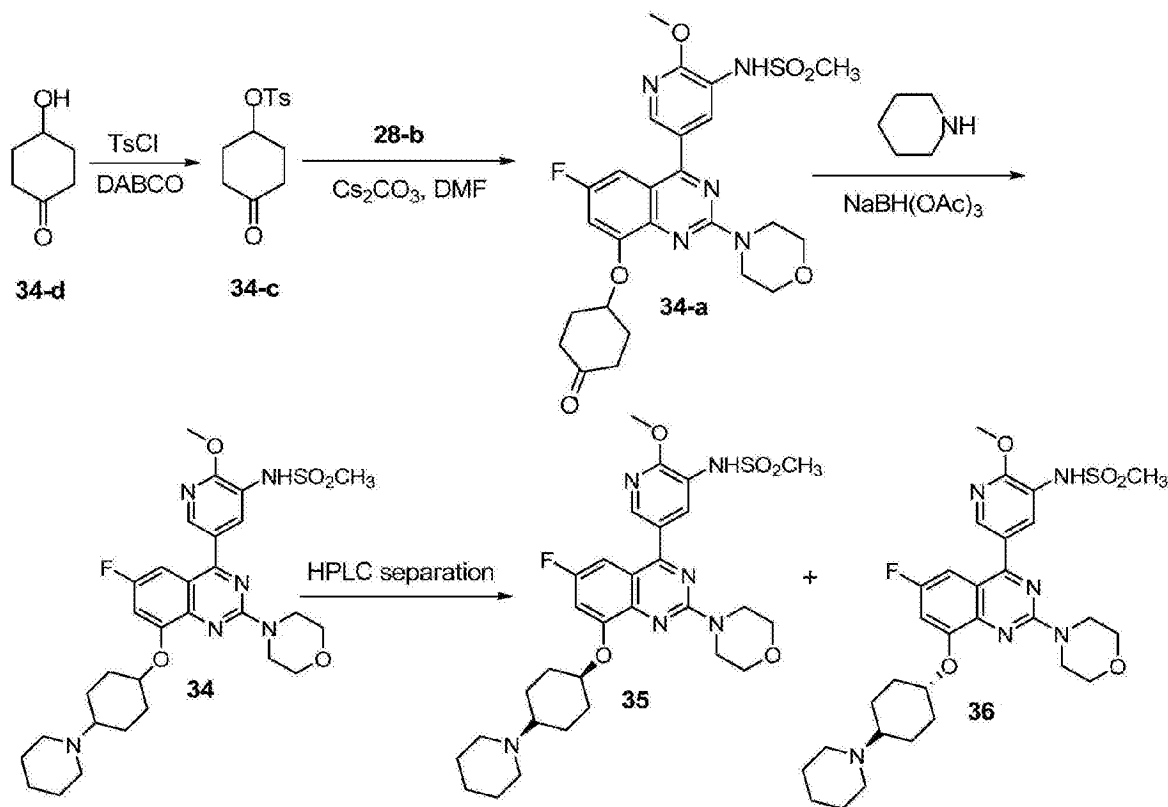
[0502] 按照制备化合物28-a的方法制备,使用化合物33-c。获得化合物33 (25mg, 22%)。

LC-MS (ESI) : $m/z = 561.1 (M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 8.34 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz) , 8.18 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz) , 7.09 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.4$ Hz) , 6.89 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.4$ Hz) , 4.29 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz) , 4.11 (s, 3H) , 3.96 (t, 4H, $J = 4.4$ Hz) , 3.83 (t, 4H, $J = 4.4$ Hz) , 3.07 (s, 3H) , 2.98 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz) , 2.64 (bs, 4H) , 1.66-1.60 (m, 4H) , 1.48-1.46 (m, 2H) 。

[0503] 实施例34化合物34,35,36的合成

[0504] 化合物34,35,36的合成路线

[0505]



[0506] 化合物34-c的合成

[0507] 按照制备化合物28-c的方法制备,使用商购的化合物34-d。获得化合物34-c (581mg, 95%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 286.0 (M+H)^+$ 。

[0508] 化合物34-a的合成

[0509] 按照制备化合物28-a的方法制备,使用化合物34-c。获得化合物34-a (460mg, 95%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 546.3 (M+H)^+$ 。

[0510] 化合物34的合成

[0511] 往反应瓶中加入化合物34-a (460mg, 0.84mmol) ,哌啶 (718mg, 8.4mmol) , $NaBH(OAc)_3$ (1.78g, 8.4mmol) ,冰醋酸 (5mg, 0.084mmol) 和1,2-二氯乙烷 (20mL) 。将混合物在40℃下搅拌过夜,加入水 (15mL) ,然后用二氯甲烷 (20mL) 萃取3次。将有机相合并,干燥,浓缩。将残余物经硅胶柱层析 ($CH_2Cl_2/CH_3OH = 60/1$ to $10/1$) 纯化,得到化合物34 (210mg, 40.5%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 615.1 (M+H)^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : 8.34 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H) , 8.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H) , 7.10 (m, 1H) , 6.97-6.89 (m, 1H) , 4.78 (s, 0.7H) , 4.38 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 0.3H) , 4.12 (s, 3H) , 3.95 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 4H) , 3.82 (dd, $J = 9.5, 4.6$ Hz, 4H) , 3.07 (s, 3H) , 2.72-2.45 (m, 5H) , 2.29 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H) , 2.00 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H) , 1.81-1.54 (m,

8H), 1.47 (dd, $J=13.0, 7.8\text{Hz}$, 3H)。

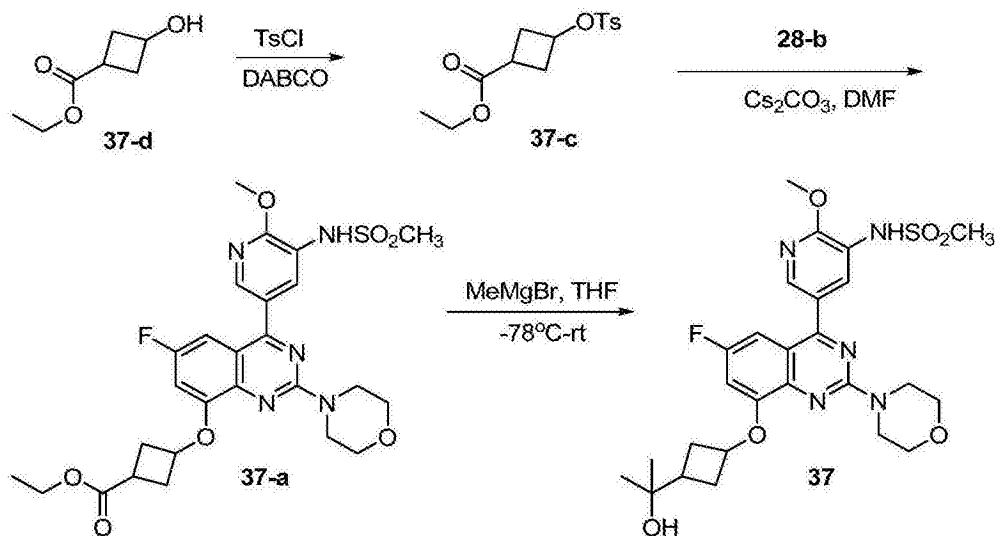
[0512] 将化合物34经制备型超临界流体色谱(仪器:SFC-80(Thar, Waters);分离柱:RegisCell, 30*250mm, 5 μm ;流动相: $\text{CO}_2/\text{Methanol}$ (0.1% NH_4OH) = 65/35;流速:80g/min; Back pressure:100bar)分离顺式/反式混合物,得到化合物35(保留时间相对较短)和化合物36(保留时间相对较长)。异构体使用 $^1\text{H-NMR}$ 波谱归属。

[0513] 化合物35:LC-MS (ESI) : $m/z=615.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.34 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=10.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.27 (d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 1.97 (dd, $J=11.0, 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.70 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 1.60 (dd, $J=14.8, 9.7\text{Hz}$, 6H), 1.46 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)。

[0514] 化合物36:LC-MS (ESI) : $m/z=615.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.34 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=10.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.37 (dd, $J=9.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.97-3.91 (m, 4H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.57 (s, 4H), 2.43 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 2.34 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.64 (dd, $J=15.8, 9.6\text{Hz}$, 6H), 1.46 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 4H)。

[0515] 实施例35化合物37的合成

[0516] 化合物37的合成路线



[0518] 化合物37-c的合成

[0519] 按照制备化合物28-c的方法制备,使用商购的化合物37-d。获得化合物37-c (619mg, 99%)。LC-MS (ESI) : $m/z=316.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0520] 化合物37-a的合成

[0521] 按照制备化合物28-a的方法制备,使用化合物37-c。获得化合物37-a (121mg, 66%)。LC-MS (ESI) : $m/z=576.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

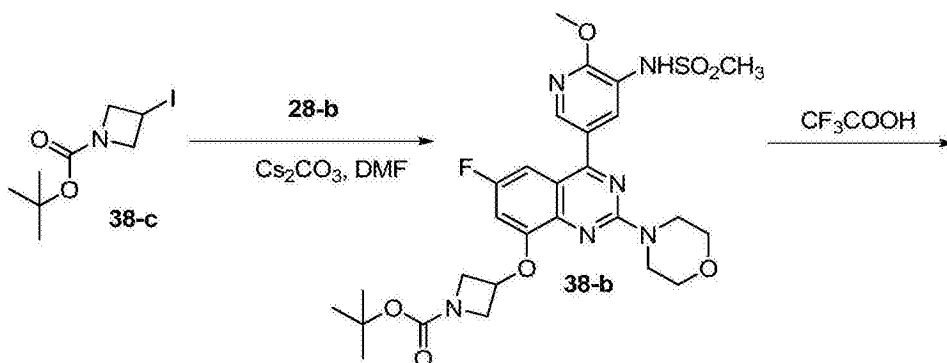
[0522] 化合物37的合成

[0523] 按照制备化合物28的方法制备,使用化合物37-a。获得化合物37 (7mg, 6%)。LC-MS (ESI) : $m/z=562.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 8.35 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (dd, $J=10.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.85

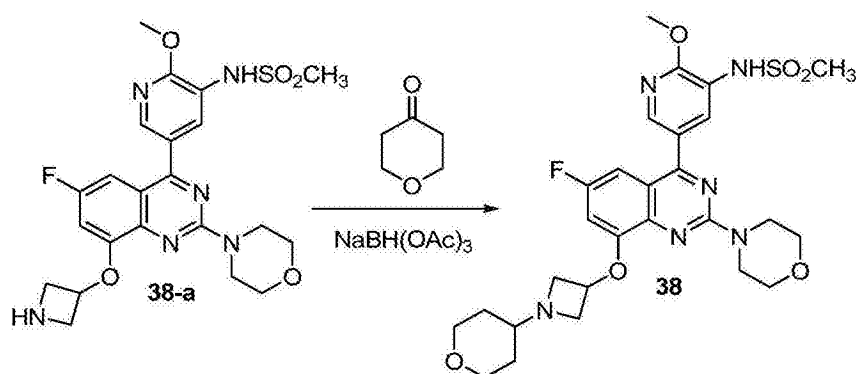
(s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01-3.95 (m, 4H), 3.87-3.81 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.59-2.45 (m, 5H), 1.27 (s, 1H), 1.24 (s, 6H)。

[0524] 实施例36化合物38的合成

[0525] 化合物38的合成路线



[0526]



[0527] 化合物38-b的合成

[0528] 按照制备化合物28-a的方法制备,使用商购的化合物38-c。获得化合物38-b (270mg, 90.9%)。LC-MS (ESI) :m/z=605.0 (M+H)⁺。

[0529] 化合物38-a的合成

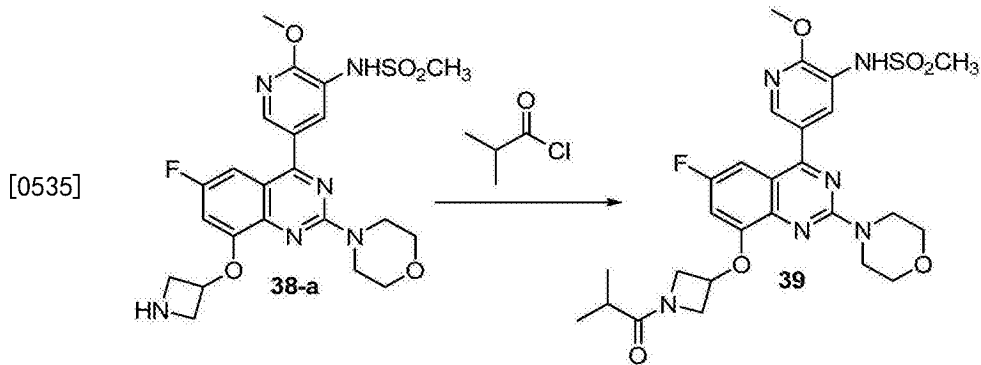
[0530] 按照制备化合物4-a的方法制备,使用化合物38-b。获得化合物38-a (260mg, 100%)。LC-MS (ESI) :m/z=505.0 (M+H)⁺。

[0531] 化合物38的合成

[0532] 往反应瓶中加入化合物38-a (67mg, 0.13mmol), 四氢吡喃-4-酮 (26mg, 0.26mmol), NaBH(OAc)₃ (137mg, 0.65mmol), 冰醋酸 (0.5mg) 和1,2-二氯乙烷 (30mL)。将混合物在室温下搅拌过夜,加入水 (15mL), 然后用二氯甲烷 (20mL) 萃取3次。将有机相合并,干燥,浓缩。将残余物经Prep-HPLC分离纯化,得到化合物38 (10mg, 12.3%)。LC-MS (ESI) :m/z=589.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) :δ8.34 (1H, d, J=1.6Hz), 8.18 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12-7.09 (1H, m), 6.67-6.64 (1H, m), 4.98 (1H, t, J=6.0Hz), 4.12 (3H, s), 4.01-3.93 (8H, m), 3.83 (4H, t, J=4.4Hz), 3.44-3.37 (2H, m), 3.32-3.29 (2H, m), 3.07 (3H, s), 2.44-2.39 (1H, m), 1.73-1.70 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m)。

[0533] 实施例37化合物39的合成

[0534] 化合物39的合成路线



[0536] 化合物39的合成

[0537] 将化合物38-a (60mg, 0.12mmol) 溶于20mL二氯甲烷中, 加入三乙胺 (37mg, 0.36mmol) 和异丁酰氯 (12mg, 0.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 加入水 (15mL), 然后用二氯甲烷 (20mL) 萃取3次。将有机相合并, 干燥, 浓缩。将残余物经Prep-HPLC分离纯化, 得到化合物39 (35mg, 51.4%)。LC-MS (ESI) : $m/z = 575.0 (M+H)^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.35 (1H, d, J=2.4Hz), 8.18 (1H, d, J=2.4Hz), 7.18-7.15 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.60-6.57 (1H, m), 5.16-5.13 (1H, m), 4.65-4.61 (1H, m), 4.50-4.46 (1H, m), 4.42-4.39 (1H, m), 4.29-4.25 (1H, m), 4.13 (3H, s), 3.98 (4H, t, J=4.8Hz), 3.83 (4H, t, J=4.8Hz), 3.08 (3H, s), 2.53-2.46 (1H, m), 1.15-1.13 (6H, m)。

[0538] 效果实施例1 PI3K α 、PI3K δ 、PI3K β 和PI3K γ 酶活性抑制IC₅₀评价实验

[0539] 1. 缓冲液配置: 50mM HEPES, pH 7.5, 3mM MgCl₂, 1mM EGTA, 100mM NaCl, 0.03% CHAPS。

[0540] 2. 化合物在100% DMSO中配置成浓度梯度, 加入384孔板, 最终DMSO浓度为1%。

[0541] 3. PI3K α 、PI3K δ 、PI3K β 和PI3K γ 酶 (购自EMD Millipore) 用以下缓冲液稀释成最佳浓度: 50mM HEPES, pH 7.5, 3mM MgCl₂, 1mM EGTA, 100mM NaCl, 0.03% CHAPS, 2mM DTT。转移到384孔板中, 与化合物孵育一定时间。

[0542] 4. 底物用以下缓冲液稀释成最佳浓度: 50mM HEPES, pH 7.5, 3mM MgCl₂, 1mM EGTA, 100mM NaCl, 0.03% CHAPS, 2mM DTT, 50 μ M PIP₂, 25 μ M ATP。加入384孔板起始反应, PI3K α 、PI3K β 和PI3K γ 在室温下反应1小时, PI3K δ 在室温下反应2小时。对PI3K β 和PI3K γ , 还需再加入10 μ L ADP-Glo Detection Reagent, 然后在室温下平衡30分钟。

[0543] 5. 用FlexStation读取Luminescence, 计算抑制率为两次测试平均值。

[0544] 表1显示了本发明的化合物对PI3K δ 活性的IC₅₀值, 以及PI3K α 与PI3K δ 的IC₅₀值之比 (记为: α/δ) ; 表2显示了部分化合物的PI3K β 与PI3K δ 的IC₅₀值之比 (记为: β/δ) 和PI3K γ 与PI3K δ 的IC₅₀值之比 (记为: γ/δ)。

[0545] 表1

[0546]

化合物 编号	PI3K δ IC50 (nM)	α/δ	化合物 编号	PI3K δ IC50 (nM)	α/δ
1	7.6	341	2	17	368
3	31	119	4	45	2
5	58.6	1	6	457	2.4
7	31	130	8	9.8	292
9	19	233	10	6.4	320
11	606	2.3	12	241	>41
13	239	>42	14	1035	>9
15	345	23	16	15	42

[0547]

17	3.4	38	18	4.2	11
19	5	88	20	4.6	15
21	15.3	91	22	31	2
23	16	79	24	21	45
25	28	28	26	87	32
27	24	83	28	77	63
29	19	22	30	41	15
31	27	24	32	38	23
33	47.1	113	34	18.2	202
35	20	227	36	17	239
37	117	42	38	15.8	28
39	22	58			

[0548] 表2

化合物编号	β/δ	γ/δ	化合物编号	β/δ	γ/δ
7	166	>322	10	31	>1000
15	>29	>29	16	341	>650
23	40	>625	28	>129	>129
34	360	>549	35	322	>500
36	366	>588	37	>85	>85

[0550] 效果实施例2抑制人IgM诱导的人Raji细胞生成TNF- α 的药物筛选试验

[0551] 1. 采用Raji细胞系(人Burkitt's淋巴瘤来源)(ATCC, Cat#CCL-86)。

[0552] 2. 1×10^5 /孔Raji细胞将铺在96-孔细胞培养板上。

[0553] 3. 待筛选化合物将按相应试验浓度进行稀释,并在IgM刺激前30分钟加入细胞培养体系中。

[0554] 4. $10 \mu\text{g/ml}$ IgM单克隆抗体(JACKSON, Cat#109-006-129)将被加入细胞培养体系中,用于刺激细胞生成TNF- α 。

[0555] 5. 24小时后,细胞体系生成的TNF- α 量将用ELISA的方法测量。

[0556] 6. 计算每个化合物浓度的抑制率并作图计算50%抑制率(IC₅₀),具体结果见表3。

[0557] 表3部分化合物的TNF- α IC₅₀值表

化合物编号	TNF- α IC ₅₀ (nM)	化合物编号	TNF- α IC ₅₀ (nM)
1	29.1	2	92.7
3	31.7	7	34.8
8	28.4	10	66.0
16	20.1	18	15.2
23	88.7	27	230.1
30	351.8	33	260.0
34	66.0	35	105.1
36	27.0	38	32.0
39	107.5		

[0559] 由上述试验的结果可以确认,本发明的化合物具有优良的对PI3K δ 选择性抑制作用,是一类PI3K δ 抑制作用强于PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 抑制作用的选择性抑制剂,可以成为优秀的免疫抑制剂,可用作各种脏器移植中的排斥反应、变应性疾病(哮喘、特异性皮炎等)、自身免疫疾病(类风湿性关节炎、牛皮癣、溃疡性结肠炎、克罗恩病、全身性红斑狼疮等)和血液肿瘤等的预防或治疗剂。