



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105801550 B

(45)授权公告日 2019.06.14

(21)申请号 201610136199.X	A61K 31/52(2006.01)
(22)申请日 2010.11.03	A61K 31/4178(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 105801550 A	A61K 31/352(2006.01)
(43)申请公布日 2016.07.27	A61P 29/00(2006.01)
(30)优先权数据	A61P 13/12(2006.01)
2690/CHE/2009 2009.11.05 IN	A61P 1/16(2006.01)
1429/CHE/2010 2010.05.24 IN	A61P 11/00(2006.01)
61/364,661 2010.07.15 US	A61P 19/02(2006.01)
(62)分案原申请数据	A61P 1/04(2006.01)
201080060611.5 2010.11.03	A61P 19/08(2006.01)
(73)专利权人 理森制药股份公司	A61P 21/00(2006.01)
地址 瑞士拉绍德封	A61P 15/00(2006.01)
(72)发明人 买雅潘·木特胡帕拉尼亚潘	A61P 13/10(2006.01)
斯里坎坦·维斯瓦纳德哈 (续)	A61P 37/06(2006.01)
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227	A61P 21/04(2006.01)
代理人 彭鲲鹏 韩宏星	A61P 5/14(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 11/06(2006.01)
C07D 311/36(2006.01)	A61P 17/06(2006.01)
C07D 473/34(2006.01)	A61P 3/10(2006.01)
C07D 473/38(2006.01)	A61P 25/28(2006.01)
C07D 473/40(2006.01)	A61P 25/14(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)	A61P 25/16(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)	A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)	A61P 9/10(2006.01) (续)
A61K 31/4184(2006.01)	

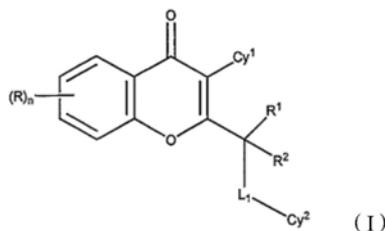
(56)对比文件
EP 0245518 A1,1987.11.19,
审查员 童瑶

权利要求书2页 说明书176页

(54)发明名称
新型苯并吡喃激酶调节剂

(57)摘要
本发明提供了作为PI3K蛋白激酶调节剂的新型苯并吡喃激酶调节剂。本发明还提供了所述PI3K蛋白激酶调节剂的制备方法、含有所述PI3K蛋白激酶调节剂的药物组合物和用所述PI3K蛋白激酶调节剂治疗、预防和/或改善激酶介导的

疾病或病症的方法。



CN 105801550 B

[接上页]

(72)发明人 戈文达拉朱卢·巴布
斯瓦鲁普·库马尔·V·S·瓦卡拉
恩卡

(51)Int.Cl.
A61P 35/02(2006.01)
A61P 1/02(2006.01)
C07F 5/02(2006.01)
A61K 31/69(2006.01)

1. 一种化合物,其选自:

- 6-溴-2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-(溴甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 2-(溴甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-(溴甲基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 3-(4-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- 2-(溴甲基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-甲基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-(溴甲基)-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-乙基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-(1-溴乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- (S)-2-(1-氨基乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- (6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯;
- 2-(氨基甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 2-(溴甲基)-6-甲氧基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-乙基-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-(1-溴乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-3-(2-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-(溴甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 2-(1-溴乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- 3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- 2-(1-溴丙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-2-乙基-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 2-乙基-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 2-(1-溴乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 3-(2-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- 2-(溴甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 2-乙基-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 2-(1-溴乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-3-(2-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- 3-(2-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- 2-(1-溴丙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-3-(3-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- 3-(3-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- 2-(1-溴丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- 3-(4-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;

2-(1-溴丙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
6-氟-3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
2-(1-溴丙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
6-溴-2-乙基-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
2-乙基-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
2-(1-溴乙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
2-乙基-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
2-(1-溴乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
6-溴-2-乙基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
2-乙基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
(3-(2-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯;
2-(氨基甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
2-乙基-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
2-(1-溴乙基)-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
3-(3,5-二氟苯基)-2-乙基-4H-色烯-4-酮;
2-(1-溴乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
2-乙基-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
2-(1-溴乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
3-(3-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
2-(溴甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
6-氟-2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
2-(溴甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
6-氟-3-(3-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
2-(溴甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;及其盐。

新型苯并吡喃激酶调节剂

[0001] 本申请是申请号为201080060611.5、发明名称为“新型苯并吡喃激酶调节剂”的申请的分案申请,该母案申请是2010年11月3日提交的PCT申请PCT/IB2010/002804进入中国国家阶段的申请。

[0002] 本申请要求2009年11月5日提交的印度临时专利申请No.2690/CHE/2009,和2010年5月24日提交的印度临时专利申请No.1429/CHE/2010,和2010年7月15日提交的美国临时专利申请No.61/364,661的权益,所述每个专利申请据此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本发明提供了PI3K蛋白激酶调节剂、其制备方法、含有所述PI3K蛋白激酶调节剂的药物组合物和用所述PI3K蛋白激酶调节剂治疗、预防和/或改善激酶介导的疾病或病症的方法。

背景技术

[0004] 不久之前,大量研究已致力于发现和了解与各种疾病相关的酶和生物分子的结构和功能。已经成为广泛研究课题的一种此类重要的酶类别为蛋白激酶。

[0005] 通常,蛋白激酶表示一组具有保守结构和催化功能的结构相关的磷酸基转移酶。这些酶通过化学添加磷酸基团(磷酸化)修饰蛋白质。磷酸化包括从ATP去除磷酸基团并使其与具有游离羟基的氨基酸连接,例如丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸。磷酸化通常通过改变酶活性、细胞定位或与其它蛋白质的缔合引起靶蛋白(底物)的功能变化。所有蛋白质的多达30%可通过激酶活性修饰。

[0006] 根据作用的底物将这类蛋白质分为子类,例如酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、组氨酸激酶等。根据蛋白质的定位还可将这些蛋白质分为受体酪氨酸激酶(RTK)或非受体酪氨酸激酶。

[0007] 受体酪氨酸激酶(RTK)具有细胞外部分、跨膜结构域和细胞内部分,而非受体酪氨酸激酶完全在细胞内。通常通过与特异性生长因子(配体)的细胞内相互作用,然后受体二聚化,刺激内在蛋白酪氨酸激酶活性和磷酸化氨基酸残基来引发受体酪氨酸激酶介导的信号转导。随后的构象变化导致与一系列细胞质信号分子形成复合体并促进大量反应,例如细胞分裂、分化、代谢效应和细胞外微环境变化。

[0008] 已知蛋白激酶控制各种生物过程,例如细胞生长、存活和分化、器官形成和形态形成、新血管形成、组织修复和再生。除蛋白激酶在正常组织/器官中的功能外,许多蛋白激酶还在许多人类疾病(包括癌症)中起特殊作用。当调节异常时,蛋白激酶子类(也称为致癌蛋白激酶)可引起肿瘤形成和生成并且有助于肿瘤维持和进展(Blume-Jensen P等,Nature 2001,411(6835):355-365)。迄今,致癌蛋白激酶代表用于治疗干预和药物研发最大且最有吸引力的蛋白质靶标之一。

[0009] 已经发现由于对细胞生理学和信号传导的影响,受体和非受体蛋白激酶均为具有吸引力的小分子药物发现的目标。因此蛋白激酶活性调节异常导致细胞反应改变,包括与

癌症相关的细胞生长不受控。除肿瘤指征外,在大量其它病理学疾病中还牵涉激酶信号传导改变。这些包括但不限于免疫病症、心血管病、炎症疾病和退化性疾病。

[0010] 对肿瘤生长和存活所需的两个关键细胞过程,细胞增殖和血管生成的调节是具有吸引力的研发小分子药物的目标(Matter A. Drug Disc Technol 2001,6,1005-1024)。抗血管生成疗法表示治疗固体肿瘤和血管形成调节异常相关的其它疾病,包括冠心病、糖尿病性视网膜病、牛皮癣和类风湿性关节炎的潜在重要方法。类似地,预期细胞抗增殖剂减缓或抑制肿瘤生长。

[0011] 磷脂酰肌醇(下文缩写为“PI”)是细胞膜中发现的许多种磷脂的其中一种。在最近几年,已清楚PI在细胞内信号转导中起重要作用。通过3'-磷酸化磷酸肌醇的细胞信号传导已牵涉各种细胞过程,例如 恶性转化、生长因子信号传导、炎症和免疫力中(Rameh等(1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350)。负责生成这些磷酸化信号传导产物的酶,磷脂酰肌醇3-激酶(也称为PI 3-激酶或PI3K)最初被鉴定为与病毒致癌蛋白相关的活性和磷酸化磷脂酰肌醇(PI)的生长因子受体酪氨酸激酶及其肌醇环3'-羟基处的磷酸化衍生物(Panayotou等(1992) Trends Cell Biol 2:358-60)。

[0012] 磷酸肌醇3-激酶(PI3K)是通过生成磷酸肌醇第二信使分子调节在每种细胞类型中的不同生物功能的酶家族。由于这些磷酸肌醇第二信使的活性通过其磷酸化状态来确定,因此作用以修饰这些脂质的激酶和磷酸酶对于正确执行细胞内信号传导事件而言至关重要。磷酸肌醇3-激酶(PI3K)在肌醇环的3-羟基残基处磷酸化脂质(Whitman等(1988) Nature, 332:664)以生成磷酸化磷脂(PIP3),作为募集具有脂质结合结构域(包括pleckstrin同源(PH)区)的激酶的第二信使,例如Akt和磷酸肌醇依赖型激酶-1(PDK1)。Akt与膜PIP3的结合引起Akt易位至质膜,使Akt与负责激活Akt的PDK1接触。肿瘤抑制因子磷酸酶、PTEN去磷酸化PIP3并且因此作为Akt激活的负调节剂。PI3激酶Akt和PDK1在许多细胞过程的调节中很重要,包括细胞周期调节、增殖、存活、凋亡和运动并且是例如癌症、糖尿病和免疫性炎症等疾病的分子机制的重要组成(Vivanco等(2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips等(1998) Cancer 83:41)。

[0013] PI3K家族由4个不同类别构成:I、II和III类为脂质激酶,而IV类成员为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。

[0014] PI3K I类家族成员为调节性二聚体和催化亚单位。I类家族由4种经催化亚单位 α 、 β 、 γ 和 δ 确定的同种型组成(见Engelman JA, Nat Rev Genet 2006;7:606-19;Carnero A, Curr Cancer Drug Targets 2008;8:187-98;Vanhaesebroeck B, Trends Biochem Sci 2005;30:194-204)。I类可细分为两个亚类:Ia,由p110 α 、 β 和 δ 和调节亚单位(p85、p55或p50)组合形成,和Ib, p110 γ 和p101调节亚单位形成。调节亚单位p85含有与磷酸酪氨酸结合并将连接的催化亚单位p110引入位于受体周围膜中的复合体中的Src同源2结构域。由生长因子和使催化亚单位靶向膜的胰岛素诱导PI3K的激活,在膜中PI3K与其底物(主要是PIP2)紧密靠近。或者,GTP结合性Ras可以不依赖p85的方式结合并激活p110亚单位。I类磷酸肌醇3-激酶(PDK)是在肌醇环的D3位置磷酸化磷脂酰肌醇酯(PI),生成脂质第二信使(PIP)的脂质激酶。具有PI3K活性的产物,主要是PI(3,4,5)-P3(PIP3)在静止细胞中以低水平存在,但在细胞刺激期间快速生成并且牵涉调节若干生物反应,包括有丝分裂发生、细胞凋亡、囊泡转运和细胞骨架重排。PIP3水平升高的结果是3-磷酸肌醇依赖型蛋白激酶-1及

其底物AKT激活,从而触发所述途径的多数生物活性。染色体10 (PTEN) 上的磷酸酶和张力蛋白同源物为通过将PDP3去磷酸化为PI (4,5)-P2 (PIP2) 构成途径的主要负调节剂的脂质磷酸酶。II类展现出在体外磷酸化PI和PI-4磷酸盐的能力。仅由Vps34成员组成的III类在位置3处磷酸化PI,生成PI 3-磷酸盐。Vps34已牵涉蛋白质的高尔基体转运、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的自体吞噬和通过氨基酸激活(见Backer JM. *Biochem J* 2008;410:1-17),这些类别通常对I类PI3K抑制剂有抗性。然而,IV类很重要,因为IV类构成I类抑制剂的主要交叉活性蛋白。这种类别包括信号转导和DNA损伤反应中牵涉的酶,例如mTOR、DNA依赖型蛋白激酶(DNA-PK)或ATM。该第4类PI3K相关酶类含有与PI3K相似的催化核心,这可说明受I类“选择性”化合物的交叉抑制。然而,尤其是铰链区的小差异和PI3K相关结构的解释可能导致不同横向同源物选择性PI3K成员微调(见Expert Opin. Investig. Drugs (2009) 18 (9) :1265-1277)。

[0015] 现有相当多的证据表明Ia类PI3K酶直接或间接有助于各种人癌症中的肿瘤生成(Vivanco和Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501)。例如,pi 10 α 亚单位在一些肿瘤中扩增,例如卵巢肿瘤(Shayesteh等, *Nature Genetics*. 1999, 21:99-102)和子宫颈肿瘤(Ma等, *Oncogene*, 2000, 19:2739-2744)。最近,激活pi 10 α 催化位点内的突变与各种其它肿瘤相关,例如结肠直肠区的肿瘤和乳房和肺部肿瘤(Samuels等, *Science*, 2004, 304, 554)。在癌症,例如卵巢和结肠癌中还鉴定出了p85 α 中的肿瘤相关突变(Philp等, *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429)。除直接效应外,据信Ia类PI3K的激活有助于在信号传导途径上游发生的肿瘤生成事件,例如经由配体依赖型或非配体依赖型激活受体酪氨酸激酶、GPCR系统或整联蛋白(Vara等, *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204)。这种上游信号途径的实例包括各种肿瘤中导致PI3K介导的途径激活的受体酪氨酸激酶Erb2过表达(Harari等, *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114)和致癌基因Ras过表达(Kauffmann-Zeh等, *Nature*, 1997, 385, 544-548)。另外, Ia类PBK可能间接有助于由各种下游信号事件引起的肿瘤生成。例如,丧失催化PI (3, 4, 5) P3转化回PI (4, 5) P2的PTEN肿瘤抑制因子磷酸酶的作用通过解除对PI3K介导的PI (3, 4, 5) P3生成的调节与大量肿瘤相关(Simpson和Parsons, *Exp. Cell Res.* 2001, 264, 29-41)。而且,据信增大其它PI3K介导的信号事件的效应,(例如)通过激活Akt而导致各种癌症(Nicholson和Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, H, 381-395)。

[0016] 除介导肿瘤细胞中的增殖和存活信号传导作用外,还有很好的证据是Ia类PI3K酶还通过其在肿瘤相关基质细胞中的作用有助于肿瘤生成。例如,已知PI3K信号在响应于促血管生成因子(例如VEGF)介导内皮细胞中的血管生成事件中起重要作用(Abid等, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300)。因为I类PI3K酶还牵涉移动性和迁移(Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, JJ., 1-19), PI3K抑制剂应通过抑制肿瘤细胞侵入和转移提供治疗益处。

[0017] 另外, I类PI3K酶在调节具有PI3K活性,有助于炎症细胞促肿瘤生成效应的免疫细胞中起重要作用(Coussens和Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867)。这些发现表明I类PI3K酶的药理学抑制剂应具有治疗各种形式的癌症疾病的治疗价值,包括固体肿瘤(例如癌和肉瘤)、白血病和淋巴恶性肿瘤。尤其, I类PI3K酶的抑制剂应具有治疗(例如)乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和支气管肺泡性肺癌)和前列腺癌,和胆管癌、

骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈外阴癌和白血病(包括ALL和CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤的治疗价值。

[0018] Romina Marone等的新近评论描述了对细胞生长、存活和增殖有积极影响的PI3K信号级联的激活。PI3K信号的组成性上调可对细胞有害影响,导致增殖不受控、移动增强和不依赖粘附生长。这些事件不但促成恶性肿瘤形成,而且促成炎症和自身免疫性疾病发展,表明PI3K在各种疾病,包括慢性炎症&变态反应、心血管疾病、癌症和代谢失调中起作用(见*Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185)。

[0019] PI3激酶/Akt/PTEN途径的若干组分牵涉肿瘤形成。除生长因子受体酪氨酸激酶外,整联蛋白依赖型细胞粘附和G蛋白偶联受体通过衔接分子直接和间接激活PI3激酶。在许多恶性肿瘤中已经确定了PTEN的功能丧失(p53后,癌症中最常见的突变肿瘤抑制基因),PI3激酶中致癌基因突变(Samuels等(2004) *Science* 304:554)、PI3激酶扩增和Akt过表达。另外,通过刺激胰岛素样生长因子受体,经PI3激酶/Akt途径的持续信号是抵抗表皮生长因子受体抑制剂,例如AG1478和曲妥珠单抗的机制。在接触、乳房、大脑、肝脏、卵巢、胃、肺部和头颈固体肿瘤中已经多次发现p110 α 的致癌基因突变。在成胶质细胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、肝细胞癌和甲状腺癌中发现了PTEN异常。

[0020] 当用各种激动剂处理细胞时,PI3激酶激活的主要产物,磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)的水平升高。因此,PI3激酶激活被认为牵涉大量细胞反应,包括细胞生长、分化和细胞凋亡(Parker等(1995) *Current Biology*, 5:577-99; Yao等(1995) *Science*, 267:2003-05)。虽然PI3激酶激活之后生成的磷酸化脂质的下游靶标尚未清楚定性,但是不断有证据表明当与各种磷脂酰肌醇脂结合时,含有pleckstrin同源结构域和FYVE指结构域的蛋白质激活(Sternmark等(1999) *J Cell Sci*, 112:4175-83; Lemmon等(1997) *Trends Cell Biol*, 7:237-42)。在体外,由PIP3直接激活蛋白激酶C(PKC)的一些同种型,并且已经证实PKC相关蛋白激酶由PI3激酶激活(Burgering等(1995) *Nature*, 376:599-602)。

[0021] PI3激酶似乎还牵涉白细胞激活。已经证实p85相关的PI3激酶活性与CD28的细胞质结构域在物理上相关,CD28是响应于抗原激活T细胞的重要共刺激分子(Pages等(1994) *Nature*, 369:327-29; Rudd, (1996) *Immunity* 4:527-34)。通过CD28刺激T细胞降低了经抗原激活的阈值并且增加了增殖反应的程度和持续时间。这些效应与大量基因的转录增加有关,包括为重要T细胞生长因子的白细胞介素-2(IL2)(Fraser等(1991) *Science*, 251:313-16)。CD28突变以致不可再与PI3激酶相互作用,导致不能引发IL2生成失败,这表明PI3激酶在细胞激活中的关键性作用。

[0022] 抑制I类PI3激酶诱导细胞凋亡,阻断肿瘤诱导的体内血管生成,并且增强某些肿瘤的放射敏感性。至少两种化合物,LY294002和渥曼青霉素,已经广泛用作PI3激酶抑制剂。然而,这些化合物为非特异性PI3K抑制剂,因为它们未对I类PI3激酶的4个成员加以区别。例如,渥曼青霉素对各种I类PI3激酶的每一种的IC₅₀值在1-10nM范围之内。LY294002(2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮)是众所周知的I类PI3激酶的特异性抑制剂并且具有抗癌性(Chiosis等(2001) *Bioorganic&Med.Chem.Lett.* 11:909-913; Vlahos等(1994) *J. Biol. Chem.* 269 (7):5241-5248; Walker等(2000) *Mol. Cell* 6:909-919; Fruman等(1998) *Ann Rev Biochem*, 67:481-507)。

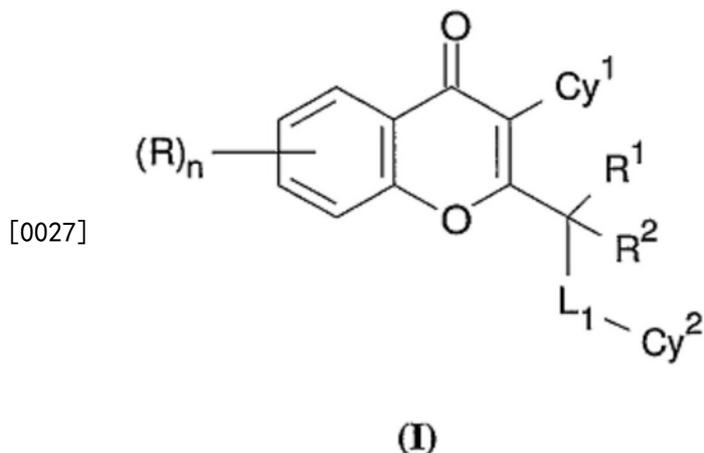
[0023] 属于世界各地各研究组的专利文献包括若干这种专利和/或专利申请,即US 6,608,056;US 6,608,053;US 6,838,457;US 6,770,641;US 6,653,320;US 6,403,588;WO 2004017950;US 2004092561;WO 2004007491;WO 2004006916;WO 2003037886;US 2003149074;WO 2003035618;WO 2003034997;US 2003158212;EP 1417976;US 2004053946;JP 2001247477;JP 08175990;JP 08176070).WO 97/15658,US 7,173,029;US 7,037,915;US 6,703,414;WO 2006/046031;WO 2006/046035;WO 2006/046040;WO 2007/042806;WO 2007/042810;WO 2004/017950;US 2004/092561;WO 2004/007491;WO2004/006916;WO 2003/037886;US 2003/149074;WO 2003/035618;WO 2003/034997;包括p110 α 结合活性,US 2008/0207611;US 2008/0039459;US 2008/0076768;WO 2008/073785;WO 2008/070740;US20090270430A1;US2006270673 A1 WO2009129211A1;US20090263398A1;US20090263397A1;WO2009129259A2;US7605160;US7605155;US7608622;US20090270621;US20090270445;US20090247567A1;US7592342;US20090239847A1;US7595320;US20090247538A1;US20090239936A1;US7595330;US20090239859A1;WO2009117482A1WO2009117097A1;US20090247565A1;WO2009120094A2;US20090258852A1;US7601724;WO2009126635A1;US7601718;US7598245;US20090239859A1;US20090247554;US20090238828;WO2009114874A2;WO2009114870A2US20090234132A1;WO2009112565A1;US20090233950A1;US20090233926A1;US7589101;WO2009111547A1;WO2009111531A1;WO2009109867A2和WO2009105712A1。

[0024] Pixu Liu等(Nature Reviews Drug Discovery,2009,8,627-644);Nathan T.等(Mol Cancer Ther.,2009;8(1)2009年1月);Romina Marone等(Biochimica et Biophysica Acta 1784(2008)159-185)和B.Markman等(2009年8月公布的Annals of oncology Advance access)已经给出了关于PI3K和相关蛋白激酶途径的评论和研究。出于各种目的,将所有这些专利和/或专利申请和文献公开内容作为参考整体并入本文。

[0025] 尽管在激酶领域并且尤其是PI3K和相关蛋白激酶在人类疾病中起的作用中取得进展,但是在牵涉靶标的复杂性、激酶的蛋白质结构和各种激酶抑制剂的特异性问题、预期PI3K抑制剂形成的副作用和所需临床效益方面仍存在挑战。因此,对小分子激酶调节剂的需要仍未满足并且迫切需要以调节和/或调节激酶,尤其是PI3K和相关蛋白激酶的转导,以治疗与激酶介导的事件相关的疾病和病症。

发明内容

[0026] 本发明涉及用作PI3K蛋白激酶调节剂并且尤其用作PI3K抑制剂的化合物。在一个实施方案中,本发明的化合物具有式:



[0028] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐,其中

[0029] 每次出现的R独立地选自氢、卤素、-OR^a、CN、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基、经取代或未经取代的C₂₋₆烯基、经取代或未经取代的C₂₋₆炔基、经取代或未经取代的C₃₋₈环烷基和经取代或未经取代的杂环基团;

[0030] R¹和R²可相同或不同并且独立地选自氢、卤素和经取代或未经取代的C₁₋₆烷基,或与共有原子直接结合的R¹和R²可连接形成氧代基(=O)或经取代或未经取代的饱和或不饱和和3-10元环(包括与R¹和R²结合的碳原子),所述环可任选地包括一个或多个可能相同或不同且选自O、NR^a和S的杂原子;

[0031] Cy¹为选自经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基的单环基团;

[0032] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基;

[0033] L₁不存在或选自-(CR^aR^b)_q-、-O-、-S(=O)_q-、-NR^a-或-C(=Y)-。

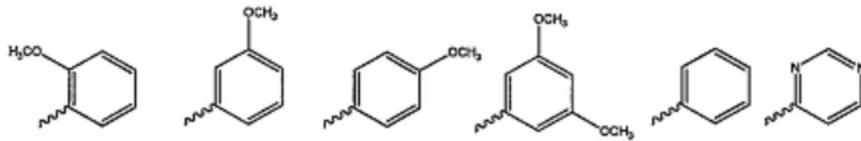
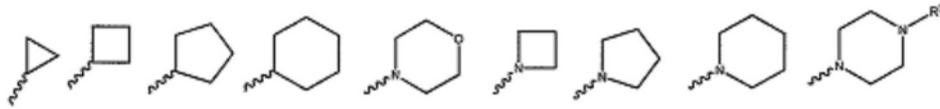
[0034] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基、-NR^cR^d(其中R^c和R^d独立为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基和(C₁₋₆)烷氧基)和-OR^c(其中R^c为经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或当R^a和R^b与共有原子直接结合时,它们可连接形成氧代基(=O)或形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环(包括与R^a和R^b直接结合的共有原子),所述环可任选地包括一个或多个可能相同或不同且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[0035] Y选自O、S和NR^a;

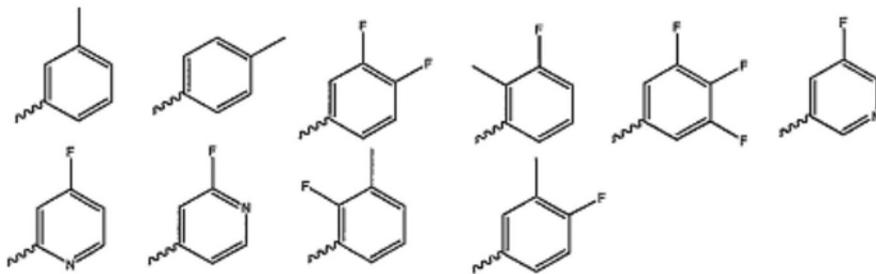
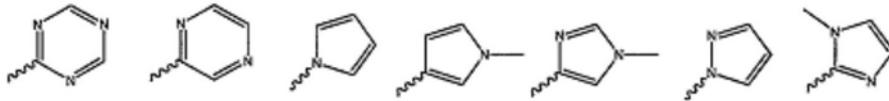
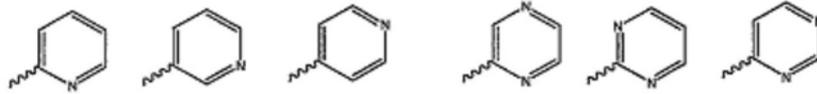
[0036] n为1-4的整数;并且

[0037] q为0、1或2。

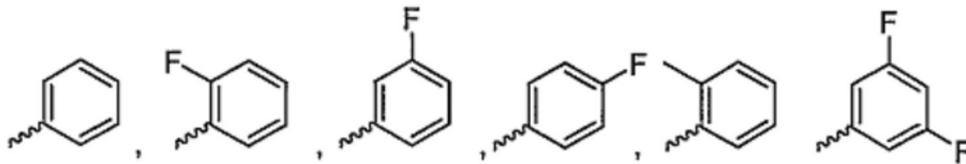
[0038] 又一实施方案为具有式(I-A)或(I-B)的化合物



[0053]

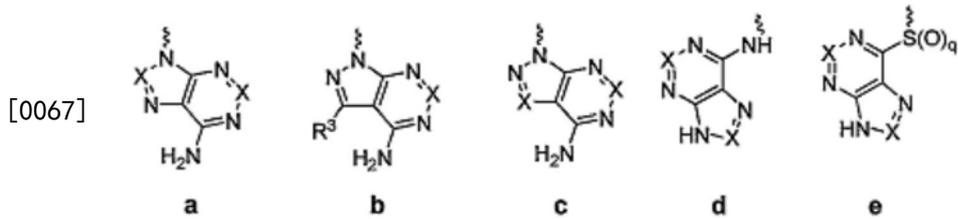
[0054] 进一步优选为具有式(I)的化合物,其中Cy¹选自

[0055]

[0056] 进一步优选为具有式(I)的化合物,其中Cy¹选自经取代或未经取代的苯基。[0057] 进一步优选为具有式(I)的化合物,其中Cy¹选自经取代的苯基。[0058] 进一步优选为具有式(I)的化合物,其中Cy¹为2-甲苯基或3-氟苯基。[0059] 又一实施方案为具有式(I)的化合物,其中独立R¹和R²表示氢或经取代或未经取代的C₁₋₆烷基。[0060] 又一实施方案为具有式(I)的化合物,其中L₁选自-S(=O)_q-或-NR^a-。

[0061] 又一实施方案为具有式(I)的化合物,其中q为0。

[0062] 又一实施方案为具有式(I)的化合物,其中L₁不存在。[0063] 又一实施方案为具有式(I)的化合物,其中Cy²选自

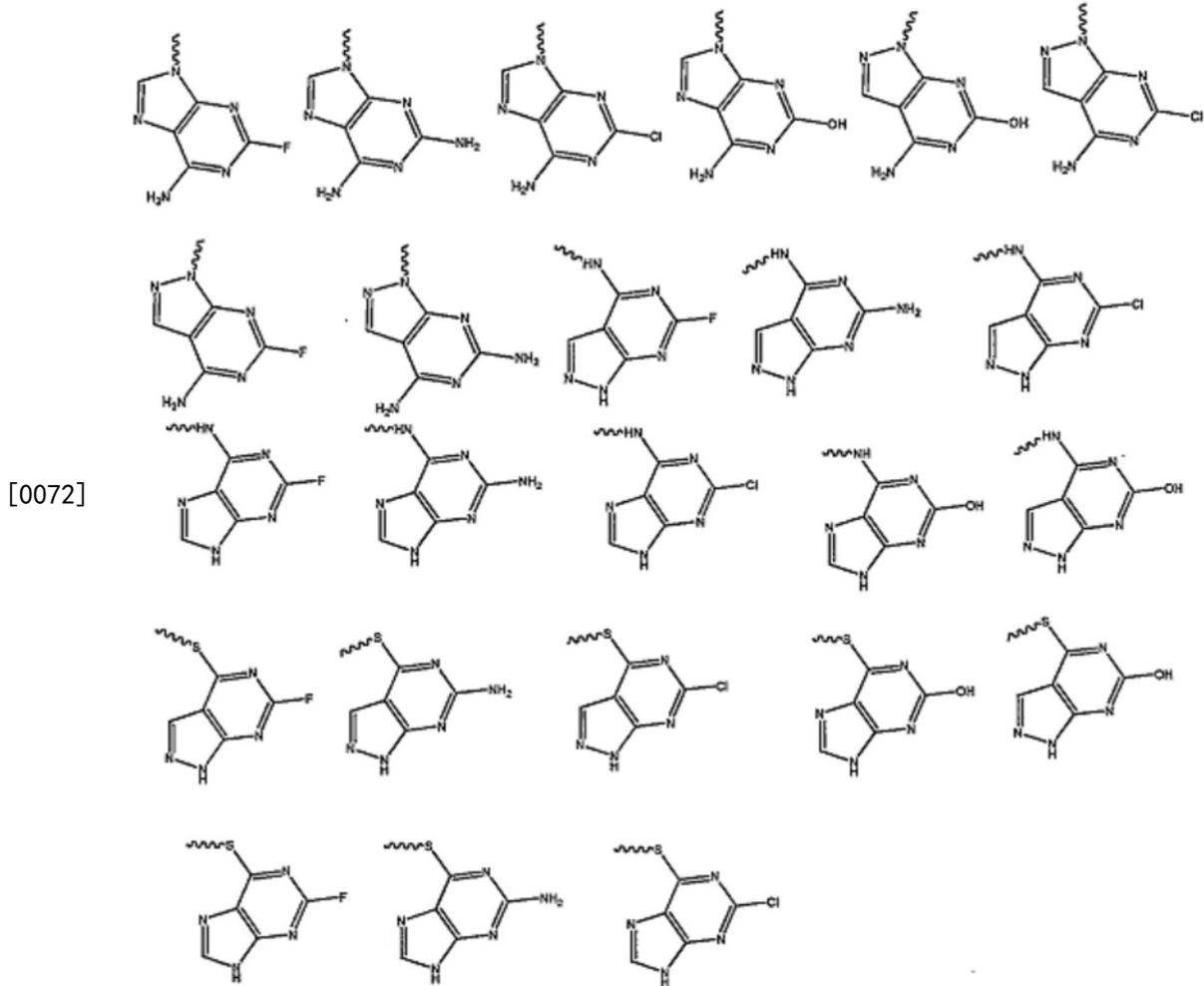


[0068] 其中

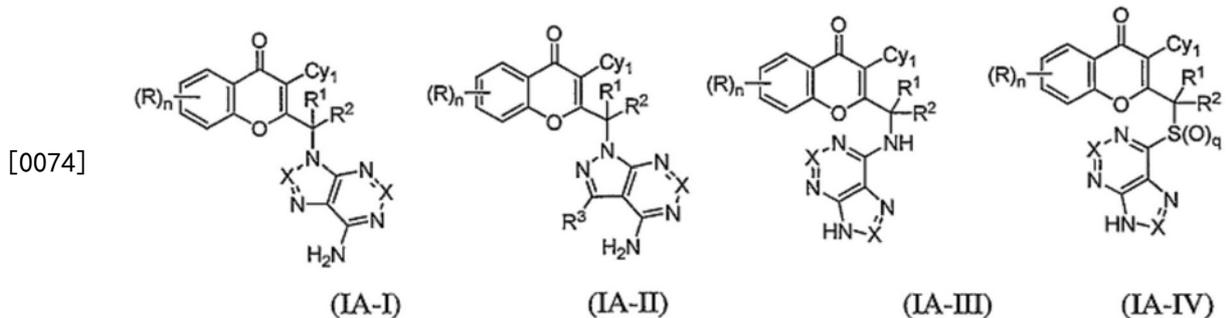
[0069] X为CR³;并且

[0070] R³独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的胍、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^yR^z、-NR^xCONR^yR^z、-N(R^x)SOR^y、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z、-SONR^xR^y、-SO₂NR^xR^y、-OR^x、-OR^xC(O)NR^yR^z、-OR^xC(O)OR^y、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^yR^z、-R^xC(O)R^x、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、-ONO₂, 其中以上每个基团中的R^x、R^y和R^z可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的氨基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的杂芳基烷基或经取代或未经取代的杂环,或R^x、R^y和R^z的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、NR^x或S的杂原子。

[0071] 例如,表示为上式a、b、c、d或e的Cy²可为



[0073] 又一实施方案为具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 或 (IA-IV) 的化合物



[0075] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐，

[0076] 其中：

[0077] 每次出现的R独立地选自氢、卤素、-OR^a、CN、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基、经取代或未经取代的C₂₋₆烯基、经取代或未经取代的C₂₋₆炔基、经取代或未经取代的C₃₋₈环烷基和经取代或未经取代的杂环基团；

[0078] R¹和R²可相同或不同并且独立地选自氢、卤素和经取代或未经取代的C₁₋₆烷基，或R¹和R²均与共有原子直接结合，可连接形成氧代基(=O)或经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环(包括与R¹和R²结合的碳原子)，所述环可任选地包括一个或多个相同或不同且选自O、NR^a和S的杂原子；

[0079] Cy^1 为选自经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基的单环基团；

[0080] 每次出现的X独立地选自 CR^3 或N；

[0081] 每次出现的 R^3 独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的胍、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^yR^z$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y-$ 、 $-SO_2NR^xR^y-$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y-$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 和 $-ONO_2$ ，其中以上每个基团中的 R^x 、 R^y 和 R^z 可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环或经取代或未经取代的氨基，或 R^x 、 R^y 和 R^z 的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环，所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、 NR^x （例如， R^x 可为氢或经取代或未经取代的烷基）或S的杂原子；

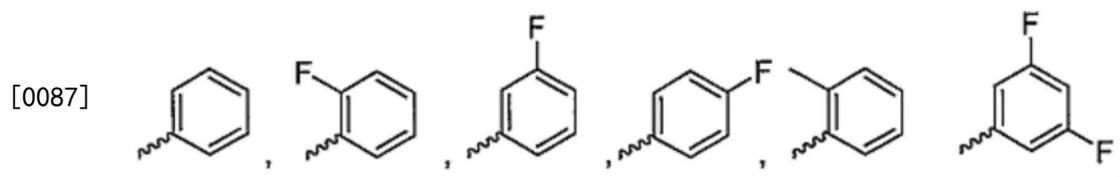
[0082] n为1-4的整数；并且

[0083] q为0、1或2。

[0084] 又一实施方案为具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 或 (IA-IV) 的化合物，其中R选自氢、卤素、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基或 OR^a 。

[0085] 又一实施方案为具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 或 (IA-IV) 的化合物，其中R选自氢、卤素或 OR^a 。

[0086] 又一实施方案为具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 或 (IA-IV) 的化合物，其中 Cy^1 选自



[0088] 又一实施方案为具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 或 (IA-IV) 的化合物，其中n为1。

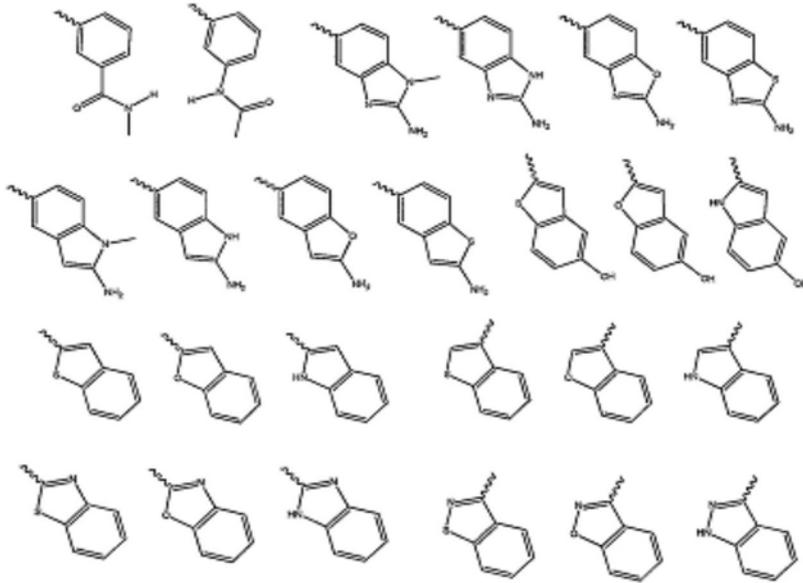
[0089] 又一实施方案为具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 或 (IA-IV) 的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立表示氢或经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基。

[0090] 又一实施方案为具有式 (IA-II) 的化合物，其中 R^3 选自碘代、氰基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。

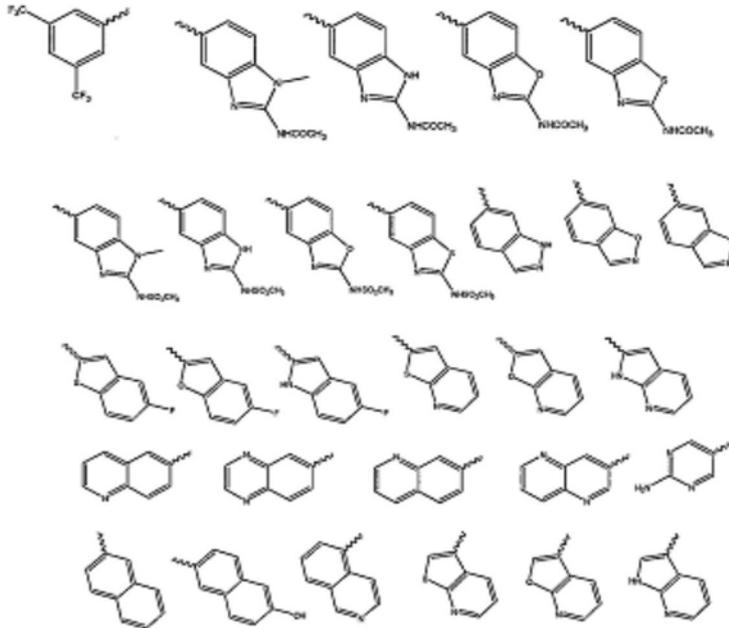
[0091] 又一实施方案为具有式 (IA-II) 的化合物，其中 R^3 选自经取代或未经取代的炔

氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环或经取代或未经取代的氨基,或 R^x 、 R^y 和 R^z 的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、 NR^x (例如, R^x 可为氢或经取代或未经取代的烷基)或S的杂原子。

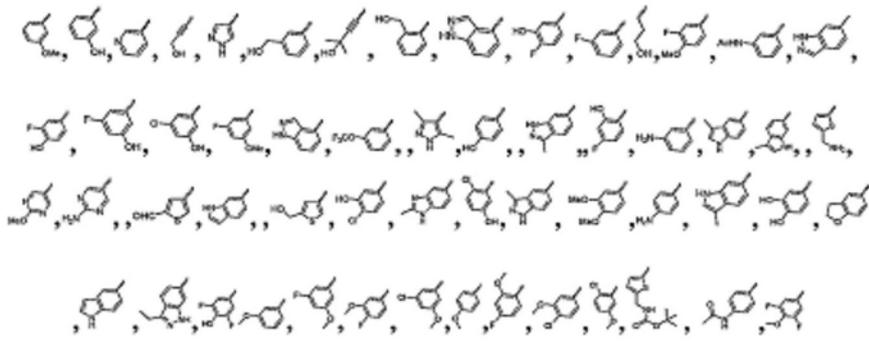
[0098] 例如, R^3 可为以下任一个:



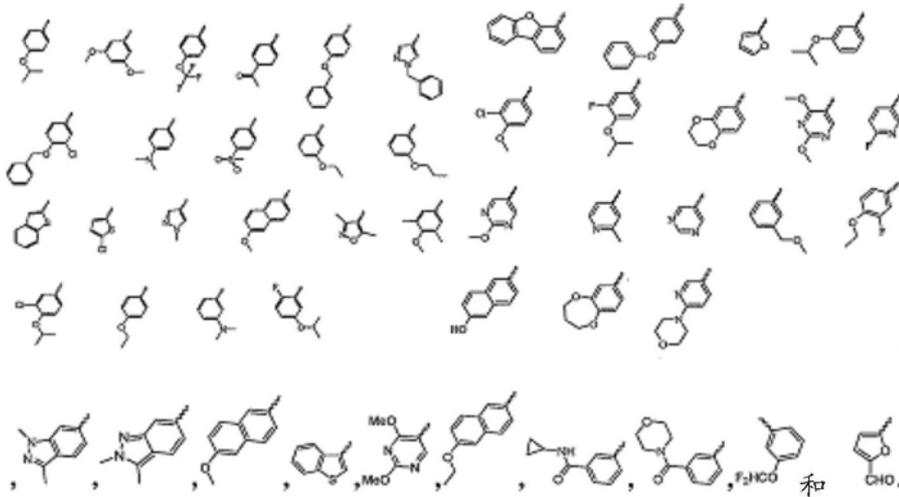
[0099]



[0100] 又一实施方案为具有式(I A-II)的化合物,其中 R^3 选自



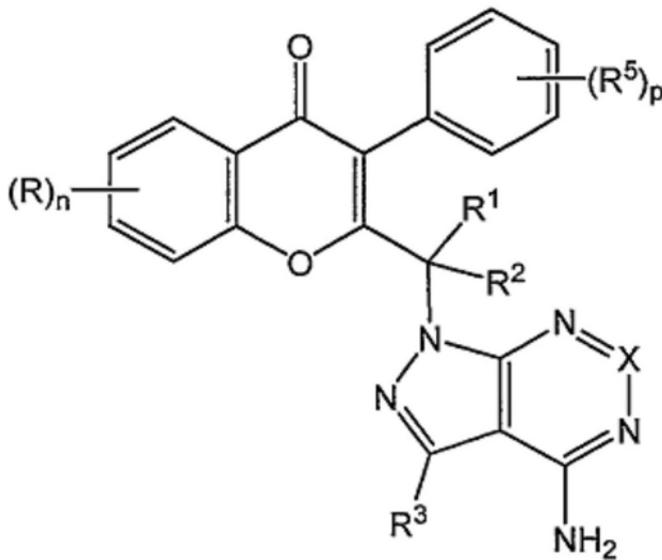
[0101]



[0102] 又一实施方案为具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 和 (IA-IV) 的化合物,其中X为CR³并且每次出现的R³独立为氢、卤素、羟基或NH₂。

[0103] 又一实施方案为式 (IA-V) 的化合物

[0104]



(IA-V)

[0105] 或其药学上可接受的盐,其中

[0106] R、R¹、R²、R³和X如以上关于式 (I)、(I-A)、(I-B)、(IA-I) 和 (IA-II) 的任何一个所定义;

[0107] 每次出现R⁵的为氢、C₁₋₆烷基或卤素;并且

[0108] p为0、1、2、3、4或5。

[0109] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中n为0。

[0110] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中n为1并且R为卤素 (例如氟)。

[0111] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中p为0。

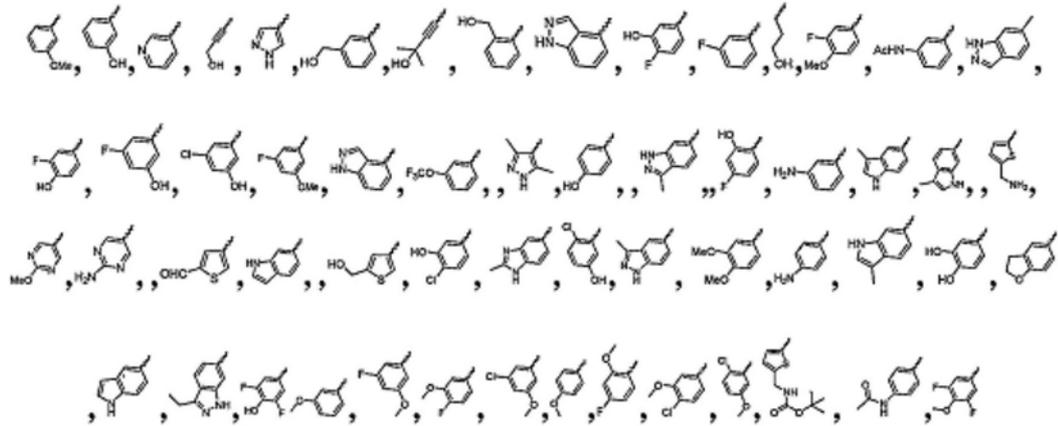
[0112] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中p为1并且R⁵为3-氟或2-甲基。

[0113] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中R¹为甲基且R²为氢。

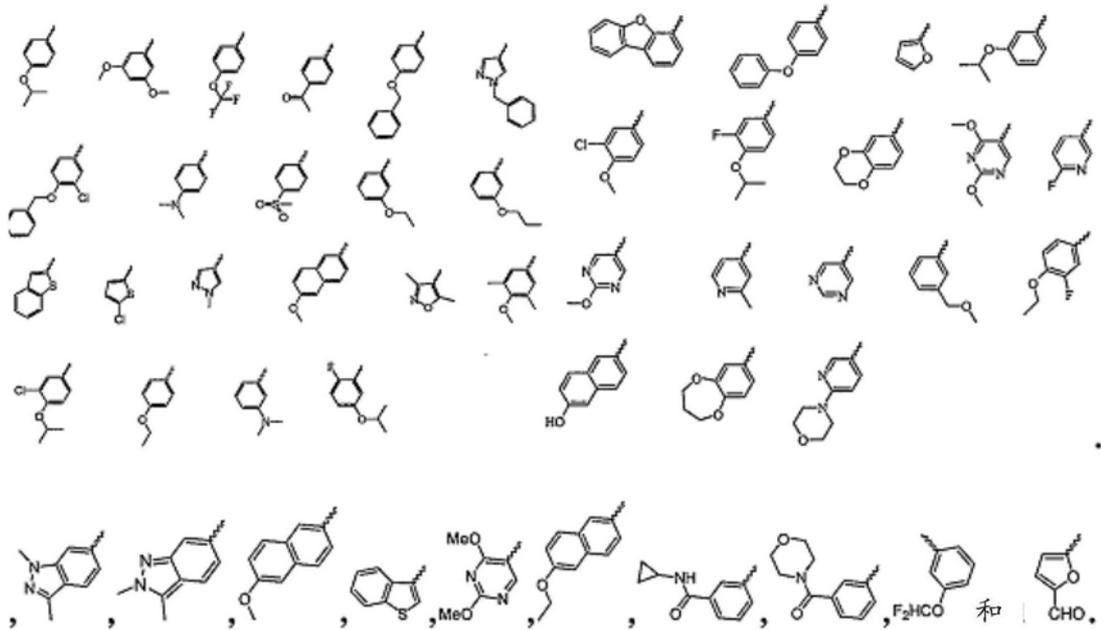
[0114] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中R¹为乙基且R²为氢。

[0115] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中R¹和R²为氢。

[0116] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中R³为



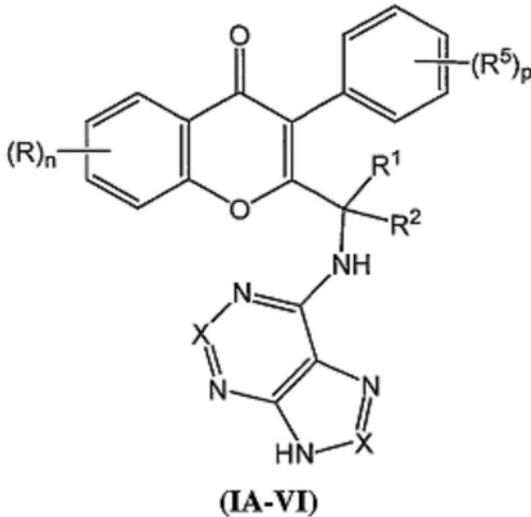
[0117]



[0118] 又一实施方案为具有式 (IA-V) 的化合物,其中X为C-H、C-F、C-Cl、C-NH₂或C-OH。

[0119] 进一步优选为具有式 (IA-V) 的化合物,其中X为C-H。

[0120] 又一实施方案为式 (IA-VI) 的化合物



[0121]

[0122] 或其药学上可接受的盐,其中

[0123] R、R¹、R²和X如以上关于式(I)、(I-A)、(I-B)和(IA-III)的任一个定义;[0124] 每次出现的R⁵为氢、C₁₋₆烷基或卤素;并且

[0125] p为0、1、2、3、4或5。

[0126] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中n为0。

[0127] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中n为1并且R为卤素(例如氟)。

[0128] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中p为0。

[0129] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中p为1并且R⁵为3-氟或2-甲基。[0130] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中R¹为甲基且R²为氢。[0131] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中R¹为乙基且R²为氢。[0132] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中R¹和R²为氢。[0133] 又一实施方案为具有式(IA-VI)的化合物,其中每次出现的X选自C-H、C-F、C-Cl、C-NH₂或C-OH。

[0134] 进一步优选为具有式(IA-V)的化合物,其中X为C-H。

[0135] 本发明的代表性化合物包括以下(包括在表1中)指定的化合物及其药学上可接受的盐。不得将本发明视为限于这些化合物。

[0136] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0137] 6-溴-2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0138] 6-溴-2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮盐酸盐;

[0139] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0140] 2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0141] 2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮盐酸盐;

[0142] 2-[(1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0143] 6-溴-2-[(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0144] 2-[(1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0145] 2-[(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0146] 2-[(6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0147] 6-溴-2-[(6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

- [0148] 2-((9H-嘌呤-6-基硫代)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0149] 2-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0150] 2-[(9H-嘌呤-6-基硫代)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0151] 2-((4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-基)甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0152] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0153] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;6-溴-3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮;
- [0154] 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮盐酸盐;
- [0155] 3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮;
- [0156] 3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮盐酸盐;
- [0157] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0158] 7-[(6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)甲基]-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮;
- [0159] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0160] 2-(1-(9H-嘌呤-6-基硫代)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0161] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0162] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0163] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0164] 2-(1-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0165] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-甲氧基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0166] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-溴-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0167] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-溴-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0168] 2-(1-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0169] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0170] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0171] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0172] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0173] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0174] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0175] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0176] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0177] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0178] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0179] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0180] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0181] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

- [0182] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0183] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0184] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0185] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0186] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0187] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0188] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0189] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0190] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0191] 2-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0192] 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0193] 2-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0194] 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0195] (R)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0196] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0197] 2-((4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0198] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0199] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0200] 2-((4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0201] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0202] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0203] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0204] 2-((4-氨基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0205] 2-((4-氨基-3-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0206] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-

4H-色烯-4-酮;

[0207] 2-((4-氨基-3-(3-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0208] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0209] 2-((4-氨基-3-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0210] 2-((4-氨基-3-(3-羟基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0211] N-(3-(4-氨基-1-((4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)乙酰胺;

[0212] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0213] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0214] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0215] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0216] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0217] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0218] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0219] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0220] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0221] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0222] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0223] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0224] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0225] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0226] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [0227] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0228] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0229] 2-(1-(4-氨基-3-(2-(羟基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0230] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0231] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-3-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0232] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0233] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0234] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0235] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0236] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-5-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0237] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0238] 2-(1-(4-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0239] 2-(1-(4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0240] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0241] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0242] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-2-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0243] 2-((4-氨基-3-(3-氨基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0244] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0245] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氨基嘧啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0246] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [0247] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0248] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氯-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0249] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0250] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氯-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0251] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0252] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0253] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0254] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0255] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0256] (5-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯
- [0257] 2-(1-(4-氨基-3-(5-(氨基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0258] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0259] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0260] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [0261] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0262] N-(4-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)乙酰胺;
- [0263] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0264] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0265] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0266] 2-(1-(4-氨基-3-(3-乙基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-

3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0267] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0268] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0269] 4-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-甲醛;

[0270] 2-(1-(4-氨基-3-(5-(羟基甲基)噻吩-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0271] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0272] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0273] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0274] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0275] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0276] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0277] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0278] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0279] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0280] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0281] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0282] (R)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0283] 2-((4-氨基-3-(1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[0284] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0285] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0286] 2-((4-氨基-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0287] 2-((4-氨基-3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0288] (+)-2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙

基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0289] (-)-2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0290] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0291] 2-(1-(4-氨基-3-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0292] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0293] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0294] 2-(1-(4-氨基-3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0295] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0296] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0297] 2-(1-(4-氨基-3-(6-吗啉基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0298] 2-(1-(4-氨基-3-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0299] 2-(1-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0300] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(苄氧基)-3-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0301] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0302] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(二甲基氨基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0303] 2-(1-(4-氨基-3-(4-乙氧基-3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0304] 2-(1-(4-氨基-3-(4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0305] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0306] 2-(1-(3-(4-乙酰基苯基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[0307] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [0308] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(二甲基氨基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0309] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0310] 2-(1-(4-氨基-3-(3-乙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0311] 2-(1-(4-氨基-3-(苯并[b]噁吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0312] 2-(1-(4-氨基-3-(5-氯噁吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0313] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0314] 2-(1-(4-氨基-3-(3-丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0315] 2-(1-(4-氨基-3-(呋喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0316] 2-(1-(4-氨基-3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0317] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0318] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0319] 2-(1-(4-氨基-3-(6-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0320] 2-(1-(4-氨基-3-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0321] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0322] 2-(1-(4-氨基-3-(6-羟基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0323] 2-(1-(4-氨基-3-(3-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0324] 2-(1-(4-氨基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0325] 6-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-(4-甲氧基苯基氨基)乙基)-4H-色烯-4-酮;
- [0326] 2-(1-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0327] 2-(1-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0328] 2-(1-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0329] 2-(1-(4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [0330] 2-(1-(4-氨基-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0331] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二甲基-2H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0332] 2-(1-(4-氨基-3-(6-甲氧基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0333] 2-(1-(4-氨基-3-(苯并[b]噻吩-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0334] 2-(1-(4-氨基-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0335] 2-(1-(4-氨基-3-(6-乙氧基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0336] 3-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-环丙基苯甲酰胺;
- [0337] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [0338] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;和
- [0339] 5-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)呋喃-2-甲醛;
- [0340] 及其药学上可接受的盐。
- [0341]

表1							
实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
1		9		18		27	
2		10		18a		28	
2a		11		19		29	
3		12		20		30	

[0342]

表1							
实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
4		13		21		31	
4a		14		22		32	
5		15		23		33	
6		16		24		34	
7		17		25		35	
8		17a		26		36	

表1							
实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
37		47		56		59	
38		48		57		60	
39		49		57a		61	

[0343]

表1

实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
40		50		57b		62	
41		51		57c		63	
42		51a		57d		64	
43		52		57e		65	
44		53		57f		66	
45		54		57g		66a	
46		55		58		67	

表1

实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
68		77		86		93	
69		78		86a		94	

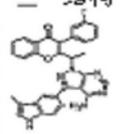
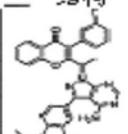
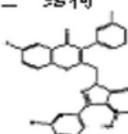
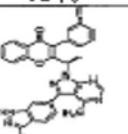
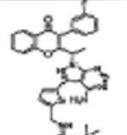
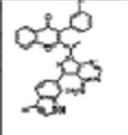
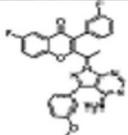
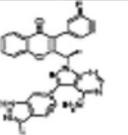
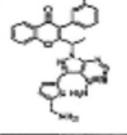
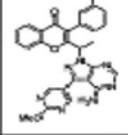
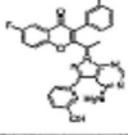
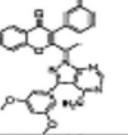
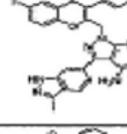
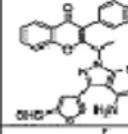
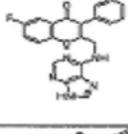
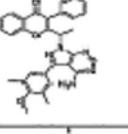
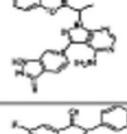
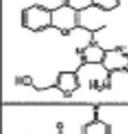
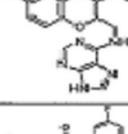
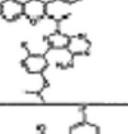
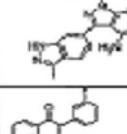
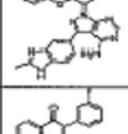
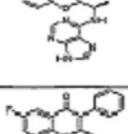
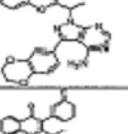
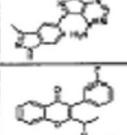
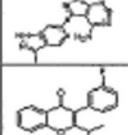
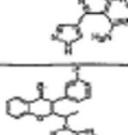
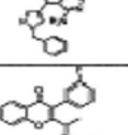
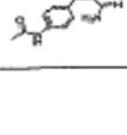
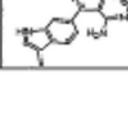
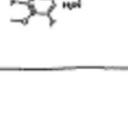
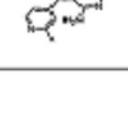
[0344]

表1

实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
70		79		87		95	
71		80		88		95a	
72		81		88a		96	
73		82		89		96a	
74		82a		90		97	
75		83		90a		98	
76		84		91		99	
76a		85		92		100	

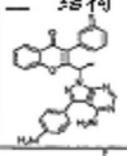
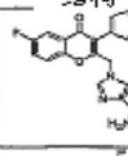
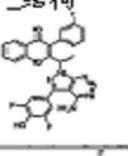
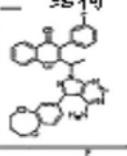
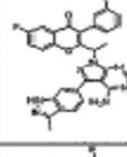
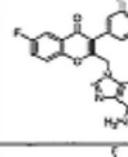
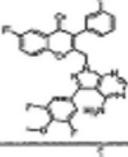
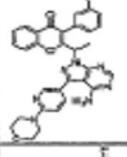
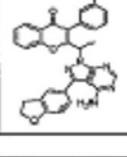
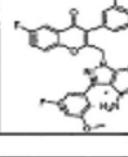
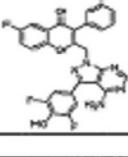
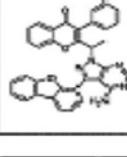
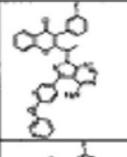
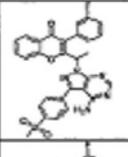
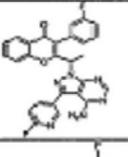
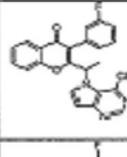
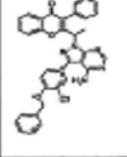
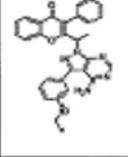
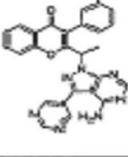
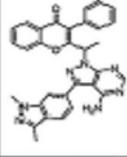
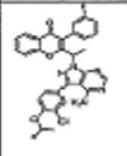
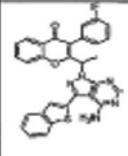
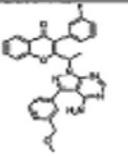
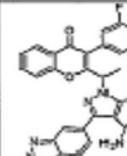
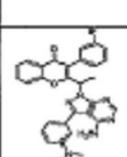
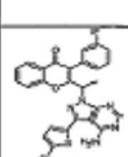
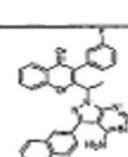
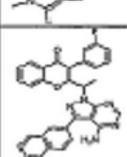
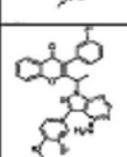
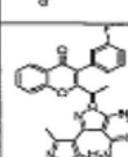
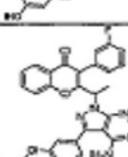
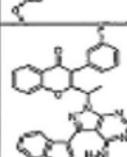
[0345]

表1

实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
101		110		120a		128	
102		111		121		129	
102a		112		121a		130	
103		113		122		131	
104		114		123		132	
105		115		124		133	
106		116		125		134	
107		117		126		135	

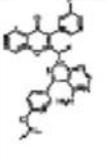
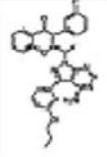
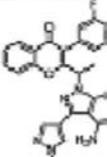
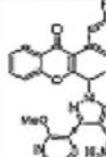
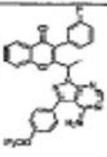
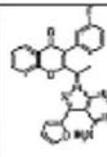
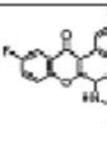
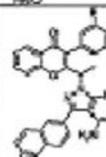
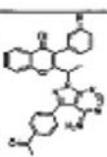
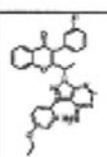
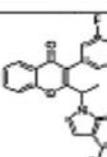
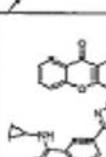
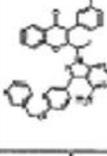
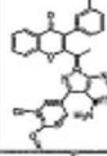
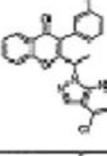
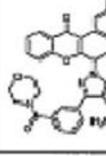
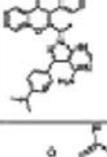
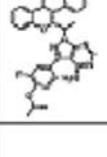
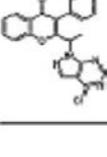
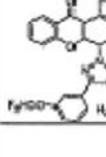
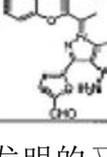
[0346]

表1

实施例	结构	实施例	结构	实施	结构	实施例	结构
107a		118		126a		136	
108		119		127		137	
109		120		127a		138	
139		149		159		169	
140		150		160		170	
141		151		161		171	
142		152		162		172	
143		153		163		173	

[0347]

表 1

实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
144		154		164		174	
145		155		165		175	
146		156		166		176	
147		157		167		177	
148		158		168		178	
179							

[0348] 本发明的又一实施方案为通过向患者施用有效量的至少一种本发明化合物(例如,如以上定义的式(I)、(I-A)、(I-B)、(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、(IA-IV)、(IA-V)或(IA-VI)的化合物)抑制患者体内的PI3K的方法。

[0349] 本发明的又一实施方案为通过向需要这种治疗的患者施用有效量的至少一种本发明化合物以经由调节蛋白激酶(例如PI3K)来治疗增生性疾病的方法。在一个实施方案中,本发明的化合物抑制蛋白激酶(例如PI3K)。

[0350] 本发明的又一实施方案为通过将有效量的至少一种本发明化合物与至少一种其它抗癌剂组合(同时或依次)施用于需要这种治疗的患者以经由调节蛋白激酶(例如PI3K)来治疗增生性疾病的方法。在一个实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、(IA-IV)、(IA-V)或(IA-VI)的化合物抑制蛋白激酶(例如PI3K)。

[0351] 更具体地讲,可施用式(I)、(I-A)、(I-B)、(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、(IA-IV)、(IA-V)或(IA-VI)的化合物及其药学上可接受的酯或盐以治疗、预防和/或改善PI3K和相关蛋白激酶介导的疾病或病症,包括但不限于癌症和其它增生性疾病或病症。

[0352] 本发明的化合物用于治疗各种癌症,包括但不限于以下:

[0353] ■ 癌,包括膀胱癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);

[0354] ■ 淋巴系的造血肿瘤,包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤;

[0355] ■ 髓系的造血肿瘤,包括急慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞白血病;

[0356] ■ 间充质细胞来源的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;

[0357] ■ 中枢和周围神经系统肿瘤,包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;和

[0358] ■ 其它肿瘤,包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波济氏肉瘤。

[0359] 通常由于蛋白激酶在调节细胞增殖中的关键作用,本发明的蛋白激酶抑制剂可作为可逆性细胞生长抑制剂,其可用于治疗特征为细胞增殖异常的任何疾病过程,例如良性前列腺增生、家族性腺瘤息肉病、神经纤维瘤、动脉粥样硬化、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球性肾炎、血管成形术和血管手术后再狭窄、肥厚性疤痕形成、炎症性肠病、移植排斥、内毒素休克和真菌感染。

[0360] 作为细胞凋亡调节剂的本发明化合物用于治疗癌症(包括但不限于本文以上提及的那些类型)、病毒感染(包括但不限于疱疹病毒、痘病毒、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、辛德华斯病毒(Sindbis virus)和腺病毒),预防HIV感染个体的AIDS发展、自身免疫性疾病(包括但不限于全身性红斑狼疮、自身免疫介导的肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、炎症性肠病和自身免疫性糖尿病)、神经退化性疾病(包括但不限于阿耳茨海默氏病、AIDS引起的痴呆、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化、色素性视网膜炎、脊髓性肌肉萎缩症和小脑退化)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、心肌梗塞相关的局部缺血性损伤、中风和再灌注损伤、心律不齐、动脉粥样硬化、毒素诱导或酒精引起的肝病、血液病(包括但不限于慢性贫血和再生障碍性贫血)、肌肉骨骼系统的退化性疾病(包括但不限于骨质疏松症和关节炎)、阿斯匹林敏感性鼻窦炎、囊肿性纤维化、多发性硬化、肾病和癌症疼痛。

[0361] 本发明的化合物可调节细胞RNA和DNA合成的水平。因此这些试剂用于治疗病毒感染(包括但不限于HIV、人乳头瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒、埃-巴二氏病毒、辛德华斯病毒和腺病毒)。

[0362] 本发明的化合物用于癌症的化学预防。化学预防定义为通过阻断发起诱变事件或通过阻断已经受损的恶化前细胞的进展来抑制侵入性癌发展或抑制肿瘤复发。所述化合物也用于抑制肿瘤血管生成和转移。本发明的一个实施方案为通过施用有效量的本发明的一种或多种化合物抑制有需要的患者体内的肿瘤血管生成或转移。

[0363] 本发明的另一实施方案为治疗免疫系统相关疾病(例如,自身免疫性疾病)、牵涉炎症的疾病或病症(例如,哮喘、慢性阻塞性肺病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、肾小球性肾炎、神经炎性疾病、多发性硬化、葡萄膜炎和免疫系统紊乱)、癌症或其它增生性疾病、肝脏疾病或病症、肾脏疾病或病症的方法。所述方法包括施用有效量的本发明的一种或多种化合物。

[0364] 免疫性病症的实例包括牛皮癣、类风湿性关节炎、脉管炎、炎症性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎症性肌肉疾病、过敏性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、骨质疏松症、湿疹、同种或异种移植(器官、骨髓、干细胞和其它细胞和组织)、移植排斥、移植物抗宿主病、红斑狼疮、炎症性疾病、I型糖尿病、肺纤维化、皮炎、干燥综合征、甲状腺炎(例如,桥本氏和自身免疫性甲状腺炎)、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊肿性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、变应性结膜炎和特应性皮炎。

[0365] 在一个实施方案中,本文所述的化合物用作免疫抑制剂预防移植排斥、同种或异种移植排斥(器官、骨髓、干细胞和其它细胞和组织)和移植物抗宿主病。在其它实施方案中,移植排斥由组织或器官移植引起。在其它实施方案中,移植物抗宿主病由骨髓或干细胞移植引起。一个实施方案为通过施用有效量的本发明的一种或多种化合物来预防或降低移植排斥、同种或异种移植排斥(器官、骨髓、干细胞和其它细胞和组织)或移植物抗宿主病的方法。

[0366] 本发明的化合物还用于与已知抗癌治疗(例如放射疗法)或与细胞生长抑制剂或细胞毒素或抗癌剂组合(一起或依次施用),例如但不限于DNA相互作用试剂,例如顺铂或阿霉素;拓扑异构酶II抑制剂,例如依托泊苷(etoposide);拓扑异构酶抑制剂,例如CPT-11或拓扑替康(topotecan);微管蛋白相互作用试剂,例如自然存在或合成的紫杉醇、多西他赛(docetaxel)或埃博霉素(epothilones)(例如伊沙匹隆(ixabepilone));激素剂,例如它莫西芬(tamoxifen);胸苷酸合成酶抑制剂,例如5-氟尿嘧啶;和抗代谢药,例如甲氨喋呤;其它酪氨酸激酶抑制剂,例如易瑞沙(Iressa)和OSI-774;血管生成抑制剂;EGF抑制剂;VEGF抑制剂;CDK抑制剂;SRC抑制剂;c-Kit抑制剂;Her1/2抑制剂和针对生长因子受体的单克隆抗体,例如爱必妥(erbitux)(EGF)和赫塞汀(herceptin)(Her2)和其它蛋白激酶调节剂。

[0367] 本发明的化合物还用于与一种或多种类固醇抗炎药物、非类固醇抗炎药物(NSAID)或免疫选择性抗炎衍生物(ImSAID)组合(一起或依次施用)。

[0368] 本发明进一步提供了包含一种或多种本发明化合物(例如具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、(IA-IV)、(IA-V)或(IA-VI))的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。所述药物组合物可进一步包含以上鉴定的一种或多种活性成分,例如其它抗癌剂。在一个实施方案中,药物组合物包括治疗有效量的式(I)、(I-A)、(I-B)、(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、(IA-IV)、(IA-V)或(IA-VI)的一种或多种化合物。

[0369] 又一实施方案为通过施用治疗有效量的本发明化合物治疗有需要的患者的白血病的方法。例如,本发明的化合物可有效治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性骨髓白血病(AML)、多发性骨髓瘤(MM)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)和惰性非霍奇金淋巴瘤(I-NHL)。

[0370] 又一实施方案为通过施用治疗有效量的本发明化合物治疗有需要的患者的过敏性鼻炎的方法。

具体实施方式

[0371] 如本文所使用,除非另外指出,以下定义应适用。进一步地,本文定义的许多基团可经任取代。定义中的取代基列表为示例性而不得视为限制说明书它处定义的取代基。

[0372] 术语“烷基”指仅由碳原子和氢原子组成,不含不饱和度,具有1-8个碳原子并且

与分子剩余部分经单键连接的直链或支链烃链基,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。术语“(C₁₋₆)烷基”指以上定义的具有多达6个碳原子的烷基基团。

[0373] 术语“烯基”指含有碳-碳双键并且可能为具有约2至约10个碳原子的直链或支链的脂肪烃基团,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。术语“(C₂₋₆)烯基”指如以上定义具有多达6个碳原子的烯基基团。

[0374] 术语“炔基”指具有至少一个碳-碳三键并且具有2至12个碳原子的直链或支链烃基(当前优选的是具有2至10个碳原子的基团),例如乙炔基、丙炔基和丁炔基。术语“(C₂₋₆)炔基”指如以上定义具有多达6个碳原子的炔基基团。

[0375] 术语“烷氧基”指如以上定义通过氧键与分子的其余部分连接的烷基、环烷基、环烷基烷基基团。术语“经取代的烷氧基”指其中烷基组成经取代(即,-O-(经取代的烷基))的烷氧基基团,其中术语“经取代的烷基”与以上对于“烷基”定义的相同。例如,“烷氧基”指基团-O-烷基,包括为直链、支链、环状构型的1-8个碳原子及其通过氧与母结构连接的组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基和环己氧基。

[0376] 术语“环烷基”指约3-12个碳原子的非芳香族单环或多环环系,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。多环环烷基的实例包括全氢萘基、金刚烷基和降茛烷基基团、桥环基团和螺环基团,例如螺(4,4)壬烷-2-基。术语“(C₃₋₈)环烷基”指如以上定义具有多达8个碳原子的环烷基基团。

[0377] 术语“环烷基烷基”指含有约3至8个与烷基基团直接连接的碳原子,烷基基团再在来自烷基基团的导致稳定结构形成的任何碳原子处与主要结构连接的含环基团,例如环丙基甲基、环丁基乙基和环戊基乙基。

[0378] 术语“环烯基”指含有约3至8个具有至少一个碳-碳双键的碳原子的含环基团,例如环丙烯基、环丁烯基和环戊烯基。术语“环烯基烷基”指直接与烷基基团连接,烷基基团再在来自烷基基团的导致稳定结构形成的任何碳原子处与主要结构连接的含环基团。

[0379] 术语“芳基”指具有6-20个碳原子的芳香族基团,例如苯基、萘基、四氢萘基、茛满基和联苯基。

[0380] 术语“芳基烷基”指如以上定义直接与以上定义的烷基基团连接的芳基基团,例如-CH₂C₆H₅和-C₂H₅C₆H₅。

[0381] 术语“杂环”指由碳原子和至少一个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的非芳香族3-15元环基。为了本发明的目的,杂环基可为单、双、三或四环环系,其可包括稠环、桥环或螺环环系,并且杂环基中的氮、磷、碳、氧或硫原子可被任选氧化为各种氧化态。另外,氮原子可被任选地季铵化。杂环基可在导致稳定结构形成的任何杂原子或碳原子处与主要结构连接。

[0382] 术语“杂环基”指如以上定义的杂环型环基。杂环型环基可在导致稳定结构形成的任何杂原子或碳原子处与主要结构连接。

[0383] 术语“杂环基烷基”指如以上定义与烷基基团直接结合杂环型环基。杂环基烷基可在烷基基团中导致稳定结构形成的碳原子处与主要结构连接。这种杂环烷基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代

吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0384] 术语“杂芳基”指具有一个或多个选自N、O和S的杂原子作为环原子的经任选取代的5-14元芳香环。杂芳基可为单、双或三环环系。这种“杂环”或“杂芳基”基团的实例包括但不限于噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋唑基、喹啉基、异喹啉基、吡丁啶基、吡啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、呋唑基、噌啉基、二氧戊环基、吡嗪基、蔡啶基、全氢氮杂卓基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹喔啉基、四唑基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡嗪基、噁唑基、噁唑烷基、三唑基、茛满基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砷、硫杂吗啉基砷、二氧磷杂环戊烷基、噁二唑基、色满基和异色满基。杂芳基环基可在导致稳定结构形成的任何杂原子或碳原子处与主要结构连接。术语“经取代的杂芳基”还包括经一个或多个氧化物(-O-)取代基(例如吡啶基N-氧化物)取代的环系。

[0385] 术语“杂芳基烷基”指如以上定义与烷基基团直接结合的杂芳基环基。杂芳基烷基可在来自烷基基团的导致稳定结构形成的任何碳原子处与主要结构连接。

[0386] 术语“环”指含有3-10个碳原子的环。

[0387] 除非另有说明术语“经取代”指用以下可能相同或不同且独立地选自以下的取代基的任一个或任何组合取代:氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的胍、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^yR^z$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 和 $-ONO_2$ ，以上每个基团中的 R^x 、 R^y 和 R^z 可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的氨基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环或经取代的杂环基烷基环，或 R^x 、 R^y 和 R^z 的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环，所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、 NR^x (例如， R^x 可为氢或 C_{1-6} 烷基)或S的杂原子。本发明预想到的取代或取代基的组合优选为导致稳定或化学可行化合物形成的取代或取代基的组合。如本文所使用的术语稳定指

当历经使其生成、检测且优选使其回收、纯化和并入药物组合物的条件时大体上不改变的化合物或结构。前述“经取代的”基团中的取代基不可被进一步取代。例如，当“经取代的烷基”上的取代基为“经取代的芳基”时，“经取代的芳基”上的取代基不可为“经取代的烯基”。

[0388] 术语“卤代”、“卤化物”或可选地“卤素”指氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括经一个或多个卤代基或其组合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。例如，术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括其中卤素为氟的卤代烷基和卤代烷氧基基团。

[0389] 术语“保护基”或“PG”指用以阻断或保护特殊官能团的取代基。化合物上的其它官能团可保持反应性。例如“氨基-保护基”为与氨基基团连接，阻断或保护化合物中的氨基官能度的取代基。适合的氨基-保护基包括但不限于乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBz)和9-芴甲氧羰基(Fmoc)。类似地，“羟基-保护基”指阻断或保护羟基官能团的羟基取代基。适合的羟基-保护基包括但不限于乙酰基和甲硅烷基。“羧基-保护基”指阻断或保护羧基官能团的羧基取代基。适合的羧基-保护基包括但不限于-CH₂CH₂SO₂Ph、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、-2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基和硝基乙基。有关保护基的概述及其用途，参见T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, 1991。

[0390] 本文所述某些化合物含有一个或多个不对称中心，并因此可产生对映异构体、非对映异构体和可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的其它立体异构形式。本化学实体、药物组合物和方法旨在包括所有此类可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间体混合物。例如，中间体混合物的非限制性实例包括比例为10:90、13:87、17:83、20:80或22:78的异构体混合物。可使用手性合成子或手性试剂制备旋光(R)-和(S)-异构体，或使用常规技术拆分。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，其用意是化合物包括E和Z几何异构体。

[0391] 术语“互变异构体”指特征在于处于平衡的异构形式相对易于相互转化的化合物。这些异构体旨在为本发明所包含。“互变异构体”是通过互变异构化相互转化的在结构上不同的异构体。“互变异构化”是一种异构化形式并且包括被认为是酸碱化学分支的质子移变或质子转移互变异构化。“质子移变互变异构化”或“质子转移互变异构化”牵涉伴有键级变化的质子迁移，通常为单键与相邻双键的相互作用。当互变异构化可能时(例如，在溶液中)，可达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的实例为酮-烯醇互变异构化。酮-烯醇互变异构化的特定实例为戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的相互转化。互变异构化的另一实例为酚-酮互变异构化。酚-酮互变异构化的特定实例为吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0392] “离去基团或原子”为在反应条件下将从原材料裂解，从而促进指定位点的反应的任何基团或原子。除非另有说明，这种基团的适合实例为卤原子和甲磺酰氧基、对硝基苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基基。

[0393] 术语“前药”指为化合物的非活性前体，在体内通过正常代谢途径转化为其活性形式的化合物。Hardma等(编), Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第9版, 第11-16页(1996)中对前药设计进行了总体讨论。Higuchi等,

Prodrugs as Novel Delivery Systems,第14卷,ASCD Symposium Series和Roche(编), Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(1987)中提供了全面讨论。为了说明,可通过水解(例如)酯或酰胺键将前药转化为药理学活性形式,从而引入或暴露所生成的产物上的官能团。可将前药设计为与内源化合物反应以形成进一步增强化合物的药理学性质,例如增加循环半衰期的水溶性轭合物。或者,可将前药设计为官能团受(例如)葡糖醛酸、硫酸盐、谷胱甘肽、氨基酸或醋酸盐共价修饰。所生成的轭合物可被钝化且排于尿中,或致使其比母体化合物更有效。高分子量轭合物也可排于胆汁中,受酶裂解并释放回循环中,从而有效增加原先施用化合物的生物半衰期。

[0394] 术语“酯”指通过酸和醇之间反应去除水形成的化合物。酯可用通式 RCOOR' 表示。

[0395] 这些前药和酯旨在包括在本发明范围之内。

[0396] 另外本发明还包括仅在同位素富集原子的存在方面不同,例如用氘或氚代替氢,或用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集碳代替碳的化合物。

[0397] 本发明的化合物还可能在组成这种化合物的一个或多个原子处含有非自然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记化合物。本发明化合物的所有同位素变化,不论是否为放射性,均涵盖在本发明范围内。

[0398] 形成本发明的一部分的药理学上可接受的盐包括由无机碱衍生的盐,例如Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn和Mn;有机碱的盐,例如N,N'-二乙酰基乙二胺、葡糖胺、三乙胺、胆碱、氢氧化物、二环己基胺、二甲双胍、苄胺、三烷基胺和硫胺;手性碱,例如烷基苯胺、甘氨酸和苯基甘氨酸;天然氨基酸的盐,例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸和丝氨酸;本发明化合物与烷基卤化物、烷基硫酸盐的季铵盐,例如MeI和 $(\text{Me})_2\text{SO}_4$;非天然氨基酸,例如D-异构体或经取代的氨基酸;和经取代的胍,其中取代基选自硝基、氨基、烷基、烯基、炔基、铵或经取代的铵盐和铝盐。盐可包括酸加成盐,适当情况下为硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤化物、醋酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、双羟萘酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐和酮戊二酸盐。

[0399] 当本文将范围用于物理性质(例如分子量)或化学性质(例如化学式)时,旨在包括范围的所有组合和子组合和其中的特定实施方案。当提及数字或数字范围时,术语“约”指所提及的数字或数字范围为实验变异性之内(或统计实验误差之内)的近似值,因此数字或数字范围可能在(例如)规定数字或数字范围的1%和15%之间变化。术语“包含”(和相关术语例如“包含”或“具有”或“包括”)包括那些实施方案,例如由所述特征“组成”或“大体上组成”的任意物质成分、组合物、方法或工艺等的实施方案。

[0400] 以下缩写和术语始终具有指定含义:PI3-K=磷酸肌醇3-激酶;PI=磷脂酰肌醇;PDK=磷酸肌醇依赖性激酶;DNA-PK=脱氧核糖核酸依赖性蛋白激酶;PTEN=染色体10上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物;PIKK=磷酸肌醇激酶样激酶;AIDS=获得性免疫缺陷综合征;HIV=人免疫缺陷病毒;MeI=碘甲烷;POCl₃=磷酰氯;KCNS=异硫氰酸钾;TLC=薄层色谱法;MeOH=甲醇;和 CHCl_3 =氯仿。

[0401] 本文所使用的缩写具有其在化学和生物领域中的常规含义。

[0402] 术语“细胞增殖”指细胞数量由于分裂而变化的现象。该术语还涵盖与增殖信号一致的细胞形态变化(例如尺寸增大)的细胞生长。

[0403] 如本文所使用,术语“联合施用”、“组合施用”及其语法等同形式涵盖向动物施用两种或更多种试剂,以致两种试剂和/或其代谢产物同时存在于动物体内。联合施用包括以单独组合物同时施用,在不同时间以单独组合物施用或以两种试剂均存在的组合物施用。

[0404] 术语“有效量”或“治疗有效量”指本文所述足以实现预期应用,包括但不限于如以下定义的疾病治疗的化合物的量。治疗有效量可依据本领域的普通技术人员易于确定的预期应用(体外或体内)或治疗的受试者或疾病状况,例如受试者的体重和年龄、疾病状况的严重程度、施用方式等改变。术语也适用于将在靶细胞内诱导特殊反应的剂量,例如血小板粘附和/或细胞迁移减少。具体剂量将依据所选特殊化合物、遵照的剂量方案、是否与其它化合物组合施用、施用时间、施用组织和装载的物理递送系统而改变。

[0405] 如本文所使用,“治疗”或“改善”可互换使用。这些术语指获得有利或所需结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防性益处。用治疗益处指根除或改善受治疗的潜在病症。同样,通过根除或改善一种或多种与潜在病症相关的生理症状实现治疗益处,以致在患者中观察到改进,尽管患者可能仍受潜在病症折磨。对于预防性益处而言,可向处于发展特定疾病风险中的患者或向报道了疾病的一种或多种生理症状的患者施用化合物,即使可能尚未进行这种疾病的诊断。

[0406] 如本文所使用的术语“疗效”涵盖如以上定义的治疗益处和/或预防性益处。预防效果包括延迟或消除疾病或病状的出现,延迟或消除疾病或病状的症状发作,减缓、停止或逆转疾病或病状的进展或其组合。

[0407] 术语“受试者”或“患者”指动物,例如哺乳动物(例如人)。本文所述的方法可用于人类治疗和兽医应用。在一些实施方案中,患者为哺乳动物,而在一些实施方案中,患者为人。

[0408] “放射疗法”指使用医师已知的常规方法和组合物将患者暴露于放射发射体,例如 α 粒子发射放射性核素(例如,镭和钷放射性核素)、低线性能量转移(LET)放射发射体(即 β 发射体)、转换电子发射体(例如,镱-89和钷-153-EDTMP)或高能放射,包括但不限于X射线、 γ 射线和中子。

[0409] “信号转导”是期间刺激或抑制信号传输至细胞内并在细胞内传输以引起细胞内反应的过程。信号转导途径的调节剂指调节映射于相同特异性信号转导途径的一种或多种细胞蛋白质的活性的化合物。调节剂可增加(激动剂)或抑制(拮抗剂)信号传导分子的活性。

[0410] 应用于生物活性剂的术语“选择性抑制”或“选择性地抑制”指与脱靶信号传导活性相比,试剂通过与靶标直接或间接相互作用选择性地降低靶信号传导活性的能力。

[0411] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延缓剂、一种或多种适合稀释剂、填料、盐、崩解剂、粘结剂、润滑剂、助流剂、湿润剂、控释基质、着色剂/调味剂、载体、赋形剂、缓冲液、稳定剂、增溶剂及其组合。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,考虑将其用于本发明的治疗组合物中。辅助活性成分也可掺入组合物中。

[0412] 在一些实施方案中,一种或多种主题化合物特异性结合PI3激酶或选自以下的蛋

白激酶:mTor、DNA依赖型蛋白激酶(Pubmed蛋白登录号(PPAN) AAA79184)、Abl酪氨酸激酶(CAA52387)、Bcr-Abl、造血细胞激酶(PPAN CAI19695)、Src(PPAN CAA24495)、血管内皮生长因子受体2(PPAN ABB 82619)、表皮生长因子受体(PPAN AG43241)、EPH受体B4(PPAN EAL23820)、干细胞因子受体(PPAN AAF22141)、酪氨酸蛋白激酶受体TIE-2(PPAN Q02858)、fms相关酪氨酸激酶3(PPAN NP_004110)、血小板源性生长因子受体 α (PPAN NP_990080)、RET(PPAN CAA73131)和任何其它相关蛋白激酶及其任何功能性突变体。

[0413] 在一些实施方案中,主题化合物对 $\text{pi } 10\alpha$ 、 $\text{pi } 10\beta$ 、 $\text{pi } 10\gamma$ 或 $\text{pi } 10\delta$ 的 IC_{50} 低于约 $1\mu\text{M}$,低于约 100nM ,低于约 50nM ,低于约 10nM ,低于约 1nM 或甚至低于约 0.5nM 。在一些实施方案中,主题化合物对mTor的 IC_{50} 低于约 $1\mu\text{M}$,低于约 100nM ,低于约 50nM ,低于约 10nM ,低于约 1nM 或甚至低于约 0.5nM 。在一些实施方案中,一种或多种主题化合物表现出双重结合特异性并且能够抑制PI3激酶(例如,I类PI3激酶)以及蛋白激酶(例如,mTor), IC_{50} 值低于约 $1\mu\text{M}$,低于约 100nM ,低于约 50nM ,低于约 10nM ,低于约 1nM 或甚至低于约 0.5nM 。

[0414] 在一些实施方案中,本发明的化合物表现出本文公开的一种或多种功能特征。例如,一种或多种主题化合物特异性结合PI3激酶。在一些实施方案中,主题化合物对 $\text{pi } 10\alpha$ 、 $\text{pi } 10\beta$ 、 $\text{pi } 10\gamma$ 或 $\text{pi } 10\delta$ 的 IC_{50} 低于约 $1\mu\text{M}$,低于约 100nM ,低于约 50nM ,低于约 10nM ,低于约 1nM ,低于约 0.5nM ,低于约 100pM 或低于约 50pM 。

[0415] 在一些实施方案中,一种或多种主题化合物可选择性地抑制I型或I类磷脂酰肌醇3-激酶(PI3激酶)的一个或多个成员, IC_{50} 值为约 100nM 、 50nM 、 10nM 、 5nM 、 100pM 、 10pM 或 1pM ,或低于在体外激酶测定中测量的值。

[0416] 在一些实施方案中,一种或多种主题化合物可选择性地抑制由PI3激酶 α 、PI3激酶 β 、PI3激酶 γ 和PI3激酶 δ 组成的I型或I类磷脂酰肌醇3-激酶(PI3激酶)的一个或多个成员。在一些方面,与所有其它I型PI3激酶相比,一些主题化合物选择性地抑制PI3激酶 δ 。在其它方面,与其余I型PI3激酶相比,一些主题化合物选择性地抑制PI3激酶 δ 和PI3激酶 γ 。在更多其它方面中,与其余I型PI3激酶相比,一些主题化合物选择性地抑制PI3激酶 α 和PI3激酶 β 。在还有更多一些方面中,与其余I型PI3激酶相比,一些主题化合物选择性地抑制PI3激酶 δ 和PI3激酶 α 。在还有更多一些方面中,与其余I型PI3激酶相比,一些主题化合物选择性地抑制PI3激酶 δ 和PI3激酶 β ,或与其其余I型PI3激酶相比选择性地抑制PI3激酶 α 和PI3激酶 γ ,或与其其余I型PI3激酶相比选择性地抑制PI3激酶 γ 和PI3激酶 β 。

[0417] 在又一方面,或者可将选择性地抑制I型PI3激酶的一个或多个成员的抑制剂,或选择性地抑制一个或多个I型PI3激酶介导的信号传导途径的抑制剂理解为指相对于指定I型PI3激酶表现出50%抑制浓度(IC_{50})的化合物,这比相对于其它I型PI3激酶的抑制剂的 IC_{50} 低至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少1000倍或更低。

[0418] 如本文所使用,术语“PI3激酶 δ 选择性抑制剂”通常指比PI3K家族的其它同工酶更有效地抑制PI3激酶 δ 同工酶的活性的化合物。因此PI3激酶 δ 选择性抑制剂化合物对PI3激酶 δ 比常规PI3K抑制剂(例如为“非选择性PI3K抑制剂”的渥曼青霉素和LY294002)更具选择性。

[0419] PI3激酶 δ 的抑制可在治疗各种病状中具有治疗益处,例如特征在于炎性反应的病状,包括但不限于自身免疫性疾病、变应性疾病和关节炎疾病。重要的是,PI3激酶 δ 功能的抑制似乎不影响生物功能,例如存活力和生育力。

[0420] 如本文所使用的“炎性反应”特征在于发红、发热、肿胀和疼痛(即,炎症)并且通常包括组织损伤或破坏。炎性反应通常为由组织损伤或破坏引起的局部保护性反应,其用于毁坏、稀释或隔离(隔绝)有害试剂和损伤组织。炎性反应与白细胞流量和/或白细胞(例如,嗜中性粒细胞)趋化性显著相关。炎性反应可能因感染病原生物和病毒、非传染性方式例如外伤或心肌梗塞或中风后再灌注、对外源抗原的免疫反应和自身免疫性疾病引起。可受用根据本发明的方法和化合物治疗影响的炎性反应涵盖与特异性防御系统的反应相关的病状和与非特异性防御系统的反应相关的病状。

[0421] 本发明的治疗方法包括改善与炎症细胞激活相关的病状的方法。“炎症细胞激活”指在炎症细胞(包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、粒细胞(多形核白细胞,包括嗜中性粒细胞、嗜碱细胞和嗜酸性细胞)肥大细胞、树突细胞、朗格汉斯细胞和内皮细胞)中通过增殖细胞反应的刺激物(包括但不限于细胞因子、抗原或自身抗体)诱导,生成可溶性介体(包括但不限于细胞因子、氧自由基、酶、前列腺素或血管活性胺)或细胞表面表达新介体或更多数量的介体(包括但不限于主要组织相容性抗原或细胞粘附分子)。本领域的技术人员将了解激活这些细胞的这些表型的一种或组合可有助于使炎症引发、永存或加重。

[0422] 如本文所使用的“自身免疫性疾病”指其中组织损伤与对身体自身组成的体液或细胞介导的反应相关的任何一组病症。如本文所使用的“移植排斥”指针对移植组织(包括器官或细胞(例如,骨髓),特征在于移植和周围组织的功能丧失、疼痛、肿胀、白细胞增多和血小板减少)的任何免疫反应。如本文所使用的“变应性疾病”指由变态反应引起的任何症状、组织损伤或组织功能丧失。如本文所使用的“关节炎反应”指特征在于可归因于各种病因的关节炎性病变的任何疾病。如本文所使用的“皮炎”指特征在于可归因于各种病因的皮肤炎症的皮肤疾病大家族的任一种。

[0423] 如先前所述,术语“PI3激酶 δ 选择性抑制剂”通常指比PI3K家族的其它同工酶更有效地抑制PI3激酶 δ 同工酶的活性的化合物。可通过确定每种化合物抑制活性达预定浓度的浓度,然后比较结果来确定化合物作为酶活性(或其它生物活性)抑制剂的相对功效。通常,在生化测定中首选确定抑制50%活性的浓度,即50%抑制浓度或“IC₅₀”。可使用本领域中已知的常规技术实现IC₅₀确定。通常,可通过在一系列浓度的研究抑制剂存在下测量给定酶的活性确定IC₅₀。然后针对所用抑制剂浓度对通过实验获得的酶活性值进行绘图。将表现出50%酶活性(与不存在任何抑制剂时的活性相比)的抑制剂浓度作为IC₅₀值。类似地,可通过恰当确定活性定义其它抑制浓度。例如,在一些情况下可预期确定90%抑制浓度,即IC₉₀等。

[0424] 因此,或者可将PI3激酶 δ 选择性抑制剂理解为指相对于PI3激酶 δ 表现出的50%抑制浓度(IC₅₀)比相对于任何或所有其它I类PI3K家族成员的IC₅₀值低至少10倍,在另一方面低至少20倍且在另一方面低至少30倍的化合物。在本发明的替代性实施方案中,可将术语PI3激酶 δ 选择性抑制剂理解为指相对于PI3激酶 δ 表现出的IC₅₀比相对于任何或所有其它I类PI3K家族成员的IC₅₀低至少50倍,在另一方面低至少100倍,在另一方面低至少200倍并且在又一方面低至少500倍。通常按如以上所述选择性抑制PI3激酶 δ 活性的量施用PI3激酶 δ 选择性抑制剂。

[0425] 本发明的方法可应用于体内或活体外的细胞群。“体内”指在活体内,如在动物或

人体内或在受试者体内。在此语境中,在治疗或预防上本发明的方法可用于个体。“活体外”或“体外”指在活体外部。活体外细胞群的实例包括体外细胞培养物和生物样品,包括但不限于从个体获得的液体或组织样品。这种样品可通过本领域中已知的方法获得。示例性生物液体样品包括血液、脑脊髓液、尿和唾液。示例性组织样品包括肿瘤及其活检。在此语境中,本发明可用于各种用途,包括治疗和实验用途。例如,本发明可在活体外或体外使用以确定对于指定指征、细胞类型、个体施用PI3激酶 δ 选择性抑制剂的最佳时间表和/或剂量和其它参数。从这样使用收集的信息可用于实验或诊断用或用于体内治疗的临床或设定方法。以下描述了本发明适合的其它活体外用途并且对于本领域的技术人员将变得显而易见。

[0426] 药物组合物

[0427] 本发明提供了包含一种或多种本发明化合物的药物组合物。所述药物组合物可包括如本文所述的一种或多种另外的活性成分。可对本文所述的任何病症施用药组合物。

[0428] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物的与不良、过度活性、有害或有毒免疫反应相关的疾病或病症的药物组合物。此类不良免疫反应可与(例如)哮喘、肺气肿、支气管炎、牛皮癣、变态反应、过敏反应、自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、移植物抗宿主病和红斑狼疮相关或由其引起。本发明的药物组合物可用于治疗其它呼吸道疾病,包括但不限于影响肺叶、胸膜腔、支气管、气管、上呼吸道或呼吸神经和肌肉的疾病。

[0429] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗例如过度增殖性病症的药物组合物,包括但不限于癌症,例如急性骨髓白血病、胸腺癌、脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胃部癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食道癌、睾丸癌、妇科癌、甲状腺癌、CNS、PNS、AIDS相关(例如,淋巴瘤和卡波济氏肉瘤)或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中,药物组合物用于治疗非癌症过度增殖性病症,例如良性皮肤增生(例如,牛皮癣)、再狭窄或前列腺病症(例如,良性前列腺肥大(BPH))。

[0430] 本发明还涉及治疗哺乳动物与血管发生或血管生成相关的疾病的组合物,所述疾病可表现为肿瘤血管生成、慢性炎症性疾病(例如类风湿性关节炎、炎症性肠病、动脉粥样硬化)、皮肤病(例如牛皮癣、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波济氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌。

[0431] 本发明还提供了治疗哺乳动物的肝病(包括糖尿病)、胰腺炎或肾病(包括增生性肾小球性肾炎和糖尿病诱导的肾病)或疼痛的组合物。

[0432] 本发明进一步提供了预防哺乳动物胚细胞植入的组合物。

[0433] 通常将主题药物组合物配制为提供治疗有效量的作为活性成分的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药。需要时,药物组合物含有作为活性成分的本发明化合物或其药学上可接受的盐和/或配位络合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体,例如惰性固体稀释剂和填料,稀释剂包括无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。

[0434] 可单独施用主题药物组合物或与一种或多种通常以药物组合物形式施用的其它试剂组合施用。需要时,可将主题药物组合物和其它试剂混合为制剂或将两种组分配制为

单独制剂以单独或同时组合使用。

[0435] 方法包括抑制剂独自施用或如本文所述组合施用,并且在所有情况下任选地包括一种或多种适合稀释剂、填料、盐、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、湿润剂、控释基质、着色剂/调味剂、载体、赋形剂、缓冲液、稳定剂、增溶剂及其组合。

[0436] 本领域中已知各种药物组合物的制剂。见,例如,Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G编,Handbook of Clinical Drug Data,Tenth Edition,McGraw-Hill,2002;Pratt和Taylor编,Principles of Drug Action,第3版,Churchill Livingston,New York,1990;Katzung编,Basic and Clinical Pharmacology,第9版,McGraw Hill,2003;Goodman和Gilman编,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第10版,McGraw Hill,2001;Remingtons Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins.,2000;Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第32版,(The Pharmaceutical Press,London,1999),所述全部文献均以引用的方式整体并入本文。

[0437] 可通过使化合物能够递送至作用位点的任何途径来施用本发明的化合物或药物组合物,例如口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌肉内、血管内、腹膜内或输注)、通过导管或支架局部递送或通过吸入局部施用(例如经皮应用)、直肠施用。也可在脂肪内或鞘内施用化合物。

[0438] 可呈固体、半固体、液体或气体形式施用组合物,或组合物可呈干粉,例如冻干形式。可将药物组合物包装为便于递送的形式,包括(例如)固体剂型,例如胶囊、小袋、药包、凝胶、纸、片剂、胶囊、栓剂、颗粒、丸剂、锭剂和糖锭。包装类型通常取决于所需施用途径。还考虑了可植入持续释放制剂,经皮制剂也一样。

[0439] 施用途径

[0440] 在根据本发明所述的方法中,可通过各种途径施用抑制剂化合物。例如,药物组合物可为注射或口服、鼻、经皮或其它施用形式,包括(例如)通过静脉内、皮内、肌肉内、乳房内、腹膜内、胸内、眼内、眼球后、肺内(例如,雾化药物)或皮下注射(包括长期释放的贮存施用,例如嵌入脾被膜下、脑部或角膜中);通过舌下、肛门或阴道施用,或通过手术植入,例如嵌入脾被膜下、脑部或角膜中。治疗可由单次剂量或一段时间的多次剂量组成。通常,本发明的方法包括将有效量的本发明调节剂与一种或多种如以上所述的药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和/或载体一起施用。

[0441] 主题药物组合物可(例如)呈适于口服施用的形式,如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、持续释放制剂、溶液、悬浮液,适于肠胃外注射的形式,如无菌溶液、悬浮液或乳液,适于局部施用的形式,如膏剂或霜剂或适于直肠施用的形式,如栓剂。药物组合物可呈适于单次施用精确计量的单位剂型。药物组合物将包括常规药物载体或赋形剂和根据本发明作为活性成分的化合物。另外,药物组合物可包含其它药用或药物试剂、载体和佐剂。

[0442] 一方面,本发明提供了口服施用本发明的药物组合物的方法。通常在Remington's Pharmaceutical Sciences,上述第89章中描述了口服固体剂型。固体剂型包括片剂、胶囊、丸剂、锭剂或糖锭和扁囊剂或颗粒。同样,脂质体或类蛋白质胶囊化也可用于配制组合物(例如,美国专利No.4,925,673中报道的类蛋白质微球)。脂质体胶囊化可包括用各种聚合物衍生的脂质体(例如,美国专利No.5,013,556)。制剂可包含本发明的化合物和防止在胃部降解和允许在肠内释放生物活性物质的惰性成分。

[0443] 可通过标准制药工序在细胞培养物或实验动物中确定PI3激酶 δ 选择性化合物的毒性和治疗功效,例如确定LD50(致死群体的50%的剂量)和ED50(对群体的50%治疗有效的剂量)。另外,可在另外用其它疗法治疗的细胞培养物或实验动物中确定该信息,所述其它疗法包括但不限于放射、化疗剂、光动力疗法、射频消融、抗血管生成剂及其组合。

[0444] 施用化合物的量降取决于受治哺乳动物、病症或病状的严重程度、施用速率、化合物的倾向和处方医师的判断。然而,有效剂量为单次或分剂量在每天每kg体重约0.001至约100mg范围内,优选为约1至约35mg/kg/日。对于70kg的人而言,该量应为约0.05至g/日,优选为约0.05至约2.5g/日。一些情况下,低于前述范围下限的剂量水平可能更适当,而在其它情况下可能采用更大剂量而不引起任何有害副作用,(例如)通过将这种更大剂量分为若干小剂量供全天施用。

[0445] 在一些实施方案中,以单次剂量施用本发明的化合物。通常,这种施用可通过注射,例如静脉内注射,以快速引入试剂。然而,可酌情使用其它途径。本发明化合物的单次剂量也可用于治疗急性病状。

[0446] 在本发明方法的实践中,通常以范围为1pg化合物/kg体重至1000mg/kg,0.1mg/kg至100mg/kg,0.1mg/kg至50mg/kg和1至20mg/kg的剂量提供药物组合物,以日剂量或以较长或较短间隔(例如每隔一天、每周两次、每周一次或每天两次或三次)的等效剂量给予药物组合物。可将抑制剂组合物最初以大剂量施用,然后进行连续输注来保持药物产品的治疗循环水平。本领域的普通技术人员将易于最优化通过良好医疗实践和受治个体的临床情况确定的有效剂量和施用方案。给药频率将取决于试剂的药物动力学参数和施用途径。最佳药物制剂由本领域的技术人员根据施用方案和所需剂量确定[参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第1435-1712页,其公开内容据此以引用的方式并入]。这种制剂可影响施用试剂的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。根据施用途径,可按体重、体表面积或器官大小计算出适合剂量。由本领域的普通技术人员特别按照本文公开的剂量信息和测定方法以及在人临床试验中观察到的药物动力学数据例行确定包括以上提及的每种制剂的恰当治疗剂量所必需的进一步精确计算,无需过度实验。可通过利用测定血液水平剂量的已确立的测定方法,并结合医师所考虑的各种合适的可改变药物作用的因素来确定合适的剂量,所述因素为例如药物的比活性、指征的严重程度和个体的反应度、个体的年龄、状况、体重、性别和饮食、施用时间和其它临床因素确定恰当剂量。随着研究进行,将出现关于能够用本发明的方法治疗的各种疾病和病状的恰当剂量水平和治疗持续时间的更多信息。

[0447] 在一些实施方案中,以多次剂量施用本发明的化合物。给药可为约每日1次、2次、3次、4次、5次、6次或6次以上。给药可为约每月1次、每两周1次、每周1次或每隔一天1次。在另一实施方案中,将本发明的化合物和另一种试剂一起施用,约每日1次至约每日6次。在另一实施方案中,施用本发明的化合物和试剂持续少于约7天。在又一实施方案中,施用持续约6、10、14、28天、2个月、6个月或1年以上。在一些情况下,实现持续给药并尽可能久地维持。

[0448] 本发明试剂的施用可持续尽可能久。在一些实施方案中,施用本发明的试剂1、2、3、4、5、6、7、14或28天以上。在一些实施方案中,施用本发明的试剂少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中,在持续基础上长期施用本发明的试剂(例如)以治疗慢性效应。

[0449] 可通过具有相似功效的接受试剂施用模式的任一种以单次剂量或多次剂量施用

有效量的本发明化合物,包括直肠、口腔、鼻内和经皮途径,通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌肉内、皮下、口服、局部施用或作为吸入剂施用。

[0450] 可分剂量施用本发明的化合物。本领域中已知由于化合物药物动力学的主体间可变性,给药方案的个体化为最佳疗法所必需。根据本公开,可通过常规实验找到本发明化合物的给药剂量。

[0451] 当以包含一种或多种试剂的组合物施用本发明的化合物,并且所述试剂的半衰期比本发明的化合物短时,可相应地调节所述试剂和本发明的化合物的单位剂型。

[0452] 本发明的抑制剂可与载体分子共价或非共价缔合,包括但不限于线性聚合物(例如,聚乙二醇、聚赖氨酸、葡聚糖等)、支链聚合物(见美国专利No.4,289,872和5,229,490;PCT公布No.WO 93/21259)、脂质、胆固醇类(例如类固醇)或碳水化合物或寡糖。用于本发明药物组合物中的载体的具体实例包括碳水化合物基聚合物,例如海藻糖、甘露糖醇、木糖醇、蔗糖、乳糖、山梨糖醇、葡聚糖(例如环葡聚糖)、纤维素和纤维素衍生物。同样,考虑了脂质体、微胶囊、微球、包合络合物或其它类型的载体的使用。

[0453] 其它载体包括一种或多种水溶性聚合物附着物,例如如美国专利No.4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192和4,179,337所述的聚乙二醇或聚丙烯醇。本领域中已知的更多其它有用载体聚合物包括单甲氧基-聚乙二醇、聚-(N-乙基吡咯烷酮)-聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚丙烯氧化乙烷氧化物共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,丙三醇)和聚乙烯醇以及这些聚合物的混合物。

[0454] 通过双功能试剂的衍生可用于使本发明的化合物与承载基质或载体交联。一种这样的载体为聚乙二醇(PEG)。PEG基团可具有适宜的分子量并且可为直链或支链。PEG的平均分子量的范围可为约2kDa至约100kDa,在另一方面为约5kDa至约50kDa,且在又一方面为约5kDa至约10kDa。PEG基团通常通过酰化、还原性烷基化、迈克尔加成、巯基烷基化或通过PEG部分上的反应基团(例如醛、氨基、酯、巯基、*ci*-卤代乙酰基、马来酰亚胺或胍基)与靶标抑制剂化合物(例如醛、氨基、酯、巯基、 α -卤代乙酰基、马来酰亚胺或胍基)上的反应基团的其它化学选择性共轭/结合方法与本发明的化合物连接。交联剂可包括(例如)具有4-叠氮水杨酸的酯、同双功能酰亚胺酯,包括二琥珀酰亚胺酯(例如3,3'-二硫代双(琥珀酰亚胺丙酸酯))和双功能马来酰亚胺(例如双-N-马来酰亚胺-1,8-辛烷)。衍生化试剂,例如3-[(对叠氮苯基)二硫代双丙亚氨酸甲酯产生能够在光存在下形成交联的可光活化中间体。或者,可采用美国专利No.3,969,287、3,691,016、4,195,128、4,247,642、4,229,537和4,330,440中描述的不溶于水的反应性基质(例如溴化氰活化的碳水化合物)和反应性底物进行抑制剂固定。

[0455] 治疗方法

[0456] 本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病或病状的方法,所述疾病或病状包括但不限于与一种或多种类型的PI3激酶功能障碍相关的疾病。WO 2001/81346和US 2005/043239中提出了pi 10 δ 激酶活性介导的病状和病症的详细描述,二者以引用的方式整体并入本文以用于所有目的。

[0457] 本文提供的治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明化合物。在一个实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物炎症(包括自身免疫性疾病)的方法。所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化

物、水合物或衍生物。

[0458] 可用本文提供的化合物治疗的病症、疾病或病状包括但不限于

[0459] ■炎症性或变应性疾病,包括全身性过敏症和超敏症、特应性皮炎、荨麻疹、药物过敏、昆虫螫伤过敏、食物过敏(包括乳糜泻等)、过敏症、血清病、药物反应、昆虫毒液过敏、超敏性肺炎、血管性水肿、多形红斑、斯蒂文斯-约翰逊综合征、异位性角膜结膜炎、性病性角膜结膜炎、巨乳头性结膜炎和肥大细胞增多症;

[0460] ■炎症性肠病,包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、回肠炎、小肠炎和坏死性小肠结肠炎;

[0461] ■脉管炎和贝切特综合征;

[0462] ■牛皮癣和炎症性皮肤病,包括皮炎、湿疹、过敏性接触性皮炎,病毒性皮肤病理,包括原子人类乳突病毒、HIV或RLV感染、细菌、真菌或其它寄生虫皮肤病理的病理和皮肤红斑狼疮;

[0463] ■哮喘和呼吸变应性疾病,包括变应性哮喘、运动诱发的哮喘、过敏性鼻炎、中耳炎、超敏性肺病、慢性阻塞性肺病和其它呼吸道问题;自身免疫性疾病和炎症病状,包括但不限于急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、阿狄森氏病、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泄、克罗恩氏病、糖尿病(1型)、肺出血肾炎综合征(Goodpastures syndrome)、格雷夫斯氏病、格-巴二氏综合征(GBS)、雷诺综合征、桥本病、红斑狼疮、全身性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化、重症肌无力、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征(OMS)、视神经炎、Ord氏甲状腺炎、天疱疮、多发性关节炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、痛风性关节炎、脊椎炎、反应性关节炎、慢性或急性肾小球性肾炎、狼疮性肾炎、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎(也称为“巨细胞性动脉炎”)、温抗体自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、全身脱毛、恰加斯病(Chagas' disease)、慢性疲劳综合征、家族性自主神经异常、子宫内膜异位、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、肉样瘤病、硬皮病、溃疡性结肠炎、结缔组织疾病、自身免疫性肺部炎症、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性炎症性眼部疾病、白癫风和外阴痛。其它病症包括骨吸收障碍和血栓形成;

[0464] ■组织和器官移植排斥病症,包括但不限于移植排斥(包括同种移植排斥和移植物抗宿主病(GVHD)),例如皮肤移植排斥、固体器官移植排斥、骨髓移植排斥;

[0465] ■发烧;

[0466] ■心血管病症,包括急性心力衰竭、低血压、高血压、心绞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠心病、再狭窄和血管狭窄;

[0467] ■脑血管病症,包括外伤性脑损伤、中风、缺血再灌注损伤和动脉瘤;

[0468] ■乳腺癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、结肠癌和胃肠道癌(例如,食道癌、胃癌、胰腺癌)、脑癌、甲状腺癌、血癌和淋巴系统癌;

[0469] ■纤维变性、结缔组织疾病和肉样瘤病;

[0470] ■生殖器和生殖性病状,包括勃起功能障碍;

[0471] ■胃肠病症,包括胃炎、溃疡、恶心、胰腺炎和呕吐;

[0472] ■神经系统病症,包括阿耳茨海默氏病;

- [0473] ■睡眠障碍,包括失眠、发作性睡眠、睡眠呼吸暂停综合征和匹克威克综合征(Pickwick Syndrome);
- [0474] ■疼痛,感染引起的肌痛;
- [0475] ■肾脏病症;
- [0476] ■眼病,包括青光眼;
- [0477] ■传染病,包括HIV;
- [0478] ■脓毒症;败血症性休克;内毒素性休克;革兰氏阴性脓毒症;革兰氏阳性脓毒症;中毒性休克综合征;败血症继发性多器官损伤综合征、外伤或出血;
- [0479] ■肺部或呼吸道病状,包括但不限于哮喘、慢性支气管炎、过敏性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、严重急性呼吸道综合征(SARS)、慢性肺部炎症性疾病(例如,慢性阻塞性肺病)、硅肺病、肺部肉样瘤病、胸膜炎、肺泡炎、脉管炎、肺炎、支气管扩张、遗传性肺气肿和肺型氧中毒;
- [0480] ■缺血再灌注损伤,例如心肌、大脑或骨端的缺血再灌注损伤;
- [0481] ■纤维变性,包括但不限于囊肿性纤维化;瘢痕瘤形成或疤痕组织形成;
- [0482] ■中枢和周围神经系统炎症,包括但不限于脑膜炎(例如,急性脓性脑膜炎)、脑炎和由于轻微外伤引起的大脑或脊椎损伤;
- [0483] ■干燥综合征;牵涉白细胞渗出的疾病;酒精性肝炎;细菌性肺炎;社区获得性肺炎(CAP);卡氏肺囊虫肺炎(PCP);抗原-抗体复合物介导的疾病;低血容量性休克;急性和迟发型过敏反应;由于白细胞体液不调和转移引起的疾病状态;热损伤;粒细胞输血相关综合征;细胞因子诱发的中毒;中风;胰腺炎;心肌梗塞;呼吸道合胞体病毒(RSV)感染;和脊椎损伤。
- [0484] 在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的癌症包括但不限于
- [0485] ■白血病,包括但不限于急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病,例如成髓细胞、前髓细胞、骨髓单核细胞、单核细胞、红白血病和骨髓增生异常综合征或其症状(例如贫血、血小板减少、中性白细胞减少症、血球减少或各类血细胞减少)、顽固性贫血(RA)、具有环形铁粒幼红细胞的RA(RARS)、环形铁粒幼红细胞性难治性贫血(RAEB)、转化型RAEB(RAEB-T)、白血病前期和慢性骨髓单核细胞白血病(CMML);
- [0486] ■慢性白血病,包括但不限于慢性髓细胞(粒细胞)白血病、慢性淋巴细胞白血病和毛细胞白血病;
- [0487] ■真性红细胞增多;
- [0488] ■淋巴瘤,包括但不限于霍奇金病和非霍奇金病;
- [0489] ■多发性骨髓瘤,包括但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;
- [0490] ■瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);
- [0491] ■意义未定的单克隆丙种球蛋白病;
- [0492] ■良性单克隆丙种球蛋白病;
- [0493] ■重链病;
- [0494] ■骨和结缔组织肉瘤,包括但不限于骨质肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤

(血管肉瘤)、纤维肉瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移性癌、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤；

[0495] ■脑瘤,包括但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非胶质肿瘤、听神经鞘瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脑脊膜瘤、松果体瘤、成松果体细胞瘤和原发性脑淋巴瘤；

[0496] ■乳腺癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、管状乳腺癌、乳头乳腺癌、原发癌、佩吉特氏病(Paget's disease)和炎性乳腺癌；

[0497] ■肾上腺癌,包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌；

[0498] ■甲状腺癌,包括但不限于乳头或滤泡状甲状腺癌、甲状腺髓样癌和未分化甲状腺癌；

[0499] ■胰腺癌,包括但不限于胰岛瘤、胃泌素瘤、高血糖素瘤、血管活性肠多肽瘤、生长激素抑制素分泌肿瘤和良性肿瘤或胰岛细胞瘤；

[0500] ■脑垂体癌,包括但不限于Gushing病、催乳素分泌肿瘤、肢端肥大症和尿崩症；

[0501] ■眼癌,包括但不限于眼黑素瘤例如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤,和视网膜母细胞瘤；

[0502] ■阴道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤；

[0503] ■外阴癌,包括但不限于鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特氏病；

[0504] ■宫颈癌,包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌；

[0505] ■子宫癌,包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤；

[0506] ■卵巢癌,包括但不限于卵巢上皮性癌、交界瘤、生殖细胞瘤和间质瘤；

[0507] ■食道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、囊性腺样癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌；

[0508] ■胃癌,包括但不限于腺癌、霉菌状生长(息肉状)、溃烂、浅表扩散、弥漫性扩散、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤；

[0509] ■结肠癌；

[0510] ■直肠癌；

[0511] ■肝癌,包括但不限于肝细胞癌和肝胚细胞瘤；

[0512] ■胆囊癌,包括但不限于腺癌；

[0513] ■胆管癌,包括但不限于乳突癌、结节状癌和弥散性癌；

[0514] ■肺癌,包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌；

[0515] ■睾丸癌,包括但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性、经典(典型)、精母细胞瘤、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤和绒毛膜癌(卵黄囊瘤)；

[0516] ■前列腺癌,包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤；

[0517] ■阴茎癌；

[0518] ■口腔癌,包括但不限于鳞状细胞癌；

[0519] ■基底癌；

[0520] ■唾液腺癌,包括但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌；

[0521] ■咽癌,包括但不限于鳞状细胞癌和疣;

[0522] ■皮肤癌,包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤、表面扩散性黑素瘤、结节状黑素瘤、雀斑性恶性黑素瘤和肢端雀斑性黑色素瘤;

[0523] ■肾癌,包括但不限于肾细胞癌、腺癌;

[0524] ■肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行细胞癌(肾盂和/或输尿管);

[0525] ■维尔姆斯瘤(Wilms' tumor);

[0526] ■膀胱癌,包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和癌肉瘤;和其它癌症,包括但不限于粘液肉瘤、骨源性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、成血管细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌。

[0527] 参见Fishman等,1985,Medicine,第2版,J.B.Lippincott Co.,Philadelphia和Murphy等,1997,Informed Decisions:The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment,and Recovery,Viking Penguin, Penguin Books U.S.A.,Inc.,United States of America。

[0528] 应了解,本发明的治疗方法用于人类医学和兽医领域。因此,待治疗的个体可为哺乳动物,优选为人或其它动物。对于兽医用,个体包括但不限于家畜,包括牛、绵羊、猪、马和山羊;宠物,例如狗和猫;野生动物和/或动物园动物;实验用动物,包括小鼠、大鼠、兔、豚鼠和仓鼠;和家禽,例如鸡、火鸡、鸭和鹅。

[0529] 在一些实施方案中,治疗炎症或自身免疫性疾病的方法包括向受试者(例如,哺乳动物)施用治疗有效量的与所有其它I型PI3激酶相比选择性抑制PI3K- δ 和/或PI3K- γ 的一种或多种本发明化合物。对PI3K- δ 和/或PI3K- γ 的此类选择性抑制可有利于治疗本文所述的任何疾病或病状。例如,选择性抑制PI3K- δ 可抑制与炎症性疾病相关的炎症反应、自身免疫性疾病或与不良免疫反应相关的疾病,包括但不限于哮喘、肺气肿、变应性、皮炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、红斑狼疮或移植物抗宿主病。选择性抑制PI3K- δ 可进一步提供炎症性或不良免疫反应的减少,而不伴随降低减少细菌、病毒和/或真菌感染的能力。选择性抑制PI3K- δ 和PI3K- γ 可能有利于抑制受试者的炎症反应达到比单独选择性抑制PI3K- δ 或PI3K- γ 的抑制剂提供的程度更高。一方面,一种或多种主题方法可有效地将体内抗原特异性抗体产量降低约2倍、3倍、4倍、5倍、7.5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、750倍或约1000倍或更多。另一方面,一种或多种主题方法可有效地将体内抗原特异性IgG3和/或IgGM产量降低约2倍、3倍、4倍、5倍、7.5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、250倍、500倍、750倍或约1000倍或更多。

[0530] 一方面,一种或多种主题方法可有效改善与类风湿性关节炎相关的症状,包括但不限于减轻关节肿胀,降低血清抗胶原蛋白水平和/或减轻关节病理,例如骨再吸收、软骨损害、血管翳和/或炎症。另一方面,主题方法可有效地将踝炎症减少至少约2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%或约75%至90%。另一方面,主题方法可有效地将膝盖炎症减少至少约2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%或约75%至90%。再一方面,主题方法可有效地将抗II型胶原蛋白水平降低至少约10%、12%、15%、20%、24%、25%、30%、35%、50%、60%、75%、80%、86%、87%或约90%或更多。另一方面,主题方法可有效地将踝组织病理学得分降低约5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或更多。再一方面,主题方法可有效地将膝盖组织病理学得分降低约5%、

10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或更多。

[0531] 在其它实施方案中,本发明提供了使用所述化合物或药物组合物治疗呼吸道疾病的方法,包括但不限于影响肺叶、胸膜腔、支气管、气管、上呼吸道或呼吸神经和肌肉的疾病。例如,提供了治疗阻塞性肺病的方法。慢性阻塞性肺病(COPD)是一类特征在于气流阻塞或限制的呼吸道疾病的涵盖性术语。该涵盖性术语中包括的病状为:慢性支气管炎、肺气肿和支气管扩张。

[0532] 在另一实施方案中,本文所述化合物用于治疗哮喘。而且,本文所述的化合物或药物组合物可用于治疗内毒素血症和脓毒症。在一个实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物用于治疗类风湿性关节炎(RA)。更另一实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物用于治疗接触性或特应性皮炎。接触性皮炎包括刺激性皮炎、光损害性、过敏性皮炎、光变应性皮炎、接触性荨麻疹、全身性接触型皮炎等。当在皮肤上使用过多物质时或当皮肤对某种物质敏感时,可发生刺激性皮炎。特应性皮炎,有时称为湿疹,是一种皮炎,异位性皮肤病。

[0533] 本发明还涉及治疗哺乳动物过度增殖性病征的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗癌症,例如急性骨髓白血病、胸腺癌、脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼球内黑素瘤、口腔和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胃癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食道癌、睾丸癌、妇产科癌、甲状腺癌、CNS、PNS、AIDS相关癌症(例如,淋巴瘤和卡波济氏肉瘤)或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗非癌症过度增殖性病征例如良性皮肤增生(例如,牛皮癣)、再狭窄或前列腺病症(例如,良性前列腺肥大(BPH))。

[0534] 本发明还涉及治疗哺乳动物与血管发生或血管生成相关的疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些实施方案中,所述方法用于治疗选自以下的疾病:肿瘤血管生成、慢性炎症性疾病(例如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎症性肠病)、皮肤病(例如牛皮癣、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波济氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌。

[0535] 可根据本发明的方法用本发明的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物治疗的患者包括(例如)已经诊断为具有以下疾病的患者:牛皮癣;再狭窄;动脉粥样硬化;BPH;乳腺癌,例如乳腺导管组织中的导管癌、髓样癌、胶样癌、小管癌和炎性乳腺癌;卵巢癌,包括卵巢上皮性肿瘤,例如卵巢中的腺癌和从卵巢移至腹腔内的腺癌;子宫癌;宫颈癌,例如宫颈上皮中的腺癌,包括鳞状细胞癌和腺癌;前列腺癌,例如选自以下的前列腺癌:腺癌或移至骨内的腺癌;胰腺癌,例如胰腺导管组织内的上皮样癌和胰腺导管中的腺癌;膀胱癌,例如膀胱中的移行细胞癌、尿路上皮细胞癌(移行细胞癌)、膀胱中尿路上皮细胞中的肿瘤、鳞状细胞癌、腺癌和小细胞癌;白血病,例如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、脊髓发育不良、骨髓组织增殖性病征、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肥大细胞增多症、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、多发性骨髓瘤(MM)和骨髓增生异常

综合征 (MDS) ;骨癌;肺癌,例如非小细胞肺癌 (NSCLC),分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞未分化癌和小细胞肺癌;皮肤癌,例如基底细胞癌、黑素瘤、鳞状细胞癌和光化性角化病,这是有时发展为鳞状细胞癌的一种皮肤病状;眼部视网膜母细胞瘤;皮肤或眼内 (眼部) 黑素瘤;原发性肝癌 (始于肝脏的癌症);肾癌;甲状腺癌,例如乳头状、滤泡状、髓状和间变性甲状腺癌;AIDS相关性淋巴瘤,例如扩散性大B细胞淋巴瘤、B细胞免疫母细胞淋巴瘤和小无裂细胞淋巴瘤;卡波济氏肉瘤;病毒诱导的癌症,包括乙型肝炎病毒 (HBV)、C型肝炎病毒 (HCV) 和肝细胞癌;I型人淋巴细胞病毒 (HTLV-I) 和成人T细胞白血病/淋巴瘤;和人乳头瘤病毒 (HPV) 和宫颈癌;中枢神经系统癌 (CNS),例如原发性脑肿瘤,包括神经胶质瘤 (星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤或多形性成胶质细胞瘤)、少突神经胶质瘤、室鼓膜瘤、脑膜瘤、淋巴瘤、神经鞘瘤和成神经管细胞瘤;周围神经系统 (PNS) 癌,例如听神经瘤和恶性外周神经鞘瘤 (MPNST) (包括神经纤维瘤和神经鞘瘤)、恶性纤维细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性脑脊膜瘤、恶性间皮瘤、恶性米勒管混合瘤;口腔和口咽癌,例如下咽癌、喉癌、鼻咽癌和口咽癌;胃癌,例如淋巴瘤、胃间质瘤和类癌瘤;睾丸癌,例如生殖细胞肿瘤 (GCT),包括精原细胞瘤和非精原细胞瘤,和性腺间质肿瘤,包括莱迪希细胞瘤 (Leydig cell tumor) 和塞尔托利细胞瘤 (Sertoli cell tumor);胸腺癌,例如胸腺瘤、胸腺癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤类癌或类癌肿瘤科;直肠癌;和结肠癌。

[0536] 本发明还涉及治疗哺乳动物糖尿病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0537] 另外,本文所述的化合物可用于治疗痤疮。

[0538] 另外,本文所述的化合物可用于治疗动脉硬化,包括动脉粥样硬化。动脉硬化是描述任何介质或大动脉变硬的通用术语。动脉粥样硬化为特别由于粥样斑块引起的动脉变硬。

[0539] 进一步地,本文所述的化合物可用于治疗肾小球性肾炎。肾小球性肾炎是特征为肾小球炎症的原发或继发性自身免疫性肾病。肾小球性肾炎可能无症状,或与血尿症和/或蛋白尿症一起存在。存在许多已识别的类型,分为急性、亚急性和慢性肾小球性肾炎。病因为感染 (细菌、病毒或寄生性病原体)、自身免疫或癌旁。

[0540] 另外,本文所述化合物可用于治疗滑囊炎、狼疮、急性播散性脑脊髓炎 (ADEM)、阿狄森氏病、抗磷脂抗体综合征 (APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泄、克罗恩氏病、糖尿病 (1型)、Goodpasture综合征、格雷夫斯氏病、格-巴二氏综合征 (GBS)、桥本病、炎症性肠病、红斑狼疮、重症肌无力、视眼阵挛-肌阵挛综合征 (OMS)、视神经炎、Ord氏甲状腺炎、骨关节炎、葡萄膜视网膜炎、天疱疮、多发性关节炎、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎温抗体自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿、全身脱毛、恰加斯病、慢性疲劳综合征、家族性自主神经异常、子宫内膜异位、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、肉样瘤病、硬皮病、溃疡性结肠炎、白癫风、外阴痛、阑尾炎、动脉炎、关节炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、绒毛膜羊膜炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、齿龈炎、肝炎、汗腺炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔

炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、脉管炎或外阴炎。

[0541] 本发明还涉及治疗哺乳动物心血管病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。心血管病状的实例包括但不限于动脉粥样硬化、再狭窄、血管闭塞和颈动脉阻塞性疾病。

[0542] 另一方面,本发明提供了破坏白细胞功能或破坏破骨细胞功能的方法。所述方法包括使白细胞或破骨细胞与功能破坏量的本发明化合物接触。

[0543] 在本发明的另一方面中,提供通过向受试者的眼部施用一种或多种主题化合物或药物组合物来治疗眼科疾病的方法。

[0544] 本发明还提供了通过使激酶与足以调节激酶活性的量的本发明化合物接触来调节激酶活性的方法。调节可为抑制或激活激酶活性。在一些实施方案中,本发明提供了通过使激酶与足以抑制激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使溶液与足以抑制所述溶液中的激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述溶液中激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使细胞与足以抑制所述细胞中激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述细胞中激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使组织与足以抑制所述组织中激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述组织中激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使生物体与足以抑制所述生物体中激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述生物体中激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使动物与足以抑制所述动物体内激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述动物体内激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使哺乳动物与足以抑制所述哺乳动物体内激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述哺乳动物体内激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了通过使人与足以抑制所述人体内激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述人体内激酶活性的方法。在一些实施方案中,使激酶与本发明化合物接触后激酶活性百分比(%)低于在不存在所述接触步骤时激酶活性的1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95或99%。

[0545] 在一些实施方案中,激酶为脂质激酶或蛋白激酶。在一些实施方案中,激酶选自包括不同同种型的PI3激酶,例如PI3激酶 α 、PI3激酶 β 、PI3激酶 γ 、PI3激酶 δ ;DNA-PK;mTor;Abl、VEGFR、Ephrin受体B4(EphB4);TEK受体酪氨酸激酶(HE2);FMS相关酪氨酸激酶3(FLT-3);血小板源性生长因子受体(PDGFR);RET;ATM;ATR;hSmg-1;Hck;Src;表皮生长因子受体(EGFR);KIT;胰岛素受体(IR)和IGFR。

[0546] 本发明进一步提供了通过使PI3激酶与足以调节PI3激酶活性的量的本发明化合物接触来调节PI3激酶活性的方法。调节可为抑制或激活PI3激酶活性。在一些实施方案中,本发明提供了通过使PI3激酶与足以抑制PI3激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制PI3激酶活性的方法。在一些实施方案中,本发明提供了抑制PI3激酶活性的方法。这种抑制可在溶液、表达一种或多种PI3激酶的细胞、包含表达一种或多种PI3激酶的细胞的组织或表达一种或多种PI3激酶的生物体中发生。在一些实施方案中,本发明提供了通过使动物(包括哺乳动物,例如人)与足以抑制所述动物体内PI3激酶活性的量的本发明化合物接触来抑制所述动物体内PI3激酶活性的方法。

[0547] 在鼠胶原蛋白诱导的关节炎模型[Kakimoto等,Cell.Immunol.,142:326-337(1992)],大鼠胶原蛋白诱导的关节炎模型[Knoerzer等,Toxicol.Pathol.,25:13-19(1997)],大鼠佐剂性关节炎模型[Halloran等,Arthritis Rheum.,39:810-819(1996)],大鼠链球菌细胞壁诱导的关节炎模型[Schimmer等,J.Immunol.,160:1466-1477(1998)]或SCID-小鼠人类风湿性关节炎模型[Oppenheimer-Marks等,J.Clin.Invest.,101:1261-1272(1998)]中可证明本发明化合物治疗关节炎的能力。

[0548] 可根据Gross等,Science,218:703-706,(1998)的方法证明本发明化合物治疗莱姆关节炎的能力。

[0549] 可根据Wegner等,Science,247:456-459(1990)的方法用鼠变应性哮喘模型,或根据Bloemen等,Am.J.Respir.Crit.Care Med.,153:521-529(1996)的方法用鼠非变应性哮喘模型证明本发明化合物治疗哮喘的能力。

[0550] 可根据Wegner等,Lung,170:267-279(1992)的方法用鼠氧诱导的肺损伤模型,根据Mulligan等,J.Immunol.,154:1350-1363(1995)的方法用鼠免疫复合物诱导的肺损伤模型,或根据Nagase等,Am.J.Respir.Crit.Care Med.,154:504-510(1996)的方法用鼠酸诱导的肺损伤模型证明本发明化合物治疗炎症性肺损伤的能力。

[0551] 可根据Bennett等,J.Pharmacol.Exp.Ther.,280:988-1000(1997)的方法用鼠化学诱导的结肠炎模型证明本发明化合物治疗炎症性肠病的能力。

[0552] 可根据Hasagawa等,Int.Immunol.,6:831-838(1994)的方法用NOD小鼠模型或根据Herrold等,Cell Immunol.,157:489-500(1994)的方法用鼠链脲菌素诱导的糖尿病模型证明本发明化合物治疗自身免疫性糖尿病的能力。

[0553] 可根据Tanaka等,J.Immunol.,151:5088-5095(1993)的方法用鼠肝损伤模型证明本发明化合物治疗炎症性肝损伤的能力。

[0554] 可根据Kawasaki等,J.Immunol.,150:1074-1083(1993)的方法用大鼠肾中毒血清肾炎模型证明本发明化合物治疗炎症性肾小球损伤的能力。

[0555] 可根据Panes等,Gastroenterology,108:1761-1769(1995)的方法用大鼠腹部照射模型证明本发明化合物治疗放射诱导的肠炎的能力。

[0556] 可根据Hallahan等,Proc.Natl.Acad.Sci(USA),94:6432-6437(1997)的方法用鼠肺部照射模型证明PI3K δ 选择性抑制剂治疗放射性肺炎的能力。

[0557] 可根据Tamiya等,Immunopharmacology,29:53-63(1995)的方法用分离心脏或根据Hartman等,Cardiovasc.Res.,30:47-54(1995)的方法用麻醉犬证明本发明化合物治疗再灌注损伤的能力。

[0558] 可根据DeMeester等,Transplantation,62:1477-1485(1996)的方法用大鼠肺部同种移植再灌注损伤模型,或根据Horgan等,Am.J.Physiol.,261:H1578-H1584(1991)的方法用兔肺水肿模型证明本发明化合物治疗肺再灌注损伤的能力。

[0559] 可根据Bowes等,Exp.Neurol.,119:215-219(1993)的方法用兔脑栓塞中风模型,根据Chopp等,Stroke,25:869-875(1994)的方法用兔大脑中动脉缺血性再灌注模型,或根据Clark等,Neurosurg.,75:623-627(1991)的方法用可逆性脊髓缺血模型证明本发明化合物治疗中风的能力。

[0560] 可根据Oshiro等,Stroke,28:2031-2038(1997)的方法用鼠实验血管痉挛模型证

明本发明化合物治疗脑血管痉挛的能力。

[0561] 可根据Gute等, *Mol. Cell Biochem.*, 179:169-187 (1998) 的方法用大鼠骨骼肌缺血/再灌注模型证明本发明化合物治疗周围动脉闭塞的能力。

[0562] 根据Isobe等, *Science*, 255:1125-1127 (1992) 的方法用鼠心脏同种移植排斥模型, 根据Talento等, *Transplantation*, 55:418-422 (1993) 的方法用鼠甲状腺肾被膜模型, 根据Cosimi等, *J. Immunol.*, 144:4604-4612 (1990) 的方法用猕猴肾脏同种移植模型, 根据Nakao等, *Muscle Nerve*, 18:93-102 (1995) 的方法用大鼠神经同种移植模型, 根据Gorczyński和Wojcik, *J. Immunol.*, 152:2011-2019 (1994) 的方法用鼠皮肤同种移植模型, 根据He等, *Ophthalmol. Vis. Sci.*, 35:3218-3225 (1994) 的方法用鼠角膜同种移植模型, 或根据Zeng等, *Transplantation*, 58:681-689 (1994) 的方法用异种基因胰腺岛细胞移植模型证明本发明化合物治疗移植排斥的能力。

[0563] 可根据Harning等, *Transplantation*, 52:842-845 (1991) 的方法用鼠致死GVHD模型证明本发明化合物治疗移植物抗宿主病 (GVHD) 的能力。

[0564] 可根据Aoudjit等, *J. Immunol.*, 161:2333-2338 (1998) 的方法用人淋巴瘤转移模型 (在小鼠体内) 本发明化合物治疗癌症的能力。

[0565] 组合治疗

[0566] 本发明还提供了用于组合治疗的方法, 其中已知调节其它途径的试剂或相同途径的其它组分或甚至重叠靶酶组与本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物组合使用。一方面, 这种疗法包括但不限于将主题化合物与化疗剂、治疗抗体和放射治疗的组合以提供协同或附加治疗作用。

[0567] 一方面, 当与抑制IgE生成或活性的试剂组合施用, 本发明的化合物或药物组合可呈现协同或附加治疗作用。如果出现不良作用, 这种组合可减少与使用一种或多种PI3K δ 抑制剂相关的高水平IgE的不良作用。这可能尤其用于治疗自身免疫性和炎症性疾病 (AID), 例如类风湿性关节炎。另外, 与mTOR抑制剂组合施用本发明的PI3K δ 或PI3K δ/γ 抑制剂也可通过增强PI3K途径的抑制表现出协同作用。

[0568] 在一个单独但相关的方面, 本发明提供了PI3K δ 相关疾病的组合治疗, 包括施用PI3K δ 抑制剂和抑制IgE生成或活性的试剂。其它示例性PI3K δ 可适用于该组合并且在 (例如) 美国专利No. 6,800,620中有描述。这种组合治疗尤其用于治疗自身免疫性和炎症性疾病 (AID), 包括但不限于类风湿性关节炎。

[0569] 本领域中已知抑制IgE生成的试剂并且包括但不限于以下的一种或多种: TEI-9874、2-(4-(6-环己氧基-2-萘氧基) 苯基乙酰胺) 苯甲酸、雷帕霉素、雷帕霉素类似物 (即, rapalog)、TORC1/mTORC1抑制剂、mTORC2/TORC2抑制剂和抑制TORC1/mTORC1和mTORC2/TORC2的任何其它化合物。抑制IgE活性的试剂包括 (例如) 抗IgE抗体, 例如奥马珠单抗和TNX-901。

[0570] 为治疗自身免疫性疾病, 可与常用处方药物, 包括但不限于Enbrel[®]、Remicade[®]、Humira[®]、Avonex[®]和Rebif[®]组合使用主题化合物或药物组合物。为治疗呼吸道疾病, 可与常用处方药物, 包括但不限于

Xolair[®]、Advair[®]、Singulair[®]和Spiriva[®]组合施用主题化合物或药物组合物。

[0571] 可连同作用以减轻炎症 (例如脑脊髓炎)、哮喘和本文所述其它疾病的症状的其它

试剂制备或施用本发明的化合物。这些试剂包括非类固醇抗炎药物 (NSAID)，例如乙酰水杨酸；布洛芬；萘普生 (naproxen)；消炎痛；萘丁美酮；托美丁等。皮质类固醇用于减轻炎症和抑制免疫系统的活性。这种类型的最常用处方药物为强的松。氯喹 (Aralen) 或羟基氯喹 (Plaquenil) 也可能在一些有狼疮的个体中非常有用。最常将它们针对皮肤和关节狼疮症状开处方。硫唑嘌呤 (Imuran) 和环磷酰胺 (Cytosan) 抑制炎症并趋向于抑制免疫系统。其它试剂，例如甲氨喋呤和环孢菌素用于控制狼疮症状。采用抗凝血剂防止血液迅速凝结。抗凝血剂范围从防止血小板粘着的极低剂量的阿司匹林至肝素/香豆素。

[0572] 另一方面，本发明还涉及抑制哺乳动物细胞生长异常的药物组合物，所述药物组合物包含与一定量的抗癌剂 (例如化疗剂) 组合的一定量的本发明化合物或药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。目前本领域中已知许多化学疗法并且可与本发明的化合物组合使用。

[0573] 在一些实施方案中，化疗剂选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄性激素。非限制性实例为化疗剂、细胞毒素剂和非肽类小分子，例如格列卫 (Gleevec) (甲磺酸伊马替尼)、万珂 (Velcade) (硼替佐米)、艾瑞沙 (Velcade) (吉非替尼)、柏莱 (Sprycel) (达沙替尼) 和阿霉素以及许多化疗剂。化疗剂的非限制性实例包括烷化剂，例如噻替派和环磷酰胺 (CYTOXAN™)；烷基磺酸盐，例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶，例如苯佐替哌、卡波醌、美妥替哌和尿烷亚胺；乙烯亚胺和甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺；氮芥，例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、环磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、松龙苯芥、曲磷胺、尿嘧啶芥；亚硝基脲，例如亚硝基脲氮芥、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀；抗生素，例如阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素、重氮丝氨酸、博莱霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌菌素、Casodex™、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、pK 苏氨霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲佐菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢药，例如甲氨喋呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU)；叶酸类似物，例如二甲叶酸、甲氨喋呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物，例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物，例如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷；雄性激素，例如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺，例如氨基导眠能、米托坦、曲洛司坦；叶酸补偿物，例如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺苷；基乙酰丙酸；安吡啶；比生群；乙茎去氮氨蝶呤；defofamine；秋水仙胺；地吡醌；elfomithine；依利醋铵；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；米托胍脲；米托蒽醌；莫哌达醇；二胺硝吡啶；喷司他丁；蛋氨酸芥；吡柔比星；鬼臼酸；2-乙胍；甲苄胍；PSK.R™-；雷佐生；西佐喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；乌拉坦；长春地辛；氮烯咪唑胺；甘露莫司汀；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；gacytosine；阿拉伯糖苷 ("Ara-C")；环磷酰胺；噻替派；紫杉烷，例如紫杉醇 (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ.) 和多西他赛 (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；视黄酸；esperamicins；卡培他滨；及

以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。同样包括作为适合化疗细胞调节剂的是作用以调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,例如抗雌激素,包括(例如)它莫西芬(Nolvadex™)、雷洛昔芬、抑制4(5)-咪唑的芳香酶、4-羟基它莫西芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY 117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston);和抗雄激素,例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺(Casodex)、亮脯利特和戈舍瑞林(Zoladex);苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨喋呤;铂类似物,例如顺铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;温诺平;米托蒽醌;替尼泊忒;道诺霉素;氨基蝶呤;希罗达;伊班膦酸钠;喜树碱-11(CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO)、17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、强的松、氟甲睾酮、甲地孕酮、甲强龙、甲基睾酮、波尼松龙、去氮松、氯烯雌醚、羟孕酮、氨基导眠灵、甲羟基孕酮、基质金属蛋白酶抑制剂、EGFR抑制剂、Pan Her抑制剂、VEGF抑制剂,包括抗VEGF抗体(例如阿瓦斯丁)和小分子(例如ZD6474和SU6668)、瓦他拉尼、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632和CEP-7055。也可利用抗Her2抗体(例如来自Genentech的赫塞汀)。适合的EGFR抑制剂包括吉非替尼、埃罗替尼和西妥昔单抗。Pan Her抑制剂包括卡拉替尼、EKB-569和GW-572016。更多适合的抗癌剂包括但不限于Src抑制剂、MEK-1激酶抑制剂、MAPK激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂和PDGF抑制剂,例如伊马替尼。同样包括通过阻断血流至固体肿瘤,剥夺癌细胞养分使癌细胞静止的抗血管生成和抗血管剂。也可利用同样使雄激素依赖性癌不增殖的切除术。同样包括IGF1R抑制剂、非受体和受体酪氨酸激酶的抑制剂和整联蛋白信号抑制剂。另外的抗癌剂包括微管稳定剂7-0-甲基硫代甲基紫杉醇(在美国专利No.5,646,176中公开)、4-去乙酰基-4-碳酸甲酯紫杉醇、3'-叔丁基-3'-N-叔丁氧基-4-去乙酰基-3'-联苯基-3'-N-二苯甲酰-4-O-甲氧基羰基-紫杉醇(2000年11月14日提交的美国序列号09/712,352中公布)、C-4碳酸甲酯紫杉醇、埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、脱氧埃博霉素A、脱氧埃博霉素B、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*11R*,12R*,16S*]]-7-11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙炔基]-4-氮杂-17氧杂双环[14.1.0]十七碳烷-5,9-二酮(在WO 99/02514中公布)、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(氨基甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-4-17-二氧杂双环[14.1.0]-十七碳烷-5,-9-二酮(如美国专利No.6,262,094中公布)及其衍生物和微管破坏剂。同样适合的有CDK抑制剂、抗增殖细胞周期抑制剂、足叶噻吩苷;抗肿瘤酶;生物反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗剂;甲酰四氢叶酸;替加氟;和造血生长因子。

[0574] 另外的细胞毒素剂包括六甲基三聚氰胺、idatrexate、L-天冬酰胺酶、喜树碱、拓扑替康、吡啶并苯并咪唑衍生物、干扰素和白细胞介素。需要时,可与常用处方抗癌药物,例如Herceptin®、Avastin®、Eribix®、Rituxan®、Taxol®、Aiimidex®、Taxotere®和Velcade®组合使用本发明的化合物或药物组合物。

[0575] 本发明进一步涉及与放射疗法组合使用化合物或药物组合物来抑制细胞生长异常或治疗哺乳动物过度增殖性病征的方法。本领域中已知施用放射疗法的技术,并且可与本文所述疗法组合使用这些技术。可如本文所述确定该组合疗法中本发明化合物的施用。

[0576] 可通过若干种方法中的一种或方法的组合施用放射疗法,包括但不限于外放射疗法、内放射疗法、植入放射、立体定向放射手术、全身放射疗法、放疗和永久或暂时性组织间近距离治疗。如本文所使用的术语“近距离治疗”指通过插入身体内肿瘤或其它增生性组织疾

病部位或附近的受空间限制的放射性物质递送的放射疗法。术语旨在包括(非限制)暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。用作本发明细胞调节剂的适合放射源包括固体和液体。通过非限制性实例,放射源可为放射性核素,例如I-125、I-131、Yb-169、Ir-192(固体源)、I-125(固体源)或发射光子、 β 颗粒、 γ 辐射或其它治疗射线的其它放射性核素。放射性物质也可为由任5种放射性核素溶液制备的液体,例如I-125或I-131的溶液,或可使用含有固体放射性核素小颗粒(例如Au-198、Y-90)的适合液体浆料生产放射性液体。而且,放射性核素可包含于凝胶或放射性微球中。

[0577] 不受任何理论限制,本发明的化合物可使异常细胞对用放射治疗更敏感,以杀伤和/或抑制这些细胞的生长。因此,本发明进一步涉及一种使哺乳动物体内的异常细胞对用放射治疗敏感的方法,所述方法包括向哺乳动物施用一定量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物,所述量对使异常细胞对用放射治疗敏感有效。可根据本文所述确定这种化合物的有效量的方式确定该方法中化合物、盐或溶剂化物的量。

[0578] 可与选自抗血管生成剂、信号转导抑制剂和抗增殖剂的一种或多种物质组合使用本发明的化合物或药物组合物。

[0579] 抗血管生成剂,例如MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-H(环氧合酶11)抑制剂可连同本发明的化合物和本文所述的药物组合物一起使用。有用COX-II抑制剂的实例包括CELEBREX™(alecoxib)、伐地昔布和罗非昔布。WO 96/33172(1996年10月24日公布)、WO 96/27583(1996年3月7日公布)、欧洲专利申请No.97304971.1(1997年7月8日提交)、欧洲专利申请No.99308617.2(1999年10月29日提交)、WO 98/07697(1998年2月26日公布)、WO 98/03516(1998年1月29日公布)、WO 98/34918(1998年8月13日公布)、WO 98/34915(1998年8月13日公布)、WO 98/33768(1998年8月6日公布)、WO 98/30566(1998年7月16日公布)、欧洲专利公布606,046(1994年7月13日公布)、欧洲专利公布931,788(1999年7月28日公布)、WO 90/05719(1990年5月31日公布)、WO 99/52910(1999年10月21日公布)、WO 99/52889(1999年10月21日公布)、WO 99/29667(1999年6月17日公布)、PCT国际申请No.PCT/IB98/01113(1998年7月21日提交)、欧洲专利申请No.99302232.1(1999年3月25日提交)、英国专利申请No.9912961.1(1999年6月3日提交)、美国临时申请No.60/148,464(1999年8月12日提交)、美国专利5,863,949(1999年1月26日发布)、美国专利5,861,510(1999年1月19日发布)和欧洲专利公布780,386(1997年6月25日公布)中描述了有用基质金属蛋白酶抑制剂的实例,所述所有文献以引用的方式整体并入本文。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂为具有较少或没有抑制MMP-1的活性的抑制剂。更有选相对于基质金属蛋白酶(即,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)选择性抑制MMP-2和/或AMP-9的抑制剂。用于本发明的MMP抑制剂的一些特定实例为AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

[0580] 本发明还涉及治疗哺乳动物心血管病的方法和组合物,所述药物组合物包含一定量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物或其同位素标记的衍生物和定量的一种或多种用于治疗心血管病的治疗剂。

[0581] 用于心血管病应用的实例为抗血栓形成剂(例如前列环素和水杨酸盐)、溶解血栓

剂(例如链激酶、尿激酶、组织型纤溶酶元激活物(TPA)和茴香酰化纤溶酶原链激酶激活物复合物(APSAC))、抗血小板剂(例如,乙酰基水杨酸(ASA)和氯吡格雷)、血管舒张剂(例如,硝酸盐)、钙通道阻断药物、抗增殖剂(例如秋水仙碱和烷化剂)、插入剂、生长调节因子(例如白细胞介素)、转化生长因子- β 和血小板源生长因子的同源物、针对生长因子的单克隆抗体、类固醇和非类固醇抗炎剂和可调节血管张力、功能、动脉硬化和在干涉后对血管或器官损伤的愈合反应的其它试剂。抗生素也可包括在本发明所包括的组合或包衣中。而且,包衣可用于实现在血管壁内病灶性治疗递送。通过将活性剂并入可膨胀聚合物中,聚合物在膨胀时将释放活性剂。

[0582] 用于组合疗法的其它示例性治疗剂包括但不限于以上所述试剂,放射疗法、激素拮抗剂、激素及其释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和孕酮、雄激素、促肾上腺皮质激素;肾上腺皮质类固醇及其合成类似物;肾上腺皮质激素合成和作用的抑制剂、胰岛素、口服降血糖剂和内分泌胰腺药物、影响钙化和骨更新的试剂:钙、磷酸盐、甲状旁腺激素、维生素D、降钙素、维生素(例如水溶性维生素、维生素B复合物、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素A、K和E)、生长因子、细胞因子、趋化因子、毒蕈碱性受体激动剂和拮抗剂;抗胆碱酯酶剂;在神经肌接点和/或自主神经节处作用的试剂;儿茶酚胺、仿交感神经作用药和肾上腺素能受体激动剂和拮抗剂;和5-羟色胺(5-HT、血清素)受体激动剂和拮抗剂。

[0583] 治疗剂还包括用于疼痛和炎症的试剂,例如组胺和组胺拮抗剂、缓激肽和缓激肽拮抗剂、5-羟色胺(血清素)、生物转化选择性水解膜磷脂的产物生成的脂类物质、类二十烷酸、前列腺素、血栓烷、白细胞三烯、阿斯匹林、非类固醇抗炎剂、止痛剂-退热剂、抑制前列腺素和血栓烷合成的试剂、诱导型环氧合酶的选择性抑制剂、诱导型环氧合酶-2的选择性抑制剂、自体有效物质、旁分泌激素、生长激素抑制素、胃泌素、介导牵涉体液和细胞免疫反应的相互作用的细胞因子、脂源性体有效物质、类二十烷酸、 β -肾上腺素能激动剂、异丙基阿托品、糖皮质激素、甲基黄嘌呤、钠通道阻断剂、类鸦片受体激动剂、钙通道阻断剂、膜稳定剂和白细胞三烯抑制剂。

[0584] 本文考虑的另外的治疗剂包括利尿剂、抗利尿激素、实现水的肾脏转化的试剂、凝乳酶、血管紧张素、用于治疗心肌缺血的试剂、抗高血压剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、治疗血胆固醇过多的试剂和治疗血脂异常的试剂。

[0585] 考虑的其它治疗剂包括用于控制胃酸度的药物、治疗胃溃疡的试剂、治疗胃食管反流病的试剂、胃肠蠕动促进剂、止呕剂、用于肠易激综合征的试剂、用于腹泻的试剂、用于便秘的试剂、用于炎症性肠病的试剂、用于胆道疾病的试剂、用于胰腺疾病的试剂。用于治疗原生动物的治疗剂、用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第虫病、牛毛滴虫病、锥体虫病和/或利什曼病的药物和/或用于蠕虫病的化疗的药物。其它治疗剂包括抗菌剂、磺胺、三甲氧苄二氢嘧啶-磺胺甲噁唑喹诺酮和用于尿路感染的试剂、青霉素、头孢菌素和其它 β -内酰胺抗生素、包含氨基糖苷的试剂、蛋白质合成抑制剂、用于肺结核、鸟分支杆菌复合体性肺炎和麻风的化疗的药物、抗真菌剂、抗病毒剂,包括非逆转录病毒剂和抗逆转录病毒剂。

[0586] 可与主题化合物组合的治疗性抗体的实例包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抗体(西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗)、抗CD20抗体(利妥昔单抗、托西莫单抗)和其它抗体,例如阿仑单抗、贝伐单抗和吉妥珠单抗。

[0587] 而且,在本文的方法涵盖了用于免疫调节的治疗剂,例如免疫调节剂、免疫抑制

剂、耐受原和免疫刺激剂。另外,对血液和造血器官作用的治疗剂、造血剂、生长因子、矿物和维生素、抗凝血剂、血栓溶解药和抗血小板药。

[0588] 在Hardman、Limbird和Gilman编辑的Goodman和Gilman的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”第10版或Physician’s Desk Reference中可找到可与主题化合物组合的更多治疗剂,二者均通过引用整体并入本文。

[0589] 可根据治疗病状,与本文公开的试剂或其它适合试剂组合使用本文所述的化合物。因此,在一些实施方案中,本发明的化合物与以上所述的其它试剂一起联合施用。当用于组合疗法中时,本文所述的化合物可与第二种试剂一起同时或单独施用。这种以组合施用可包括以同一剂型同时施用两种试剂、以单独剂型同时施用和单独施用。即,可将本文所述的化合物和以上所述任何试剂一起配制为同一剂型并同时施用。或者,可同时施用本发明的化合物或以上所述任何试剂,其中两种试剂存在于单独制剂中。在另一替代方案中,可仅先施用本发明的化合物,然后再施用以上所述的任何试剂,或反之亦然。在单独施用方案中,可间隔几分钟或几小时或几天施用本发明的化合物和以上所述的试剂。

[0590] 根据本发明所述的方法可包括与一种或多种增强抑制剂抑制剂活性或促进抑制剂在治疗中的活性或用途的其它试剂一起施用PI3激酶 δ 选择性抑制剂。当与PI3激酶 δ 选择性抑制剂一起施用时这种另外的因子和/或试剂可产生增强或甚至协同效应或将副作用减到最少。

[0591] 在一个实施方案中,本发明的方法可包括在施用PI3激酶 δ 选择性抑制剂之前、期间或之后与特殊细胞因子、淋巴因子、其它造血因子、血栓溶解或抗血栓形成因子或抗炎剂一起施用包含PI3激酶 δ 选择性抑制剂的制剂。普通技术人员可易于确定特殊细胞因子、淋巴因子、造血因子、血栓溶解或抗血栓形成因子和/或抗炎剂是否增强或促进PI3激酶 δ 选择性抑制剂在治疗中的活性或用途。

[0592] 更具体地且不受限制,本发明的方法可包括与以下的一种或多种一起施用PI3激酶 δ 选择性抑制剂:TNF、IL-1、IL-2、IL-3、IL4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IEN、G-CSF、Meg-CSF、GM-CSF、血小板生成素、干细胞因子和促红细胞生成素的一种或多种一起施用PI3激酶 δ 选择性抑制剂。根据本发明的组合物还包括其它已知血管生成素例如Ang-2、Ang4和Ang-Y,生长因子例如骨形态发生蛋白-1、骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-3、骨形态发生蛋白-4、骨形态发生蛋白-5、骨形态发生蛋白-6、骨形态发生蛋白-7、骨形态发生蛋白-8、骨形态发生蛋白-9、骨形态发生蛋白-10、骨形态发生蛋白-11、骨形态发生蛋白-12、骨形态发生蛋白-13、骨形态发生蛋白-14、骨形态发生蛋白-15、骨形态发生蛋白IA、骨形态发生蛋白IB、脑源性神经营养因子、睫状神经营养因子、睫状神经营养因子a、细胞因子诱导的中性白细胞趋化因子1、细胞因子诱导的中性白细胞趋化因子2 α 、细胞因子诱导的中性白细胞趋化因子2 β 、 β 内皮细胞生长因子、内皮缩血管肽1、表皮生长因子、上皮细胞来源的嗜中性粒细胞趋化物、成纤维细胞生长因子4、成纤维细胞生长因子5、成纤维细胞生长因子6、成纤维细胞生长因子7、成纤维细胞生长因子8、成纤维细胞生长因子8b、成纤维细胞生长因子8c、成纤维细胞生长因子9、成纤维细胞生长因子10、酸性成纤维细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、胶质细胞源性神经营养因子受体a1、胶质细胞源性神经营养因子受体a2、生长相关蛋白、生长相关蛋白 α 、生长相关蛋白 β 、生长相关蛋白 γ 、肝素结合型表皮生长因子、肝细胞生长因子、肝细胞

生长因子受体、胰岛素样生长因子I、胰岛素样生长因子受体、胰岛素样生长因子II、胰岛素样生长因子结合蛋白、角化细胞生长因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受体 α 、神经生长因子、神经生长因子受体、神经营养素-3、神经营养素-4、胎盘生长因子、胎盘生长因子2、血小板源性内皮细胞生长因子、血小板源性生长因子、血小板源性生长因子A链、血小板源性生长因子AA、血小板源性生长因子AB、血小板源性生长因子B链、血小板源性生长因子BB、血小板源性生长因子受体 α 、血小板源性生长因子受体 β 、前B细胞生长刺激因子、干细胞因子、干细胞因子受体、转化生长因子 α 、转化生长因子 β 、转化生长因子 β 1、转化生长因子 β 1.2、转化生长因子 β 2、转化生长因子 β 3、转化生长因子 β 5、潜在化生长因子 β 1、转化生长因子 β 结合蛋白I、转化生长因子 β 结合蛋白II、转化生长因子 β 结合蛋白III、I型肿瘤坏死因子受体、II型肿瘤坏死因子受体、尿激酶型纤溶酶原激活剂受体和嵌合蛋白及其生物或免疫学活性片段。

[0593] 本文所述以下通用方法论提供了制备和使用本发明化合物的方式和方法并且为说明性而非限制性。也可设计所提供的方法论的进一步修改和另外的新方法以实现和服务于本发明的目的。因此应理解,可存在落于本说明书所定义的本发明精神和范围内的其它实施方案。

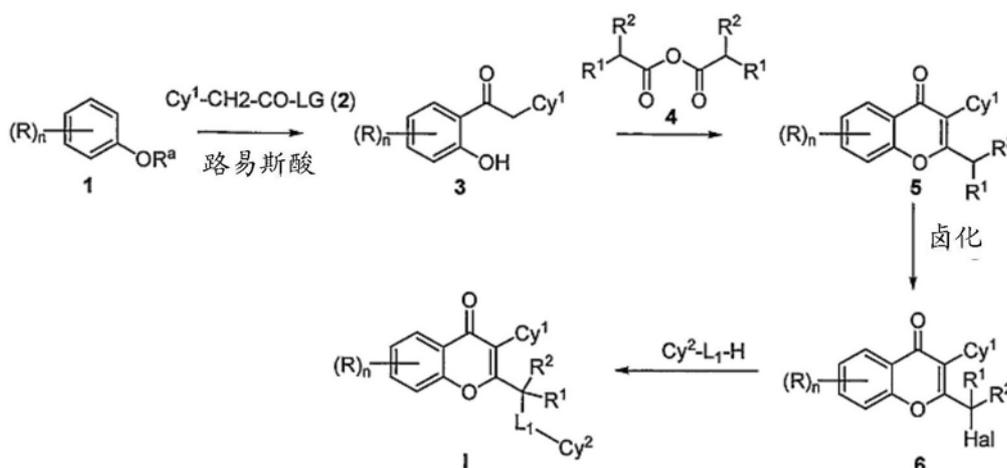
[0594] 本发明的代表性化合物包括以上指定的表1中的化合物及其药学上可接受的盐。不应将本发明理解为限于所述化合物。

[0595] 本发明化合物的通用制备方法

[0596] 可通过以下方法制备本发明的化合物。除非另外指出,当用于下式时,变量(例如, R、R¹、R²、L₁、Cy¹和Cy²)理解为呈现关于式(I)的上述基团。这些方法可类似地应用于式IA、IA-I、IA-II、IA-III和/或IA-IV的其它化合物。

[0597] 方案1:该方案提供了合成式(I)化合物的通用方法,其中所有变量,R、R¹、R²、L₁、Cy¹和Cy²如以上关于式(I)所述。

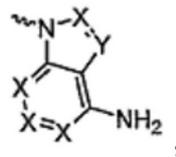
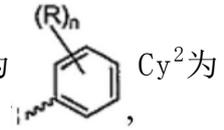
[0598] 方案1



[0600] 通过在路易斯酸(例如氯化铝或三氟化硼)存在下与其中LG为离去基团(例如卤素或酰基)的式(2)化合物反应可使其中Ra为氢或烷基的式(1)化合物转换为式(3)化合物。通过Kostaneck酰化,即通过在碱存在下用其中R¹和R²为氢或经取代或未经取代的C₁₋₆烷基的式(4)的酸酐处理,可使式(3)化合物转换为式(5)化合物。(见Von Kostanecki, S., Rozycki, A., in Ber. 1901, 34, 102和Baker, W. in J. Chem. Soc, 1933, 1381)。然后使用本领域

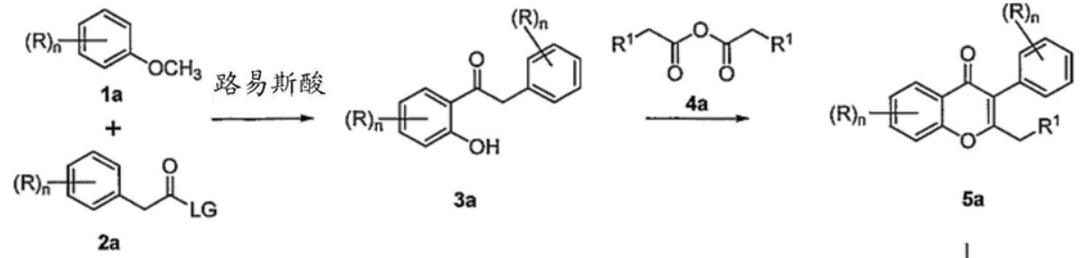
域技术人员已知的适合卤化条件可使式 (5) 化合物转化为式 (6) 化合物。例如, 通过使用极性溶剂 (例如醋酸或N,N-二甲基甲酰胺) 中的溴或通过适合自由基引发剂例如偶氮二(异丁腈) 或过氧化苯甲酰存在下使用N-卤代琥珀酰亚胺。然后可在适合无机碱 (例如碳酸钾或氢化钠) 或有机碱 (例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺) 存在下使式 (6) 化合物与式 Cy^2-L_1-H 的化合物反应以获得式 (I) 的所需化合物, 其中 R^1 和 R^2 为氢或 C_1-C_6 烷基, Cy^1 为经取代或未经取代的单环或双环芳基并且 L_1 、 R 和 Cy^2 与以上关于式 (I) 所述相同。

[0601] 方案1A: 该方案提供了合成式 (I) 化合物的通用方法, 其中 Cy^1 为

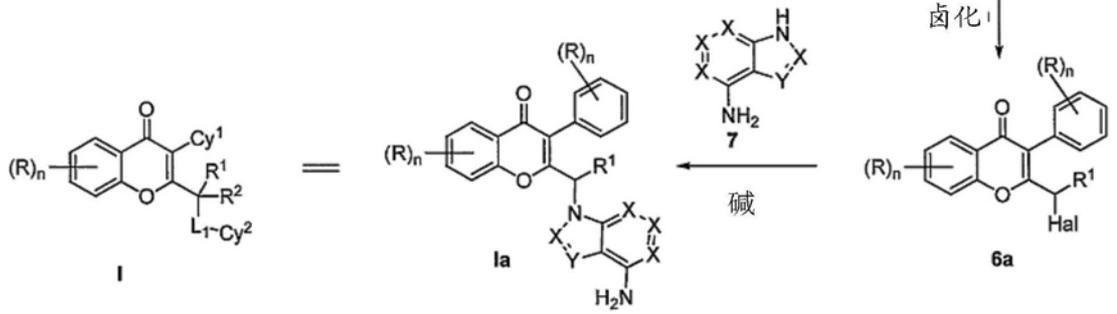


X为 CR^a 或N并且所有变量, R 、 R^1 、 R^2 、 L_1 和 R^a 如以上关于式 (I) 所述。

[0602] 方案1A



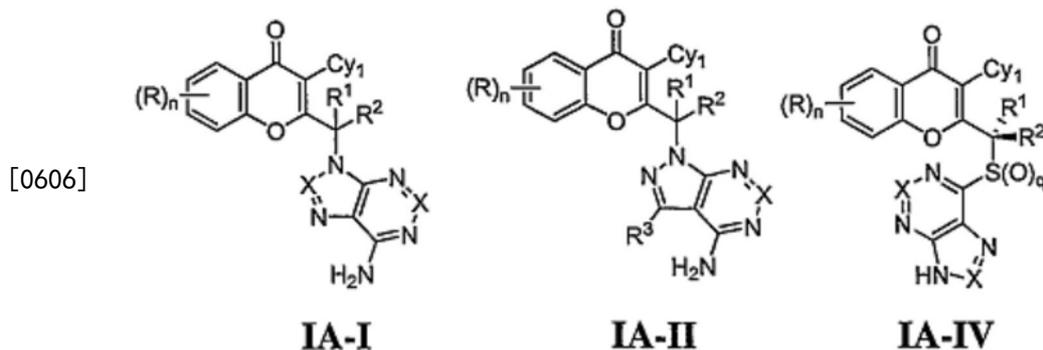
[0603]



[0604] 以适合的苯甲醚衍生物 (1a) 和苯乙酸衍生物 (2a) 为起始物, 可如合成式 (6) 化合物的方案1所述合成式 (6a) 化合物。可在碱存在下使式

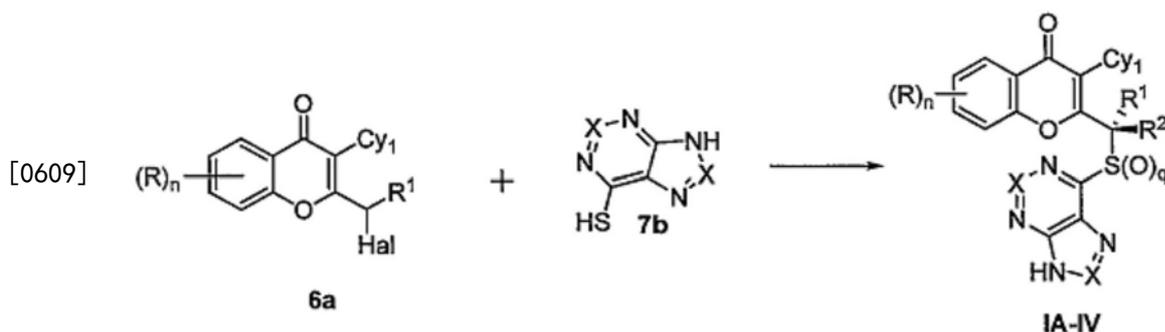
(6a) 化合物与式 (7) 化合物反应, 其中 X 选自 CH 或 N 出现的 X 可相同或不同, 并且 Y 选自 N、C Hal 或 C let, 以获得式 (I) 的所需化合物, 其中 Cy^1 为 , Cy^2 为 , X 为 CR^a 或 N 并且所有变量, R 、 R^1 、 R^2 、 L_1 和 R^a 如以上关于式 (I) 所述。

[0605] 使用适合的中间体和试剂, 使用以上如方案1和1A中所述的类似方法并进行本领域技术人员已知的某些修改可用于合成式 IA-I 和/或 IA-II 的化合物,



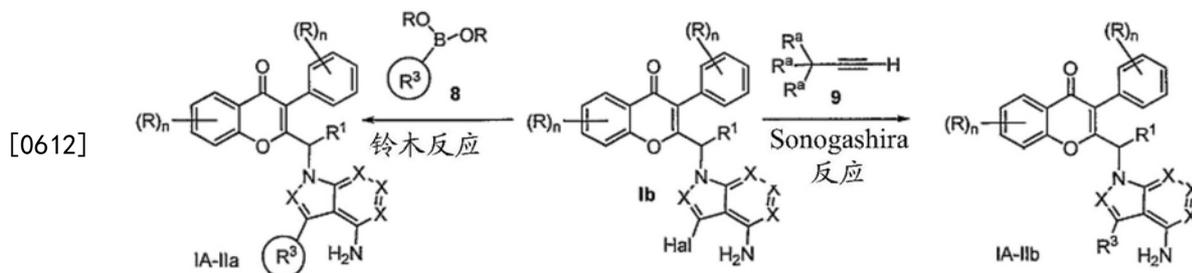
[0607] 其中变量应被理解为呈现关于式IA-I、IA-II和/或IA-IV的上述基团。

[0608] 例如,如下所示



[0610] 方案1B:该方案提供了制备式IA-II的化合物的方法,其中R¹和R²为氢或经取代或未经取代的C₁₋₆烷基,R³为经取代或未经取代的芳基或杂芳基,Cy¹为经取代或未经取代的单环芳基且R与以上关于式(I)所述相同

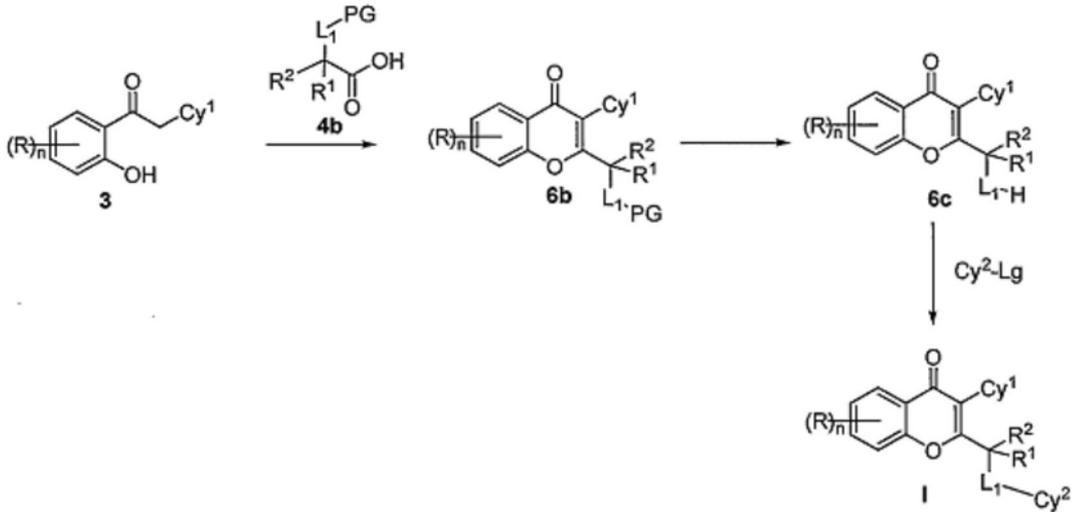
[0611] 方案1B



[0613] 如方案1B中所示,其中Y=C-Hal的式(Ia)化合物,即可使式(Ib)化合物进一步进行铃木(Suzuki)反应以产生式(IA-IIa)的化合物,其中R³为经取代或未经取代的芳基或杂芳基。因此,可在适合的钯催化剂,例如四(三苯基膦)钯(0)或[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)的存在下,在碱(例如碱金属碳酸盐)的存在下使式(Ib)化合物与硼酸或其式(8)的酯(其中环R³为经取代或未经取代的芳基或杂芳环)反应以获得式(IA-IIa)的化合物。交替地,在Sonogashira反应条件下,可在钯催化剂存在下使式(Ib)化合物与其中R^a与以上关于式(I)所述相同的式(9)化合物反应以产生其中R³为经取代或未经取代的炔基的式(IA-IIb)化合物。可在标准热条件下进行铃木反应和Sonogashira反应或也可任选通过微波照射辅助。

[0614] 方案2:该方案提供了制备式I化合物的方法,其中R¹和R²为氢或经取代或未经取代的C₁₋₆烷基,Cy¹为经取代或未经取代的单环芳基并且L₁-R和Cy²与以上关于式(I)所述相同。

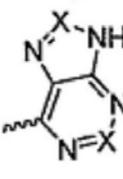
[0615] 方案2



[0616]

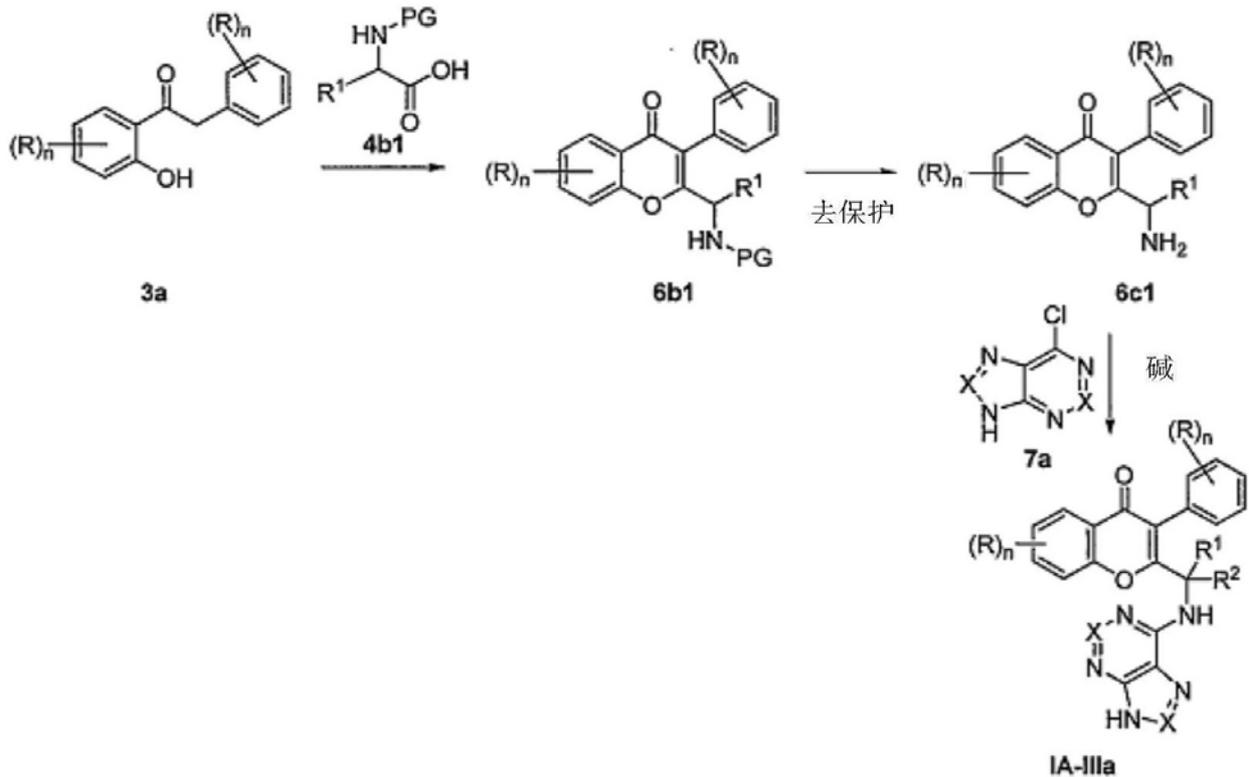
[0617] 可通过在酯偶联剂,例如2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)或2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)存在下与式(4b)的化合物(其中 L_1 为含有杂原子的官能团并且PG为保护基)反应将式(3)化合物转化为式(6b)的化合物。对式(6b)的化合物去保护可产生式(6c)的化合物。然后可在适合碱,例如碳酸钾或氢氧化钠存在下使式(6c)的化合物与其中Lg为良好离去基团(例如卤素)的式 Cy^2-Lg 的化合物反应以提供式(I)的所需化合物,其中 R^1 和 R^2 为氢或经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基, Cy^1 为经取代或未经取代的单环芳基,并且 L_1 、R和 Cy^2 与以上关于式(I)所述相同。

[0618]

方案 2 案提供了制备式 **IA-IIIa** 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 为氢或经取代的 C_{1-6} 烷基, Cy^1 为经取代或未经取代的苯基, Cy^2 为 , L_1 为 NH 和 R, n 和 Cy^2 与以上关于式(IA-III)所述相同。

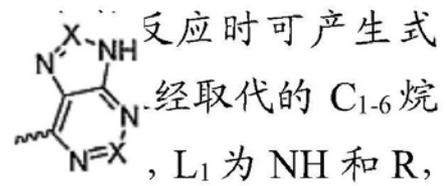
[0619] 方案2A

[0620]



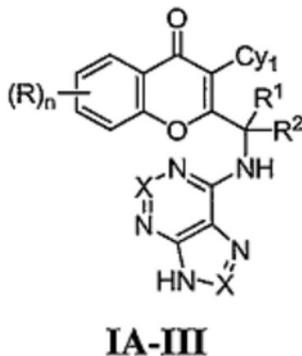
[0621] 可在酯偶联剂,例如2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)或2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)存在下使式(3a)的化合物与式(4b1)的N-保护氨基酸反应,以产生式(6b1)的化合物。可去除(6b1)的胺保护基以产生式(6c1)

的化合物。式(6c1)的化合物在与式(7a)的(IA-IIIa)的化合物,其中R¹和R²为氢或经基,Cy¹为经取代或未经取代的苯基,Cy²为



n和Cy²与以上关于式(IA-III)所述相同。任选地,(6c1)与式(7a)的化合物的偶联可在碱缺乏时用微波照射辅助进行。

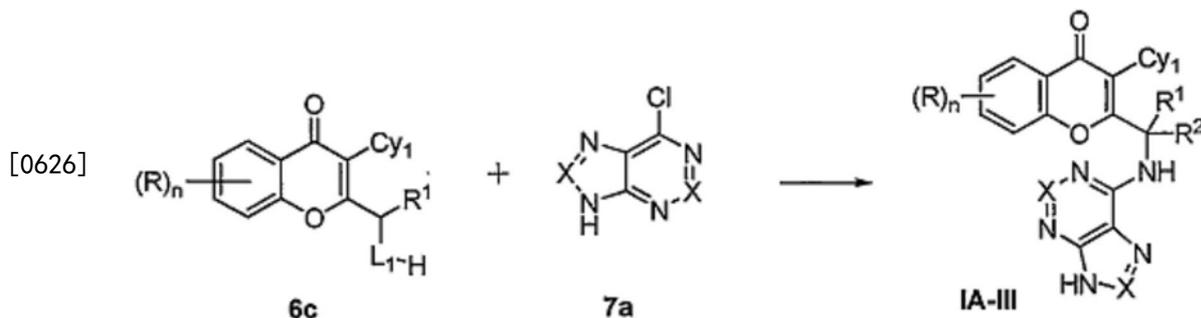
[0622] 使用适合的中间体和试剂,使用以上如方案2和2A中所述的类似方法论并进行本领域技术人员已知的某些修改可用于合成式IA-III的化合物,



[0623]

[0624] 其中变量应理解为呈现关于式IA-III和/或IA-IV的上述基团。

[0625] 例如,如下所示



[0627] 其中L₁为NH

[0628] 实验

[0629] 除非另外提到,后处理(work-up)意指将反应混合物分布在括号内示出的水相和有机相之间,分离并在Na₂SO₄上干燥有机层和蒸发溶剂以产生残留物。RT指环境温度(25–28 °C)。

[0630] 术语“溶剂”、“有机溶剂”或“惰性溶剂”各自指在连同其描述的反应条件下惰性的溶剂,包括(例如)苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、甲氧二氯(或二氯甲烷)、二乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮(“NMP”)、吡啶等。除非有相反指示,本文所述反应中使用的溶剂为惰性有机溶剂。除非有相反指示,对于每克限量试剂而言,1cc(或ml)的溶剂组成一体积当量。

[0631] 若需要,可通过任何适合的分离或纯化工序,例如过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法或厚层色谱法或这些工序的组合进行本文所述化学实体和中间体的分离和纯化。可参考本文以下的实例获得对适合的分离和离析工序的具体说明。然而,也可使用其它的等效分离或离析工序。除非另有规定,纯化指将硅胶用作固定相并将石油醚(沸点为60–80 °C)和乙酸乙酯或二氯甲烷和适合极性的甲醇的混合物用作流动相的柱色谱法。

[0632] 需要时,可通过本领域中技术人员已知的方法,例如通过形成可(例如)通过结晶分离的非对映异构体盐或复合物;通过形成可(例如)通过结晶、气液或液相色谱法分离的非对映异构体衍生物;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶氧化或还原,然后分离经改性和未经改性的对映异构体;或在手性环境,例如在手性支持物(例如具有结合的手性配体的硅胶)上或在手性溶剂存在下进行气液或液相色谱法来拆分本发明化合物的(R)-和(S)-异构体。或者,可通过使用旋光性试剂、底物、催化剂或溶剂进行不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种而合成特定对映异构体。

[0633] 可使本文所述的化合物任选地与药学上可接受的酸接触以形成相应的酸加成盐。

[0634] 许多经任选取代的起始化合物和其它反应物可商购获得,例如从Sigma Aldrich Chemical Company, Alfa Aesar() 购买或可易于由本领域的技术人员使用常用的合成方法制备。例如,使用的各种硼酸可从各种来源商购获得。

[0635] 通常通过通过众所周知的合成方法的适当组合合成本发明的化合物。基于本公开,用于合成这些化学实体的技术对于相关领域的技术人员而言显而易见且易于理解。

[0636] 可通过本领域中已知合成方法的适当组合合成本发明的化合物。提供以下讨论以说明不同方法中可用于制备本发明化合物的某些方法并非旨在限制可用于制备本发明

化合物的反应范围或反应顺序。

[0637] 以下提供的实施例和制剂进一步说明和例证了本发明的化合物和制备这些化合物的方法。应了解,本发明的范围不以任何方式受限于以下实施例和制剂的限制。在以下实施例中,除非另外指出,具有单个手性中心的分子作为外消旋混合物存在。除非另外指出,具有两个或更多个手性中心的那些分子作为非对映异构体的外消旋混合物存在。通过本领域中技术人员已知的方法可获得单一对映异构体/非对映异构体。

[0638] 中间体1:1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-苯乙酮:

[0639] 将苯乙酸(1.09g,8.0mmol)溶于5ml二氯甲烷中。在0℃下向该混合物,加入草酰氯(1.01g,8.0mmol)和DMF(3滴)并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于5ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-溴苯甲醚(1g,5.34mmol)并冷却至0℃。在0℃下加入AlCl₃(1.06g,8.0mmol)并使反应混合物升温至RT并搅拌整夜。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的标题化合物(1g,66%收率):83-86℃。¹H-NMR(δppm,CDCl₃,400MHz):δ11.56(s,1H),8.01(d,J=2.2Hz,1H),7.64(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.32(t,2H),7.29(m,3H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),4.43(s,2H)。

[0640] 中间体2:6-溴-2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮:

[0641] 取中间体1(8.9g,30.56mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐(59ml)和乙酸钠(17.5g,213mmol)并且使混合物回流12h。冷却至RT后,通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈白色固体的标题化合物(9.4g,97%收率)。MP:119-121℃。¹H-NMR(δppm,CDCl₃,400MHz):δ8.35(d,J=2.4Hz,1H),7.75(dd,J=11.3,2.4Hz,1H),7.46(t,2H),7.39(d,J=7.2Hz,1H),7.36(d,J=8.8Hz,1H),7.28(m,2H),2.32(s,3H)。

[0642] 中间体3:6-溴-2-(溴甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮:

[0643] 向中间体2(4.5g,14.27mmol)于四氯化碳(60ml)中的溶液加入N-溴琥珀酰亚胺(2.5g,14.27mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(45mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。由乙酸乙酯:石油醚(5:95)重结晶粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(3.3g,59%收率)。MP:172-175℃。¹H-NMR(δppm,CDCl₃,400MHz):δ8.35(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.50-7.36(m,6H),4.23(s,2H)。

[0644] 中间体4:2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮:

[0645] 向中间体2(3g,9.51mmol)于乙醇(30ml)的溶液中加入甲酸铵(6g,5.18mmol)和钨碳(10%,300mg)并使溶液回流2h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(1.98g,86%收率)。¹H-NMR(δppm,CDCl₃,400MHz):δ8.17(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.61(dt,J=8.5,1.5Hz,1H),7.38-7.28(m,5H),7.25(m,2H),2.25(s,3H)。

[0646] 中间体5:2-(溴甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮:

[0647] 向中间体4(1.9g,8.07mmol)于四氯化碳(30ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(1.43g,8.07mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(20mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(1.62g,65%收率)。¹H-NMR(δppm,DMSO-D₆,400MHz):δ

8.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.35 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.37 (s, 2H)。

[0648] 中间体6:1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮:

[0649] 将4-氟苯乙酸(12.3g, 79.79mmol)溶于30ml二氯甲烷中。在0℃下向该混合物中加入草酰氯(10.17g, 79.79mmol)和DMF(3滴)并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于30ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-溴苯甲醚(10g, 53.47mmol)并冷却至0℃。在0℃下加入AlCl₃(10.6g, 79.79mmol)并使反应混合物升温至RT并搅拌整夜。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的标题化合物(6.1g, 37%收率)。¹H-NMR (δppm, CDCl₃, 400MHz): δ12.05 (s, 1H), 7.96 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.24 (dt, J=5.4, 1.9Hz, 2H), 7.09 (dt, J=8.6, 2.1Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.27 (s, 2H)。

[0650] 中间体7:6-溴-3-(4-溴苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮:

[0651] 取中间体6(6.1g, 19.73mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐(40ml)和乙酸钠(11.3g, 137.75mmol)并且使混合物回流12h。冷却至RT后,通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈白色固体的标题化合物(4.1g, 63%收率)。¹H-NMR (δppm, CDCl₃, 400MHz): δ8.35 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.27 (t, J=5.7Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[0652] 中间体8:6-溴-2-(溴甲基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮:

[0653] 向中间体7(2g, 6.00mmol)于四氯化碳(20ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(1.06g, 5.95mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(20mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(1.20g, 50%收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ8.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dt, J=5.4, 2.0Hz, 2H), 7.20 (t, J=8.6Hz, 2H), 4.22 (s, 2H)。

[0654] 中间体9:3-(4-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮:

[0655] 向中间体7(1.5g, 4.50mmol)于乙醇(15ml)的溶液中加入甲酸铵(2.8g, 45.02mmol)和碳载钨(10%, 15mg)并使溶液回流4h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的标题化合物(0.8g, 72%收率)。¹H-NMR (δppm, CDCl₃, 400MHz): δ8.71 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.35Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.29 (t, J=9.5Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[0656] 中间体10:2-(溴甲基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮:

[0657] 向中间体9(0.80g, 3.146mmol)于四氯化碳(10ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.560g, 3.146mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(8mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.7g, 67%收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ8.23 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.74 (dt, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.19 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.24 (s, 2H)。

[0658] 中间体11:1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-邻甲苯乙酮:

[0659] 将2-甲基苯乙酸(9.60g,64.15mmol)溶于10ml二氯甲烷中。在0℃下向该混合物中加入草酰氯(7ml,80.19mmol)和DMF(3滴)并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于100ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-溴苯甲醚(10g,53.47mmol)并冷却至0℃。在0℃下加入AlCl₃(10.6g,80.19mmol)并使反应混合物升温至RT并搅拌24h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的标题化合物(5.5g,33%收率):¹H-NMR(δppm,DMSO-d₆,400MHz):δ11.52(s,1H),8.02(d,J=2.4Hz,1H),7.65(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.16(m,4H),6.97(d,J=8.9Hz,1H),4.47(s,2H),2.14(s,3H)。

[0660] 中间体12:6-溴-2-甲基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮

[0661] 取中间体11(5.5g,16.38mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐(50ml)和乙酸钠(9.40g,114.69mmol)并且使混合物回流12h。冷却至RT后,通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈白色固体的标题化合物(1.8g,30%收率)。¹H-NMR(δppm,CDCl₃,400MHz):δ8.35(d,J=1.7Hz,1H),7.75(d,J=6.7Hz,1H),7.37(d,J=8.8Hz,1H),7.35-7.26(m,3H),7.09(d,J=6.9Hz,1H),2.20(s,3H),2.15(s,3H)。

[0662] 中间体13:6-溴-2-(溴甲基)-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮

[0663] 在0℃下向中间体12(0.20g,0.607mmol)于乙酸(3ml)的溶液中加入溴(0.03ml,1.21mmol)。加热反应混合物至60℃。3h后,使反应混合物冷却至RT,通过添加水淬灭。过滤形成的沉淀并减压干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.176g,71%收率)。¹H-NMR(δppm,DMSO-D₆,400MHz):δ8.35(d,J=2.2Hz,1H),7.87(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.45(d,J=8.9Hz,1H),7.39(m,3H),7.17(d,J=7.3Hz),7.12(d,J=7.5Hz)(总计1H),4.20(d,J=10.8Hz),4.08(d,J=10.7Hz)(总计,2H),2.17(s,3H)。

[0664] 中间体14:6-溴-2-乙基-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0665] 取中间体1(2.0g,6.86mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(16ml)和丙酸酐(2.80g,21.50mmol)并且使混合物回流22h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.78g,31%收率)。¹H-NMR(δppm,DMSO-d₆,400MHz):δ8.10(d,J=2.4Hz,1H),7.97(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.68(d,J=8.9Hz,1H),7.46(m,3H),7.27(d,J=6.9Hz,2H),2.55(q,J=7.5Hz,2H),1.19(t,J=7.5Hz,3H)。

[0666] 中间体15:6-溴-2-(1-溴乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0667] 向中间体14(1.0g,3.03mmol)于四氯化碳(25ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.540g,3.03mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(5mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.6g,50%收率)。¹H-NMR(δppm,DMSO-D₆,400MHz):δ8.11(d,J=2.5Hz,1H),8.04(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.78(d,J=9.0Hz,1H),7.51(m,3H),7.32(dd,J=8.1,1.7Hz,2H),4.97(q,J=6.8Hz,1H),1.96(d,J=6.8Hz,3H)。

[0668] 中间体16:(S)-1-(6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0669] 向中间体1 (5g, 17.17mmol) 于二氯甲烷 (50ml) 的溶液中加入三乙胺 (5.2g, 51.52mmol), 然后加入L-N-Boc-丙胺酸 (3.5g, 18.89mmol)。向该混合物加入HATU (13g, 34.34mmol) 并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (1.6g, 21%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.53 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.29 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.49 (q, =6.9Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.29 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0670] 中间体17: (S)-2-(1-氨基乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0671] 向中间体16 (0.81g, 1.821mmol) 于二氯甲烷 (10ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (1.4ml, 18.21mmol) 并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈黄色固体的粗标题化合物 (0.675g)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.30 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 3.78 (q, J=6.7Hz, 1H), 1.29 (d, =6.7Hz, 3H)。

[0672] 中间体18: (6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯

[0673] 向中间体1 (2g, 6.86mmol) 于二氯甲烷 (20ml) 的溶液中加入三乙胺 (2.08g, 51.52mmol), 然后加入L-N-Boc-甘氨酸 (1.3g, 7.55mmol)。向该混合物加入HATU (5.2g, 13.67mmol) 并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (1.0g, 33%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.476 (m, 4H), 7.31 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.06 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[0674] 中间体19: 2-(氨基甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0675] 向中间体18 (0.440g, 1.02mmol) 于二氯甲烷 (5ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (3ml) 并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈褐色液体的粗标题化合物 (0.400g)。取粗产物进行下一步骤。

[0676] 中间体20: 1-(2-羟基-5-甲氧基苯基)-2-苯乙酮

[0677] 将苯乙酸 (7.39g, 54.28mmol) 溶于50ml二氯甲烷中。在0°C下向该混合物中加入草酰氯 (4.74ml, 54.28mmol) 和DMF (3滴) 并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于30ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-甲氧基苯甲醚 (10g, 53.47mmol) 并冷却至0°C。在0°C下加入AlCl₃ (9.63g, 72.37mmol) 并使反应混合物升温至RT并搅拌12h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色液体的标题化合物 (4.3g, 49%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.30 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.17 (dd, J=9.0, 3.1Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[0678] 中间体21: 6-甲氧基-2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0679] 取中间体20 (4g, 16.51mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐 (40ml) 和乙酸钠 (9.48g, 115.57mmol) 并且使混合物回流12h。冷却至RT后, 通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (3g,

68%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.60 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[0680] 中间体22:2-(溴甲基)-6-甲氧基-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0681] 向中间体21 (2.0g, 7.501mmol) 于四氯化碳 (25ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (1.30g, 7.510mmol) 并加热至80°C。在80°C下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (25mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物 (2.6g)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 7.68 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.34 (d, $J=6.7$, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

[0682] 中间体23:1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(2-氟苯基)乙酮

[0683] 将2-氟苯乙酸 (2.96g, 19.24mmol) 溶于50ml二氯甲烷中。在0°C下向该混合物中加入草酰氯 (2.1ml, 24.05mmol) 和DMF (3滴) 并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于30ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-溴苯甲醚 (3.0g, 16.03mmol) 并冷却至0°C。在0°C下加入 AlCl_3 (3.21g, 24.05mmol) 并使反应混合物升温至RT并搅拌12h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (4.0g, 81%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz) : δ 11.97 (s, 1H), 8.01 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.8, 2.3$, 1Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H)。

[0684] 中间体24:6-溴-2-乙基-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0685] 取中间体23 (1.1g, 3.55mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺 (16ml) 和丙酸酐 (1.44g, 11.13mmol) 并且使混合物回流22h。冷却至RT后, 通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.800g, 65%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 8.10 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0686] 中间体25:6-溴-2-(1-溴乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0687] 向中间体24 (0.620g, 1.785mmol) 于四氯化碳 (10ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.317g, 1.785mmol) 并加热至80°C。在80°C下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (15mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得由两种阻转异构体组成的呈灰白色固体的粗标题化合物 (0.625g)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 8.13 (t, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), [8.07 (dd, $J=2.4, 1.0\text{Hz}$), 8.04 (dd, $J=2.5, 1.1\text{Hz}$), 1H], 7.81 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), [4.99 (q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.93 (q, $J=6.8\text{Hz}$), 1H], [1.99 (q, $J=6.8\text{Hz}$), 1.44 (q, $J=6.8\text{Hz}$), 3H]。

[0688] 中间体26:6-溴-3-(2-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮

[0689] 取中间体23 (5g, 16.17mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐 (40ml) 和乙酸钠 (9.2g, 82.03mmol) 并且使混合物回流12h。冷却至RT后, 通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (3.81g, 71%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.34 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H)。

[0690] 中间体27:6-溴-2-(溴甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0691] 向中间体26 (2.0g, 6.00mmol) 于四氯化碳 (20ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (1.0g, 6.00, mmol) 并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (25mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物 (1.86g)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz) : δ 8.34 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.38 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), [4.22 (d, J=11.0Hz), 4.17 (d, J=11.1Hz), 2H]。

[0692] 中间体28:2-乙基-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0693] 向中间体24 (1.0g, 3.03mmol) 于乙醇 (10ml) 的溶液中加入甲酸铵 (1.9g, 30.14mmol) 和碳载钯 (10%, 100mg) 并使溶液回流4h。通过硅藻土过滤溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用10%碳酸氢钠溶液 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.50g, 66% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃, 400MHz) : δ 8.24 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.68 (dt, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 5H), 7.28 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 2H), 2.62 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0694] 中间体29:2-(1-溴乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0695] 向中间体28 (0.550g, 2.20mmol) 于四氯化碳 (10ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.392g, 2.20mmol) 并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (5mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈黄色固体的粗标题化合物 (0.680g, 94% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃, 400MHz) : δ 8.24 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 7.74 (dt, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49-7.26 (m, 6H), 4.99 (q, J=6.9Hz, 1H), 1.99 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0696] 中间体30:6-溴-3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0697] 取中间体1 (3.0g, 10.30mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺 (30ml) 和丁酸酐 (5.12g, 32.37mmol) 并且使混合物回流22h。冷却至RT后, 通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (2.0g, 56% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.26 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 2H), 2.49 (t, J=1.6Hz, 2H), 1.66 (m, 2H), 0.84 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0698] 中间体31:3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0699] 向中间体30 (1.5g, 4.37mmol) 于乙醇 (15ml) 的溶液中加入甲酸铵 (2.7g, 43.70mmol) 和碳载钯 (10%, 100mg) 并使溶液回流2h。通过硅藻土过滤溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用10%碳酸氢钠溶液 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.43g, % 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃, 400MHz) : δ 8.24 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.68 (dt, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.27 (dd, J=7.2, 1.5Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0700] 中间体32:2-(1-溴丙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0701] 向中间体31 (0.900g, 3.40mmol) 于四氯化碳 (15ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.606g, 3.40mmol) 并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (9mg)。12h

后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物(0.880g,75%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.24 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dt, $J=7.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.20 (m, 6H), 4.71 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.33 (m, 2H), 0.97 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0702] 中间体33:1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(3-氟苯基)乙酮

[0703] 将3-氟苯乙酸(4.90g,32.07mmol)溶于50ml二氯甲烷中。在0°C下向该混合物中加入草酰氯(3.5ml,40.08mmol)和DMF(3滴)并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于50ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-溴苯甲醚(5.0g,26.72mmol)并冷却至0°C。在0°C下加入 AlCl_3 (5.3g,40.08mmol)并使反应混合物升温至RT并搅拌12h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(6.6g,80%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 7.94 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.9, 2.4.1\text{Hz}$, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.90 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 2H)。

[0704] 中间体34:6-溴-2-乙基-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0705] 取中间体33(3.0g,9.70mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(30ml)和丙酸酐(3.94g,30.37mmol)并且使混合物回流24h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(1.30g,39%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$,400MHz): δ 8.10 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dt, $J=10.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 2.57 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0706] 中间体35:2-乙基-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0707] 向中间体34(1.0g,2.88mmol)于乙醇(10ml)的溶液中加入甲酸铵(1.81g,28.80mmol)和碳载钯(10%,80mg)并使溶液回流2h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈无色油状物的粗标题化合物(0.792g)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.05 (dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dt, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.24 (dt, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 2.55 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0708] 中间体36:2-(1-溴乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0709] 向中间体35(0.700g,2.60mmol)于四氯化碳(10ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.464g,2.60mmol)并加热至80°C。在80°C下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(10mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(0.820g,91%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$,400MHz): δ 8.06 (dd, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dt, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dt, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 5.02 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.97 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0710] 中间体37:3-(2-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮

[0711] 向中间体26(0.5g,1.50mmol)于乙醇(5ml)的溶液中加入甲酸铵(0.945g,15.0mmol)和碳载钯(10%,40mg)并使溶液回流2h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,

用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈白色固体的标题化合物(0.302g,79%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.05(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.84(m,1H),7.67(d,J=8.3Hz,1H),7.51(m,2H),7.37(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.29(m,2H),2.26(s,3H)。

[0712] 中间体38:2-(溴甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0713] 向中间体37(0.300g,1.17mmol)于四氯化碳(10ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.210g,1.17mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(15mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(0.281g,71%收率)。

[0714] 中间体39:2-乙基-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0715] 向中间体24(0.770g,2.21mmol)于乙醇(10ml)的溶液中加入甲酸铵(1.39g,22.18mmol)和碳载钯(10%,60mg)并使溶液回流2h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈白色固体的标题化合物(0.560g,94%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.05(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.85(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,1H),7.52(m,2H),7.36(m,2H),2.52(m,2H),1.19(t,J=7.5Hz,3H)。

[0716] 中间体40:2-(1-溴乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0717] 向中间体39(0.600g,2.27mmol)于四氯化碳(10ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.404g,2.27mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(15mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(0.420g,53%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$,400MHz): δ 8.07(dd,J=7.9,1.3Hz,1H),7.92(dt,J=8.4,1.3Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.56(m,2H),7.41(m,3H),[4.99(q,J=6.8Hz),4.93(q,J=6.7Hz),1H],[2.00(d,J=6.8Hz),1.95(d,J=6.8Hz),3H]。

[0718] 中间体41:6-溴-3-(2-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0719] 取中间体23(2.0g,6.46mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(20ml)和丁酸酐(3.19g,20.25mmol)并且使混合物回流24h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色液体的标题化合物(1.60g,69%收率)。

[0720] 中间体42:3-(2-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0721] 向中间体41(1.60g,4.43mmol)于乙醇(15ml)的溶液中加入甲酸铵(2.79g,63.03mmol)和碳载钯(10%,130mg)并使溶液回流2h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈褐色液体的标题化合物(1.0g,81%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.05(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.84(dt,J=8.5,1.5Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.51(q,J=7.7Hz,2H),7.34(m,3H),2.49(m,2H),1.68(q,J=7.4Hz,2H),1.17(t,J=7.4Hz,3H)。

[0722] 中间体43:2-(1-溴丙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0723] 向中间体42(1.00g,3.59mmol)于四氯化碳(20ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.639g,3.59mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(15mg)。

12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(0.700g,54%收率)。¹H-NMR (δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.07(d,J=7.9Hz,1H),7.91(t,J=7.9Hz,1H),7.78(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.56(t,J=7.6Hz,2H),7.36(m,3H),[4.69(t,J=7.6Hz),4.64(t,J=7.5Hz),1H],2.38(m,2H),[0.97(t,J=7.3Hz),0.58(t,J=7.2Hz),3H]。

[0724] 中间体44:6-溴-3-(3-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0725] 取中间体33(3.0g,9.70mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(3ml)和丁酸酐(4.55g,30.37mmol)并且使混合物回流24h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色液体的标题化合物(0.794g,23%收率)。¹H-NMR (δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.10(d,J=2.5Hz,1H),7.98(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.69(d,J=8.9Hz,1H),7.51(q,J=8.0Hz,1H),7.26(dt,J=8.7,2.5Hz,1H),7.14(dt,J=9.9,2.3Hz,2H),2.55(m,2H),1.68(q,J=7.5Hz,2H),0.85(t,J=7.5Hz,3H)。

[0726] 中间体45:3-(3-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0727] 向中间体44(0.750g,2.07mmol)于乙醇(10ml)的溶液中加入甲酸铵(1.30g,20.76mmol)和碳载钯(10%,80mg)并使溶液回流2h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈无色液体的标题化合物(0.51g,87%收率)。¹H-NMR (δ ppm,CDC1₃,400MHz): δ 8.05(dd,J=8.0,1.3Hz,1H),7.83(dt,J=8.4,1.3Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.51(m,2H),7.24(dt,J=8.9,2.5Hz,1H),7.14(t,J=8.1Hz,2H),2.53(m,2H),1.69(m,2H),0.85(t,J=7.3Hz,3H)。

[0728] 中间体46:2-(1-溴丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0729] 向中间体45(0.48g,1.70mmol)于四氯化碳(10ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.302g,1.70mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(10mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(0.540g,88%收率)。¹H-NMR (δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.07(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.89(dt,J=8.5,1.5Hz,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.57(q,J=8.0Hz,2H),7.32(dt,J=8.6,2.5Hz,1H),7.17(dt,J=8.4,2.3Hz,2H),4.70(t,J=7.5Hz,1H),2.34(m,1H),2.20(m,1H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。

[0730] 中间体47:6-溴-3-(4-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0731] 取中间体6(3.0g,9.70mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(30ml)和丁酸酐(4.55g,30.37mmol)并且使混合物回流24h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色液体的标题化合物(2.55g,71%收率)。¹H-NMR (δ ppm,CDC1₃,400MHz): δ 8.33(d,J=2.3Hz,1H),7.76(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),7.23(dd,J=8.7,5.6Hz,2H),7.15(t,J=8.7Hz,2H),2.55(t,J=7.5Hz,2H),1.77(m,2H),0.93(t,J=7.4Hz,3H)。

[0732] 中间体48:3-(4-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0733] 向中间体47(1.00g,2.76mmol)于乙醇(10ml)的溶液中加入甲酸铵(1.70g,27.60mmol)和碳载钯(10%,80mg)并使溶液回流1h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀

释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈无色液体的标题化合物(0.750g,96%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.23(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.69(dt,J=8.5,1.5Hz,1H),7.47(d,J=8.4Hz,1H),7.41(t,J=7.8Hz,1H),7.25(m,2H),7.15(t,J=8.7Hz,2H),2.56(t,J=7.5Hz,2H),1.78(m,2H),0.94(t,J=7.3Hz,3H)。

[0734] 中间体49:2-(1-溴丙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0735] 向中间体48(0.700g,2.47mmol)于四氯化碳(10ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.4411g,2.47mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(7mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(1.1g)。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.23(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.74(dt,J=8.4,1.3Hz,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.45(t,J=7.4Hz,1H),7.35(m,2H),7.19(t,J=8.7Hz,2H),4.68(t,J=7.7Hz,1H),2.31(m,2H),0.97(t,J=7.3Hz,3H)。

[0736] 中间体50:1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-苯乙酮

[0737] 将苯乙酸(8.09g,59.46mmol)溶于15ml二氯甲烷中。在0℃下向该混合物中加入草酰氯(5.2ml,59.46mmol)和DMF(3滴)并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于15ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-溴苯甲醚(5.0g,39.64mmol)并冷却至0℃。在0℃下加入 AlCl_3 (7.92g,59.46mmol)并使反应混合物升温至RT并搅拌12h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(5.1g,56%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , DMSO-d_6 ,400MHz): δ 511.43(s,1H),7.77(dd,J=9.5,3.2Hz,1H),7.42(dt,J=8.7,3.2Hz,1H),7.33(t,J=7.3Hz,2H),7.26(m,3H),7.01(q,J=4.6Hz,1H),4.42(s,2H)。

[0738] 中间体51:6-氟-3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮

[0739] 取中间体50(1.6g,6.94mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(16ml)和丁酸酐(3.43g,21.72mmol)并且使混合物回流24h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色液体的标题化合物(1.40g,71%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , DMSO-d_6 ,400MHz): δ 7.79(dd,J=10.2,4.3Hz,1H),7.73(dt,J=6.4,3.1Hz,2H),7.46(t,J=6.9Hz,2H),7.42(m,1H),7.26(dd,J=8.3,1.5Hz,2H),2.52(t,J=7.4Hz,2H),1.70(m,2H),0.84(t,J=7.4Hz,3H)。

[0740] 中间体52:2-(1-溴丙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0741] 向中间体51(1.30g,4.60mmol)于四氯化碳(20ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.818g,4.60mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(10mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(1.40g,84%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} , DMSO-d_6 ,400MHz): δ 7.88(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),7.80-7.71(m,2H),7.52-7.42(m,3H),7.29(d,J=6.8Hz,2H),4.68(t,J=7.6Hz,1H),2.34-2.15(m,2H),0.91(t,J=7.3Hz,3H)。

[0742] 中间体53:6-溴-2-乙基-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0743] 取中间体6(3.0g,9.70mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(30ml)和丙酸酐(3.94g,30.37mmol)并且使混合物回流24h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应

混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(1.60g,47%收率)。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,400MHz): δ 8.33(d,J=2.4Hz,1H),7.76(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),7.24(dd,J=5.5,2.0Hz,2H),7.16(dt,J=11.4,2.8Hz,2H),2.61(q,J=7.6Hz,2H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

[0744] 中间体54:2-乙基-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0745] 向中间体53(1.00g,2.88mmol)于乙醇(10ml)的溶液中加入甲酸铵(1.70g,27.60mmol)和碳载钨(10%,80mg)并使溶液回流1h。通过硅藻土过滤溶液,用乙酸乙酯稀释,用10%碳酸氢钠溶液(100ml)洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈无色液体的标题化合物(0.640g,83%收率)。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,400MHz): δ 8.24(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.69(dt,J=8.6,1.7Hz,1H),7.48(d,J=8.3Hz,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),7.24(m,2H),7.15(t,J=8.7Hz,1H),2.62(q,J=7.6Hz,2H),1.28(t,J=7.6Hz,3H)。

[0746] 中间体55:2-(1-溴乙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0747] 向中间体54(0.600g,2.23mmol)于四氯化碳(15ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.398g,2.23mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(10mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(1.10g),将其按原样用于下一步骤。

[0748] 中间体56:2-乙基-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0749] 取中间体50(3.0g,13.63mmol)置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺(30ml)和丙酸酐(5.30g,40.78mmol)并且使混合物回流24h。冷却至RT后,通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用碳酸氢钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(2.27g,65%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 7.79(dd,J=7.1,4.4Hz,1H),7.73(dt,J=7.7,3.1Hz,2H),7.46(t,J=8.2Hz,2H),7.40(m,1H),7.27(dd,J=8.2,1.4Hz,2H),2.55(q,J=7.5Hz,2H),1.19(t,J=7.6Hz,3H)。

[0750] 中间体57:2-(1-溴乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0751] 向中间体56(1.0g,3.72,mmol)于四氯化碳(20ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.662g,3.72mmol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(10mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物(1.37g)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 7.89(dd,J=9.2,4.3Hz,1H),7.79(dt,J=8.3,3.2Hz,2H),7.73(dd,J=8.3,3.1Hz,2H),7.51-7.42(m,3H),7.32(d,J=6.6Hz,2H),4.97(q,J=6.8Hz,1H),1.96(d,J=6.8Hz,3H)。

[0752] 中间体58:3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0753] 向3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.522g,2.0mmol)于DMF(10ml)、乙醇(5ml)和水(5ml)的溶液中加入3-甲氧基苯基硼酸(0.395g,2.59mmol)和碳酸钠(1.05g,10mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.455g,0.39mmol)并加热至80℃。12h后,用1.5N HCl中和反应混合物,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.130g,27%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 13.57(s,1H),8.20(s,1H),7.46(t,J

=7.8Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。

[0754] 中间体59:1-(2-羟基苯基)-2-苯基乙酮

[0755] 向中间体1 (1.00g, 3.43mmol) 于乙醇 (10ml) 的溶液中加入甲酸铵 (2.16g, 34.34mmol) 和碳载钯 (10%, 100mg) 并使溶液回流1h。通过硅藻土过滤溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用10%碳酸氢钠溶液 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈无色液体的标题化合物 (0.560g, 77% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz): δ 11.80 (s, 1H), 8.02 (dd, J=5.7, 1.7Hz, 1H), 7.54 (dt, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 4.43 (s, 2H)。

[0756] 中间体60:6-溴-2-乙基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮

[0757] 取中间体11 (3.0g, 9.83mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺 (25ml) 和丙酸酐 (4.00g, 30.76mmol) 并且使混合物回流24h。冷却至RT后, 通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色液体的标题化合物 (0.700g, 20% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 7.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.34 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 4H), 2.63 (q, J=7.5Hz, 2H), 0.94 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0758] 中间体61:2-乙基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮

[0759] 向中间体60 (0.950g, 2.76mmol) 于乙醇 (15ml) 的溶液中加入甲酸铵 (1.73g, 27.60mmol) 和碳载钯 (10%, 80mg) 并使溶液回流1h。通过硅藻土过滤溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用10%碳酸氢钠溶液 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈无色液体的标题化合物 (0.620g, 85% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 8.05 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.83 (dt, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.3Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0760] 中间体62:2-(2-氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮

[0761] 向中间体23 (9.0g, 29.13mmol) 于乙醇 (90ml) 的溶液中加入甲酸铵 (18.3g, 291.13mmol) 和碳载钯 (10%, 0.50g) 并使溶液回流1h。通过硅藻土过滤溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用10%碳酸氢钠溶液 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色固体的标题化合物 (3.5g, 52% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz): δ 12.08 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.51 (dt, J=7.2, 1.4Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.36 (s, 2H)。

[0762] 中间体63:(3-(2-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[0763] 向中间体62 (2g, 8.68mmol) 于二氯甲烷 (20ml) 的溶液中加入三乙胺 (2.6g, 26.06mmol), 然后加入N-Boc-甘氨酸 (1.8g, 10.27mmol)。向该混合物中加入HATU (6.6g, 17.37mmol) 并在RT下搅拌12h。通过加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.72g, 23% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-D_6$, 400MHz): δ 8.06 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.87 (dt, J=7.0, 1.6Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 4.04 (d, J=5.9Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[0764] 中间体64:2-(氨基甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0765] 向中间体63 (0.700g, 1.89mmol) 于二氯甲烷 (10ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (3ml) 并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈褐色液体的标题化合物 (0.440g, 86%)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.06 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.87 (dt, J=8.5, 1.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 3.51 (s, 2H)。

[0766] 中间体65: 2-(3-氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮

[0767] 向中间体33 (11.0g, 35.58mmol) 于乙醇 (110ml) 的溶液中加入甲酸铵 (22.4g, 355.83mmol) 和碳载钨 (10%, 0.550g) 并使溶液回流1h。通过硅藻土过滤溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用10%碳酸氢钠溶液 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色固体的标题化合物 (5.6g, 70%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 11.68 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.54 (dt, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 4.48 (s, 2H)。

[0768] 中间体66: 1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-(2-氟苯基)乙酮

[0769] 将2-氟苯乙酸 (2.0g, 13.14mmol) 溶于20ml二氯甲烷中。在0°C下向该混合物中加入草酰氯 (1.66g, 13.14mmol) 和DMF (3滴) 并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于20ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-氟苯甲醚 (1.10g, 8.76mmol) 并冷却至0°C。在0°C下加入AlCl₃ (1.75g, 13.14mmol) 并使反应混合物升温至RT并搅拌12h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (1.17g, 54%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 11.25 (s, 1H), 7.73 (dd, J=9.5, 3.2Hz, 1H), 7.43 (dt, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.1, 4.6Hz, 1H), 4.50 (s, 2H)。

[0770] 中间体67: 2-乙基-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0771] 取中间体66 (1.1g, 4.43mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺 (10ml) 和丙酸酐 (1.80g, 13.86mmol) 并且使混合物回流24h。冷却至RT后, 通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.800g, 63%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.82 (dd, J=9.0, 4.4Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0772] 中间体68: 2-(1-溴乙基)-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0773] 向中间体67 (0.790g, 2.75mmol) 于四氯化碳 (15ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.491g, 2.75mmol) 并加热至80°C。在80°C下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (10mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈黄色固体的粗标题化合物 (0.824g)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ [7.93 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.1 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.83 (dt, J=8.2, 3.1Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), [5.00 (q, J=6.9Hz), 4.93 (q, J=6.9Hz, 1H), [1.99 (d, J=6.9Hz), 1.95 (d, J=6.8Hz), 3H)。

[0774] 中间体69: 1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(3,5-二氟苯基)乙酮

[0775] 将3,5-二氟苯乙酸 (5.0g, 29.0mmol) 溶于50ml二氯甲烷中。在0°C下向该混合物中

加入草酰氯 (3.8ml, 43.57mmol) 和DMF (3滴) 并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于50ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-溴苯甲醚 (5.42g, 29.0mmol) 并冷却至0℃。在0℃下加入AlCl₃ (5.80g, 47.57mmol) 并使反应混合物升温至RT并搅拌12h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (7.21g, 77% 收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ11.44 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.13 (tt, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 7.02 (m, 3H), 4.50 (s, 2H)。

[0776] 中间体70:2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮

[0777] 向中间体69 (7.20g, 22.01mmol) 于乙醇 (70ml) 的溶液中加入甲酸铵 (13.8g, 20.17mmol) 和碳载钨 (10%, 0.250g) 并使溶液回流1h。通过硅藻土过滤溶液, 用乙酸乙酯稀释, 用10% 碳酸氢钠溶液 (100ml) 洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物 (4.1g, 76% 收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ11.58 (s, 1H), 7.97 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.55 (dt, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.14 (tt, J=7.5, 2.2Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 4H), 4.52 (s, 2H)。

[0778] 中间体71:3-(3,5-二氟苯基)-2-乙基-4H-色烯-4-酮

[0779] 取中间体70 (2.0g, 8.08mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺 (20ml) 和丙酸酐 (3.26g, 25.2mmol) 并且使混合物回流24h。冷却至RT后, 通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色 (off-colourless) 液体的标题化合物 (1.65g, 72% 收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.05 (dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.84 (dt, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.30 (tt, J=7.2, 2.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.58 (q, J=7.5Hz, 1H), 1.21 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0780] 中间体72:2-(1-溴乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0781] 向中间体71 (1.60g, 5.58mmol) 于四氯化碳 (20ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.994g, 5.58mmol) 并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (30mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈褐色固体的粗标题化合物 (1.95g, 96% 收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.06 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.90 (dt, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.38 (tt, J=9.5, 2.3Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 2H), 5.05 (q, J=6.8Hz, 1H), 1.97 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0782] 中间体73:1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-(3-氟苯基)乙酮

[0783] 将3-氟苯乙酸 (7.33g, 47.56mmol) 溶于25ml二氯甲烷中。在0℃下向该混合物中加入草酰氯 (7.54g, 59.46mmol) 和DMF (3滴) 并搅拌30min。蒸发溶剂并溶于25ml二氯甲烷中。向该混合物中加入4-氟苯甲醚 (5.00g, 39.64mmol) 并冷却至0℃。在0℃下加入 (7.95g, 59.46mmol) 并使反应混合物升温至RT并搅拌12h。通过添加2N HCl淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取, 在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色固体的标题化合物 (4.5g, 45% 收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ11.34 (s, 1H), 7.75 (dd, J=9.4, 3.1Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.05 (dd, J=9.0, 4.5Hz, 1H), 4.47 (s, 2H)。

[0784] 中间体74:2-乙基-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0785] 取中间体73 (3.00g, 12.08mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入三乙胺 (25ml) 和丙酸酐 (4.92g, 37.82mmol) 并且使混合物回流24h。冷却至RT后, 通过添加1N HCl溶液酸化反应混合物, 用乙酸乙酯萃取, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (1.80g, 52% 收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.80 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.0, 6.4Hz), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0786] 中间体75:2-(1-溴乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0787] 向中间体74 (1.80g, 6.28mmol) 于四氯化碳 (20ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (1.11g, 6.28mmol) 并加热至80°C。在80°C下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (30mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈黄色固体的粗标题化合物 (1.25g, 55% 收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz) : δ 7.91 (dd, J=9.2, 4.3Hz, 1H), 7.81 (dt, J=8.2, 2.8Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 3.1Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.32 (dt, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 5.00 (q, J=6.8Hz, 1H), 1.97 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0788] 中间体76:3-(3-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮

[0789] 取中间体65 (1.50g, 6.51mmol) 置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐 (15ml) 和乙酸钠 (3.74g, 45.60mmol) 并且使混合物回流12h。冷却至RT后, 通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈无色固体的标题化合物 (1.1g, 68% 收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.05 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0790] 中间体77:2-(溴甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0791] 向中间体76 (1.00g, 3.99mmol) 于四氯化碳 (10ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.711g, 3.99mmol) 并加热至80°C。在80°C下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈 (10mg)。12h后, 使反应混合物冷却至RT, 用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的粗标题化合物 (0.990g, 74% 收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.07 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.32 (dt, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.40 (s, 2H)。

[0792] 中间体78:3-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0793] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.50g, 5.74mmol) 于DMF (12ml)、乙醇 (7ml) 和水 (7ml) 的溶液中加入3-氟苯基硼酸 (1.6g, 11.49mmol) 和碳酸钠 (3.0g, 28.73mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (1.90g, 1.72mmol) 并加热至80°C。12h后, 用1.5N HCl中和反应混合物, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.240g, 18% 收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz) : δ 13.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 1H)。

[0794] 中间体79:3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0795] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (0.700g, 2.68mmol) 于DMF (10ml)、乙醇 (5ml) 和水 (5ml) 的溶液中加入3-氟-5-甲氧基苯基硼酸 (0.592g, 3.48mmol) 和碳酸钠

(1.42g, 13.40mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.588g, 0.509mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.260g, 37%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.93 (td, J=11.1, 2.3Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

[0796] 中间体80:3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0797] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.500g, 1.91mmol)于DMF(8ml)、乙醇(4ml)和水(4ml)的溶液中加入4-氟-3-甲氧基苯基硼酸(0.423g, 2.49mmol)和碳酸钠(1.01g, 9.57mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.436g, 0.377mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.240g, 48%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[0798] 中间体81:3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0799] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.00g, 3.83mmol)于DMF(12ml)、乙醇(7ml)和水(7ml)的溶液中加入3-氟-4-甲氧基苯基硼酸(0.781g, 4.59mmol)和碳酸钠(2.03g, 19.15mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.872g, 0.754mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.136g, 14%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。

[0800] 中间体82:3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0801] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.700g, 2.68mmol)于DMF(10ml)、乙醇(6ml)和水(6ml)的溶液中加入3-氯-5-甲氧基苯基硼酸(0.600g, 3.21mmol)和碳酸钠(1.40, 13.40mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.610g, 0.528mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.198g, 27%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.24 (t, J=1.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.11 (t, J=2.1Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

[0802] 中间体83:3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0803] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.00g, 3.83mmol)于DMF(14ml)、乙醇(7ml)和水(7ml)的溶液中加入3-三氟甲氧基苯基硼酸(1.025g, 4.97mmol)和碳酸钠(2.02g, 19.15mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.871g, 0.754mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.465g, 41%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (td, J=7.9, 1.4Hz, 1H)。

[0804] 中间体84:3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0805] 向3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.00g,3.83mmol)于DMF(14ml)、乙醇(7ml)和水(7ml)的溶液中加入4-甲氧基苯基硼酸(0.873g,5.746mmol)和碳酸钠(2.03g,19.15mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.871g,0.754mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.250g,27%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 13.46(s,1H),8.19(s,1H),7.59(td,J=9.5,2.8Hz,2H),7.11(td,J=11.6,2.6,2H),3.81(s,3H)。

[0806] 中间体85:3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0807] 向3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.00g,3.83mmol)于DMF(14ml)、乙醇(7ml)和水(7ml)的溶液中加入4-氟-2-甲氧基苯基硼酸(0.846g,4.979mmol)和碳酸钠(2.06g,19.15mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.754g,0.652mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.350g,35%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 13.46(s,1H),8.14(s,1H),7.40(t,J=8.4Hz,1H),7.09(dd,J=11.5,2.9Hz,1H),6.91(dt,J=8.4,2.4Hz,1H),3.78(s,3H)。

[0808] 中间体86:3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0809] 向3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.430g,1.65mmol)于DMF(3.6ml)、乙醇(1.8ml)和水(1.8ml)的溶液中加入4-氯-3-甲氧基苯基硼酸(0.400g,2.145mmol)和碳酸钠(0.873g,19.15mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.374g,0.313mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈绿色固体的标题化合物(0.060g,10%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 13.62(s,1H),8.20(s,1H),7.56(d,J=8.1Hz,1H),7.34(s,1H),7.23(d,J=8.1Hz,1H),3.91(s,3H)。

[0810] 中间体87:3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0811] 向3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.430g,1.65mmol)于DMF(10ml)、乙醇(5ml)和水(5ml)的溶液中加入2-氯-5-甲氧基苯基硼酸(1.00g,5.364mmol)和碳酸钠(2.186g,20.63mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.905g,0.783mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈绿色固体的标题化合物(0.090g,16%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 13.61(s,1H),8.19(s,1H),7.51(d,J=8.9Hz,1H),7.09(d,J=8.9Hz,1H),7.06(d,J=2.6Hz,1H),3.78(s,3H)。

[0812] 中间体88:3-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0813] 向3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.00g,3.83mmol)于DMF(10ml)、乙醇(5ml)和水(5ml)的溶液中加入3,4-二甲氧基苯基硼酸(1.04g,5.746mmol)和碳酸钠(2.03g,19.15mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.872g,0.754mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥

有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.220g,21%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 13.46(s,1H),8.19(s,1H),7.20(s,1H),7.19(d,J=9.3Hz,1H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),3.81(s,6H)。

[0814] 中间体89:6-氟-2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0815] 取中间体50(50g,0.217mol)置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐(424ml)和乙酸钠(124g,1.51mol)并且使混合物回流12h。冷却至RT后,通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈无色固体的标题化合物(44g,80%收率)。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,400MHz): δ 7.87(dd,J=8.3,3.0Hz,1H),7.47-7.35(m,5H),7.29(m,2H),2.32(s,3H)。

[0816] 中间体90:2-(溴甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0817] 向中间体89(44g,0.16mol)于四氯化碳(400ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(29.1g,0.16mol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(500mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈浅黄色固体的粗标题化合物(40.2g,75%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 7.87(dd,J=8.1,3.0Hz,1H),7.55(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),7.50-7.37(m,6H),4.24(s,2H)。

[0818] 中间体91:6-氟-3-(3-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮

[0819] 取中间体73(24g,0.096mol)置于圆底烧瓶中并向其中加入乙酸酐(230ml)和乙酸钠(55.2g,0.673mol)并且使混合物回流12h。冷却至RT后,通过添加冰冷水淬灭反应混合物。过滤形成的固体并用水洗涤。在真空下干燥产物以获得呈褐色固体的标题化合物(26g,量化收率)。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,400MHz): δ 7.87(dd,J=8.2,3.0Hz,1H),7.48-7.36(m,3H),7.10-6.99(m,3H),2.33(s,3H)。

[0820] 中间体92:2-(溴甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0821] 向中间体91(39g,0.143mol)于四氯化碳(400ml)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(25.5g,0.143mol)并加热至80℃。在80℃下向反应混合物中加入偶氮二异丁腈(500mg)。12h后,使反应混合物冷却至RT,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈浅褐色固体的粗标题化合物(27g,54%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 7.87(dd,J=8.1,3.0Hz,1H),7.69(dd,J=9.2,5.1Hz,1H),7.49(m,2H),7.18-7.10(m,3H),4.23(s,2H)。

[0822] 中间体93:1-(4-溴-2-氟苯基)乙醇

[0823] 向由镁(1.7g,73.88mmol)和碘甲烷(4.58ml,73.88mmol)制备的甲基碘化镁于二乙醚(50ml)中的冰冷溶液中加入于二乙醚(10ml)中的4-溴-2-氟苯甲醛(5g,24.62mmol)并升温至室温。12h后,使反应混合物冷却至0℃,用稀HCl淬灭并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈红色液体的标题化合物(5g,94%收率)。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,400MHz): δ 7.40(t,J=8.2Hz,1H),7.30(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.21(dd,J=9.9,1.9Hz,1H),5.17(q,J=6.4Hz,1H),1.49(d,J=6.5Hz,3H)。

[0824] 中间体94:1-(4-溴-2-氟苯基)乙酮

[0825] 在室温下向中间体93(5.0g,22.82mmol)于DMF(25ml)中的溶液加重铬酸吡啶盐(12.8g,34.23mmol)。12h后,用水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯稀释。并且通过硅藻土过滤。

用盐水溶液洗涤有机层并且在硫酸钠上干燥并减压浓缩以获得呈红色液体的标题化合物(4.1g,84%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7.76 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.73 (dd, J=10.8, 1.8Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.2, 1.8Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。

[0826] 中间体95:6-溴-3-甲基-1H-吡啶

[0827] 在室温下向中间体94 (3.7g, 17.04mmol) 于1,2-乙二醇 (25ml) 的溶液中加入水合肼 (1.65ml, 34.09mmol) 并加热至165℃。12h后,使反应混合物冷却至室温,用水淬灭并过滤沉淀的固体且在真空下干燥以获得呈无色固体的标题化合物 (2.5g, 72%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.74 (s, 1H), 7.67 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。

[0828] 中间体96:6-溴-3-甲基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0829] 向中间体95 (10.0g, 47.39mmol) 于乙腈 (100ml) 中的冷却至20℃的溶液中加入 Boc-酸酐 (10.3g, 34.09mmol), 然后加DMAP (0.579g, 4.73mmol) 和三乙胺 (4.7g, 47.39mmol) 并在室温下搅拌反应混合物。12h后,浓缩反应混合物并用水淬灭,过滤形成的沉淀并在真空下干燥以获得呈无色固体的标题化合物 (10.3g, 70%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.19 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

[0830] 中间体97:3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶

[0831] 向中间体95 (1.0g, 4.73mmol) 于二噁烷 (16ml) 的溶液中加入双(频哪醇合)二硼 (1.3g, 5.21mmol) 和乙酸钾 (0.930g, 9.47mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)二氯化钯·CH₂Cl₂ (0.387g, 0.473mmol) 并加热至80℃。12h后,通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (1.1g, 91%收率), 将其按原样用于下一步骤。

[0832] 中间体98:3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0833] 向中间体96 (2.70g, 8.67mmol) 于二噁烷 (44ml) 的溶液中加入双(频哪醇合)二硼 (2.4g, 9.54mmol) 和乙酸钾 (1.70g, 17.35mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)二氯化钯·CH₂Cl₂ (0.354g, 0.433mmol) 并加热至80℃。12h后,通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (2.70g, 87%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.46 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

[0834] 中间体99:1-(4-溴-2-氟苯基)丙-1-醇

[0835] 向由镁 (2.39g, 98.51mmol) 和碘乙烷 (7.88ml, 98.51mmol) 制备的乙基碘化镁于二乙醚 (50ml) 中的冰冷溶液中加入于二乙醚 (10ml) 中的4-溴-2-氟苯甲醛 (5g, 24.62mmol) 并升温至室温。12h后,使反应混合物冷却至0℃,用稀HCl淬灭并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈红色液体的标题化合物 (5.8g, 99%收率), 将其按原样用于步骤中。

[0836] 中间体100:1-(4-溴-2-氟苯基)丙-1-酮

[0837] 在室温下向中间体99 (5.8g, 24.89mmol) 于DMF (30ml) 的溶液中加入重铬酸吡啶盐 (14.04g, 37.33mmol)。12h后,用水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土过滤。

用盐水溶液洗涤有机层并且在硫酸钠上干燥并减压浓缩以获得呈无色液体的标题化合物(4.4g,76%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 7.78(t,J=8.1Hz,1H),7.38(m,2H),2.55(m,2H),1.21(t,J=7.1Hz,3H)。

[0838] 中间体101:6-溴-3-乙基-1H-吡啶

[0839] 在室温下向中间体100(4.3g,18.53mmol)于DMSO(4.5ml)的溶液中加水合肼(17.3ml,357.7mmol)并加热至130℃。22h后,使反应混合物冷却至室温,用水淬灭并过滤沉淀的固体并且在真空下干燥以获得呈无色固体的标题化合物(3.8g,91%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 12.73(s,1H),7.70(d,J=8.6Hz,1H),7.66(d,J=1.1Hz,1H),7.18(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),2.92(q,J=7.6Hz,2H),1.30(t,J=7.6Hz,3H)。

[0840] 中间体102:6-溴-3-乙基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0841] 向中间体101(3.0g,13.32mmol)于乙腈(30ml)中的冷却至20℃的溶液中加Boc-酸酐(5.81g,26.65mmol),然后加DMAP(0.162g,1.33mmol)和三乙胺(1.34g,13.32mmol)并在室温下搅拌反应混合物。12h后,浓缩反应混合物并用水淬灭,过滤形成的沉淀并在真空下干燥以获得呈无色固体的标题化合物(4.04g,93%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.31(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.42(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),2.99(q,J=7.6Hz,2H),1.71(s,9H),1.42(t,J=7.6Hz,3H)。

[0842] 中间体103:3-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0843] 向中间体102(1.50g,4.61mmol)于二噁烷(24ml)的溶液中加双(频哪醇合)二硼(1.40g,5.53mmol)和乙酸钾(0.9050g,9.22mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)氯化钯·CH₂Cl₂(0.188g,0.230mmol)并加热至80℃。12h后,通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(1.46g,85%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.47(s,1H),7.86(d,J=7.9Hz,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),2.98(q,J=7.6Hz,2H),1.62(s,9H),1.31(s,12H),1.30(t,J=7.6Hz,3H)。

[0844] 中间体104:6-溴-3-羟基-3-甲基吡啶-2-酮

[0845] 向由镁(1.7g,70.78mmol)和碘甲烷(4.40ml,70.78mmol)制备的甲基碘化镁于二乙醚(60ml)中的冰冷溶液中加入于THF(120ml)中的6-溴萘红(4g,17.69mmol)并升温至室温。12h后,使反应混合物冷却至0℃,用稀HCl淬灭并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(4.2g,93%收率)。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,400MHz): δ 10.34(s,1H),7.23(t,J=7.9Hz,1H),7.14(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),6.93(d,J=1.6Hz,1H),5.92(s,1H),1.33(s,3H)。

[0846] 中间体105:6-溴-3-甲基-1H-吡啶

[0847] 向中间体104(3.0g,12.48mmol)于THF(120ml)中冷却至0℃的溶液中加硼烷二甲硫醚(2M于THF中,62.44mmol)并加热至50℃。12h后,使反应混合物冷却至0℃,用甲醇淬灭并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(1.15g,44%收率)。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,400MHz): δ 10.85(s,1H),7.48(d,J=1.8Hz,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.12(t,J=1.1Hz,1H),7.09(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),2.22(s,3H)。

[0848] 中间体106:3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶

[0849] 向中间体105 (1.10g, 5.23mmol) 于二噁烷 (33ml) 的溶液中加入双(频哪醇合)二硼 (1.60g, 6.28mmol) 和乙酸钾 (1.54g, 15.70mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)二氯化钯·CH₂Cl₂ (0.128g, 0.157mmol) 并加热至80℃。12h后,通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.651g, 48%收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ10.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)。

[0850] 中间体107:3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0851] 向3-碘-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (0.70g, 2.68mmol) 于DMF (10ml)、乙醇 (6ml) 和水 (6ml) 的溶液中加入2,3-二氢苯并呋喃-5-硼酸 (0.527g, 3.21mmol) 和碳酸钠 (0.852g, 8.04mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.610g, 0.528mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.198g, 29%收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ13.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.61 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.27 (d, J=8.7Hz, 2H)。

[0852] 中间体108:6-溴-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[0853] 向6-溴-2-甲基苯并咪唑 (1.00g, 4.737mmol) 于二氯甲烷 (20ml) 中冷却至20℃的溶液中加入Boc-酸酐 (1.034g, 4.737mmol), 然后加DMAP (0.057g, 0.473mmol) 和三乙胺 (0.479g, 4.73mmol) 并在室温下搅拌反应混合物。12h后,浓缩反应混合物并用水淬灭,过滤形成的沉淀并在真空下干燥以获得呈无色固体的标题化合物,其为两种区域异构体的混合物 (1.22g, 83%收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.00 (d, J=1.9Hz, 0.53H), 7.80 (d, J=7.5Hz, 0.47H), 7.78 (s, 0.47H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 0.53H), 7.47 (m, 1H), 2.69 (s, 1.4H), 2.68 (s, 1.6H), 1.63 (s, 9H)。

[0854] 中间体109:2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯:

[0855] 向中间体108 (0.500g, 1.606mmol) 于二噁烷 (24ml) 的溶液中加入双(频哪醇合)二硼 (0.489g, 1.928mmol) 和乙酸钾 (0.946g, 9.64mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)二氯化钯·CH₂Cl₂ (0.196g, 0.241mmol) 并加热至80℃。12h后,通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物,其为两种区域异构体的混合物 (0.324g, 56%收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.42 (s, 0.65H), 8.15 (s, 0.35H), 7.92 (d, J=8.3Hz, 0.35H), 7.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.9Hz, 0.65H), 2.88 (s, 3H), 1.72 (s, 5.85H), 1.71 (s, 3.15H), 1.35 (s, 12H)。

[0856] 中间体110:4-溴-2,6-二氟苯酚:

[0857] 在0℃下向2,6-二氟苯酚 (10.0g, 76.86mmol) 于DMF (60ml) 的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (13.68g, 76.86mmol) 并在RT下搅拌20h。浓缩反应混合物,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈浅黄色液体的标题化合物 (15.1g, 93%收

率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 10.49 (s, 1H), 7.35 (d, J=6.2Hz, 2H)。

[0858] 中间体111:5-溴-1,3-二氟-2-甲氧基苯:

[0859] 在0℃下向中间体110 (15.0g, 71.73mmol) 于丙酮 (60ml) 的溶液中加碳酸钾 (29.75g, 215.32mmol), 然后加碘甲烷 (22ml, 358.86mmol) 并在RT下搅拌22h。浓缩反应混合物, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈浅黄色液体的标题化合物 (11g, 68%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 7.08 (d, J=7.8Hz, 2H)。

[0860] 中间体112:2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[0861] 向中间体111 (2.0g, 8.968mmol) 于二噁烷 (40ml) 的溶液中加双(频哪醇合)二硼 (2.73g, 10.76mmol) 和乙酸钾 (2.64g, 26.90mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)二氯化钪·CH₂Cl₂ (0.219g, 0.269mmol) 并加热至80℃。12h后, 通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色液体的标题化合物 (2.2g, 90%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.318 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

[0862] 中间体113:3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

[0863] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.0g, 3.83mmol) 于 DMF (10ml)、乙醇 (5ml) 和水 (5ml) 的溶液中加入中间体112 (1.55g, 5.74mmol) 和碳酸钠 (1.21g, 11.49mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钼 (0.221g, 0.19mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.210g, 19%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.96 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

[0864] 中间体114:6-溴-1,3-二甲基-1H-吡唑 (a) 和6-溴-2,3-二甲基-2H-吡唑 (b)

[0865] 向中间体95 (2g, 9.47mmol) 于THF (30ml) 中冷却至0℃的溶液中加入氢化钠 (0.454g, 60%于石蜡油中, 11.37mmol) 并升温至室温。12h后, 使反应混合物冷却至室温, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色固体的标题化合物。馏分I (114a, 0.90g, 43%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.87 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.5, 1.5Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。馏分II (114b, 0.80g, 38%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.72 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

[0866] 中间体115:1,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑

[0867] 向中间体114a (0.90g, 4.00mmol) 于二噁烷 (14ml) 的溶液中加入双(频哪醇合)二硼 (1.1g, 4.4mmol) 和乙酸钾 (0.785g, 8.0mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)二氯化钪·CH₂Cl₂ (0.163g, 0.200mmol) 并加热至80℃。12h后, 通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.85g, 78%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃, 400MHz): δ 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0, 0.7Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (s, 12H)。

[0868] 中间体116:2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2H-吡唑

[0869] 向中间体114b (0.80g, 3.55mmol) 于二噁烷 (14ml) 的溶液中加入双(频哪醇合)二硼 (0.992g, 3.90mmol) 和乙酸钾 (0.697g, 7.10mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入双(二苯基膦二茂铁)二氯化钯·CH₂Cl₂ (0.145g, 0.177mmol) 并加热至80℃。12h后,通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.80g, 83% 收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ7.85 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)。

[0870] 实施例1

[0871] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0872] 向腺嘌呤 (0.685g, 5.07mmol) 于DMF (10ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.701g, 5.07mmol) 并在室温下搅拌10min。向该混合物中加入中间体3 (1g, 2.53mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.496g, 43% 收率)。MP: 207-209℃。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=10.4Hz, 2H), 7.92 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 6H), 7.21 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)。质量: 448.20 (M⁺)。

[0873] 实施例2

[0874] 6-溴-2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0875] 在RT下向中间体3 (0.30g, 0.761mmol) 于THF (2ml) 的溶液中加入吗啉 (0.066g, 0.761mmol) 并使其回流12h。冷却反应混合物,用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.40g, 79% 收率)。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ8.12 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.29 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.50 (t, J=4.2Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.32 (br s, 4H)。

[0876] 实施例2a

[0877] 6-溴-2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮盐酸盐

[0878] 在0℃下向实施例2 (0.10g, 0.249mmol) 于THF (2ml) 的溶液中加入于二乙醚 (2ml) 中的盐酸并搅拌30min。过滤形成的沉淀,用戊烷洗涤并干燥以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.110g, 99% 收率)。MP: 229-230℃。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ8.13 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.32 (d, J=6.9Hz, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.80 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.25 (br s, 2H)。质量: 402.04 (M⁺+1-HCl)。

[0879] 实施例3

[0880] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0881] 向实施例1 (0.1g, 0.22mmol) 于甲醇 (10ml) 的溶液中加入碳载钯 (10mg) 并且在RT下于5kg/cm²的氢气压力下使溶液氢化3h。通过硅藻土过滤溶液并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.030g, 37% 收率)。MP: 173-175℃。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ8.10 (d, J=12.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 6H), 7.22 (s, 2H), 5.34 (s, 2H)。质量: 370.05 (M⁺+1)。

[0882] 实施例4

[0883] 2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0884] 向实施例2 (0.1g, 0.249mmol) 于甲醇 (10ml) 的溶液中加入碳载钯 (20mg) 并且在RT下于5kg/cm²的氢气压力下使溶液氢化4h。通过硅藻土过滤溶液并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.080g, 87% 收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.08 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.31 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.72 (br s, 4H), 3.42 (br s, 6H)。

[0885] 实施例4a

[0886] 2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮盐酸盐

[0887] 在0℃下向实施例4 (0.065g, 0.202mmol) 于THF (2ml) 的溶液中加入于二乙醚 (2ml) 中的盐酸并搅拌30min。过滤形成的沉淀, 用戊烷洗涤并干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.043g, 60% 收率)。MP: 208-209℃。¹H-NMR (5ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 11.42 (br s, 1H), 8.08 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.90 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.24 (brs, 2H), 3.81 (br s, 5H), 3.08 (br s, 3H)。322.10 (M⁺+1-HCl)。

[0888] 实施例5

[0889] 2-[(1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0890] 在RT下向中间体3 (0.10g, 0.258mmol) 于THF (2ml) 的溶液中加入苯并咪唑 (0.059g, 0.507mmol) 并使其回流2h。冷却反应混合物, 用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.40g, 40% 收率)。MP: 192-197℃。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.41 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.18 (m, 3H), 5.43 (s, 2H)。432.77 (M⁺+1)。

[0891] 实施例6

[0892] 6-溴-2-[(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0893] 在RT下向中间体3 (0.10g, 0.258mmol) 于THF (2ml) 的溶液中加入4-甲基苯并咪唑 (0.066g, 0.507mmol) 并使其回流2h。冷却反应混合物, 用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.040g, 35% 收率)。MP: 176-179℃。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.10 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.92 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.41 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.08 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。质量: 445.13 (M⁺)。

[0894] 实施例7

[0895] 2-[(1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0896] 在RT下向中间体5 (0.10g, 0.317mmol) 于二噁英 (2ml) 的溶液中加入苯并咪唑 (0.074g, 0.634mmol) 并使其回流12h。冷却反应混合物, 用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.050g, 44% 收率)。MP: 186-191℃。¹H-NMR (δ ppm,

DMSO-D₆, 400MHz) : δ 8.16 (s, 1H) , 8.04 (d, J=7.7Hz, 1H) , 7.78 (t, J=8.3Hz, 1H) , 7.64 (d, J=5.5Hz, 1H) , 7.54-7.42 (m, 7H) , 7.18 (s, 3H) , 5.43 (s, 2H) 。质量: 352.83 (M⁺) 。

[0897] 实施例8

[0898] 2-[(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0899] 在RT下向中间体5 (0.10g, 0.317mmol) 于二噁烷 (2ml) 的溶液中加入4-甲基苯并咪唑 (0.083g, 0.634mmol) 并使其回流12h。冷却反应混合物, 用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.060g, 51% 收率) 。MP: 204-208°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz) : δ 8.11 (s, 1H) , 8.04 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.77 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.55 (m, 7H) , 7.08 (t, J=8.0Hz, 1H) , 6.99 (d, J=7.6Hz, 2H) , 5.40 (s, 2H) , 2.48 (s, 3H) 。质量: 367.25 (M⁺+1) 。

[0900] 实施例9

[0901] 2-[(6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0902] 向6-氯嘌呤 (0.146g, 0.951mmol) 于DMF (3ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.131g, 0.951mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体5 (0.150g, 0.475mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐黄色的标题化合物 (0.053g, 28% 收率) 。MP: 187-190°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz) : δ 8.71 (s, 1H) , 8.67 (s, 1H) , 8.05 (d, J=7.0Hz, 1H) , 7.79 (dt, J=8.1, 1.5Hz, 1H) , 7.50 (t, J=7.9Hz, 2H) , 7.43 (m, 5H) , 5.53 (s, 2H) 。389.09 (M⁺+1) 。

[0903] 实施例10

[0904] 6-溴-2-[(6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0905] 向6-氯嘌呤 (0.117g, 0.761mmol) 于DMF (3ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.105g, 0.761mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体3 (0.150g, 0.380mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐黄色的标题化合物 (0.041g, 22% 收率) 。MP: 234-236°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz) : δ 8.71 (s, 1H) , 8.67 (s, 1H) , 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H) , 7.94 (d, J=9.0Hz, 1H) , 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.41 (m, 5H) , 5.52 (s, 2H) 。质量: 466.79 (M⁺-1) 。

[0906] 实施例11

[0907] 2-((9H-嘌呤-6-基硫代)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0908] 向6-巯基嘌呤 (0.162g, 0.951mmol) 于DMF (3ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.131g, 0.951mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体5 (0.150g, 0.475mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.061g, 33% 收率) 。MP: 208-209°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz) : δ 13.56 (s, 1H) , 8.52 (s, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 8.05 (d, J=7.9Hz, 1H) , 7.81 (t, J=7.2Hz, 1H) , 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.50 (m, 4H) , 7.39 (d, J=6.8Hz, 2H) , 4.62 (s, 2H) 。质量: 386.78 (M⁺) 。

[0909] 实施例12

[0910] 2-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0911] 在RT下向中间体5 (0.10g, 0.317mmol) 于二噁烷 (2ml) 的溶液中加入咪唑 (0.043g, 0.634mmol) 并使其回流12h。冷却反应混合物, 用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐黄色固体的标题化合物 (0.040g, 41% 收率)。MP: 168-171 °C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.06 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.83 (dt, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.36 (dd, J=8.0Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.10 (s, 2H)。质量: 303.29 (M⁺+1)。

[0912] 实施例13

[0913] 2-[(9H-嘌呤-6-基硫代)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0914] 向6-巯基嘌呤 (0.097g, 0.570mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.079g, 0.570mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体3 (0.150g, 0.380mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰色固体的标题化合物 (0.050g, 28% 收率)。MP: 214-218 °C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 13.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.45 (m 3H), 7.34 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.62 (s, 2H)。质量: 465.11 (M⁺)。

[0915] 实施例14

[0916] 2-((4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0917] 向4-氨基吡唑并[3,4-d]嘧啶 (0.102g, 0.761mmol) 于DMF (3ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.105g, 0.761mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体3 (0.150g, 0.380mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐黄色固体的标题化合物 (0.031g, 18% 收率)。MP: 236-240 °C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.40 (m 6H), 5.41 (s, 2H)。质量: 449.78 (M⁺+1)。

[0918] 实施例15

[0919] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0920] 向腺嘌呤 (0.0983g, 0.727mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.125g, 0.727mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体8 (0.150g, 0.364mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.030g, 18% 收率)。MP: 238-242 °C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.10 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.2Hz, 2H), 7.29 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 5.34 (s, 2H)。质量: 466.11 (M⁺)。

[0921] 实施例16

[0922] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0923] 向腺嘌呤 (0.121g, 0.899mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.155g, 0.899mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体10 (0.150g, 0.450mmol) 并搅拌

12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.040g,22%收率)。MP:212-216°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.11(s,2H),8.07(s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.78(t,J=8.4Hz,1H),7.50(m,4H),7.29(m,4H),5.34(s,2H)。质量:388.21(M+1)。

[0924] 实施例17

[0925] 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮

[0926] 在RT下向中间体8(0.150g,0.364mmol)于THF(5ml)的溶液中加入吗啉(0.0634g,0.728mmol)并使其回流4h。冷却反应混合物,用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.50g,32%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,CDCl₃,400MHz): δ 8.35(s,1H),7.81(d,J=7.7Hz,1H),7.39(m,3H),7.18(t,J=7.7Hz,2H),3.80(br s,t,6H),2.64(br s,4H)。

[0927] 实施例17a

[0928] 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮盐酸盐

[0929] 在0°C下向实施例17(0.050g,0.1192mmol)于THF(2ml)的溶液中加入于二乙醚(2ml)中的盐酸并搅拌30min。过滤形成的沉淀,用戊烷洗涤并干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.030g,55%收率)。MP:232-236°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.13(d,J=2.3Hz,1H),8.06(d,J=8.9Hz,1H),7.80(d,J=9.0Hz,1H),7.38(m,4H),4.24(br s,2H),3.83(br s,4H),3.62(br s,2H),3.08(br s,2H)。质量:419.75(M+1-HCl)。

[0930] 实施例18

[0931] 3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮

[0932] 在RT下向中间体10(0.150g,0.450mmol)于二噁烷(5ml)的溶液中加入吗啉(0.0784g,0.90mmol)并使其回流12h。冷却反应混合物,用碳酸氢盐水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.80g,52%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.06(dd,J=7.9,1.0Hz,1H),7.84(dt,J=8.3,1.2Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.51(t,J=7.6Hz,1H),7.36(dt,J=6.0,2.9Hz,2H),7.28(t,J=8.9Hz,2H),3.50(br s,4H),3.39(br s,2H),2.49(br s,4H)。

[0933] 实施例18a

[0934] 3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮盐酸盐

[0935] 在0°C下向实施例18(0.080g,0.235mmol)于THF(2ml)的溶液中加入于二乙醚(2ml)中的盐酸并搅拌30min。过滤形成的沉淀,用戊烷洗涤并干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.080g,90%收率)。MP:225-229°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.08(d,J=6.6Hz,1H),7.95(t,J=7.3Hz,1H),7.78(d,J=8.2Hz,1H),7.55(t,J=7.6Hz,1H),7.38(m,4H),4.30(br s,2H),3.88(br s,6H),3.12(br s,2H)。质量:340.09(M+1-HCl)。

[0936] 实施例19

[0937] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮

[0938] 向腺嘌呤(0.099g,0.735mmol)于DMF(3ml)的溶液中加入碳酸钾(0.101g,

0.735mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体13 (0.150g, 0.367mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.046g, 27%收率)。MP: 252-255°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.11 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 6H), 5.22 (s, 2H), 2.00 (s, 3H)。质量: 463.85 (M+1)。

[0939] 实施例20

[0940] 7-[(6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)甲基]-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

[0941] 向茶碱(0.137g, 0.761mmol)于DMF(3ml)的溶液中加碳酸钾(0.105g, 0.761mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体3(0.150g, 0.380mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.040g, 21%收率)。MP: 253-255°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.52 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.31 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.13 (s, 6H)。质量: 492.69 (M+)。

[0942] 实施例21

[0943] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0944] 向腺嘌呤(0.266g, 1.969mmol)于DMF(10ml)的溶液中加碳酸钾(0.272g, 1.969mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体15(0.400g, 0.984mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.200g, 44%收率)。MP: 230-231°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.35 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 5.69 (q, J=7.2Hz, 1H), 1.88 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 463.92 (M+1)。

[0945] 实施例22

[0946] 2-(1-(9H-嘌呤-6-基硫代)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0947] 向6-巯基嘌呤(0.251g, 1.477mmol)于DMF(10ml)的溶液中加碳酸钾(0.255g, 1.846mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体15(0.300g, 0.738mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅绿色固体的标题化合物(0.130g, 37%收率)。MP: 234-237°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400 MHz): δ 13.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.26 (s, 2H), 5.47 (q, J=7.2Hz, 1H), 1.79 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 478.83 (M⁺)。

[0948] 实施例23

[0949] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0950] 向实施例21(0.080g, 0.173mmol)于甲醇(10ml)的溶液中加入碳载钯(10%, 16mg)并且在RT下于5kg/cm²的氢气压力下使溶液氢化24h。通过硅藻土过滤溶液并浓缩。通过用

甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.025g,38%收率)。MP:254-257°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.46(s,1H),8.03(s,1H),8.01(d,J=1.6Hz,1H),7.83(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.65(d,J=8.2Hz,1H),7.50(m,4H),7.37(dd,J=8.1,1.7Hz,1H),7.22(s,2H),5.67(q,J=7.3Hz,1H),1.89(d,J=7.2Hz,3H)。质量:384.19(M+1)。

[0951] 实施例24

[0952] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0953] 向中间体17(0.20g,0.581mmol)于叔丁醇(6ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.2ml,1.162mmol)和6-溴嘌呤(0.087g,0.435mmol)并使其回流24h。浓缩反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.065g,24%收率)。MP:151-154°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 12.94(s,1H),8.09(br s,3H),7.94(d,J=7.9Hz,1H),7.59(d,J=8.7Hz,1H),7.42(m,6H),5.22(br t,1H),1.82(d,J=6.4Hz,3H)。质量:463.99(M+1)。

[0954] 实施例25

[0955] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0956] 向中间体19(0.20g,0.605mmol)于叔丁醇(4ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.2ml,1.211mmol)和6-溴嘌呤(0.096g,0.484mmol)并使其回流24h。浓缩反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.065g,24%收率)。MP:151-154°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 12.90(s,1H),8.20(ms,4H),7.91(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),7.49-7.35(m,6H),4.64(br s,2H)。质量:448.17(M+)。

[0957] 实施例26

[0958] 2-(1-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0959] 向4-氨基吡唑并[3,4-d]嘧啶(0.299g,2.215mmol)于DMF(10ml)的溶液中加入碳酸钾(0.382g,2.769mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体15(0.450g,1.107mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.80g,16%收率)。MP:239-240°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.10(d,J=2.5Hz,1H),8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.97(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.69(br s,2H),7.60(d,J=9.0Hz,1H),7.31(br s,3H),7.12(br s,2H),5.83(q,J=7.1Hz,1H),1.83(d,J=7.0Hz,3H)。质量:461.96(M+)。

[0960] 实施例27

[0961] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-甲氧基-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0962] 向腺嘌呤(0.234g,1.738mmol)于DMF(6ml)的溶液中加入碳酸钾(0.240g,1.738mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体22(0.300g,0.869mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.052g,15%收率)。MP:197-198°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.08(s,1H),8.06(s,1H),7.47(m,

7H), 7.35 (dd, $J=9.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。质量: 400.03 (M^+ + 1)。

[0963] 实施例28

[0964] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-溴-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0965] 向腺嘌呤 (0.190g, 1.408mmol) 于DMF (6ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.194g, 1.408mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体25 (0.300g, 0.704mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得由两种阻转异构体的混合物组成的呈浅褐色固体的标题化合物 (0.082g, 24% 收率)。MP: 256-258°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ [8.47 (s), 8.38 (s), 1H], 8.09 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), [8.05 (dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 8.00 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 1H], [8.01 (s), 7.91 (s), 1H], [7.81 (d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.69 (d, $J=8.9\text{Hz}$), 1H], 7.50 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), [7.22 (s), 7.16 (s), 2H], [5.71 (q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.64 (q, $J=7.2\text{Hz}$), 1H], 1.96 (d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.86 (d, $J=7.2\text{Hz}$), 3H]。质量: 481.73 ($M+1$)。

[0966] 实施例29

[0967] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-溴-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0968] 向腺嘌呤 (0.131g, 0.970mmol) 于DMF (4ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.133g, 0.970mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体27 (0.200g, 0.485mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.031g, 14% 收率)。MP: 231-233°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ 8.11 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (m, 4H), [5.42 (d, $J=16.5\text{Hz}$), 5.30 (d, $J=16.5\text{Hz}$) 2H]。质量: 466.23 (M^+)。

[0969] 实施例30

[0970] 2-(1-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0971] 向4-氨基吡唑并[3,4-d]嘧啶 (0.279g, 2.58mmol) 于DMF (7ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.357g, 2.58mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体29 (0.340g, 1.03mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.80g, 16% 收率)。MP: 226-227°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (dt, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.51 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.31 (br s, 3H), 5.83 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.84 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。质量: 383.40 (M^+)。

[0972] 实施例31

[0973] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0974] 向腺嘌呤 (0.190g, 1.408mmol) 于DMF (6ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.194g, 1.408mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体32 (0.300g, 0.704mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.082g, 24% 收率)。MP: 223-225°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03

(dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dt, $J=7.1, 1.6\text{Hz}$), 7.78 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.33 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.23 (s, 2H), 5.52 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.49 (m, 2H), 0.74 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。质量: 398.12 (M+1)。

[0975] 实施例32

[0976] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0977] 向腺嘌呤 (0.233g, 1.728mmol) 于DMF (6ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.238g, 1.728mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.300g, 0.864mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.200g, 57% 收率)。MP: 155-158°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.02 (dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dt, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 5H), 5.70 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.90 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。质量: 402.25 (M+1)。

[0978] 实施例33

[0979] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0980] 向腺嘌呤 (0.227g, 1.68mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.232g, 1.68mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体38 (0.280g, 0.840mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.046g, 13% 收率)。MP: 202-205°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=5.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dt, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.441 (m, 4H), 7.30 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 2H), [5.43 (d, $J=16.4\text{Hz}$), 5.30 (d, $J=16.4\text{Hz}$), 2H]。质量: 387.83 (M+)。

[0981] 实施例34

[0982] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0983] 向腺嘌呤 (0.179g, 1.32mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.183g, 1.68mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体40 (0.230g, 0.662mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.080g, 30% 收率)。MP: 247-250°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ [8.48 (s), 8.39 (s), 1H], [8.05 (s), 7.91 (s), 1H], 8.03 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.36-7.18 (m, 4H), 5.68 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), [1.97 (d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.87 (d, $J=7.1\text{Hz}$), 3H]。质量: 402.32 (M+1)。

[0984] 实施例35

[0985] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0986] 向腺嘌呤 (0.524g, 3.87mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加碳酸钾 (0.535g, 3.87mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体43 (0.700g, 1.93mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.060g, 7% 收率)。MP: 160-163°C。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz): δ [8.57 (s), 8.45 (s), 1H], [8.08 (s), 7.92 (s), 1H], 8.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.35-7.17 (m, 4H), [5.48 (t, $J=7.9\text{Hz}$), 5.46

(t, J=7.0Hz), 1H], 2.48 (m, 2H), [0.82 (t, J=7.4Hz), 0.75 (t, J=7.3Hz), 3H]。质量: 416.04 (M+1)。

[0987] 实施例36

[0988] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0989] 向腺嘌呤 (0.404g, 2.99mmol) 于DMF (12ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.413g, 2.99mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体46 (0.540g, 1.49mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐黄色固体的标题化合物 (0.115g, 19%收率)。MP: 102-107°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, J=10.1Hz, 1H), 7.87 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.18 (d, J=7.4Hz, 2H), 5.51 (t, J=7.9Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3Hz, 3H)。质量: 415.97 (M+)。

[0990] 实施例37

[0991] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0992] 向腺嘌呤 (0.389g, 2.87mmol) 于DMF (12ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.497g, 2.87mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体49 (0.520g, 1.43mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.55g, 9%收率)。MP: 223-227°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.86 (dt, J=7.1, 1.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (dt, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.1Hz, 2H), 7.30 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 5.50 (t, J=7.7Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3Hz, 3H)。质量: 416.11 (M+1)。

[0993] 实施例38

[0994] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[0995] 向腺嘌呤 (0.374g, 2.76mmol) 于DMF (10ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.382g, 2.76mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体52 (0.500g, 1.38mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.110g, 19%收率)。MP: 266-272°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (dd, J=9.3, 4.3Hz, 1H), 7.78 (dt, J=8.6, 3.2Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.3, 5.3Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.32 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 5.53 (t, J=7.7Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.3Hz, 3H)。质量: 416.11 (M+1)。

[0996] 实施例39

[0997] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[0998] 向腺嘌呤 (0.412g, 3.05mmol) 于DMF (10ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.527g, 3.81mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体55 (0.530g, 1.52mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.050g, 8%收率)。MP: 210-212°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.46 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (dd, J=8.1, 1.5Hz,

1H), 7.83 (dt, J=7.1, 1.5Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.68 (q, J=6.9Hz, 1H), 1.90 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量:402.32 (M+1)。

[0999] 实施例40

[1000] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1001] 向腺嘌呤(0.389g, 2.88mmol)于DMF(12ml)的溶液中加入碳酸钾(0.398g, 2.88mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体57(0.500g, 1.44mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.210g, 36%收率)。MP:264-269°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.46(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.80(dd, J=9.1, 4.4Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.48(m, 3H), 7.36(dd, J=8.0, 1.7Hz, 2H), 7.21(s, 1H), 5.68(q, J=7.2Hz, 1H), 1.88(d, J=7.2Hz, 3H)。质量:402.11 (M+1)。

[1002] 实施例41

[1003] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1004] 向中间体58(0.498g, 2.06mmol)于DMF(5ml)的溶液中加入碳酸钾(0.356g, 2.50mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体29(0.340g, 1.03mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.160g, 32%收率)。MP:176-178°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.09(s, 1H), 8.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.83(t, J=7.0Hz, 1H), 7.63(d, J=6.5Hz, 2H), 7.51(t, J=7.3Hz, 1H), 7.46(t, J=8.1Hz, 1H), 7.33(m, 3H), 7.12(m, 4H), 7.06(dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 5.98(q, J=6.7Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 1.90(d, J=7.0Hz, 3H)。质量:490.10 (M+1)。

[1005] 实施例42

[1006] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1007] 在0°C下向实施例41(0.130g, 0.265mmol)于二氯甲烷(26ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中, 2.6ml)并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.070g, 56%收率)。MP:212-216°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 9.78(s, 1H), 8.24(d, J=7.5Hz, 1H), 8.05(d, J=7.9Hz, 1H), 7.85(t, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.6Hz, 1H), 7.53(t, J=7.7Hz, 1H), 7.36-7.02(m, 9H), 6.90(d, J=8.2Hz, 1H), 6.03(q, J=6.9Hz, 1H), 1.91(d, J=7.3Hz, 3H)。质量:476.17 (M+1)。

[1008] 实施例43

[1009] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1010] 向中间体59(1.50g, 7.06mmol)于二氯甲烷(15ml)的溶液中加入三乙胺(2.9ml, 21.20mmol), 然后加入N-Boc-甘氨酸(1.3g, 7.77mmol)。向该混合物加入HATU(5.3g, 14.13mmol)并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮

中间体 (1.12g)。向该中间体 (0.60g) 于二氯甲烷 (10ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (2.5ml) 并在 RT 下搅拌 2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体 (0.38g)。向这种胺中间体 (0.37g, 1.47mmol) 于叔丁醇 (6ml) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.5ml, 2.94mmol) 和 6-氯嘌呤 (0.226g, 1.47mmol) 并使其回流 24h。浓缩反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.131g, 24% 收率)。MP: 155-158°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.96 (s, 1H), 8.14-8.040 (m, 4H), 7.77 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 7H), 4.60 (br s, 2H)。质量: 369.91 (M⁺)。

[1011] 实施例44

[1012] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-邻甲苯-4H-色烯-4-酮

[1013] 在 0°C 下向中间体 61 (0.610g, 2.30mmol) 于乙酸 (8ml) 的溶液中加入溴 (0.23ml, 4.61mmol)。加热反应混合物至 60°C。6h 后, 反应混合物冷却至 RT, 通过加水淬灭反应混合物。过滤形成的沉淀并减压干燥以获得溴代中间体 (0.700g)。将该中间体 (0.650g, 1.88mmol) 加入腺嘌呤 (0.510g, 3.77mmol) 和碳酸钾 (0.521g, 3.77mmol) 于 DMF (15ml) 中的溶液中。12h 后, 用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物, 其为阻转异构体 (0.030g, 4% 收率)。MP: 202-205°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.42 (d, J=3.5Hz, 1H), [8.07 (e), 7.95 (s), 1H], 8.04 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.84 (q, J=7.2Hz, 1H), [7.70 (d, J=8.2Hz), 7.68 (d, J=8.1Hz), 1H], 7.51 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 5.56 (m, 1H), [2.09 (s), 1.90 (s), 3H], [1.95 (d, J=7.1Hz), 1.84d, J=7.3Hz), 3H]。质量: 397.77 (M⁺)。

[1014] 实施例45

[1015] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1016] 向中间体 64 (0.330g, 1.22mmol) 于叔丁醇 (4ml) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.42ml, 2.45mmol) 和 6-溴嘌呤 (0.195g, 0.980mmol) 并使其回流 24h。浓缩反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.040g, 8% 收率)。MP: 143-147°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.90 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.79 (dt, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 4.64 (br s, 2H)。质量: 387.90 (M⁺)。

[1017] 实施例46

[1018] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1019] 向中间体 65 (1.50g, 6.51mmol) 于二氯甲烷 (15ml) 的溶液中加入三乙胺 (2.7ml, 19.54mmol), 然后加入 N-Boc-甘氨酸 (1.3g, 7.81mmol)。向该混合物加入 HATU (4.9g, 3.03mmol) 并在 RT 下搅拌 12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体 (0.80g)。向该中间体 (0.80g) 于二氯甲烷 (10ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (1.5ml) 并在 RT 下搅拌 2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有

机层并减压浓缩以获得胺中间体(0.471g)。向这种胺中间体(0.30g,1.14mmol)于叔丁醇(6ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.5ml,2.94mmol)和6-溴嘌呤(0.177g,0.891mmol)并使其回流24h。浓缩反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.235g,55%收率)。MP:211-214℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 12.97(s,1H),8.20(br s,1H),8.14(s,1H),8.11(s,1H),8.06(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.78(dt,J=8.4,1.3Hz,1H),7.49(m,3H),7.27-7.17(m,3H),4.10(q,J=5.3Hz,1H),3.16(d,J=5.0Hz,2H)。质量:387.90(M⁺)。

[1020] 实施例47

[1021] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1022] 向中间体65(2.0g,8.68mmol)于二氯甲烷(20ml)的溶液中加入三乙胺(3.6ml,26.06mmol),然后加入N-Boc-丙胺酸(1.97g,10.42mmol)。向该混合物加入HATU(6.6g,17.37mmol)并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体(1.70g)。向该中间体(1.7g)于二氯甲烷(20ml)的溶液中加入三氟乙酸(3ml)并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物,用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体(0.641g)。向这种胺中间体(0.30g,1.05mmol)于叔丁醇(6ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.36ml,2.17mmol)和6-溴嘌呤(0.168g,0.847mmol)并使其回流24h。浓缩反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.041g,10%收率)。MP:135-138℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 12.95(s,1H),8.15(t,J=6.8Hz,1H),8.11(s,1H),8.08(s,1H),8.03(d,J=7.8Hz,1H),7.81(t,J=7.3Hz,1H),7.60(d,J=8.3Hz,1H),7.49(t,J=7.3Hz,2H),7.25(m,3H),5.19(br m,1H),1.56(d,J=6.9Hz,3H)。质量:402.18(M⁺+1)。

[1023] 实施例48

[1024] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1025] 向腺嘌呤(0.443g,3.28mmol)于DMF(10ml)的溶液中加入碳酸钾(0.453g,3.28mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体68(0.600g,1.64mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈由两种阻转异构体的混合物组成的浅黄色固体的标题化合物(0.082g,24%收率)。MP:245-248℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ [8.49(s),8.39(s),1H],[8.05(s),7.91(s),1H],7.92(m,1H),7.81(m,2H),7.52(m,2H),7.36(m,4H),[5.69(q,J=7.2Hz),5.64(q,J=7.2Hz),1H],1.96(d,J=7.1Hz),1.86(d,J=7.2Hz),3H]。质量:419.82(M⁺)。

[1026] 实施例49

[1027] 2-(1(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1028] 向腺嘌呤(0.370g,2.73mmol)于DMF(8ml)的溶液中加入碳酸钾(0.378g,2.73mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体72(0.500g,1.36mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷

进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物(0.121g, 21%收率)。MP: 267-269°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.30 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.11 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.70 (q, J=7.2Hz, 1H), 1.91 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 419.82 (M⁺)。

[1029] 实施例50

[1030] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1031] 向腺嘌呤(0.370g, 2.73mmol)于DMF(8ml)的溶液中加入碳酸钾(0.378g, 2.73mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体75(0.500g, 1.36mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物(0.150g, 26%收率)。MP: 252-255°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (dd, J=9.2, 4.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 7.72 (td, J=6.8, 3.6Hz, 1H), 7.51 (q, J=7.8Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 5.70 (q, J=7.0Hz, 1H), 1.89 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 420.03 (M⁺+1)。

[1032] 实施例51

[1033] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1034] 向中间体58(0.484g, 2.01mmol)于DMF(6ml)的溶液中加入碳酸钾(0.345g, 2.50mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.350g, 1.00mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.302g, 59%收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.07 (s, 1H), 8.04 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.02 (dt, J=6.9, 1.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.19 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.10 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.07 (dt, J=8.6, 4.0Hz, 2H), 6.90 (br s, 2H), 6.05 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.90 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[1035] 实施例51a

[1036] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1037] 在0°C下向实施例51(0.150g, 0.290mmol)于二氯甲烷(25ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中, 1.5ml)并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰色固体的标题化合物(0.110g, 75%收率)。MP: 282-285°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 9.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.86 (dt, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 7.68 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (dt, J=8.0, 0.9Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.06-6.84 (m, 6H), 6.03 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.89 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 493.95 (M⁺)。

[1038] 实施例52

[1039] 2-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1040] 向中间体58 (0.765g, 3.17mmol) 于DMF (7ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.548g, 3.96mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体5 (0.500g, 1.58mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.280g, 37% 收率)。MP: 111-115°C。¹H-NMR (8ppm, DMSO-D₆, 400MHz): 58.23 (s, 1H), 8.05 (dd, =8.0, 1.4Hz, 1H), 7.77 (dt, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 8H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (dd, J=8.0, 2.1Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。质量: 475.89 (M⁺)。

[1041] 实施例53

[1042] 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1043] 在0°C下向实施例52 (0.150g, 0.315mmol) 于二氯甲烷 (30ml) 的溶液中加入BBR₃ (1M于二氯甲烷中, 1.5ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.040g, 27% 收率)。MP: 154-158°C。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): 89.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 6H), 7.03 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.86 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 5.49 (s, 2H)。质量: 462.03 (M⁺+1)。

[1044] 实施例54

[1045] 2-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1046] 向中间体58 (0.278g, 1.15mmol) 于DMF (6ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.363g, 2.62mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体 77 (0.350g, 1.05mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物 (0.220g, 40% 收率)。MP: 175-178°C。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): 88.21 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 5H), 7.04 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。质量: 493.81 (M⁺)。

[1047] 实施例55

[1048] 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1049] 在0°C下向实施例54 (0.200g, 0.383mmol) 于二氯甲烷 (30ml) 的溶液中加入BBR₃ (1M于二氯甲烷中, 2.0ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.070g, 36% 收率)。MP: 280-283°C。¹H-NMR (δppm, DMSO-D₆, 400MHz): 89.69 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.11 (dt, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (dd, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 5.53 (s, 2H)。质量: 479.88 (M⁺)。

[1050] 实施例56

[1051] (R)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1052] 向中间体65 (1.00g, 4.34mmol) 于二氯甲烷 (15ml) 的溶液中加入三乙胺 (1.8ml, 13.02mmol), 然后加入N-Boc-D-丙胺酸 (0.986g, 5.21mmol)。向该混合物加入HATU (3.3g, 8.68mmol) 并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体 (1.70g)。向该中间体 (0.8g) 于二氯甲烷 (10ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (3ml) 并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体 (0.410g)。向这种胺中间体 (0.41g, 1.52mmol) 于叔丁醇 (7ml) 的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.53ml, 3.04mmol) 和6-溴嘌呤 (0.242g, 1.21mmol) 并使其回流24h。浓缩反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.130g, 21%收率)。MP: 274-276°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.96 (s, 1H), 8.14-8.01 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (dt, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 5.18 (br m, 1H), 1.56 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 402.04 (M⁺+1)。

[1053] 实施例57

[1054] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1055] 向中间体50 (2.50g, 10.85mmol) 于二氯甲烷 (25ml) 的溶液中加入三乙胺 (4.5ml, 32.57mmol), 然后加入N-Boc-L-丙胺酸 (2.46g, 13.03mmol)。向该混合物加入HATU (8.25g, 21.71mmol) 并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体 (1.45g)。向该中间体 (1.40g) 于二氯甲烷 (20ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (1.4ml) 并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体 (0.850g)。向这种胺中间体 (0.450g, 1.52mmol) 于叔丁醇 (7ml) 的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.55ml, 3.17mmol) 和6-氯嘌呤 (0.194g, 1.27mmol) 并使其回流24h。浓缩反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.100g, 15%收率)。MP: 196-198°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.95 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 3H), 7.69 (m, 3H), 7.42 (m, 5H), 5.20 (br m, 1H), 1.54 (d, J=6.7Hz, 3H)。质量: 402.18 (M⁺+1)。

[1056] 实施例57a

[1057] 2-((4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1058] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (1.404g, 5.36mmol) 于DMF (28ml) 的溶液中加入碳酸钾 (1.85g, 13.4mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体5 (2.11g, 6.70mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (1.10g, 41%收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (dt, J=8.0, 0.9Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 6H), 5.44 (s, 2H)。

[1059] 实施例57b

[1060] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1061] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(6.0g,23mmol)于DMF(110ml)的溶液中加入碳酸钾(7.94g,57.2mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体29(9.5g,28.76mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(2.0g,17%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.12(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),8.10(s,1H),7.91(m,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.60(dt,J=7.9,0.9Hz,1H),7.36(m,3H),7.18(m,2H),5.93(q,J=7.1Hz,1H),1.91(d,J=7.1Hz,3H)。

[1062] 实施例57c

[1063] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1064] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.30g,5.299mmol)于DMF(23ml)的溶液中加入碳酸钾(1.80g,13.24mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(2.3g,6.62mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.800g,24%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.04(d,J=1.6Hz,1H),8.02(s,1H),7.94(s,1H),7.86(dt,J=8.0,1.5Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.53(t,J=7.5Hz,1H),7.29(m,1H),7.09(dt,J=7.7,2.4Hz,1H),6.88(m,1H),5.93(q,J=7.0Hz,1H),1.83(d,J=7.1Hz,3H)。

[1065] 实施例57d

[1066] 2-((4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1067] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.0g,3.01mmol)于DMF(5ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.5ml,6.02mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体90(1.3g,5.11mmol)并搅拌16h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.351g,23%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.17(s,1H),7.76-7.63(m,2H),7.55(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),7.39-7.28(m,5H),5.44(s,2H)。

[1068] 实施例57e

[1069] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1070] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(12.8g,49.03mmol)于DMF(50ml)的溶液中加入碳酸铯(18.7g,57.62mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体57(10g,28.81mmol)并搅拌17h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(3.8g,25%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.02(s,1H),7.72(m,3H),7.28(m,3H),7.09(br s,2H),5.86(q,J=7.1Hz,1H),1.82(d,J=7.0Hz,3H)。

[1071] 实施例57f

[1072] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1073] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(10.9g,41.90mmol)于DMF(45ml)的溶液中加入碳酸铯(16.0g,49.30mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体75(9.0g,24.65mmol)并搅拌17h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(3.2g,24%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.01(s,1H),7.81-7.69(m,3H),7.28(s,1H),7.08(dt,J=8.5,1.8Hz,1H),6.88(br s,2H),5.93(q,J=7.0Hz,1H)1.83(d,J=7.0Hz,3H)。

[1074] 实施例57g

[1075] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1076] 向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.44g,5.52mmol)于DMF(20ml)的溶液中加入碳酸铯(0.763g,5.52mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体46(1.0g,2.76mmol)并搅拌17h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.440g,29%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.04(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.87(m,1H)7.68(d,=8.5Hz,1H),7.53(t,J=7.2Hz,1H),7.29(br s,1H),7.09(dt,=8.9,1.6Hz,1H),6.88(m,2H),5.72(,7=7.5Hz,1H),2.42(五重峰,J=7.4Hz,2H),0.75(t,J=7.3Hz,3H)。

[1077] 实施例58

[1078] 2-((4-氨基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1079] 向实施例57a(0.250g,0.50mmol)于DMF(5ml)、乙醇(2.5ml)和水(2.5ml)的溶液中加入3-吡啶基硼酸(0.080g,0.65mmol)和碳酸钠(0.264g,2.5mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.109g,0.095mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.030g,13%收率)。MP:253-255℃。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.78(d,J=1.7Hz,1H),8.65(dd,J=4.7,1.3Hz,1H),8.24(s,1H),8.05(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),8.00(td,J=7.9,1.9Hz,1H),7.77(d,J=7.2,1.7Hz,1H),7.54-7.43(m,3H),7.37-7.30(m,5H),7.12(br s,2H),5.54(s,2H)。质量:447.19(M⁺+1)。

[1080] 实施例59

[1081] 2-((4-氨基-3-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1082] 向实施例57a(0.180g,0.363mmol)于THF(5ml)的溶液中加入丙醇(0.051g,0.436mmol)、二异丙胺(0.31ml,1.81mmol)、碘化亚铜(I)(7mg,0.036mmol)和四(三苯基膦)钯(0.042g,0.0363mmol)并且为系统排气30min,并加热至回流4h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在硫酸钠上干燥滤液并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.118g,77%收率)。MP:171-173℃。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.21(s,1H),8.06(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.77(m,1H),

7.50 (dt, $J=8.0, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.33 (m, 6H), 5.43 (s, 2H), 4.33 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H)。质量: 423.88 (M^+)。

[1083] 实施例60

[1084] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1085] 向实施例57a (0.500g, 1.00mmol) 于DMF (7ml)、乙醇 (4ml) 和水 (4ml) 的溶液中加入 N-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.445g, 1.51mmol) 和碳酸钠 (0.534g, 5.04mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.229g, 0.198mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.131g, 29% 收率)。MP: 235-237℃。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- d_6 , 400MHz): δ 13.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.49 (dt, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.31 (m, 6H), 5.45 (s, 2H)。质量: 436.20 (M^+1)。

[1086] 实施例61

[1087] 2-((4-氨基-3-(3-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1088] 向实施例57a (0.250g, 0.50mmol) 于DMF (5ml)、乙醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml) 的溶液中加入3-羟甲基苯基硼酸 (0.115g, 0.757mmol) 和碳酸钠 (0.267g, 2.53mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.115g, 0.099mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.116g, 44% 收率)。MP: 219-223℃。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.31 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 5.27 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H)。质量: 476.31 (M^+1)。

[1089] 实施例62

[1090] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1091] 向实施例57a (0.500g, 1.00mmol) 于DMF (5ml)、乙醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml) 的溶液中加入4-吡唑硼酸频哪醇酯 (0.491g, 2.00mmol) 和碳酸钠 (0.533g, 5.02mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.229g, 0.197mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.040g, 8% 收率)。MP: 248-252℃。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- d_6 , 400MHz): δ 13.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.32 (m, 10H), 7.14 (br s, 1H), 5.56 (s, 1H)。质量: 486.04 (M^+1)。

[1092] 实施例63

[1093] 2-((4-氨基-3-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1094] 向中间体78 (0.150g, 0.654mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.180g,

1.30mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体5 (0.413g, 1.30mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.130g, 43% 收率)。MP: 244-247°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49-7.17 (m, 10H), 5.52 (s, 2H)。质量: 463.92 (M⁺)。

[1095] 实施例64

[1096] 2-((4-氨基-3-(3-羟基丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1097] 向实施例59 (0.170g, 0.401mmol) 于甲醇 (4ml) 的溶液中加入钯炭 (10%, 0.050g) 并且在5kg/cm²下使溶液氢化48h。通过硅藻土过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在硫酸钠上干燥滤液并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.072g, 42% 收率)。MP: 182-184°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.49 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 8H), 4.62 (t, J=4.6Hz, 1H), 3.45 (q, J=6.1Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.78 (m, 2H)。质量: 427.87 (M⁺)。

[1098] 实施例65

[1099] N-(3-(4-氨基-1-((4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)乙酰胺

[1100] 向实施例57a (0.250g, 0.50mmol) 于DMF (5ml)、乙醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml) 的溶液中加入3-乙酰胺苯基硼酸 (0.116g, 0.65mmol) 和碳酸钠 (0.264g, 2.50mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.109g, 0.095mmol) 并加热至80°C。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.080g, 23% 收率)。MP: 122-123°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.13 (s, 1H), 8.06 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。质量: 503.05 (M⁺+1)。

[1101] 实施例66

[1102] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1103] 向中间体79 (0.150g, 0.58mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.160g, 1.16mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体5 (0.366g, 1.16mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.120g, 42% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.49 (dt, J=8.1, 0.9Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 6.96 (dt, J=7.9, 2.3Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。

[1104] 实施例66a

[1105] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1106] 在0℃下向实施例66 (0.100g, 0.202, mmol) 于二氯甲烷 (15ml) 的溶液中加入 BBr_3 (1M于二氯甲烷中, 1.0ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.035g, 36% 收率)。MP: 260-262℃。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO-D_6 , 400MHz): δ 10.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.50 (dt, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 6.86 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dt, $J=7.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.65 (td, $J=10.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.50 (s, 2H)。质量: 480.02 (M^+)。

[1107] 实施例67

[1108] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1109] 向中间体79 (0.150g, 0.58mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.160g, 1.16mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体77 (0.366g, 1.16mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.120g, 42% 收率)。MP: 115-117℃。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO-D_6 , 400MHz): δ 8.21 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。质量: 511.80 (M^+)。

[1110] 实施例68

[1111] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1112] 在0℃下向实施例67 (0.080g, 0.156mmol) 于二氯甲烷 (15ml) 的溶液中加入 BBr_3 (1M于二氯甲烷中, 0.8ml) 并且使反应混合物升温至 RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.035g, 45% 收率)。MP: 235-237℃。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO-D_6 , 400MHz): δ 10.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=8.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.84 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.81 (td, $J=79.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.66 (td, $J=10.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.53 (s, 2H)。质量: 497.87 (M^+)。

[1113] 实施例69

[1114] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1115] 向实施例57b (0.400g, 0.78mmol) 于DMF (8ml)、乙醇 (4ml) 和水 (4ml) 的溶液中加入N-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.344g, 1.17mmol) 和碳酸钠 (0.413g, 3.9mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.171g, 0.148mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.070g, 19% 收率)。MP: 214-217℃。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO-d_6 , 400MHz): δ 13.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dt, $J=8.0,$

0.9Hz, 1H), (m, 3H), 7.31-6.87 (m, 5H), 5.92 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.87 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 449.852 (M⁺)。

[1116] 实施例70

[1117] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1118] 向实施例57b (0.500g, 0.98mmol) 于DMF (10ml)、乙醇 (4ml) 和水 (4ml) 的溶液中加入6-吡唑硼酸频哪醇酯 (0.478g, 1.96mmol) 和碳酸钠 (0.519g, 4.90mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.214g, 0.185mmol) 并加热至80°C。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.050g, 10%收率)。MP: 176-178°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.52 (dt, J=7.9, 0.8Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.3, 1.2Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 6.01 (q, J=6.9Hz, 1H), 1.92 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 500.04 (M⁺+1)。

[1119] 实施例71

[1120] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1121] 向实施例57b (0.500g, 0.981mmol) 于THF (14ml) 的溶液中加入2-甲基-3-丁炔-2-醇 (0.1ml, 1.178mmol)、二异丙胺 (0.70ml, 4.9mmol)、碘化亚铜(I) (18.6mg, 0.098mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.113g, 0.098mmol) 并且为系统排气30min, 并加热至回流4h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在硫酸钠上干燥滤液并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.311g, 68%收率)。MP: 109-113°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.05 (m, 3H), 7.83 (dt, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.30-7.11 (m, 4H), 5.84 (q, J=7.1z, 1H) 5.74 (s, 1H), 1.82 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.46 (s, 6H)。质量: 466.09 (M⁺+1)。

[1122] 实施例72

[1123] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1124] 向实施例57c (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (5.3ml)、乙醇 (2.7ml) 和水 (2.7ml) 的溶液中加入N-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.334g, 1.137mmol) 和碳酸钠 (0.401g, 3.79mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.172g, 0.149mmol) 并加热至80°C。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.040g, 11%收率)。MP: 223-226°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.22 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.07-6.93 (m, 3H), 5.92 (q, J=6.9Hz, 1H), 1.87 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 467.84 (M⁺)。

[1125] 实施例73

[1126] (S)-2-(1-9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1127] 向中间体59 (2.0g, 9.42mmol) 于二氯甲烷 (20ml) 的溶液中加入三乙胺 (3.9ml,

28.26mmol), 然后加入N-Boc-丙胺酸(1.90g, 10.42mmol)。向该混合物加入HATU(6.6g, 17.37mmol)并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体(1.70g)。向该中间体(1.7g)于二氯甲烷(20ml)的溶液中加入三氟乙酸(3ml)并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物,用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体(0.641g)。向这种胺中间体(0.30g, 1.05mmol)于叔丁醇(6ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.36ml, 2.17mmol)和6-溴嘌呤(0.168g, 0.847mmol)并使其回流24h。浓缩反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.041g, 10%收率)。MP:135-138°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.95(s, 1H), 8.15(t, J=6.8Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.03(d, J=7.8Hz, 1H), 7.81(t, J=7.3Hz, 1H), 7.60(d, J=8.3Hz, 1H), 7.49(t, J=7.3Hz, 2H), 7.25(m, 3H), 5.19(br m, 1H), 1.56(d, J=6.9Hz, 3H)。质量:384.12(M⁺+1)。

[1128] 实施例74

[1129] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1130] 向中间体73(2.0g, 8.05mmol)于二氯甲烷(20ml)的溶液中加入三乙胺(3.3ml, 24.17mmol), 然后加入N-Boc-L-丙胺酸(1.82g, 9.66mmol)。向该混合物加入HATU(6.12g, 16.11mmol)并在RT下搅拌12h。通过添加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体(2.15g)。向该中间体(2.1g)于二氯甲烷(20ml)的溶液中加入三氟乙酸(4ml)并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物,用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体(0.700g)。向这种胺中间体(0.450g, 1.49mmol)于叔丁醇(7ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.52ml, 2.98mmol)和6-氯嘌呤(0.184g, 1.194mmol)并使其回流24h。浓缩反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.060g, 12%收率)。MP:203-206°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.96(s, 1H), 8.15(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.70(m, 3H), 7.49(q, J=7.3Hz, 1H), 7.24(m, 3H), 5.18(br m, 1H), 1.55(d, J=7.1Hz, 3H)。质量:420.17(M⁺+1)。

[1131] 实施例75

[1132] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1133] 向实施例57a(0.700g, 1.40mmol)于DMF(7ml)、乙醇(3.2ml)和水(3.2ml)的溶液中加入6-吡唑硼酸频哪醇酯(0.687g, 2.81mmol)和碳酸钠(0.745g, 7.03mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.320g, 0.277mmol)并加热至80°C。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.020g, 3%收率)。MP:140-143°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.18(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.06(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.78(m, 2H), 7.49-7.30(m, 7H), 6.89(q, J=7.7Hz, 1H), 5.53(s, 2H)。质量:485.76(M⁺+1)。

[1134] 实施例76

[1135] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1136] 向中间体79 (0.160g, 0.617mmol) 于DMF (6ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.171g, 1.16mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.429g, 1.23mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.160g, 49% 收率)。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (dt, J=7.9, 0.9Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.07 (dt, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 6.97 (m, 5H), 6.03 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.90 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[1137] 实施例76a

[1138] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1139] 在0°C下向实施例76 (0.160g, 0.304mmol) 于二氯甲烷 (25ml) 的溶液中加入BBr₃ (1M于二氯甲烷中, 1.6ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.080g, 51% 收率)。MP: 271-273 °C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 10.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.86 (dt, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.05 (dt, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.66 (td, J=10.3, 2.1Hz, 1H), 6.05 (q, J=6.7Hz, 1H), 1.88 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 511.80 (M⁺)。

[1140] 实施例77

[1141] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1142] 向实施例57c (0.350g, 1.00mmol) 于DMF (8ml)、乙醇 (4ml) 和水 (4ml) 的溶液中加入4-吡唑硼酸频哪醇酯 (0.322g, 1.32mmol) 和碳酸钠 (0.349g, 3.3mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.150g, 0.130mmol) 并加热至80°C。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.045g, 13% 收率)。MP: 231-233 °C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (t, J=9.0Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.33 (t, J=6.7Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.07 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.94 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 517.96 (M⁺)。

[1143] 实施例78

[1144] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1145] 向实施例57c (0.350g, 0.661mmol) 于DMF (6ml)、乙醇 (3ml) 和水 (3ml) 的溶液中加入3,5-二甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.191g, 0.859mmol) 和碳酸钠 (0.350g, 3.30mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.150g, 0.130mmol) 并加热至80°C。

12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.025g,7%收率)。MP:240-243℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 12.44(s,1H),8.04(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),8.01(s,1H),7.85(s,1H),7.61(d,J=8.3Hz,1H),7.52(dt,J=7.9,0.7Hz,1H),7.33(br m,1H),7.12-6.95(m,3H),5.97(q,J=7.0Hz,1H),2.09(s,6H),1.86(d,J=7.0Hz,3H)。质量:495.84(M⁺)。

[1146] 实施例79

[1147] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1148] 向实施例57c(0.400g,0.758mmol)于DMF(4ml)、乙醇(2ml)和水(2ml)的溶液中加入3-甲基吡唑-6-硼酸频哪醇酯97(0.391g,1.517mmol)和碳酸钠(0.401g,3.79mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.172g,0.149mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.095g,23%收率)。MP:214-217℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 12.75(s,1H),8.08(s,1H),8.05(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.86(m,2H),7.68(d,J=8.3Hz,1H),7.62(s,1H),7.53(t,J=7.3Hz,1H),7.33(d,J=8.5Hz,1H),7.31(br s,1H),7.07(dt,J=8.9,2.1Hz,1H),6.93(m,2H),6.07(q,J=6.7Hz,1H),2.51(s,3H),1.91(d,J=7.0Hz,3H)。质量:532.03(M⁺+1)。

[1149] 实施例80

[1150] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1151] 向实施例57c(0.500g,0.758mmol)于DMF(4.5ml)、乙醇(2.3ml)和水(2.3ml)的溶液中加入吡唑-6-硼酸频哪醇酯(0.462g,1.89mmol)和碳酸钠(0.502g,4.74mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.215g,0.186mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.080g,16%收率)。MP:206-208℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 13.19(s,1H),8.14(s,1H),8.08(s,1H),8.05(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.86(m,1H),7.71(s,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.53(t,J=7.1Hz,1H),7.39(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.30(m,2H),7.07(dt,J=8.7,2.6Hz,1H),6.92(br m,2H),6.06(q,J=7.1Hz,1H),1.91(d,J=7.0Hz,3H)。质量:517.96(M⁺)。

[1152] 实施例81

[1153] 2-(1-(4-氨基-3-(2-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1154] 向实施例57c(0.300g,0.568mmol)于DMF(3ml)、乙醇(1.5ml)和水(1.5ml)的溶液中加入2-羟基甲基苯基硼酸(0.173g,1.137mmol)和碳酸钠(0.301g,2.844mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.129g,0.112mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过

用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.090g, 31%收率)。MP:185-189°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.09(s, 1H), 8.04(dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.66-7.35(m, 10H), 7.17(dt, J=10.8, 1.4Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 6.01(q, J=6.7Hz, 1H), 5.13(t, J=5.7Hz, 1H), 4.54(m, 2H), 1.87(d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 508.16(M⁺+1)。

[1155] 实施例82

[1156] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1157] 向中间体80(0.120g, 0.617mmol)于DMF(6ml)的溶液中加入碳酸钾(0.128g, 0.925mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.323g, 1.23mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.075g, 31%收率)。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.07(s, 1H), 8.04(d, J=7.0Hz, 1H), 7.85(t, J=7.1Hz, 1H), 7.68(d, J=8.5Hz, 1H), 7.61(m, 1H), 7.53(t, J=7.1Hz, 1H), 7.36(m, 2H), 7.16(m, 1H), 7.07(t, J=6.7Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.03(q, J=7.0Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.90(d, J=7.0Hz, 3H)。

[1158] 实施例82a

[1159] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1160] 在0°C下向实施例82(0.075g, 0.142mmol)于二氯甲烷(15ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中, 1ml)并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅绿色固体的标题化合物(0.040g, 55%收率)。MP:241-244°C。¹H-NMR(δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 10.15(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.05(dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(t, J=7.4Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 7.20(dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 7.05(m, 4H), 6.04(q, J=7.1Hz, 1H), 1.88(d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 511.94(M⁺)。

[1161] 实施例83

[1162] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1163] 向实施例57c(0.400g, 0.755mmol)于THF(10ml)的溶液中加入丙醇(0.051g, 0.906mmol)、二异丙胺(0.53ml, 3.77mmol)、碘化亚铜(I)(14mg, 0.075mmol)和四(三苯基磷)钯(0.087g, 0.075mmol)并且为系统排气30min, 并加热至回流4h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在硫酸钠上干燥滤液并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.106g, 23%收率)。MP:171-173°C。¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃, 400MHz): δ 11.36(s, 1H), 8.19(dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.70(dt, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(t, J=7.5Hz, 1H), 7.38(m, 2H), 7.07(t, J=8.2Hz, 1H), 6.99(m, 2H), 6.00(q, J=7.0Hz, 1H), 4.55(s, 2H), 1.97(d, J=7.1Hz, 1H)。质量: 456.08(M⁺+1)。

[1164] 实施例84

[1165] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1166] 向中间体81 (0.130g, 0.50mmol) 于DMF (4ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.139g, 1.00mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.350g, 1.00mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.163g, 60%收率)。MP: 222-224°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.06 (s, 1H), 8.04 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.07 (dt, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.05 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.89 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 525.94 (M⁺)。

[1167] 实施例85

[1168] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1169] 在0°C下向实施例84 (0.100g, 0.190mmol) 于二氯甲烷 (4ml) 的溶液中加入BBr₃ (1M于二氯甲烷中, 1ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅绿色固体的标题化合物 (0.061g, 63%收率)。MP: 244-247°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 10.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.04 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 4H), 6.00 (q, J=7.0Hz, 1H), 1.88 (d, J=7.0Hz, 1H)。质量: 511.94 (M⁺)。

[1170] 实施例86

[1171] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1172] 向中间体82 (0.100g, 0.362mmol) 于DMF (4ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.100g, 0.725mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.252g, 0.725mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.132g, 67%收率)。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 4H), 6.03 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.90 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[1173] 实施例86a

[1174] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1175] 在0°C下向实施例86 (0.100g, 0.184mmol) 于二氯甲烷 (4ml) 的溶液中加入BBr₃ (1M于二氯甲烷中, 1ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅绿色固体的标题化合物 (0.032g, 33%收率)。MP: 122-124°C。

$^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz) : δ 10.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.06-6.87 (m, 6H), 6.03 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 1.88 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)。质量: 528.11 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1176] 实施例87

[1177] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1178] 向中间体83 (0.200g, 0.67mmol) 于DMF (8ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.187g, 1.354mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.472g, 1.354mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.058g, 15% 收率)。MP: 155-157 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz) : δ 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, $J=6.7, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.68-7.45 (m, 8H), 7.28 (br s, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.06 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.90 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。质量: 562.13 ($\text{M}^+ + 1$)。

[1179] 实施例88

[1180] 2-(1-(4-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1181] 向中间体84 (0.200g, 0.829mmol) 于DMF (4ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.229g, 1.658mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.576g, 1.658mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物 (0.180g, 43% 收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz) : δ 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (dd, $J=8.4, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.09-6.90 (m, 5H), 6.01 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.89 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1182] 实施例88a

[1183] 2-(1-(4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1184] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 下向实施例88 (0.150g, 0.295mmol) 于二氯甲烷 (4ml) 的溶液中加入 BBr_3 (1M 于二氯甲烷中, 1.5ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.048g, 33% 收率)。MP: 244-247 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_{ppm} , DMSO- D_6 , 400MHz) : δ 9.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.04 (dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.06 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.91 (br s, 2H), 6.00 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 1.88 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。质量: 492.69 ($\text{M}^+ - 1$)。

[1185] 实施例89

[1186] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1187] 向腺嘌呤 (0.243g, 1.80mmol) 于DMF (5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.248g, 1.80mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体77 (0.300g, 0.900mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲

烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.080g,23%收率)。MP:224-227°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.12(s,1H),8.07(s,1H),8.05(dd,J=7.7,1.2Hz,1H),7.79(m,1H),7.55(m,3H),7.28-7.21(m,5H),5.36(s,2H)。质量:388.04(M⁺+1)。

[1188] 实施例90

[1189] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1190] 向中间体85(0.120g,0.462mmol)于DMF(6ml)的溶液中加入碳酸钾(0.127g,0.924mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.321g,0.924mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.080g,33%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.04(d,J=6.6Hz,1H),8.00(s,1H),7.85(t,J=8.7Hz,1H),7.66-7.49(m,4H),7.38(t,J=7.3Hz,1H),7.29(br s,1H),7.08-6.85(m,5H),5.99(q,J=7.0Hz,1H),3.77(s,3H),1.87(d,J=7.1Hz,3H)。

[1191] 实施例90a

[1192] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-2-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1193] 在0°C下向实施例90(0.080g,0.152mmol)于二氯甲烷(4ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中,0.8ml)并且使反应混合物升温至RT,然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.027g,35%收率)。MP:235-237°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 10.66(s,1H),8.04(d,J=9.8Hz,1H),8.02(s,1H),7.84(t,J=7.0Hz,1H),7.66(d,J=8.3Hz,1H),7.52(t,J=7.9Hz,1H),7.35(t,J=7.2Hz,2H),7.10(t,J=8.4Hz,1H),6.96(br s,2H),6.79(m,2H),5.98(q,J=7.0Hz,1H),1.88(d,J=7.1Hz,3H)。质量:512.22(M⁺+1)。

[1194] 实施例91

[1195] 2-((4-氨基-3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1196] 向实施例57a(0.400g,0.804mmol)于DMF(10ml)、乙醇(5ml)和水(5ml)的溶液中加入3-乙酰胺苯基硼酸(0.187g,1.045mmol)和碳酸钠(0.426g,4.02mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.183g,0.158mmol)并加热至80°C。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。加入浓乙醇(5ml)和浓HCl(0.5ml)中并使其回流2h。用碳酸钠溶液碱化反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.140g,38%收率)。MP:157-159°C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.21(s,1H),8.06(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),7.77(dt,J=8.6,1.5Hz,1H),7.49(t,J=7.4Hz,1H),7.37-7.29(m,5H),7.17(t,J=7.7Hz,1H),6.84(s,1H),6.71(d,J=7.5Hz,1H),6.65(d,J=7.9Hz,1H),5.51(s,2H),5.34(s,2H)。质量:460.84(M⁺)。

[1197] 实施例92

[1198] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-

苯基-4H-色烯-4-酮

[1199] 向实施例57a (0.462g, 0.930mmol) 于DMF (6ml)、乙醇 (3ml) 和水 (3ml) 的溶液中加入N-Boc-3-甲基吲唑-6-硼酸频哪醇酯98 (0.500g, 1.39mmol) 和碳酸钠 (0.295g, 2.79mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦) 钯 (0.057g, 0.046mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.120g, 26% 收率)。MP: 292-295℃。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.74 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.06 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。质量: 499.90 (M⁺)。

[1200] 实施例93[1201] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氨基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1202] 向实施例57c (0.350g, 0.663mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入2-氨基嘧啶-5-硼酸 (0.184g, 1.327mmol) 和碳酸钠 (0.351g, 3.318mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦) 钯 (0.151g, 0.130mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.045g, 14% 收率)。MP: 264-268℃。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.38 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.9, Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.07-6.93 (m, 5H), 5.99 (q, J=7.0Hz, 1H), 1.88 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 494.86 (M⁺)。

[1203] 实施例94[1204] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1205] 向实施例57c (0.350g, 0.663mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入6-吲唑硼酸频哪醇酯 (0.213g, 1.327mmol) 和碳酸钠 (0.351g, 3.318mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦) 钯 (0.151g, 0.130mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.050g, 15% 收率)。MP: 222-225℃。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.06-6.89 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.04 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.91 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 516.84 (M⁺)。

[1206] 实施例95[1207] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1208] 向中间体86 (0.90g, 0.3262mmol) 于DMF (3ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.090g, 0.653mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.227g, 0.653mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用

甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈绿色固体的标题化合物(0.055g,31%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.08(s,1H),8.04(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.85(m,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.55(m,2H),7.29(br s,1H),7.25(d,J=1.7Hz,1H),7.19(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.08(dt,J=8.8,2.4Hz,1H),6.92(br s,2H),6.02(q,J=7.0Hz,1H),3.90(s,3H),1.90(d,J=7.1Hz,3H)。

[1209] 实施例95a

[1210] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氯-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1211] 在0℃下向实施例95(0.055g,0.1012mmol)于二氯甲烷(4ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中,0.5ml)并且使反应混合物升温至RT,然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅绿色固体的标题化合物(0.025g,86%收率)。MP:134-136℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 10.50(s,1H),8.18(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.87(t,J=7.0Hz,1H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.54(t,J=7.6Hz,1H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.29(br s,1H),7.21(d,J=1.6Hz,1H),7.07-6.93(m,4H),6.07(q,J=6.9Hz,1H),1.90(d,J=7.0Hz,3H)。质量:527.76(M⁺)。

[1212] 实施例96

[1213] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1214] 向中间体87(0.060g,0.217mmol)于DMF(2ml)的溶液中加入碳酸钾(0.060g,0.435mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.151g,0.435mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈绿色固体的标题化合物(0.030g,30%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.05(s,1H),8.04(dd,J=7.9,1.3Hz,1H),7.85(m,1H),7.63(d,J=8.1Hz,2H),7.55(m,2H),7.32(br s,1H),7.18(m,2H),7.00(d,J=3.0Hz,1H),6.99(br s,1H),6.02(q,J=7.0Hz,1H),3.90(s,3H),1.90(d,J=7.1Hz,3H)。

[1215] 实施例96a

[1216] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氯-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1217] 在0℃下向实施例96(0.030g,0.055mmol)于二氯甲烷(3ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中,0.27ml)并且使反应混合物升温至RT,然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩以获得呈浅绿色固体的标题化合物(0.018g,62%收率)。MP:192-195℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 9.95(s,1H),8.15(s,1H),8.05(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),7.86(m,1H),7.65-7.49(m,4H),7.39(d,J=8.7Hz,1H),7.35(br s,1H),7.11(t,J=7.5Hz,1H),6.97(dd,J=7.6,3.2Hz,1H),6.86(d,J=2.8Hz,1H),6.07(q,J=6.9Hz,1H),1.88(d,J=7.0Hz,3H)。质量:527.90(M⁺)。

[1218] 实施例97

[1219] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1220] 向中间体88 (0.220g, 0.808mmol) 于DMF (8ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.223g, 1.61mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.562g, 1.61mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.163g, 60%收率)。MP: 232-235°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 8.05 (s, 1H), 8.04 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.13-6.93 (m, 6H), 6.01 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 1.90 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 538.05 (M⁺+1)。

[1221] 实施例98

[1222] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1223] 在0°C下向实施例97 (0.180g, 0.0335mmol) 于二氯甲烷 (10ml) 的溶液中加入BBR₃ (1M于二氯甲烷中, 1.8ml) 并且使反应混合物升温至RT, 然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.040g, 24%收率)。MP: 193-195°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-D₆, 400MHz): δ 9.27 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.3, 1.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.05-6.86 (m, 5H), 6.02 (q, J=7.0Hz, 1H), 1.87 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 509.84 (M⁺)。

[1224] 实施例99

[1225] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1226] 向实施例57c (0.477g, 0.930mmol) 于DMF (5.3ml)、乙醇 (2.6ml) 和水 (2.6ml) 的溶液中加入N-Boc-3-甲基-6-吡唑硼酸频哪醇酯98 (0.500g, 1.395mmol) 和碳酸钠 (0.295g, 3.318mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.053g, 0.046mmol) 并加热至80°C。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.100g, 20%收率)。MP: 246-248°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.12 (dt, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。质量: 517.51 (M⁺)。

[1227] 实施例100

[1228] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1229] 向实施例57c (0.350g, 0.663mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入5-吡唑硼酸频哪醇酯 (0.213g, 1.327mmol) 和碳酸钠 (0.351g, 3.318mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.151g, 0.130mmol) 并加热至80°C。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.044g, 13%收率)。MP: 197-199°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (dd, J

=7.9, 1.2Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.09-6.94 (m, 3H), 6.54 (m, 1H), 6.05 (q, J=7.0Hz, 1H), 1.91 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 516.91 (M⁺)。

[1230] 实施例101

[1231] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1232] 向实施例57c (0.400g, 0.757mmol) 于DMF (5ml)、乙醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml) 的溶液中加入3-甲基-5-吡唑硼酸频哪醇酯 (0.292g, 1.136mmol) 和碳酸钠 (0.240g, 2.272mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.043g, 0.037mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.040g, 13% 收率)。MP: 171-173℃。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ10.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (dt, J=11.2, 2.7Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.04 (q, J=7.0Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 530.98 (M⁺)。

[1233] 实施例102

[1234] (5-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[1235] 向实施例57c (0.300g, 0.566mmol) 于二噁烷 (4ml) 的溶液中加入2-N-Boc-氨基甲基噻吩-5-硼酸 (0.186g, 0.725mmol) 和乙酸钾 (0.168g, 1.887mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.052g, 0.045mmol) 并加热至80℃。12h后, 通过硅藻土过滤反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.070g, 20% 收率)。¹H-NMR (8ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.06 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 5.99 (q, J=7.1Hz, 1H), 4.29 (d, J=6.1Hz, 2H), 1.87 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[1236] 实施例102a

[1237] 2-(1-(4-氨基-3-(5-(氨基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1238] 在氮气氛下向实施例102 (0.070g, 0.114mmol) 于二氯甲烷 (3ml) 的溶液中加入TFA (0.1ml) 并且在室温下搅拌。3h后, 浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液中和并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.030g, 51% 收率)。MP: 275-278℃。¹H-NMR (8ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.06 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.09 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.05 (dt, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 6.02 (q, J=7.1Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.87 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 513.27 (M⁺+1⁺)。

[1239] 实施例103

[1240] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1241] 向实施例57d (0.300g, 0.584mmol) 于DMF (3ml)、乙醇 (1.5ml) 和水 (1.5ml) 的溶液中加入N-Boc-3-甲基-6-吡唑硼酸频哪醇酯98 (0.314g, 0.877mmol) 和碳酸钠 (0.185g, 1.754mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.033g, 0.029mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.012g, 4%收率)。MP:277-279℃。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.2, 3.0Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.59 (dd, J=9.2, 4.2Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 6H), 6.54 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。质量:518.17 (M⁺+1⁺)。

[1242] 实施例104

[1243] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1244] 向实施例57b (0.350g, 0.684mmol) 于DMF (3.5ml)、乙醇 (1.7ml) 和水 (1.7ml) 的溶液中加入3-甲基-6-吡唑硼酸频哪醇酯97 (0.353g, 1.369mmol) 和碳酸钠 (0.217g, 2.05mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.040g, 0.034mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物 (0.073g, 21%收率)。MP:249-252℃。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.3, 1.0Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.15 (br s, 2H), 6.01 (q, J=7.0Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.92 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量:514.18 (M⁺+1⁺)。

[1245] 实施例105

[1246] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1247] 向实施例57e (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入3-甲基-6-吡唑硼酸频哪醇酯97 (0.391g, 1.517mmol) 和碳酸钠 (0.241g, 2.27mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.044g, 0.037mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.065g, 15%收率)。MP:253-255℃。¹H-NMR (δ_{ppm} , DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.14 (br s, 2H), 6.00 (q, J=7.1Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.91 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量:532.03 (M⁺+1⁺)。

[1248] 实施例106

[1249] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1250] 向实施例57c (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入

N-Boc-3-甲基,5-吡啶硼酸频哪醇酯(0.356g,0.994mmol)和碳酸钠(0.210g,0.98mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.038g,0.033mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物(0.050g,14%收率)。MP:254-256℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 12.79(s,1H),8.07(s,1H),8.04(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.85(m,1H),7.69(d,J=8.3Hz,1H),7.60-7.49(m,3H),7.29(br s,1H),7.07(dt,J=8.6,2.3Hz,1H),6.93(br s,2H),6.05(q,J=7.1Hz,1H),2.51(s,3H),1.91(d,J=7.0Hz,3H)。质量:532.03(M⁺+1)。

[1251] 实施例107

[1252] N-(4-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)乙酰胺

[1253] 向实施例57c(0.350g,0.663mmol)于DMF(3.5ml)、乙醇(1.75ml)和水(1.75ml)的溶液中加入4-乙酰胺苯基硼酸(0.237g,1.32mmol)和碳酸钠(0.211g,1.99mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.038g,0.033mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.080g,24%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 10.12(s,1H),8.06(s,1H),8.04(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.85(m,1H),7.74(d,J=8.5Hz,2H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.58(m,3H),7.32(m,1H),7.06(dt,J=8.2,2.4Hz,1H),6.82(m,2H),6.02(q,J=7.0Hz,1H),2.06(s,3H),1.89(d,J=7.1Hz,3H)。

[1254] 实施例107a

[1255] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氨基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1256] 向实施例107(0.080g,0.149mmol)于乙醇(5ml)的溶液中加入浓HCl(0.5ml)并使其回流2h。用碳酸钠溶液碱化反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.020g,27%收率)。MP:91-94℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 8.04(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),8.02(s,1H),7.85(m,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.53(t,J=7.6Hz,2H),7.29(m,3H),7.06(dt,J=8.7,2.3Hz,1H),6.91(br s,1H),6.68(d,J=8.4Hz,2H),6.00(q,J=7.0Hz,1H),5.42(s,2H),1.87(d,J=7.0Hz,3H)。质量:492.83(M⁺)。

[1257] 实施例108

[1258] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1259] 向实施例57f(0.400g,0.733mmol)于DMF(5ml)、乙醇(2.5ml)和水(2.5ml)的溶液中加入N-Boc-3-甲基-6-吡啶硼酸频哪醇酯98(0.393g,1.099mmol)和碳酸钠(0.233g,2.19mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.043g,0.037mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.045g,11%收率)。MP:234-236℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-d₆,400MHz): δ 12.75(s,

1H), 8.06 (s, 1H), 7.86-7.70 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.06 (dt, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.07 (q, J=7.0Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.91 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 549.95 (M⁺)。

[1260] 实施例109

[1261] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1262] 向中间体107 (0.100g, 0.394mmol) 于DMF (4ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.109g, 0.789mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.217g, 0.789mmol) 并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.085g, 41%收率)。MP: 238-241 °C。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.05 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.01 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.60 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.27 (t, J=8.6Hz, 2H), 1.88 (d, J=7.0Hz, 3H), 质量: 520.00 (M⁺)。

[1263] 实施例110

[1264] 2-(1-(4-氨基-3-(3-乙基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1265] 向实施例57c (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入N-Boc-3-乙基-6-吡唑硼酸频哪醇酯103 (0.423g, 1.137mmol) 和碳酸钠 (0.241g, 2.27mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.043g, 0.037mmol) 并加热至80°C。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.060g, 15%收率)。MP: 270-273 °C。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.07 (dt, J=8.9, 1.4Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 6.07 (q, J=6.9Hz, 1H), 2.98 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.92 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.6Hz, 3H), 质量: 546.04 (M⁺)。

[1266] 实施例111

[1267] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1268] 向实施例57c (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入3-甲基-6-吡唑硼酸频哪醇酯106 (0.390g, 1.517mmol) 和碳酸钠 (0.241g, 2.27mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.043g, 0.037mmol) 并加热至80°C。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.040g, 10%收率)。MP: 269-272 °C。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (dt, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.04 (q, J=7.0Hz, 1H), 2.28 (s,

3H), 1.91 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 530.99 (M⁺)。

[1269] 实施例112

[1270] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1271] 向实施例57c (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入2-甲氧基嘧啶-5-硼酸 (0.233g, 1.517mmol) 和碳酸钠 (0.241g, 2.27mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.043g, 0.037mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.200g, 51% 收率)。MP: 224-227℃。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.72 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12-6.95 (m, 5H), 6.03 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.90 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 509.99 (M⁺)。

[1272] 实施例113

[1273] 4-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-甲醛

[1274] 向实施例57c (0.350g, 0.663mmol) 于DMF (5ml)、乙醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml) 的溶液中加入2-甲酰基-4-噻吩硼酸 (0.155g, 0.995mmol) 和碳酸钠 (0.210g, 1.98mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.038g, 0.033mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物 (0.065g, 19% 收率)。MP: 192-195℃。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ10.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.06 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 6.04 (q, J=7.0Hz, 1H), 1.89 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 511.95 (M⁺)。

[1275] 实施例114

[1276] 2-(1-(4-氨基-3-(5-(羟基甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1277] 向实施例57c (0.300g, 0.568mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入2-羟基甲基-4-噻吩硼酸 (0.133g, 0.853mmol) 和碳酸钠 (0.180g, 1.70mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.033g, 0.028mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物 (0.042g, 14% 收率)。MP: 154-156℃。¹H-NMR (δppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ8.05 (s, 1H), 8.04 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.67 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (dt, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.02 (q, J=6.9Hz, 1H), 5.54 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.7Hz, 2H), 1.88 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量: 514.19 (M⁺+1)。

[1278] 实施例115

[1279] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-

基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1280] 向实施例57c (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (5ml)、乙醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml) 的溶液中加入中间体109 (0.407g, 1.137mmol) 和碳酸钠 (0.241g, 2.274mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.043g, 0.037mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物 (0.025g, 6%收率)。MP:154-156℃。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.05 (dt, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.05 (q, J=6.9Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.91 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量:531.97 (M⁺)。

[1281] 实施例116[1282] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1283] 向实施例57g (0.400g, 0.738mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入N-Boc-3-甲基-6-吡唑硼酸频哪醇酯98 (0.397g, 1.108mmol) 和碳酸钠 (0.157g, 1.47mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.043g, 0.037mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.023g, 6%收率)。MP: 268-270℃。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 12.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.09 (dt, J=8.9, 2.2Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 5.85 (t, J=6.1Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.3Hz, 3H)。质量:545.96 (M⁺)。

[1284] 实施例117[1285] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1286] 向实施例57b (0.290g, 0.583mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入3-甲基-6-吡唑硼酸频哪醇酯106 (0.299g, 1.163mmol) 和碳酸钠 (0.185g, 1.749mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.033g, 0.029mmol) 并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物 (0.014g, 5%收率)。MP:262-265℃。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.92 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35-7.10 (m, 7H), 5.97 (q, J=7.0Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (d, J=7.0Hz, 3H)。质量:512.99 (M⁺)。

[1287] 实施例118[1288] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1289] 向腺嘌呤 (0.162g, 1.20mmol) 于DMF (3.5ml) 的溶液中加入碳酸钾 (0.165g, 1.20mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体90 (0.200g, 0.600mmol) 并搅拌

12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.040g,17%收率)。MP:207-209°C。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.09(s,1H),8.07(s,1H),7.73(dd,J=8.4,3.1Hz,1H),7.66(dt,J=8.1,3.1Hz,1H),7.59(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),7.45-7.40(m,5H),7.22(s,2H),5.34(s,2H)。质量:388.18(M⁺+1)。

[1290] 实施例119

[1291] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1292] 向腺嘌呤(0.153g,1.13mmol)于DMF(3.5ml)的溶液中加碳酸钾(0.156g,1.13mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体92(0.200g,0.567mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈绿色固体的标题化合物(0.020g,9%收率)。MP:180-183°C。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.11(s,1H),8.07(s,1H),7.73-7.65(m,2H),7.62(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),7.50(q,J=7.9Hz,1H),7.26(m,5H),5.36(s,2H)。质量:406.10(M⁺+1)。

[1293] 实施例120

[1294] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1295] 向腺嘌呤中间体79(0.110g,0.424mmol)于DMF(3ml)的溶液中加N,N-二异丙基乙胺(0.109g,0.848mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体92(0.298g,0.848mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.075g,33%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.20(s,1H),7.73-7.61(m,3H),7.38(q,J=7.6Hz,1H),7.17(m,3H),6.95(m,3H),5.55(s,2H),3.82(s,3H)。质量:515.93(M⁺)。

[1296] 实施例120a

[1297] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1298] 在0°C下向实施例120(0.075g,0.140mmol)于二氯甲烷(10ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中,1.0ml)并且使反应混合物升温至RT,然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物(0.023g,31%收率)。MP:127-129°C。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 10.18(s,1H),8.19(s,1H),7.74-7.61(m,3H),7.38(q,J=7.8Hz,1H),7.15(m,3H),6.84(s,1H),6.81(d,J=8.8Hz,1H),6.65(d,J=10.8Hz,1H),5.54(s,2H)。质量:515.54(M⁺)。

[1299] 实施例121

[1300] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1301] 向中间体58(0.254g,1.054mmol)于DMF(6ml)的溶液中加碳酸钾(0.331g,2.39mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体75(0.350g,0.958mmol)并搅拌

12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.210g,42%收率)。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.07(s,1H),7.82(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),7.76(dd,J=8.0,3.1Hz,1H),7.72(dd,J=8.2,2.7Hz,1H),7.46(t,J=7.9Hz,1H),7.28(br s,1H),7.18(d,J=7.7Hz,1H),7.10(t,J=2.4Hz,1H),7.07(m,2H),6.92(m,2H),6.04(q,J=7.0Hz,1H),3.80(s,3H)1.89(d,J=7.1Hz,3H)。

[1302] 实施例121a

[1303] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1304] 在0℃下向实施例121(0.180g,0.324mmol)于二氯甲烷(15ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中,1.6ml)并且使反应混合物升温至RT,然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰色固体的标题化合物(0.045g,27%收率)。MP:193-196℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 9.74(s,1H),8.17(s,1H),7.83-7.70(m,,4H),7.63(m,1H),7.35(t,J=8.2Hz,1H),7.31(m,1H),7.12(m,4H),6.99(m,2H),6.08(q,J=6.8Hz,1H),1.90(d,J=7.0Hz,3H)。质量:511.87(M⁺)。

[1305] 实施例122

[1306] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1307] 向中间体73(3.0g,12.03mmol)于二氯甲烷(30ml)的溶液中加入三乙胺(5.0ml,36.11mmol),然后加入N-Boc-甘氨酸(2.53g,14.44mmol)。向该混合物中加入HATU(9.15g,24.07mmol)并在RT下搅拌12h。通过加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体(4g)。向该中间体(4.0g)的溶液中加入三氟乙酸(4ml)并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物,用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体(2.5g)。向这种胺中间体(0.500g,1.74mmol)于叔丁醇(8ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.6ml,2.94mmol)和6-氯嘌呤(0.268g,1.74mmol)并使其回流24h。浓缩反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物(0.090g,13%收率)。MP:229-232℃。¹H-NMR(δ ppm,DMSO-D₆,400MHz): δ 12.97(s,1H),8.15(m,1H),8.13(s,1H),8.11(s,1H),7.73(dd,J=8.4,3.1Hz,1H),7.68(m,2H),7.46(q,J=6.4Hz),7.26-7.20(m,3H),4.60(br s,2H)。质量:406.17(M⁺+1)。

[1308] 实施例123

[1309] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1310] 向中间体50(3.0g,13.03mmol)于二氯甲烷(30ml)的溶液中加入三乙胺(5.4ml,39.09mmol),然后加入N-Boc-甘氨酸(2.73g,15.63mmol)。向该混合物中加入HATU(9.90g,26.08mmol)并在RT下搅拌12h。通过加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体(2.5g)。向该中间体(2.5g)的溶液中加入三氟乙酸(3ml)并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物,用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中

中间体 (1.7g)。向这种胺中间体 (0.500g, 1.85mmol) 于叔丁醇 (8ml) 的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.64ml, 3.71mmol) 和6-氯嘌呤 (0.286g, 1.85mmol) 并使其回流24h。浓缩反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物 (0.070g, 10% 收率)。MP: 183-186°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.96 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.4, 3.1Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 5H), 4.59 (br s, 2H)。质量: 388.25 (M⁺1)。

[1311] 实施例124

[1312] (R)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1313] 向中间体73 (3.0g, 12.03mmol) 于二氯甲烷 (30ml) 的溶液中加入三乙胺 (5.0ml, 36.11mmol), 然后加入N-Boc-D-丙胺酸 (2.70g, 14.44mmol)。向该混合物中加入HATU (9.15g, 24.07mmol) 并在RT下搅拌12h。通过加水淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯: 石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得异黄酮中间体 (1.8g)。向该中间体 (1.8g) 的溶液中加入三氟乙酸 (1.8ml) 并在RT下搅拌2h。浓缩反应混合物, 用碳酸氢钠溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得胺中间体 (1.1g)。向这种胺中间体 (1.0g, 3.31mmol) 于叔丁醇 (20ml) 的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (1.15ml, 6.63mmol) 和6-氯嘌呤 (0.384g, 2.48mmol) 并使其回流24h。浓缩反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 乙酸乙酯进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物 (0.100g, 7% 收率)。MP: 194-197°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400MHz): δ 12.96 (s, 1H), 8.14 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.49 (q, J=7.3Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.20 (br s, 1H), 1.55 (d, J=6.9Hz, 3H)。质量: 419.96 (M⁺)。

[1314] 实施例125

[1315] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮

[1316] 向实施例57d (0.400g, 0.77mmol) 于DMF (5ml)、乙醇 (2.5ml) 和水 (2.5ml) 的溶液中加入N-Boc-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.344g, 1.16mmol) 和碳酸钠 (0.165g, 1.16mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯 (0.027g, 0.023mmol) 并加热至80°C。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物 (0.120g, 34% 收率)。MP: 211-214°C。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.3, 3.1Hz, 1H), 7.71 (dt, J=8.7.5, 3.1Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.3, 4.3Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.92 (br s, 2H), 5.46 (s, 2H)。质量: 454.26 (M⁺)。

[1317] 实施例126

[1318] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1319] 向中间体113 (0.110g, 0.396mmol) 于DMF (10ml) 的溶液中加入碳酸铯 (0.258g, 0.792mmol) 并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36 (0.275g, 0.792mmol) 并搅拌

12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.122g,56%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.07(s,1H),8.04(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.85(m,1H),7.68(dd,J=8.3Hz,1H),7.63(m,1H),7.56(m,2H),7.35(s,1H),7.30(d,J=8.7Hz,2H),7.07(dt,J=8.7,2.3Hz,1H),6.93(br s,2H),6.04(q,J=6.9Hz,1H),3.97(s,3H),1.88(d,J=7.0Hz,3H)。

[1320] 实施例126a

[1321] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1322] 在0℃下向实施例126(0.122g,0.224mmol)于二氯甲烷(10ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中,1.2ml)并且使反应混合物升温至RT,然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(0.086g,72%收率)。MP:253-257℃。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 9.64(s,1H),8.05(s,1H),8.04(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.83(m,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.52(t,J=5.3Hz,1H),7.30(m,1H),7.20(d,J=8.7Hz,2H),7.06(dt,J=8.7,2.2Hz,1H),6.98(br s,2H),6.00(q,J=7.0Hz,1H),1.88(d,J=7.0Hz,3H)。质量:5530.14(M⁺+1)。

[1323] 实施例127

[1324] 2-((4-氨基-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1325] 向中间体113(0.080g,0.288mmol)于DMF(30ml)的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.074g,0.577mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体92(0.203g,0.577mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.109g,68%收率)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 8.20(s,1H),7.73-7.52(m,4H),7.38(m,1H),7.30(d,J=8.8Hz,2H),7.16-7.07(m,4H),5.53(s,2H),3.96(s,3H)。

[1326] 实施例127a

[1327] 2-((4-氨基-3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1328] 在0℃下向实施例127(0.099g,0.180mmol)于二氯甲烷(10ml)的溶液中加入BBr₃(1M于二氯甲烷中,0.99ml)并且使反应混合物升温至RT,然后搅拌12h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(0.022g,23%收率)。MP:274-278℃。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-D₆,400MHz): δ 10.20(s,1H), δ 8.18(s,1H),7.72-7.60(m,4H),7.38(m,1H),7.20(d,J=8.7Hz,2H),7.17-7.10(m,4H),5.51(s,2H)。质量:534.06(M⁺+1)。

[1329] 实施例128

[1330] (+)-2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1331] 实施例129

[1332] (-)-2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙

基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1333] 通过在将二氯甲烷:乙腈:甲醇(90:08:02,v/v/v)用作流动相的CHIRALPAK IA柱(250×20mm;5 μ)上进行制备型手性hplc分离来从实施例79获得两种对映体纯的异构体。

[1334] (+)-异构体:灰白色固体,e.e.99.68%。Rt:5.55min(CHIRALPAKIA,条件如上)。MP:158-161 $^{\circ}$ C。 $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ 196.56(c=0.40,CH₂Cl₂)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-d₆,400MHz): δ 12.74(s,1H),8.08(s,1H),8.05(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.86(m,2H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.34(d,J=8.3Hz,1H),7.31(m,1H),7.07(dt,J=8.8,2.3Hz,1H),6.93(br s,2H),6.07(q,J=7.0Hz,1H),2.51(s,3H),1.92(d,J=7.1Hz,3H)。质量:532.39(M⁺+1)。

[1335] (-)-异构体:灰白色固体,e.e.98.33%。Rt:7.39min(CHIRALPAKIA,条件如上)。MP:157-160 $^{\circ}$ C。 $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -191.54(c=0.40,CH₂Cl₂)。¹H-NMR(δ_{ppm} ,DMSO-d₆,400MHz): δ 12.75(s,1H),8.08(s,1H),8.05(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.85(m,2H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.53(t,J=7.9Hz,1H),7.34(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.31(m,1H),7.07(dt,J=8.6,2.1Hz,1H),6.94(br s,2H),6.07(q,J=6.9Hz,1H),2.51(s,3H),1.92(d,J=7.1Hz,3H)。质量:532.39(M⁺+1)。

[1336] 实施例130[1337] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1338] 向实施例57c(100mg,0.190mmol)于DME(1ml)和水(0.5ml)的溶液中加入3,5-二甲氧基苯基硼酸(0.209mmol)和碳酸钠(40mg,0.380mmol)并且为系统排气5min。在氮气氛下加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(27.8mg,0.038mmol)并且在微波反应器中加热15min至90 $^{\circ}$ C。LC-MS分析表明实施例57c完全消耗,然后加入乙酸乙酯(2ml)和水(0.5ml)。分离两相并且用乙酸乙酯(1ml)萃取水层。在Na₂SO₄上干燥合并的有机层,过滤并蒸发至干。通过使用呈2:1比例的乙酸乙酯:石油醚的混合物作为洗脱液进行制备型TLC纯化残留物以获得所需化合物。褐色固体(23.4mg,23%)。MP:224-227 $^{\circ}$ C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,CDC1₃,300MHz): δ 8.24(s,1H),8.21(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.69(m,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.42(t,J=8.0Hz,1H),7.32(m,1H),7.04(m,3H),6.79(d,J=2.3Hz,2H),6.56(t,J=2.1Hz,1H),6.11(q,J=7.2Hz,1H),5.58(s,2H),3.85(s,6H),2.02(d,J=7.1Hz,3H)。质量:537.8(M⁺)。

[1339] 实施例131[1340] 2-(1-(4-氨基-3-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1341] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3,5-二甲基-4-甲氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(20mg,20%)。MP:234-236 $^{\circ}$ C。¹H-NMR(δ_{ppm} ,CDC1₃,300MHz): δ 8.22(s,1H),8.21(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.69(m,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.42(t,J=8.0Hz,1H),7.30(s,2H),7.29(m,1H),7.02-6.95(m,3H),6.10(q,J=7.1Hz,1H),5.43(s,2H),3.77(s,3H),2.36(s,6H),2.01(d,J=7.1Hz,3H)。质量:535.9(M⁺)。

[1342] 实施例132

[1343] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1344] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用2-氟-5-异丙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(50.6mg,48%)。MP:198-201℃。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,300MHz): δ 8.24(s,1H),8.21(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.68(m,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.41(dd,J=8.0,0.9Hz,1H),7.34(m,1H),7.18(t,J=9.9Hz,1H),7.07-6.96(m,5H),6.13(q,J=7.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.53(五重峰,J=6.0Hz,1H),2.01(d,J=7.1Hz,3H),1.35(d,J=6.0Hz,6H)。质量:553.8(M⁺)。

[1345] 实施例133

[1346] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1347] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸(或硼酸频哪醇酯)。灰白色固体(22mg,22%)。MP:225-226℃。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,300MHz): δ 8.21(s,1H),8.19(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),7.69(m,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.42(dt,J=8.1,1.2Hz,1H),7.31(m,1H),7.19(d,J=2.1Hz,1H),7.15(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.03-6.95(m,4H),6.09(q,J=7.2Hz,1H),5.58(s,2H),4.31(s,4H),2.00(d,J=7.2Hz,3H)。质量:535.8(M⁺)。

[1348] 实施例134

[1349] 2-(1-(4-氨基-3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1350] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用1-苄基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸(或硼酸频哪醇酯)。褐色固体(35mg,33%)。MP:140-142℃。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,300MHz): δ 8.21(s,1H),8.21(dd,J=8.2,1.5Hz,1H),7.84(s,1H),7.73(s,1H),7.67(m,1H),7.47(d,J=8.2Hz,1H),7.40-7.32(m,7H),6.98(m,3H),6.05(q,J=7.2Hz,1H),5.41(s,2H),5.38(s,2H),1.98(d,J=7.1Hz,3H)。质量:557.8(M⁺)。

[1351] 实施例135

[1352] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1353] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用2-甲基吡啶-4-硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。灰白色固体(30mg,32%)。MP:266-268℃。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,300MHz): δ 8.68(d,J=5.4Hz,1H),8.27(s,1H),8.22(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.70(m,1H),7.49-7.32(m,5H),7.04-6.92(m,3H),6.13(q,J=7.2Hz,1H),5.47(s,2H),2.67(s,3H),2.02(d,J=7.2Hz,3H)。质量:492.8(M⁺)。

[1354] 实施例136

[1355] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1356] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(15mg,14%)。MP:234-237℃。¹H-NMR(δ ppm,CDC1₃,300MHz): δ 8.22(s,1H),8.19(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),

7.69 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (dt, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.10 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.31 (d, J=5.7Hz, 4H), 2.27 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.01 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 549.5 (M⁺)。

[1357] 实施例137

[1358] 2-(1-(4-氨基-3-(6-吗啉基吡啶-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1359] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用6-吗啉基吡啶-3-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(36mg, 34%)。MP: 269-271°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.49 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 3H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.12 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.86 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.61 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.01 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 563.8 (M⁺)。

[1360] 实施例138

[1361] 2-(1-(4-氨基-3-(二苯并[b,d]呋喃-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1362] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用二苯并[b,d]呋喃-4-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(52.6mg, 49%)。MP: 238-240°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, J=6.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 4H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.20 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.07 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 567.8 (M⁺)。

[1363] 实施例139

[1364] 2-(1-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1365] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-苯氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(61.9mg, 57%)。MP: 218-220°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.08-6.92 (m, 5H), 6.11 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.02 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 569.8 (M⁺)。

[1366] 实施例140

[1367] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(苄氧基)-3-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1368] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-(苄氧基)-3-氯苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(58mg, 49%)。MP: 214-216°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49-7.31 (m, 9H), 7.12 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.94 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.10 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.00 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 618.8 (M⁺)。

[1369] 实施例141

[1370] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1371] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用-3-氯-4-异丙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(52.8mg,49%)。MP:198-200℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCI₃,300MHz): δ 8.24(s,1H),8.22(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.70(m,2H),7.51-7.47(m,2H),7.42(dt,J=8.0,0.9Hz,1H),7.30(m,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),7.03-6.91(m,3H),6.12(q,J=7.1Hz,1H),5.41(s,2H),4.67(五重峰,J=6.2Hz,1H),2.01(d,J=7.1Hz,3H),1.44(d,J=6.0Hz,6H)。质量:570.8(M⁺)。

[1372] 实施例142

[1373] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(二甲基氨基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1374] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用-3-(二甲基氨基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(60mg,60%)。MP:218-220℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCI₃,300MHz): δ 8.23(s,1H),8.21(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.68(m,1H),7.48(d,J=8.2Hz,1H),7.41(m,2H),7.35(m,1H),7.05(d,J=7.6Hz,1H),7.01-6.95(m,4H),6.83(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),6.11(q,J=7.1Hz,1H),5.52(s,2H),3.01(s,6H),2.02(d,J=7.1Hz,3H)。质量:520.8(M⁺)。

[1375] 实施例143

[1376] 2-(1-(4-氨基-3-(4-乙氧基-3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1377] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-乙氧基-3-氟苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(47.5mg,46%)。MP:216-218℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCI₃,300MHz): δ 8.24(s,1H),8.22(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.68(m,1H),7.49-7.35(m,5H),7.13(t,J=8.4Hz,1H),7.07(m,3H),6.10(q,J=7.2Hz,1H),5.50(s,2H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),2.01(d,J=7.2Hz,3H),1.52(t,J=7.2Hz,3H)。质量:539.8(M⁺)。MS DATA

[1378] 实施例144

[1379] 2-(1-(4-氨基-3-(4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1380] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用-4-异丙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(23.2mg,23%)。MP:224-226℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCI₃,300MHz): δ 8.22(s,1H),8.22(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.67(m,1H),7.58(dd,J=6.7,1.9Hz,2H),7.49(d,J=8.3Hz,1H),7.42(dt,J=8.0,1.0Hz,1H),7.30(m,1H),7.04-6.98(m,5H),6.12(q,J=7.1Hz,1H),5.41(s,2H),4.65(五重峰,J=6.1Hz,1H),2.01(d,J=7.1Hz,3H),1.38(d,J=6.0Hz,6H)。质量:535.8(M⁺)。

[1381] 实施例145

[1382] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1383] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-(三氟甲氧基)苯基硼酸

(0.209mmol) 代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体 (46.6mg, 48%)。MP: 224-226 °C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.12 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.02 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 561.8 (M⁺)。

[1384] 实施例146

[1385] 2-(1-(3-(4-乙酰基苯基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1386] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-乙酰基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。灰白色固体 (20mg, 20%)。MP: 218-221 °C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.43 (dt, J=8.0, 0.9Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 6.13 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.03 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 519.8 (M⁺)。

[1387] 实施例147

[1388] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1389] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-(苄氧基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。灰白色固体 (68.2mg, 61%)。MP: 176-178 °C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.22 (s, 1H), 8.22 (dd, J=9.0, 1.6Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.48-7.23 (m, 11H), 7.12-6.92 (m, 4H), 6.12 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.01 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 583.9 (M⁺)。

[1390] 实施例148

[1391] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(二甲基氨基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1392] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-(二甲基氨基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体 (12.6mg, 13%)。MP: 214-217 °C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.21 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.41 (dt, J=8.0, 0.9Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.09 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.01 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 520.89 (M⁺)。

[1393] 实施例149

[1394] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1395] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-(甲磺酰基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。灰白色固体 (48.9mg, 46%)。MP: 259-262 °C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.27 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.43 (dt, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.16 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.02

(d, J=7.1Hz, 3H)。质量:555.8 (M⁺)。

[1396] 实施例150

[1397] 2-(1-(4-氨基-3-(3-乙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1398] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-乙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。灰白色固体(42.6mg,43%)。MP:162-165℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.15(m,2H),7.38(t,J=7.5Hz,1H),7.18(m,3H),7.11(m,3H),6.95(m,4H),6.04(q,J=7.0Hz,1H),5.63(s,2H),4.03(q,J=7.2Hz,2H),1.95(d,J=6.9Hz,3H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。质量521.8 (M⁺)。

[1399] 实施例151

[1400] 2-(1-(4-氨基-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1401] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用-苯并[b]噻吩-2-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(25mg,24%)。MP:242-245℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.30-8.20(m,2H),7.91(m,2H),7.69(m,2H),7.50-7.25(m,5H),7.07(m,3H),6.12(q,J=7.1Hz,1H),5.77(s,2H),2.04(d,J=7.2Hz,3H)。质量533.8 (M⁺)。

[1402] 实施例152

[1403] 2-(1-(4-氨基-3-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1404] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用5-氯噻吩-2-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(14.5mg,15%)。MP:226-229℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.25(s,1H),8.21(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.70(m,1H),7.48(d,J=8.2z,1H),7.42(dt,J=8.0,1.1Hz,1H),7.34(m,1H),7.16(dt,J=3.8Hz,1H),7.04(m,3H),6.96(d,J=9.3Hz,1H),6.08(q,J=7.1Hz,1H),5.62(s,2H),2.00(d,J=7.1Hz,3H)。质量:517.88 (M⁺)。

[1405] 实施例153

[1406] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1407] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(23.1mg,24%)。MP:218-222℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.27(s,1H),8.22(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),7.69(m,1H),7.42(m,3H),7.11-6.99(m,3H),6.12(q,J=7.2Hz,1H),5.21(s,2H),2.44(s,3H),2.29(s,3H),1.99(d,J=7.2Hz,3H)。质量:496.9 (M⁺)。

[1408] 实施例154

[1409] 2-(1-(4-氨基-3-(3-丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1410] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-丙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(65.4mg,64%)。MP:178-182℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.24(s,1H),8.22(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.69(m,1H),7.48-7.38

(m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 4H), 6.13 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.00 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.02 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.4Hz, 3H)。质量: 535.8 (M⁺)。

[1411] 实施例155

[1412] 2-(1-(4-氨基-3-(呋喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1413] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用-呋喃-2-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(24.6mg, 28%)。MP: 234-236°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.22 (s, 1H), 8.19 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.49 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 4H), 6.61 (q, J=1.7Hz, 1H), 6.07 (q, J=7.2Hz, 1H), 1.99 (d, J=7.2Hz, 3H)。质量: 467.9 (M⁺)。

[1414] 实施例156

[1415] 2-(1-(4-氨基-3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1416] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用4-乙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(53.4mg, 54%)。MP: 229-232°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.22 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.06 (m, 5H), 6.11 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.11 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.02 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.48 (t, J=7.2Hz, 3H)。质量: 521.9 (M⁺)。

[1417] 实施例157

[1418] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1419] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-氯-4-甲氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸(或硼酸频哪醇酯)。褐色固体(30mg, 29%)。MP: 246-249°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.55 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42 (dt, J=8.0, 0.9Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.12 (q, J=7.3Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.01 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 541.8 (M⁺)。

[1420] 实施例158

[1421] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1422] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-氟-4-异丙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(23mg, 22%)。MP: 218-221°C。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.12 (q, J=7.0Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.66 (五重峰, J=6.2Hz, 1H), 2.00 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.1Hz, 6H)。质量: 553.8 (M⁺)。

[1423] 实施例159

[1424] 2-(1-(4-氨基-3-(6-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1425] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用6-氟吡啶-3-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(56.6mg,60%)。MP:203-206℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.57(d,J=1.9Hz,1H),8.28(s,1H),8.22(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),8.16(dt,J=7.9,2.4Hz,1H),7.70(m,1H),7.47(d,J=8.3Hz,1H),7.43(t,J=7.9Hz,1H),7.34(m,1H),7.15(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),7.04(m,2H),6.93(d,J=7.8Hz,1H),6.13(q,J=7.1Hz,1H),5.38(s,2H),2.02(d,J=7.1Hz,3H)。-质量:496.9(M⁺)。

[1426] 实施例160

[1427] 2-(1-(4-氨基-3-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1428] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用嘧啶-5-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(34mg,37%)。MP:207-211℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ9.35(s,1H),9.11(s,2H),8.32(s,1H),8.22(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.69(m,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.43(t,J=8.0Hz,1H),7.35(m,1H),7.06(m,2H),6.95(d,J=9.9Hz,1H),6.15(q,J=7.1Hz,1H),5.31(s,2H),2.03(d,J=7.1Hz,3H)。质量:479.9(M⁺)。

[1429] 实施例161

[1430] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1431] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-(甲氧基甲基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(60.5mg,61%)。MP:167-170℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.27(m,2H),7.69-7.23(m,8H),7.04-6.94(m,3H),6.12(q,J=7.0Hz,1H),5.41(s,2H),3.48(s,3H),2.02(d,J=7.2Hz,3H)。质量:521.9(M⁺)。

[1432] 实施例162

[1433] 2-(1-(4-氨基-3-(6-羟基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1434] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用6-羟基萘-2-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(32mg,31%)。MP:281-285℃。¹H-NMR(δppm,CDC1₃,300MHz):δ8.26(s,1H),8.22(dd,J=9.1,1.4Hz,1H),8.04(s,1H),7.81(d,J=8.5Hz,2H),7.72-7.65(m,2H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),7.42(dt,J=8.0,0.9Hz,1H),7.32(m,1H),7.19(m,2H),7.05(d,J=7.5Hz,1H),6.16(q,J=7.1Hz,1H),5.46(s,2H),2.05(d,J=7.1Hz,3H)。质量:543.8(M⁺)。

[1435] 实施例163

[1436] 2-(1-(4-氨基-3-(3-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1437] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-异丙氧基苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。灰白色固体(65mg,64%)。MP:153-157℃。¹H-NMR

(δ_{ppm} , CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.24 (s, 1H) , 8.22 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H) , 7.69 (m, 1H) , 7.48 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 7.44 (m, 2H) , 7.30 (m, 1H) , 7.21 (m, 2H) , 7.04-6.93 (m, 4H) , 6.11 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 5.46 (s, 2H) , 4.63 (五重峰, $J=6.1\text{Hz}$, 1H) , 2.02 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) , 1.37 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H) 。质量: 535.9 (M⁺) 。

[1438] 实施例164

[1439] 2-(1-(4-氨基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1440] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用-1-甲基-1H-吡唑-4-基硼酸频哪醇酯(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸(或硼酸频哪醇酯)。黄色半固体(30mg, 33%)。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.21 (dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 7.78 (s, 1H) , 7.73 (s, 1H) , 7.69 (m, 1H) , 7.48 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.42 (dt, $J=7.1, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 7.32 (m, 1H) , 7.00-6.93 (m, 3H) , 6.06 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 5.54 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H) , 4.00 (s, 3H) , 2.01 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 。质量: 481.9 (M⁺) 。

[1441] 实施例165

[1442] 6-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-(4-甲氧基苯基氨基)乙基)-4H-色烯-4-酮

[1443] 向4-甲氧基苯胺(0.201g, 1.637mmol)于DMF(5ml)的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(0.158g, 1.22mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体75(0.300g, 0.818mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用乙酸乙酯1:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.105g, 31%收率)。MP: 152-156°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 7.73-7.66 (m, 3H) , 7.58 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) , 7.35 (m, 1H) , 7.13 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) , 6.61 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H) , 6.34 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H) , 5.72 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 4.22 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 3.56 (s, 3H) , 1.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 。质量: 408.27 (M⁺+1) 。

[1444] 实施例166

[1445] 2-(1-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1446] 向6-氯-7-脱氮杂嘌呤(0.100g, 0.651mmol)于DMF(4ml)的溶液中加入碳酸铯(0.424g, 1.302mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.452g, 1.302mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.105g, 38%收率)。MP: 71-75°C。¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.53 (s, 1H) , 8.21 (dd, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 7.71 (m, 1H) , 7.61 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H) , 7.44-7.36 (m, 3H) , 7.17-7.06 (m, 3H) , 6.69 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H) , 6.14 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) , 1.90 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 。质量: 420.10 (M⁺) 。

[1447] 实施例167

[1448] 2-(1-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1449] 向4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.100g, 0.711mmol)于DMF(3ml)的溶液中加入碳酸铯(0.463g, 1.422mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.495g, 1.422mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化

合物(0.080g,27%收率)。MP:173-176℃。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.29(d,J=5.0Hz,1H),8.20(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),8.11(s,1H),7.68(m,1H),7.47(d,J=8.5Hz,1H),7.41-7.32(m,2H),7.12(d,J=5.0Hz,1H),7.03-6.95(m,3H),6.20(q,J=7.2Hz,1H),2.02(d,J=7.2Hz,3H)。质量:419.96(M^+)。

[1450] 实施例168

[1451] 2-(1-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1452] 向4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]嘧啶(0.100g,0.745mmol)于DMF(3ml)的溶液中加入碳酸铯(0.485g,1.49mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.517g,1.49mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.040g,13%收率)。MP:197-201℃。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.21(s,1H),8.19(d,J=1.4Hz,1H),7.96(s,1H),7.66(m,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.41(t,J=7.2Hz,1H),7.327m,1H),7.03(m,2H),6.90(m,1H),6.05(q,J=7.1Hz,1H),1.95(d,J=7.1Hz,3H)。质量:419.87(M^+)。

[1453] 实施例169

[1454] 2-(1-(4-氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1455] 向4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(0.100g,0.653mmol)于DMF(4ml)的溶液中加入碳酸铯(0.425g,1.30mmol)并在RT下搅拌10min。向该混合物中加入中间体36(0.455g,1.30mmol)并搅拌12h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.080g,29%收率)。MP:166-168℃。¹H-NMR(δ_{ppm} , CDCl_3 ,400MHz): δ 8.66(s,1H),8.24(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.86(d,J=3.4Hz,1H),7.78(m,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),7.30(m,2H),7.09(dt,J=8.5,2.0Hz,1H),6.80(d,J=3.4Hz,1H),6.74(m,1H),6.50(q,J=7.1Hz,1H),1.99(d,J=7.1Hz,3H)。质量:419.89(M^+)。

[1456] 实施例170

[1457] 2-(1-(4-氨基-3-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1458] 向实施例57c(0.400g,0.758mmol)于DMF(4ml)、乙醇(2ml)和水(2ml)的溶液中加入中间体115(0.309g,1.137mmol)和碳酸钠(0.241g,2.27mmol)并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0.043g,0.037mmol)并加热至80℃。12h后,用硅藻土过滤反应混合物,浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.071g,17%收率)。MP:270-272℃。¹H-NMR(δ_{ppm} , $\text{DMSO}-d_6$,400MHz): δ 8.08(s,1H),8.04(d,J=6.8Hz,1H),7.84(m,2H),7.69(s,1H),7.69(d,J=10.8Hz,1H),7.53(t,J=7.5Hz,1H),7.33(d,J=8.3Hz,2H),7.03-6.95(m,3H),6.06(q,J=7.1Hz,1H),3.99(s,3H),2.48(s,3H),1.92(d,J=7.0Hz,3H)。质量:546.24(M^+)。

[1459] 实施例171

[1460] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1461] 向实施例57c (0.400g, 0.758mmol) 于DMF (4ml)、乙醇 (2ml) 和水 (2ml) 的溶液中加入中间体116 (0.309g, 1.137mmol) 和碳酸钠 (0.241g, 2.27mmol) 并且为系统排气30min。在氮气氛下加入四(三苯基膦) 钯 (0.043g, 0.037mmol) 并加热至80℃。12h后, 用硅藻土过滤反应混合物, 浓缩并用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩。通过用甲醇: 二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物 (0.100g, 24% 收率)。MP: 269-274℃。¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.68 (d, J=4.2Hz, 2H), 7.53 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07-6.84 (m, 3H), 6.06 (q, J=6.9Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 546.03 (M⁺+1)。

[1462] 实施例172

[1463] 2-(1-(4-氨基-3-(6-甲氧基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1464] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物, 其中用6-甲氧基萘-2-基硼酸 (0.209mmol) 代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体 (44.2mg, 42%)。MP: 285-287℃。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (dt, J=8.0, 0.9Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.16 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.05 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 558.3 (M⁺+1)。

[1465] 实施例173

[1466] 2-(1-(4-氨基-3-(苯并[b]噻吩-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1467] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物, 其中用苯并[b] 噻吩-3-基硼酸 (0.209mmol) 代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体 (22.4mg, 22%)。MP: 226-229℃。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 6H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.19 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.05 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 534.3 (M⁺+1)。

[1468] 实施例174

[1469] 2-(1-(4-氨基-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1470] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物, 其中用2,4-二甲氧基嘧啶-5-基硼酸 (0.209mmol) 代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体 (28.2mg, 26%)。MP: 286-290℃。¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300MHz): δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (dt, J=8.1, 1.0Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.05-6.75 (m, 4H), 6.14 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.21 (q, J=6.9Hz, 2H), 2.04 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.52 (t, J=6.9Hz, 3H)。质量: 572.3 (M⁺+1)。

[1471] 实施例175

[1472] 2-(1-(4-氨基-3-(6-乙氧基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-

(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1473] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用6-乙氧基萘-2-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(28.2mg,26%)。MP:286-290℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,300MHz): δ 8.25(s,1H),8.22(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),8.05(s,1H),7.87(d,J=8.5Hz,1H),7.83(d,J=8.9Hz,1H),7.75-7.65(m,2H),7.50(d,J=8.2Hz,1H),7.42(dt,J=8.1,1.0Hz,1H),7.35(m,1H),7.24(m,1H),7.05-6.75(m,4H),6.14(q,J=7.2Hz,1H),5.46(s,2H),4.21(q,J=6.9Hz,2H),2.04(d,J=7.1Hz,3H),1.52(t,J=6.9Hz,3H)。质量:572.3(M⁺+1)。

[1474] 实施例176

[1475] 3-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-环丙基苯甲酰胺

[1476] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-(环丙基氨基甲酰基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。红褐色固体(47mg,44%)。MP:127-132℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,300MHz): δ 8.26(s,1H),8.21(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),8.05(s,1H),7.84(d,J=7.9Hz,1H),7.69-7.47(m,4H),7.42(t,J=7.1Hz,1H),7.32(m,1H),7.03-6.93(m,3H),6.32(s,1H),6.13(q,J=7.1Hz,1H),5.37(s,2H),2.95(m,1H),2.02(d,J=7.1Hz,3H),0.89(m,2H),0.66(m,2H)。质量:561.3(M⁺+1)。

[1477] 实施例177

[1478] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1479] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-(吗啉-4-羰基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(30mg,26%)。MP:104-106℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,300MHz): δ 8.25(s,1H),8.22(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.77-7.32(m,9H),7.01(m,2H),6.12(q,J=7.2Hz,1H),5.44(s,2H),3.78-3.55(m,8H),2.01(d,J=7.1Hz,3H)。质量:591.3(M⁺+1)。

[1480] 实施例178

[1481] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮

[1482] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用3-(二氟甲氧基)苯基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。褐色固体(56mg,54%)。MP:176-179℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,300MHz): δ 8.26(s,1H),8.22(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.70(m,1H),7.55-7.32(m,7H),7.05-6.93(m,3H),6.12(q,J=7.2Hz,1H),5.42(s,2H),2.02(d,J=7.1Hz,3H)。质量:544.3(M⁺+1)。

[1483] 实施例179

[1484] 5-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)呋喃-2-甲醛

[1485] 按照以上为实施例130提供的工序制备化合物,其中用5-甲酰基呋喃-2-基硼酸(0.209mmol)代替3,5-二甲氧基苯基硼酸。黄色固体(25mg,27%)。MP:215-217℃。¹H-NMR(δ ppm,CDCl₃,300MHz): δ 9.65(s,1H),8.24(s,1H),8.21(dd,J=7.8Hz,1H),7.69(m,1H),7.45

(m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.10 (q, J=7.2Hz, 1H), 1.99 (d, J=7.1Hz, 3H)。质量: 496.3 (M⁺+1)。

[1486] 生物测定

[1487] 可通过许多药理学测定确认本发明化合物的药理学性质。以下例示了可用根据本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐进行的药理学测定。

[1488] 测定1: PI3激酶活性的荧光测定

[1489] 磷酸肌醇3激酶 (PI3K) 属于在若干关键细胞过程的调节中起关键作用的脂质激酶类。PI3K能够磷酸化磷脂酰肌醇的3-羟基位置, 从而生成下游信号传导事件中牵涉的第二信使。均相时间分辨荧光 (HTRF) 测定允许检测由于通过PI3K同种型 (例如 α 、 β 、 γ 或 δ) 磷酸化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸 (PIP2) 而形成的3,4,5-三磷酸盐 (PIP3)。

[1490] 使用PI3K人HTRFTM测定试剂盒 (Millipore, Billerica, MA), 进行修改来确定PI3K同种型对 α 、 β 、 γ 或 δ 的活性。所有培育均在室温下进行。简言之, 向容纳14.5 μ l 含有或不含酶的1X反应缓冲液/PIP2 (10mM MgCl₂、5mM DTT、1.38 μ M PIP2) 混合物的384孔黑色板 (Greiner Bio-One, Monroe, NC) 的每个孔加入0.5 μ l 40X抑制剂 (于100%DMSO中) 或100%DMSO并且培育10min。初次培育后, 加入5 μ l/孔的400 μ M ATP并且再培育30min。通过加5 μ l/孔终止液 (Millipore, Billerica, MA) 终止反应。然后向每个孔加入5 μ l的检测混合物 (Millipore, Billerica, MA) 并且在黑暗中培育6-18h。在微板读数仪 (BMG Labtech., Germany) 上在337nm的激发波长和665及620nm的发射波长下用400微秒的积分时间测量HTRF比例。使用Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) 分析数据以确定IC₅₀。基于空白和酶对照的值计算百分比抑制。以下表2和3中提供了结果。

[1491] 测定2: 在基于同种型特异性细胞的测定中对PI3K δ 的选择性

[1492] 可使用如以下概述的基于同种型特异性细胞的测定确认试验化合物对PI3K δ 的特异性。

[1493] PI3K α : 按 0.5×10^6 个细胞/孔的浓度将NIH-3T3细胞接种于6孔组织培养板上并培育整夜。第二天用无血清培养基代替完全培养基并且加入所需浓度的化合物。15min后, 加入20ng/ml PDGF并且再培育10min。然后溶解细胞并通过蛋白质印迹确定AKT磷酸化。基于肌动蛋白标准化pAKT带的强度, 并且使用Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) 分析数据并据此计算与对照相比归因于试验化合物的%抑制。

[1494] PI3K β : 按 0.5×10^6 个细胞/孔的浓度将NIH-3T3细胞接种于6孔组织培养板上并培育整夜。第二天用无血清培养基代替完全培养基并且加入所需浓度的化合物。15min后, 加入5 μ M LPA并且再培育5min。溶解细胞并通过蛋白质印迹确定AKT磷酸化。基于肌动蛋白标准化pAKT带的强度, 并且使用Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) 分析数据并据此计算与对照相比归因于试验化合物的%抑制。

[1495] PI3K γ : 按 1×10^6 个细胞/孔的浓度将RAW细胞接种于6孔组织培养板上并培育整夜。第二天用无血清培养基代替完全培养基并且加入所需浓度的化合物。15min后, 加入50ng/ml c5a并且再培育10min。溶解细胞并通过蛋白质印迹确定AKT磷酸化。基于肌动蛋白标准化pAKT带的强度, 并且使用Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) 分析数据并据此计算与对照相比归因于试验化合物的%抑制。

[1496] PI3K δ : 在IgM诱导的B细胞增殖测定中确定化合物对PI3K δ 的特异性。简言之, 使用

绵羊RBC从人全血中提取T细胞并且按Ficoll-Hypaque梯度分离B细胞。按 0.1×10^6 个细胞/孔的浓度将纯化B细胞接种于96孔组织培养板上并且用所需浓度的试验化合物培育30min。用 $5\mu\text{g/ml}$ 纯化山羊抗人IgM刺激细胞。在第0h(加入试验化合物之前)和在加入试验化合物后48h使用3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑嗅盐(MTT)染料还原试验评估生长。在450nm波长下在Fluostar Optima (BMG Labtech, Germany)上读取吸光度。使用Graphpad Prism(Graphpad software; San Diego CA)分析数据并据此计算与对照相比归因于试验化合物的%抑制。

[1497] 在 $1\mu\text{M}$ 下试验时,本发明的化合物并未显示Pi3k α 同种型的任何显著抑制。

[1498] 表2

P110 δ /Pi3K δ					
化合物	%抑制($1\mu\text{M}$)	IC50 nM	化合物	%抑制($1\mu\text{M}$)	IC50 nM
实施例 1	+	A	实施例 40	++	-
实施例 2a	-	-	实施例 41	++	-

[1499]

[1500]

P110δ/Pi3Kδ					
化合物	%抑制(1μM)	IC50 nM	化合物	%抑制(1μM)	IC50 nM
实施例 3	+	-	实施例 42	++	A
实施例 4a	+	-	实施例 43	+	-
实施例 5	-	-	实施例 44	++	-
实施例 6	+	-	实施例 45	+	-
实施例 7	+	-	实施例 46	+	-
实施例 8	-	-	实施例 47	++	A
实施例 9	+	-	实施例 48	+	-
实施例 10	-	-	实施例 49	+	-
实施例 11	+	-	实施例 50	++	-
实施例 12	+	-	实施例 51a	++	A
实施例 13	+	-	实施例 52	+	
实施例 14	+	-	实施例 53	++	A
实施例 15	+	-	实施例 54	+	-
实施例 16	+	-	实施例 55	++	A
实施例 17a	-	-	实施例 56	+	-
实施例 18a	+	-	实施例 57	++	A
实施例 19	-	-	实施例 58	+	-
实施例 20	+	-	实施例 59	++	B
实施例 21	+	-	实施例 60	++	A
实施例 22	+	-	实施例 61	+	-
实施例 23	++	A	实施例 62	+	-
实施例 24	+	-	实施例 63	+	-
实施例 25	+	-	实施例 64	+	-
实施例 26	+	-	实施例 65	+	-
实施例 27	+	-	实施例 66a	++	A
实施例 28	+	-	实施例 67	+	-
实施例 29	+	-	实施例 68	++	A

[1501]

P110δ/Pi3Kδ					
化合物	%抑制(1μM)	IC50 nM	化合物	%抑制(1μM)	IC50 nM
实施例 30	+	-	实施例 69	++	-
实施例 31	++	B	实施例 70	++	-
实施例 32	++	A	实施例 71	+	-
实施例 33	+	-	实施例 72	++	A
实施例 34	++	-	实施例 73	++	-
实施例 35	+	-	实施例 74	++	A
实施例 36	+	-	实施例 75	++	-
实施例 37	+	-	实施例 76a	++	-
实施例 38	+	-	实施例 77	++	-
实施例 39	+	-			

+为在 1μM 下小于等于 50%抑制; ++为在 1μM 下小于等于 100%抑制但大于等于 50%; A 表示 IC50 值小于等于 250nM; B 表示 IC50 值为 250-500nM; C 表示 IC50 值大于 500nM。

[1502]

表2

[1503]

P110δ/Pi3Kδ					
化合物	%抑制*	IC50 nM	化合物	%抑制*	IC50 nM
实施例 78	+	-	实施例 131	+	
实施例 79	++	A	实施例 132	+	
实施例 80	+	-	实施例 133	+	
实施例 81	+	-	实施例 134	+	
实施例 82	++	-	实施例 135	+	
实施例 83	++	-	实施例 136	+	
实施例 84	++	A	实施例 137	+	
实施例 85	++	-	实施例 138	-	
实施例 86a	++	-	实施例 139	+	
实施例 87	++		实施例 140	+	

[1504]

P110δ/Pi3Kδ					
化合物	%抑制*	IC50 nM	化合物	%抑制*	IC50 nM
实施例 88a	++	A	实施例 141	++	A
实施例 89	+		实施例 142	+	
实施例 90	+		实施例 143	+	
实施例 91	+		实施例 144	++	A
实施例 92	++		实施例 145	+	
实施例 93	++		实施例 146	++	
实施例 94	++		实施例 147	+	
实施例 95a	++	A	实施例 148	++	
实施例 96a	++		实施例 149	+	
实施例 97	++		实施例 150	+	
实施例 98	++	A	实施例 151	++	A
实施例 99	++	A	实施例 152	+	
实施例 100	++		实施例 153	+	
实施例 101	+		实施例 154	+	
实施例 102a	+		实施例 155	++	
实施例 103	++	A	实施例 156	+	
实施例 104	++	A	实施例 157	+	
实施例 105	++	A	实施例 158	++	A
实施例 106	+		实施例 159	+	
实施例 107a	+		实施例 160	+	
实施例 108	++	A	实施例 161	+	
实施例 109	++		实施例 162	++	
实施例 110	++		实施例 163	+	
实施例 111	++		实施例 164	+	
实施例 112	+		实施例 165	+	
实施例 113	++		实施例 166	+	
实施例 114	++		实施例 167	+	

P110 δ /Pi3K δ					
化合物	%抑制*	IC50 nM	化合物	%抑制*	IC50 nM
实施例 115	++	A	实施例 168	+	
实施例 116	++	-	实施例 169	+	
实施例 117	++		实施例 170	++	
实施例 118	+		实施例 171	+	
实施例 119	+		实施例 172	+	
实施例 120a	++		实施例 173	++	
实施例 121a	++		实施例 174	-	
实施例 122	+		实施例 175	-	
实施例 123	+		实施例 176	+	
实施例 124	+		实施例 177	+	
实施例 125	+		实施例 178	++	
实施例 126a	+		实施例 179	++	
实施例 127a	+				
实施例 128	-	A			
实施例 129	-	C			
实施例 130	+				

+为在 1 μ M 下小于等于 50%抑制; ++为在 1 μ M 下小于等于 100%抑制但大于等于 50%; A 表示 IC50 值小于等于 250nM; B 表示 IC50 值为 250-500nM; C 表示 IC50 值大于 500nM;*在 0.3 μ M 下。

[1506] 表3

[1507]

化合物	%抑制(1 μ M)			化合物	%抑制(1 μ M)		
	P110 α	P110 β	P110 γ		P110 α	P110 β	P110 γ
实施例 1	+	+	-	实施例 46	-	-	-
实施例 2	-	-	-	实施例 47	+	++	++
实施例 3	-	-	-	实施例 48	-	-	-
实施例 4	-	-	-	实施例 49	-	-	-

[1508]

实施例 5	-	-	-	实施例 50	-	-	-
实施例 6	-	-	-	实施例 51	+	+++	+
实施例 7	-	-	-	实施例 52	-	-	-
实施例 8	-	-	-	实施例 53	+	+++	+
实施例 9	-	-	-	实施例 54	-	-	-
实施例 10	+	+	-	实施例 55	+	+	+++
实施例 11	-	-	-	实施例 56	-	-	-
实施例 12	-	-	-	实施例 57	+	++	-
实施例 13	-	-	-	实施例 58	-	-	-
实施例 14	-	-	-	实施例 59	-	-	-
实施例 15	-	-	-	实施例 60	-	-	-
实施例 16	-	-	-	实施例 61	-	-	-
实施例 17	-	+	-	实施例 62	-	-	-
实施例 18	-	-	-	实施例 63	-	-	-
实施例 19	-	-	-	实施例 64	-	-	-
实施例 20	-	-	-	实施例 65	-	-	-
实施例 21	-	-	-	实施例 66	-	-	-

[1509]

实施例 22	-	-	-	实施例 67	-	-	-
实施例 23	+	+	-	实施例 68	+	++	+
实施例 24	-	-	-	实施例 69	-	-	-
实施例 25	-	-	-	实施例 70	-	-	-
实施例 26	-	-	-	实施例 71	-	-	-
实施例 27	-	-	-	实施例 72	-	-	-
实施例 28	-	-	-	实施例 73	-	-	-
实施例 29	-	-	-	实施例 74	-	++	++
实施例 30	-	-	-	实施例 75	-	-	-
实施例 31	-	-	-	实施例 76	-	-	-
实施例 32	+	+	+	实施例 77	-	-	-
实施例 33	-	-	-	实施例 78	-	-	-
实施例 34	-	-	-	实施例 79	+	++	++
实施例 35	-	-	-	实施例 80	-	-	-
实施例	-	-	-	实施例 81	-	-	-

[1510]

36							
实施例 37	-	-	-	实施例 82	-	-	-
实施例 38	-	-	-	实施例 83	-	-	-
实施例 39	-	-	-	实施例 84	+	+	-
实施例 40	-	-	-	实施例 85	++	++	-
实施例 41	-	-	-	实施例 86			
实施例 42	+	++	+	实施例 87			
实施例 43	-	-	-	实施例 88			
实施例 44	-	-	-	实施例 89			
实施例 45	-	-	-	实施例 90			
实施例 91				实施例 128	+	+	++
实施例 92				实施例 129	-	++	-
实施例 93				实施例 130	+	+	-
实施例 94				实施例 131	++	+	-
实施例 95				实施例 132			
实施例 96				实施例	+	+++	-

[1511]

				133			
实施例 97				实施例 134	-	++	-
实施例 98				实施例 135	-	++	-
实施例 99				实施例 136	-	++	-
实施例 100				实施例 137	-	++	-
实施例 101				实施例 138	-	++	-
实施例 102				实施例 139	-	++	++
实施例 103				实施例 140	-	++	++
实施例 104				实施例 141	-	++	+++
实施例 105	-	+++	+++	实施例 142	-	++	+
实施例 106	-	+	++	实施例 143	-	++	+
实施例 107				实施例 144	-	+++	-
实施例 108	-	++	+++	实施例 145	-	++	-
实施例 109	+	+	++	实施例 146		+	-
实施例 110	-	+	+++	实施例 147		++	-

[1512]

实施例 111	+	+	+++	实施例 148		+++	-
实施例 112	+	+	-	实施例 149		++	-
实施例 113	-	+	-	实施例 150		++	
实施例 114	-	+	-	实施例 151		++	
实施例 115	+	+	-	实施例 152		+	
实施例 116	+	+	-	实施例 153		+	
实施例 117	-	+	-	实施例 154		+	
实施例 118	+	++	-	实施例 155		+	
实施例 119	+	+	-	实施例 156		++	
实施例 120	+	+	-	实施例 157		-	
实施例 121				实施例 158			
实施例 122	-	+++	-	实施例 159			
实施例 123	-	+	-	实施例 160			
实施例 124	+	+	-	实施例 161			
实施例 125	+	+	-	实施例			

[1513]

				162			
实施例 126	-	+	-	实施例 163			
实施例 127	-	+++	-	实施例 164			
实施例 165				实施例 166			
实施例 167				实施例 168			
实施例 169				实施例 170			
实施例 171				实施例 172			
实施例 173				实施例 174			
实施例 175				实施例 176			
实施例 177				实施例 178			
实施例 179							
+为在 1 μ M 下小于等于 50%抑制; ++为在 1 μ M 下小于等于 100%抑制但大于等于 25%抑制; +++为在 1 μ M 下小于等于 100%抑制但大于等于 50%抑制;							

[1514] 测定3:白血病细胞系的体外细胞增殖测定

[1515] 使用补充10%FBS的培养基进行生长抑制测定。按5000-20,000个细胞/孔的浓度将细胞接种于96孔板上。24h后加入浓度范围为0.01-10000nM的试验化合物。在第0h(加入试验化合物之前)和在加入试验化合物后48h使用3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑嗅盐(MTT)染料还原试验评估生长。在450nm波长下在Fluostar Optima(BMG Labtech, Germany)上读取吸光度。使用Graphpad Prism(Graphpad software; San Diego CA)分析数据并据此计算与对照相比归因于试验化合物的%抑制。在1 μ M下对THP-1、DLBCL、HL-60、MDA-MB-468、RPMI8226和TOLEDO细胞系试验时,本发明的示例性化合物显示20-80%抑制。

[1516] 测定4:确定在白血病细胞系中的细胞毒性

[1517] 使用乳酸脱氢酶测定试剂盒 (Cayman Chemicals, MI), 按照生产商的说明并做一些细微的修改来确定试验化合物的细胞毒性。简言之, 将完全RPMI-1640培养基中的20,000个细胞/孔接种于96孔组织培养板中并在37°C和5%CO₂下培育整夜。向孔内加入所需浓度的抑制剂, 一式三份。用阿霉素和/或1% Triton-X作为阳性对照。48h后, 去除培养基并且在比色测定中测定乳酸脱氢酶。在微板读数仪 (BMG Labtech., Germany) 上在490nm下测量光密度。使用Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) 分析数据。

[1518] 结果: 发现在10μM下试验时本发明的示例性化合物无毒。

[1519] 测定5: 在来自人全血的嗜碱细胞中PI3Kδ信号传导的抑制

[1520] 嗜碱细胞中表现为抗FcεR1诱导的CD63表达改变的PI3Kδ信号传导是使用Flow2CAST®试剂盒 (Buhlmann Laboratories, Switzerland) 确定的有用药效学标记。简言之, 其包括以下步骤:

[1521] ■ 通过倒置静脉穿刺管几次来混合抗凝固血样

[1522] ■ 准备适于流式细胞仪测量的3.5ml新鲜的无热原聚丙烯或聚苯乙烯管

[1523] ■ 向每根管加49μl患者全血

[1524] ■ 向指定管加1μl的10%DMSO (本底) 或化合物 (10%DMSO) 并轻轻混合。在室温下培育15min。

[1525] ■ 向每根管吸取50μl刺激缓冲液 (本底) 或抗FcεR1Ab

[1526] ■ 向每根管加100μl刺激缓冲液

[1527] ■ 轻轻混合。向每根管加20μl染色剂 (FITC-CD63和PE-CCR3的1:1混合物)

[1528] ■ 轻轻混合, 对管加盖并在37°C于水浴中培育15min。(由于传热效率较低使用培育箱将多花10min培育时间)。

[1529] ■ 向每根管加2ml预热 (18-28°C) 溶解试剂, 轻轻混合。

[1530] ■ 在18-28°C下培育5-10min。

[1531] ■ 在500xg下使管离心5min

[1532] ■ 使用吸水纸转移上清液

[1533] ■ 用300-800μl洗涤缓冲液重悬细胞团块

[1534] ■ 轻轻涡旋并且在同一天内获得流式细胞器上的数据

[1535] ■ 在不同处理组中确定门控嗜碱细胞群中CD63阳性细胞的百分比并标准化为载体对照。

[1536] 测量6: 对白血病细胞中细胞凋亡的抑制

[1537] 如以下概述使用原位半胱天冬酶3试剂盒 (Millipore, US) 确定白血病细胞中的细胞凋亡:

[1538] ■ 按 1×10^6 个细胞/孔的密度将白血病细胞接种于6孔板上

[1539] ■ 加所需浓度的试验化合物/DMSO

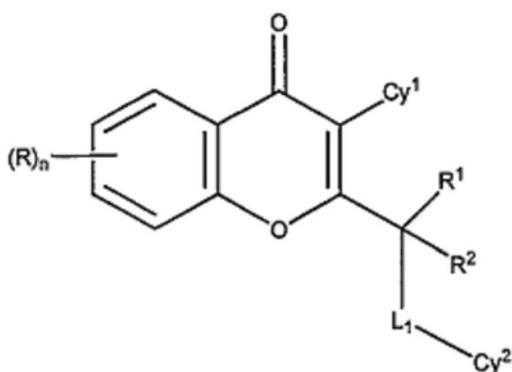
[1540] ■ 在37°C于5%CO₂培育箱中培育板24h

[1541] ■ 将细胞收集于2ml离心管中

[1542] ■ 加1.6μL新制备的5X FLICA试剂并通过轻轻弹管混合细胞

[1543] ■ 在37°C和5%CO₂下培育管1h

- [1544] ■向每根管加2ml的1X洗涤缓冲液并混合
- [1545] ■在室温下,在<400xg下离心细胞5min。
- [1546] ■小心去除并弃去上清液,并且轻轻涡旋细胞团块以破坏任何细胞与细胞的凝集。
- [1547] ■使细胞团块重悬于300μl的1X洗涤缓冲液中
- [1548] ■将每种细胞悬浮液100μL置于黑色微量滴定板的两个孔的每一个中。避免产生气泡。
- [1549] ■使用490nm的刺激波长和520nm的发射波长读取每个微孔的吸光度
- [1550] ■计算表现为与对照空白相比荧光增强的半胱天冬酶-3活性的增强百分比。
- [1551] 特别地,本申请具体提供了以下各个实审方案。
- [1552] 1. 一种式中化合物



[1553]

(I)

[1554] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐,其中

[1555] 每次出现的R独立地选自氢、卤素、 $-OR^a$ 、CN、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基、经取代或未经取代的 C_{2-6} 烯基、经取代或未经取代的 C_{2-6} 炔基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基和经取代或未经取代的杂环基团;

[1556] R^1 和 R^2 可相同或不同并且独立地选自氢、卤素和经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基,或与共有原子直接结合的 R^1 和 R^2 可连接形成氧代基($=O$)或经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环(包括与 R^1 和 R^2 结合的碳原子),所述环可任选地包括一个或多个相同或不同且选自O、 NR^a 和S的杂原子;

[1557] Cy^1 为选自经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基的单环基团;

[1558] Cy^2 选自经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基;

[1559] L_1 不存在或选自 $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-C(=Y)-$ 。

[1560] 每次出现的 R^a 和 R^b 可相同或不同且独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的 (C_{1-6}) 烷基、 $-NR^cR^d$ (其中 R^c 和 R^d 独立为氢、卤素、羟基、氰基、经取代或未经取代的 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{1-6}) 烷氧基)和 $-OR^c$ (其中 R^c 为经取代或未经取代的 (C_{1-6}) 烷基)或当 R^a 和 R^b 与共有原子直接结合时,它们可连接形成氧代基($=O$)或形成经取代或未经取代的饱和或不

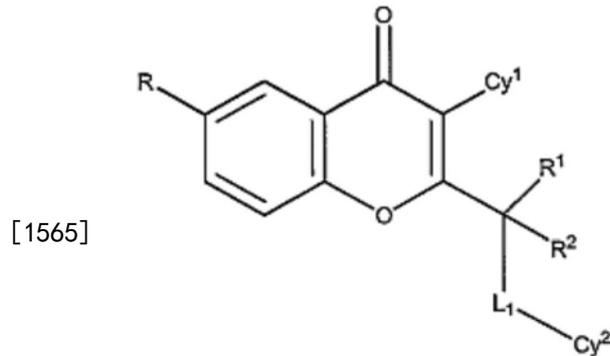
饱和3-10元环(包括与R^a和R^b直接结合的共有原子),所述环可任选地包括一个或多个可能相同或不同且选自O、NR^d(其中R^d为氢或经取代或未经取代的(C₁₋₆)烷基)或S的杂原子;

[1561] Y选自O、S和NR^a;

[1562] n为1-4的整数;并且

[1563] q为0、1或2。

[1564] 2. 根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物具有式:



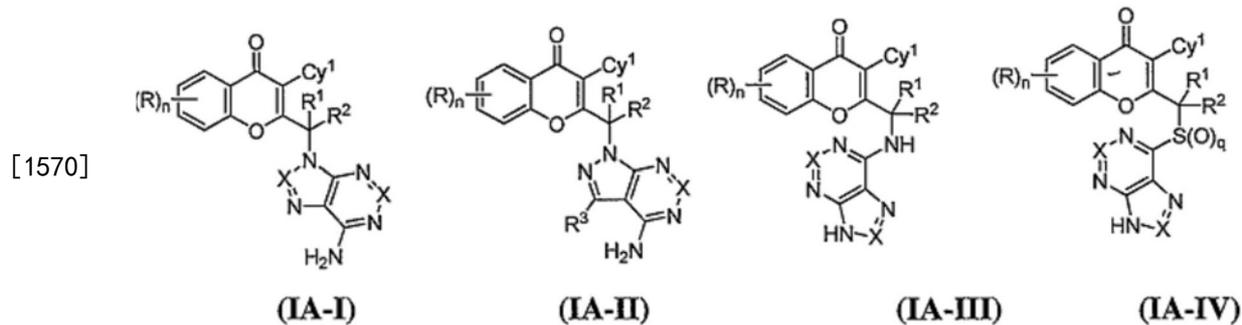
(I-A)

[1566] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐,其中

[1567] R、Cy¹、R¹、R²和L₁如实施方案1中定义;并且

[1568] Cy²选自经取代或未经取代的杂环基团和经取代或未经取代的杂芳基。

[1569] 3. 根据实施方案1所述的化合物,其中所述化合物具有式 (IA-I)、(IA-II)、(IA-III) 或 (IA-IV) :



[1571] 或其互变异构体、其N-氧化物、其药学上可接受的酯、其前药或其药学上可接受的盐,其中

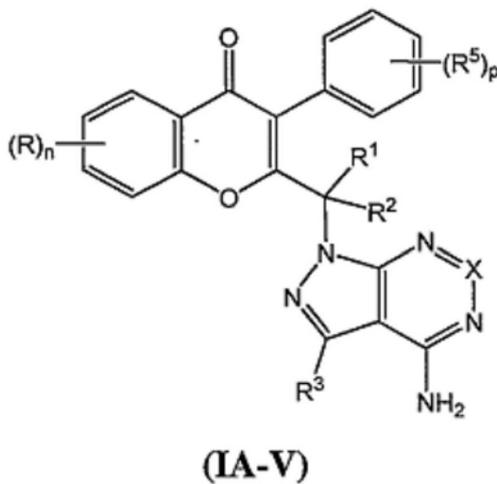
[1572] R、Cy¹、R¹、R²和L₁如实施方案1中定义;

[1573] 每次出现的X独立地选自CR³或N;并且

[1574] 每次出现的R³独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的胍、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)

NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^yR^z、-NR^xCONR^yR^z、-N(R^x)SOR^y、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y、-NR^xC(S)NR^yR^z、-SONR^xR^y、-SO₂NR^xR^y、-OR^x、-OR^xC(O)NR^yR^z、-OR^xC(O)OR^y、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^yR^z、-R^xC(O)R^x、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x和-ONO₂,其中以上每个基团中的R^x、R^y和R^z可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环或经取代或未经取代的氨基,或R^x、R^y和R^z的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、NR^x(例如,R^x可为氢或经取代或未经取代的烷基)或S的杂原子。

[1575] 4.一种式(IA-V)的化合物



[1577] 或其药学上可接受的盐,

[1578] 其中

[1579] 每次出现的R独立地选自氢、卤素、-OR^a、CN、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基、经取代或未经取代的C₂₋₆烯基、经取代或未经取代的C₂₋₆炔基、经取代或未经取代的C₃₋₈环烷基和经取代或未经取代的杂环基团;

[1580] R¹和R²可能相同或不同并且独立地选自氢、卤素和经取代或未经取代的C₁₋₆烷基,或与共有原子直接结合的R¹和R²可连接形成氧代基(=O)或经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环(包括与R¹和R²结合的碳原子),所述环可任选地包括一个或多个相同或不同且选自O、NR^a和S的杂原子;

[1581] 每次出现的X独立地选自CR³或N;并且

[1582] 每次出现的R³独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的胍、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)

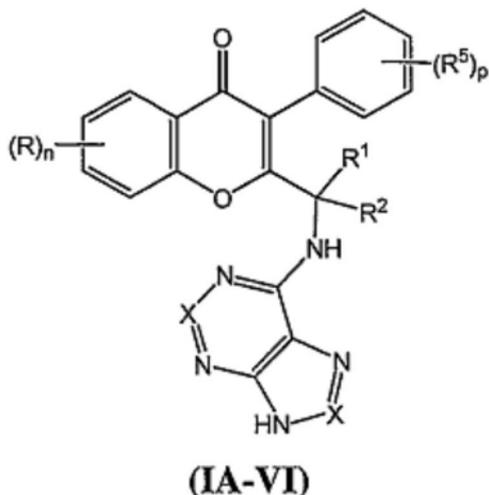
NR^xR^y 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ 、 $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y-$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{SONR}^x\text{R}^y-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y-$ 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{SOR}^x$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^x$ 和 $-\text{ONO}_2$ ，其中以上每个基团中的 R^x 、 R^y 和 R^z 可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环或经取代或未经取代的氨基，或 R^x 、 R^y 和 R^z 的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环，所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、 NR^x （例如， R^x 可为氢或经取代或未经取代的烷基）或S的杂原子；

[1583] 每次出现的 R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素；

[1584] n 为0、1、2、3或4；并且

[1585] p 为0、1、2、3、4或5。

[1586] 5. 一种式 (IA-VI) 的化合物：



[1587] 或其药学上可接受的盐，其中

[1588] 每次出现的 R 独立地选自氢、卤素、 $-\text{OR}^a$ 、 CN 、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基、经取代或未经取代的 C_{2-6} 烯基、经取代或未经取代的 C_{2-6} 炔基、经取代或未经取代的 C_{3-8} 环烷基和经取代或未经取代的杂环基团；

[1589] R^1 和 R^2 可能相同或不同并且独立地选自氢、卤素和经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基，或与共有原子直接结合的 R^1 和 R^2 ，可连接形成氧代基(=O)或经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环(包括与 R^1 和 R^2 结合的碳原子)，所述环可任选地包括一个或多个相同或不同且选自O、 NR^a 和S的杂原子；

[1590] 每次出现的 X 独立地选自 CR^3 或N；并且

[1591] 每次出现的 R^3 独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的环

烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的胍、 $-\text{COOR}^x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$ 、 $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$ 、 $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$ 、 $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{SONR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$ 、 $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$ 、 $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ 、 $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$ 、 $-\text{SR}^x$ 、 $-\text{SOR}^x$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^x$ 和 $-\text{ONO}_2$ ，其中以上每个基团中的 R^x 、 R^y 和 R^z 可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环或经取代或未经取代的氨基，或 R^x 、 R^y 和 R^z 的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环，所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、 NR^x （例如， R^x 可为氢或经取代或未经取代的烷基）或S的杂原子；

[1593] 每次出现的 R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素；

[1594] n 为0、1、2、3或4；并且

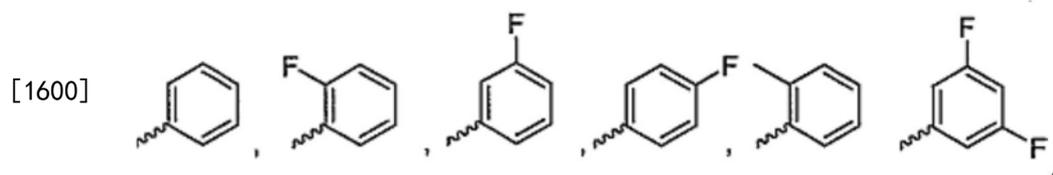
[1595] p 为0、1、2、3、4或5。

[1596] 6. 根据实施方案1-5中任一项所述的化合物，其中 R 为氢、卤素、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基或 OR^a 。

[1597] 7. 根据实施方案6所述的化合物，其中 R^a 为烷基。

[1598] 8. 根据实施方案1-3、6和7中任一项所述的化合物，其中 Cy^1 为经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。

[1599] 9. 根据实施方案1-3、6和7中任一项所述的化合物，其中 Cy^1 选自：



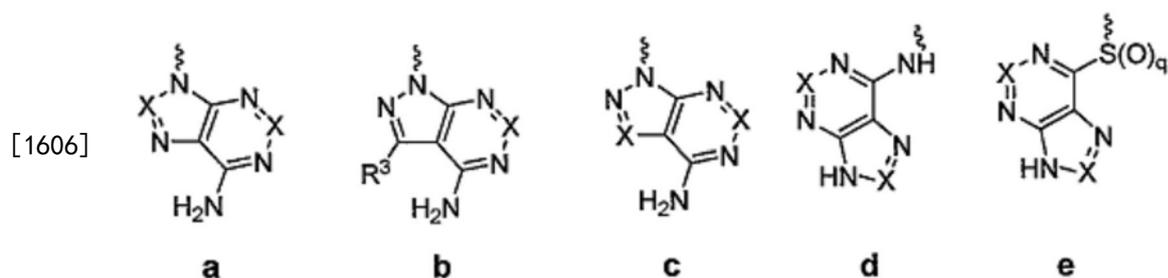
[1601] 10. 根据实施方案1-9中任一项所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 表示氢或经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基。

[1602] 11. 根据实施方案1-3、6-9和10中任一项所述的化合物，其中 L_1 选自 $\text{S}(=\text{O})_q$ -或 $-\text{NR}^a$ -。

[1603] 12. 根据11项实施方案中任一项所述的化合物，其中 q 为0。

[1604] 13. 根据实施方案1-3、6-9和10中任一项所述的化合物，其中 L_1 不存在。

[1605] 14. 根据实施方案1所述的化合物，其中 Cy^2 为



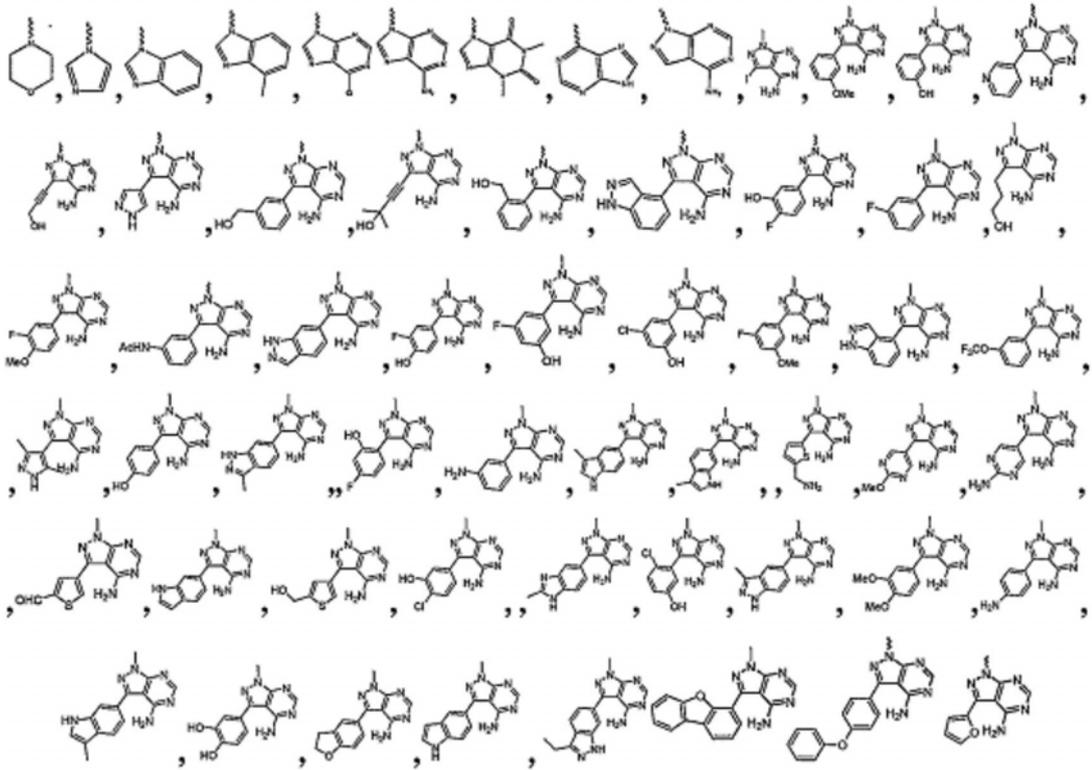
[1607] 其中

[1608] X为CR³;并且

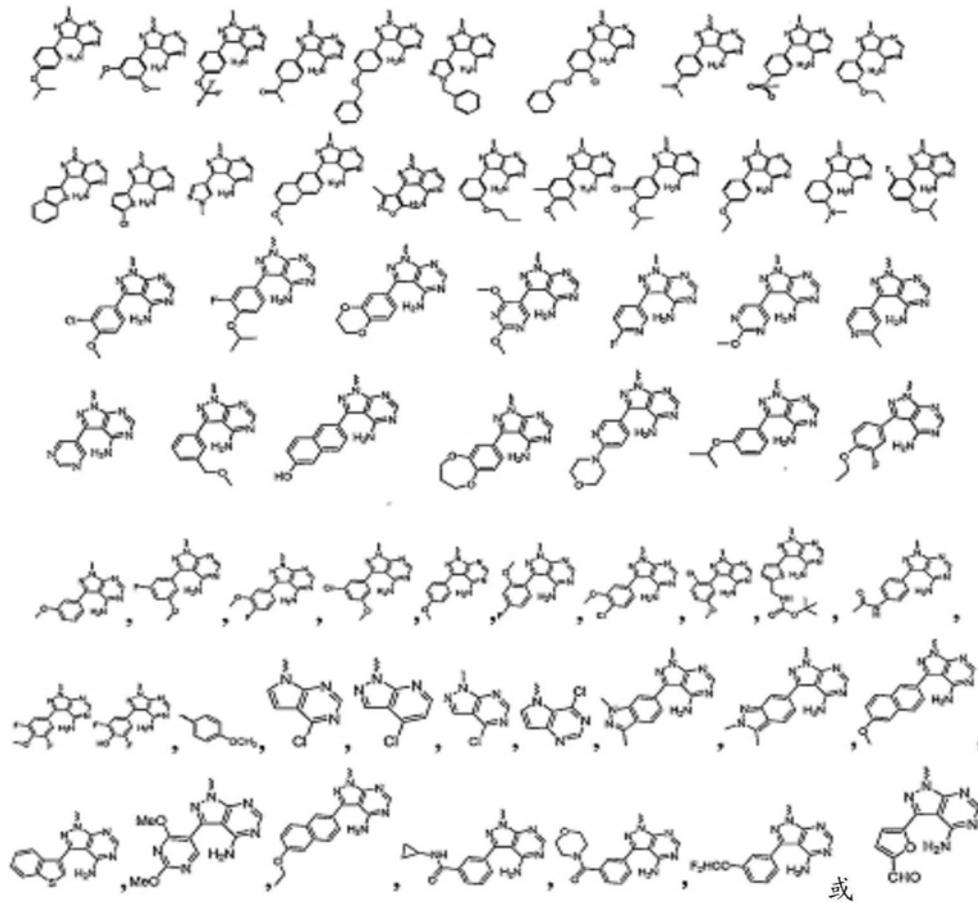
[1609] R³独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的胍、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^yR^z、-NR^xCONR^yR^z、-N(R^x)SOR^y、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xR^y、-NR^xC(O)R^y-、-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z、-SONR^xR^y-、-SO₂NR^xR^y-、-OR^x、-OR^xC(O)NR^yR^z、-OR^xC(O)OR^y-、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^yR^z、-R^xC(O)R^x、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、-ONO₂, 其中以上每个基团中的R^x、R^y和R^z可为氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的氨基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的杂芳基烷基或经取代或未经取代的杂环,或R^x、R^y和R^z的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、NR^x或S的杂原子;并且

[1610] q为0、1或2。

[1611] 15. 根据实施方案1所述的化合物,其中Cy²为



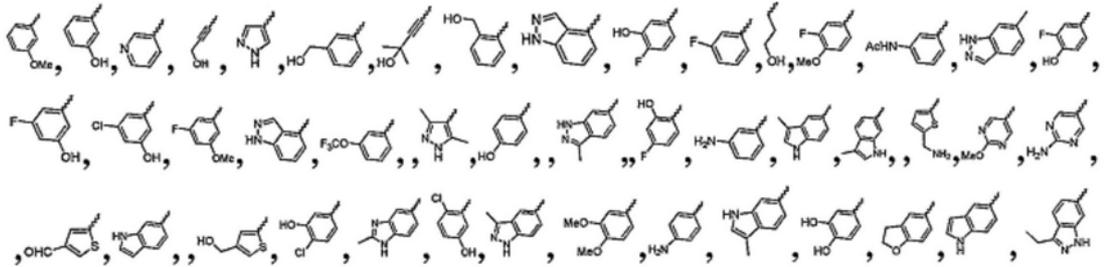
[1612]



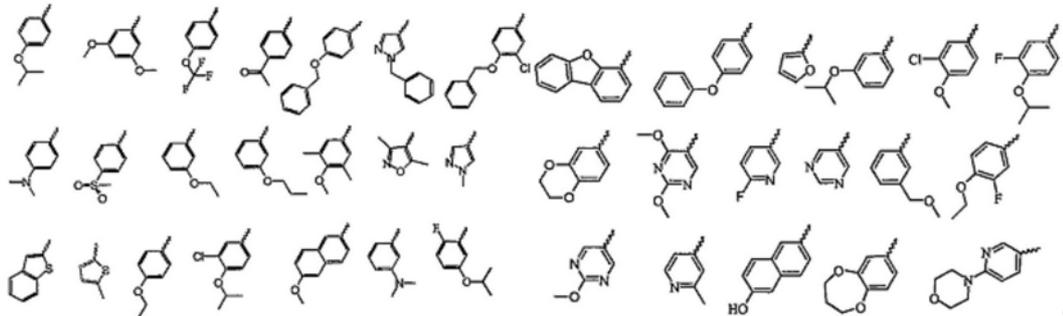
[1613] 16. 根据实施方案3或4的化合物,其中R³为碘代、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂芳基。

或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环或经取代或未经取代的氨基,或 R^x 、 R^y 和 R^z 的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可能相同或不同且选自O、NR^x(例如, R^x 可为氢或经取代或未经取代的烷基)或S的杂原子。

[1620] 18. 根据实施方案3、4或16所述的化合物,其中 R^3 选自



[1621]



[1622] 19. 根据实施方案3或5所述的化合物,其中X为 CR^3 并且每次出现的 R^3 独立为氢、卤素、羟基或 NH_2 。

[1623] 20. 根据实施方案19所述的化合物,其中 R^3 为氢。

[1624] 21. 一种化合物,其选自:

[1625] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1626] 6-溴-2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1627] 6-溴-2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮盐酸盐;

[1628] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1629] 2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1630] 2-(吗啉基甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮盐酸盐;

[1631] 2-[(1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1632] 6-溴-2-[(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1633] 2-[(1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1634] 2-[(4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1635] 2-[(6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1636] 6-溴-2-[(6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1637] 2-[(9H-嘌呤-6-基硫代)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1638] 2-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

[1639] 2-[(9H-嘌呤-6-基硫代)甲基]-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

- [1640] 2-((4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1641] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1642] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1643] 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮;
- [1644] 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮盐酸盐;
- [1645] 3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮;
- [1646] 3-(4-氟苯基)-2-(吗啉基甲基)-4H-色烯-4-酮盐酸盐;
- [1647] 2-[(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]-6-溴-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1648] 7-[(6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)甲基]-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮;
- [1649] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1650] 2-(1-(9H-嘌呤-6-基硫代)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1651] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1652] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1653] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1654] 2-(1-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1655] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-甲氧基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1656] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-溴-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1657] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-溴-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1658] 2-(1-(4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1659] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1660] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1661] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1662] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1663] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1664] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1665] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1666] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1667] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1668] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1669] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1670] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1671] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1672] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1673] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1674] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [1675] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1676] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1677] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1678] 2-(1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1679] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1680] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1681] 2-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1682] 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1683] 2-((4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1684] 2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1685] (R)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1686] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1687] 2-((4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1688] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1689] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1690] 2-((4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1691] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1692] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1693] 2-(1-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1694] 2-((4-氨基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1695] 2-((4-氨基-3-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1696] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1697] 2-((4-氨基-3-(3-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;

- [1698] 2-((4-氨基-3-(1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1699] 2-((4-氨基-3-(3-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1700] 2-((4-氨基-3-(3-羟基丙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1701] N-(3-(4-氨基-1-((4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)乙酰胺;
- [1702] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1703] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1704] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1705] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1706] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1707] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1708] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1709] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1710] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1711] (S)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1712] 2-((4-氨基-3-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1713] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1714] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1715] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1716] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1717] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1718] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟

- 苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1719] 2-(1-(4-氨基-3-(2-(羟基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1720] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1721] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1722] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基丙-1-炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1723] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1724] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1725] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1726] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1727] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1728] 2-(1-(4-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1729] 2-(1-(4-氨基-3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1730] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1731] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1732] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氟-2-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1733] 2-((4-氨基-3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1734] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1735] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氨基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1736] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1737] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1738] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氯-3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-

- (3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1739] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1740] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氯-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1741] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1742] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1743] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1744] 2-(1-(4-氨基-3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1745] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1746] 叔丁基-(5-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-基)氨基甲酸甲酯;
- [1747] 2-(1-(4-氨基-3-(5-(氨基甲基)噻吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1748] 2-((4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1749] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1750] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1751] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1752] N-(4-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)乙酰胺;
- [1753] 2-(1-(4-氨基-3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1754] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1755] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1756] 2-(1-(4-氨基-3-(3-乙基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1757] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [1758] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1759] 4-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)噻吩-2-甲醛;
- [1760] 2-(1-(4-氨基-3-(5-(羟基甲基)噻吩-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1761] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1762] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1763] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1764] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1765] 2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1766] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1767] 2-((4-氨基-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1768] 2-(1-(4-氨基-3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1769] 2-(1-(4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1770] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1771] 2-((9H-嘌呤-6-基氨基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1772] (R)-2-(1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1773] 2-((4-氨基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1774] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1775] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1776] 2-((4-氨基-3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1777] 2-((4-氨基-3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1778] (+)-2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1779] (-)-2-(1-(4-氨基-3-(3-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [1780] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1781] 2-(1-(4-氨基-3-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1782] 2-(1-(4-氨基-3-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1783] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1784] 2-(1-(4-氨基-3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1785] 2-(1-(4-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1786] 2-(1-(4-氨基-3-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1787] 2-(1-(4-氨基-3-(6-吗啉基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1788] 2-(1-(4-氨基-3-(二苯并[b,d]咪喃-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1789] 2-(1-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1790] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(苄氧基)-3-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1791] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1792] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(二甲基氨基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1793] 2-(1-(4-氨基-3-(4-乙氧基-3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1794] 2-(1-(4-氨基-3-(4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1795] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1796] 2-(1-(3-(4-乙酰基苯基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1797] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(苄氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1798] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(二甲基氨基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1799] 2-(1-(4-氨基-3-(4-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-

(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1800] 2-(1-(4-氨基-3-(3-乙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1801] 2-(1-(4-氨基-3-(苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1802] 2-(1-(4-氨基-3-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1803] 2-(1-(4-氨基-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1804] 2-(1-(4-氨基-3-(3-丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1805] 2~(1-(4-氨基-3-(呋喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1806] 2-(1-(4-氨基-3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1807] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1808] 2-(1-(4-氨基-3-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1809] 2-(1-(4-氨基-3-(6-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1810] 2-(1-(4-氨基-3-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1811] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1812] 2-(1-(4-氨基-3-(6-羟基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1813] 2-(1-(4-氨基-3-(3-异丙氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1814] 2-(1-(4-氨基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1815] 6-氟-3-(3-氟苯基)-2-(1-(4-甲氧基苯基氨基)乙基)-4H-色烯-4-酮;

[1816] 2-(1-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1817] 2-(1-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1818] 2-(1-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1819] 2-(1-(4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1820] 2-(1-(4-氨基-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1821] 2-(1-(4-氨基-3-(2,3-二甲基-2H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙

基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1822] 2-(1-(4-氨基-3-(6-甲氧基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1823] 2-(1-(4-氨基-3-(苯并[b]噻吩-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1824] 2-(1-(4-氨基-3-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1825] 2-(1-(4-氨基-3-(6-乙氧基萘-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1826] 3-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-N-环丙基苯甲酰胺;

[1827] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1828] 2-(1-(4-氨基-3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

[1829] 5-(4-氨基-1-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)呋喃-2-甲醛及其药学上可接受的盐。

[1830] 22. 一种药物组合物,其包含实施方案1-21中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

[1831] 23. 根据实施方案22所述的药物组合物,其进一步包含一种或多种选自以下的另外的治疗剂:抗癌剂、抗炎剂、免疫抑制剂、类固醇、非类固醇抗炎剂、抗组胺剂、止痛剂及其混合物。

[1832] 24. 一种抑制细胞中存在的PI3激酶的催化活性的方法,其包括使所述细胞与有效量的实施方案1-21中任一项所述的化合物接触。

[1833] 25. 根据实施方案18所述的方法,其中所述抑制在患有为癌症、骨病、炎性疾病、免疫疾病、神经系统疾病、代谢疾病、呼吸疾病、血栓形成或心脏病的疾病或病症的受试者中发生。

[1834] 26. 根据实施方案1-21中任一项所述的化合物在生产治疗将受益于抑制激酶催化活性的疾病、病症或病状的药剂中的用途。

[1835] 27. 根据实施方案26所述的化合物的用途,其中所述激酶为PI3激酶。

[1836] 28. 一种用于治疗PI3K相关疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的实施方案1-21中任一项所述的化合物的步骤。

[1837] 29. 根据实施方案28所述的方法,其进一步包括同时或依次向有需要的受试者施用至少一种其它抗癌剂、抗炎剂、免疫抑制剂、类固醇、非类固醇抗炎剂、抗组胺剂、止痛剂或其混合物的步骤。

[1838] 30. 根据实施方案28或29所述的方法,其中所述PI3K相关疾病、病症或病状为免疫系统相关疾病、牵涉炎症的疾病或病症、癌症或其它增生性疾病、肝脏疾病或病症或肾脏疾病或病症。

[1839] 31. 根据实施方案28或29所述的方法,其中所述PI3K相关疾病、病症或病状选自炎

症、肾小球性肾炎、葡萄膜炎、肝脏疾病或病症、肾脏疾病或病症、慢性阻塞性肺病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、脉管炎、皮炎、骨关节炎、炎症性肌肉疾病、过敏性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、骨质疏松症、湿疹、同种或异种移植、移植排斥、移植物抗宿主病、红斑狼疮、肺纤维化、皮炎、甲状腺炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、囊肿性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、变应性结膜炎、肝炎、特应性皮炎、哮喘、干燥综合征、器官移植排斥、多发性硬化、格-巴二氏综合征、自身免疫性葡萄膜炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、自身免疫性血小板减少症、颞动脉炎、抗磷脂综合征、脉管炎，例如韦格纳肉芽肿、白塞氏病、牛皮癣、疱疹样皮炎、寻常型天疱疮、白癫风、克罗恩氏病、结肠炎、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎、1型或免疫介导的糖尿病、格雷夫斯氏病、桥本氏甲状腺炎、自身免疫性卵巢和睾丸炎、自身免疫性肾上腺疾病、全身性红斑狼疮、多肌炎、皮炎、强直性脊柱炎、移植排斥、皮肤移植排斥、关节炎、与骨吸收增加相关的骨病、回肠炎、巴雷斯特综合征、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性气道疾病；角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、交感性眼炎、眼内炎；齿龈炎、牙周炎；肺结核；麻风；尿毒症并发症、肾病；硬化性皮炎、牛皮癣、神经系统的慢性脱髓鞘病、AIDS相关的神经退化、阿耳茨海默氏病、传染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森氏症、亨廷顿氏舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、病毒或自身免疫性脑炎；自身免疫失调、免疫-复合性脉管炎、全身性红斑和狼疮；全身性红斑狼疮 (SLE)；心肌病、缺血性心脏病高胆固醇血症、动脉粥样硬化、先兆子痫；慢性肝衰竭、大脑和脊髓外伤和癌症。

[1840] 32. 根据实施方案28或29所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或病状选自淋巴系的造血肿瘤，白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤；髓系的造血肿瘤，急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、前髓细胞白血病；膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌；间充质细胞来源的肿瘤，纤维肉瘤、横纹肌肉瘤；中枢和周围神经系统肿瘤，星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤；黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波济氏肉瘤。

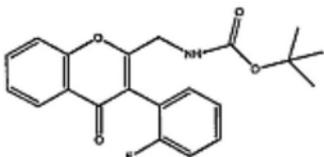
[1841] 33. 根据实施方案31所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或病状选自慢性阻塞性肺病、哮喘、类风湿性关节炎、慢性支气管炎、炎症性肠病、过敏性鼻炎、红斑狼疮和溃疡性结肠炎。

[1842] 34. 根据实施方案32所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或病状选自淋巴系的造血肿瘤，白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤；髓系的造血肿瘤，急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、前髓细胞白血病或包括郁积型多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤的多发性骨髓瘤。

[1843] 35. 根据实施方案32或34所述的方法，其中所述PI3K相关疾病、病症或病状为慢性淋巴细胞白血病 (CLL)；非霍奇金淋巴瘤 (NHL)；急性骨髓白血病 (AML)；多发性骨髓瘤 (MM)；小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL) 或惰性非霍奇金淋巴瘤 (I-NHL)。

- [1844] 36. 一种化合物,其选自:
- [1845] 6-溴-2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1846] 6-溴-2-(溴甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1847] 2-(溴甲基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1848] 1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮;
- [1849] 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- [1850] 6-溴-2-(溴甲基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1851] 3-(4-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- [1852] 2-(溴甲基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1853] 1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-邻甲苯基乙酮;
- [1854] 6-溴-2-甲基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1855] 6-溴-2-(溴甲基)-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1856] 6-溴-2-乙基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1857] 6-溴-2-(1-溴乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1858] (S)-1-(6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯;
- [1859] (S)-2-(1-氨基乙基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1860] (6-溴-4-氧代-3-苯基-4H-色烯-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯;
- [1861] 2-(氨基甲基)-6-溴-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1862] 2-(溴甲基)-6-甲氧基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1863] 1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(2-氟苯基)乙酮;
- [1864] 6-溴-2-乙基-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1865] 6-溴-2-(1-溴乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1866] 6-溴-3-(2-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- [1867] 6-溴-2-(溴甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1868] 2-(1-溴乙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1869] 6-溴-3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- [1870] 3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- [1871] 2-(1-溴丙基)-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1872] 1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(3-氟苯基)乙酮;
- [1873] 6-溴-2-乙基-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1874] 2-乙基-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1875] 2-(1-溴乙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1876] 3-(2-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- [1877] 2-(溴甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1878] 2-乙基-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1879] 2-(1-溴乙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1880] 6-溴-3-(2-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- [1881] 3-(2-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
- [1882] 2-(1-溴丙基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;

- [1883] 6-溴-3-(3-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
 [1884] 3-(3-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
 [1885] 2-(1-溴丙基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1886] 6-溴-3-(4-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
 [1887] 3-(4-氟苯基)-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
 [1888] 2-(1-溴丙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1889] 6-氟-3-苯基-2-丙基-4H-色烯-4-酮;
 [1890] 2-(1-溴丙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
 [1891] 6-溴-2-乙基-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1892] 2-乙基-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1893] 2-(1-溴乙基)-3-(4-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1894] 2-乙基-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
 [1895] 2-(1-溴乙基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
 [1896] 6-溴-2-乙基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
 [1897] 2-乙基-3-邻甲苯基-4H-色烯-4-酮;
 [1898] 2-(2-氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮;
 [1899] (3-(2-氟苯基)-4-氧代-4H-色烯-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯;



- [1900]
 [1901] 2-(氨基甲基)-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1902] 2-(3-氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮;
 [1903] 1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-(2-氟苯基)乙酮;
 [1904] 2-乙基-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1905] 2-(1-溴乙基)-6-氟-3-(2-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1906] 1-(5-溴-2-羟基苯基)-2-(3,5-二氟苯基)乙酮;
 [1907] 2-(3,5-二氟苯基)-1-(2-羟基苯基)乙酮;
 [1908] 3-(3,5-二氟苯基)-2-乙基-4H-色烯-4-酮;
 [1909] 2-(1-溴乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1910] 1-(5-氟-2-羟基苯基)-2-(3-氟苯基)乙酮;
 [1911] 2-乙基-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1912] 2-(1-溴乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1913] 3-(3-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
 [1914] 2-(溴甲基)-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
 [1915] 3-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
 [1916] 3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
 [1917] 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
 [1918] 3-(3-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;

- [1919] 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
- [1920] 3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
- [1921] 3-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
- [1922] 3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
- [1923] 6-氟-2-甲基-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1924] 2-(溴甲基)-6-氟-3-苯基-4H-色烯-4-酮;
- [1925] 6-氟-3-(3-氟苯基)-2-甲基-4H-色烯-4-酮;
- [1926] 2-(溴甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-色烯-4-酮;
- [1927] 6-溴-3-甲基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯;
- [1928] 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯;
- [1929] 6-溴-3-乙基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯;
- [1930] 3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑;
- [1931] 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺;
- [1932] 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯;及
- [1933] 其盐。

[1934] 虽然已参考特定实施方案描述了本文的发明,但是应理解这些实施方案仅仅是说明本发明的原理和应用。因此应了解,可对说明性实施方案进行大量修改并且在不背离如上所述本发明的精神和范围的前题下可设计其它方案。所附实施方案旨在限定本发明的范围并据此涵盖这些实施方案范围内的方法和结构及其等效物。

[1935] 本申请案中引用的所有出版物和专利和/或专利申请以引用的方式并入本文,并入程度就如同明确且单独地指明每件单独单个出版物或专利申请以引用的方式并入本文一样。