(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115362003 B
(45)授权公告日 2024.03.22

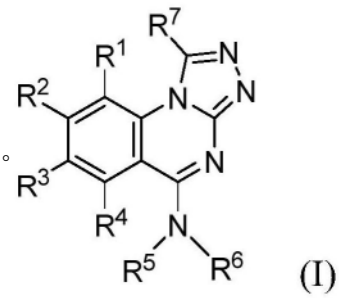
(21)申请号 202080095556.7
(22)申请日 2020.12.18
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115362003 A
(43)申请公布日 2022.11.18
(30)优先权数据
2019-232938 2019.12.24 JP
2020-135810 2020.08.11 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2020/062229 2020.12.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/130638 EN 2021.07.01
(73)专利权人 卡尔那生物科学株式会社
地址 日本兵库县
专利权人 吉利德科学公司
(72)发明人 泽匡明 新井真以 中井良子
松本纮和 C.普格 E.胡
J.格雷罗 J.雅各布森
J.W.梅德利 J.许 L.拉德
L.帕特尔 M.格劳普 Q.朱
S.霍尔姆博 小林哲也
W.沃特金斯 Y.莫亚扎米 S.C.杨
J.A.科德利 H.A.韦弗
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 许斐斐
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/5415(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
A61P 31/16(2006.01)
A61P 31/18(2006.01) (续)
(56)对比文件
WO 2019005883 A1,2019.01.03 (续)
审查员 杨晨辰
权利要求书12页 说明书741页

(54)发明名称

二酰基甘油激酶调节化合物

(57)摘要

本公开提供了用于治疗包括实体瘤在内的癌症以及病毒感染诸如HIV或乙型肝炎病毒感染的二酰基甘油激酶调节化合物及其药物组合物。所述化合物可以单独使用或与其它药剂组合使用。



(I)

CN 115362003 B

[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

(56)对比文件

US 5646154 A,1997.07.08

CN 101679432 A,2010.03.24

CN 106573922 A,2017.04.19

US 2016222016 A1,2016.08.04

US 2017065719 A1,2017.03.09

US 2011034468 A1,2011.02.10

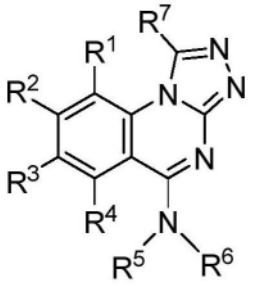
WO 2008011045 A2,2008.01.24

邓先清等.Synthesis and Anticonvulsant Activity of 5-Substituted-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolines.《有机化学》.2011,第31卷(第12期),第2082-2087页.

崔胜楠等.DGKs与肿瘤的关系及作用机制研究进展.《现代生物医学进展》.2019,第19卷(第03期),第596-600页.

郭晴晴等.1,2,4-三唑类化合物的在医药活性方面的研究进展.《广州化工》.2018,第46卷(第17期),第26-29页.

1.一种式(I)的化合物,



(I)

或其药学上可接受的盐,其中

R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、

C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、

C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基或C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基,其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;

R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});

R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-6}烷基;并且

R^6是各自任选地被1个或2个R^{6a}取代的苯基、萘基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或二苯并呋喃基;

每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述芳基任选地被1个至3个R^{6e}取代,所述烷基任选地被R^{6f}取代,并且所述炔基任选地被1个至4个R^{6j}取代;

每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、-C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}、-OR^{6e1}、-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})、-S(O)$_2R^{6e1}$、-S(O)$_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-SF_5、-N(R^{6e1})S(O)$_2$(R^{6e2})、-P(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-杂环烷基、杂芳基或C_{1-6}烷基-杂芳基,其中所述环烷基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6h}取代,并且所述烷基任选地被1个至3个R^{6m}取代;

每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基),其中所述环烷基、芳基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6n}取代;

每个R^{6n}是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧

基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6n1}、-C(O)OR^{6n1}、-OC(O)R^{6n1}；

每个R^{6n1}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基；

每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、=O、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

每个R^{6m}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-OC(O)R^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-S(O)$_2R^{6m1}$；

每个R^{6m1}、R^{6m2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基；

R^{6f}是-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{6j}独立地是C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-N(R^{6j1})(R^{6j2})、-OR^{6j1}、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基或杂环烷基，其中所述环烷基、芳基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代；

每个R^{6j1}、R^{6j2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基；

每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、=O、-OH；

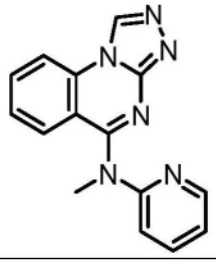
R^7是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基硫基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OH、-NH_2、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

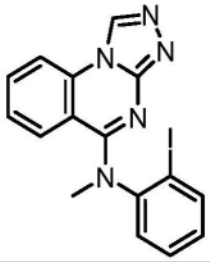
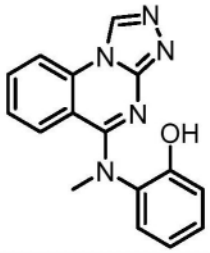
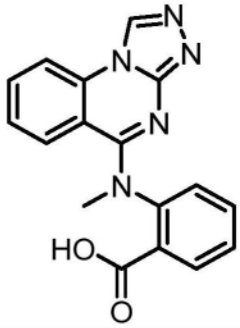
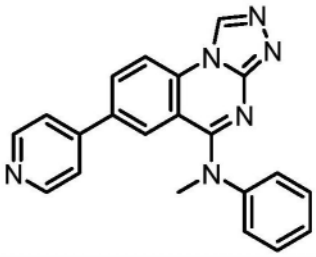
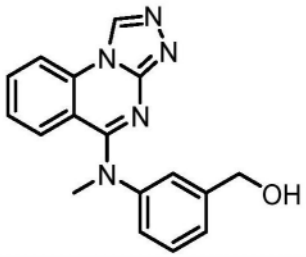
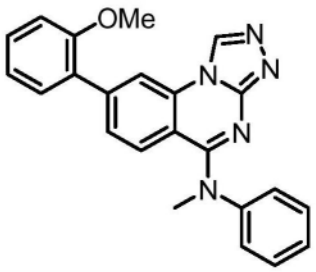
每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至10元环；并且

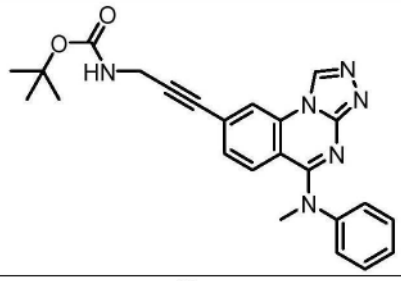
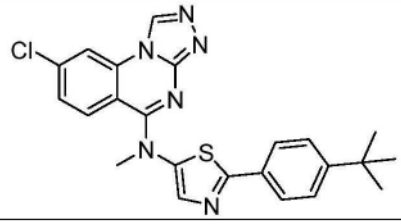
每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至10元环；并且

当R^5是氢时，R^6不是被2-Me取代的苯基，

其中，不包括以下化合物：

实施例	化学结构
22	

实施例	化学结构
32	
49	
58	
75	
83	
114	

实施例	化学结构
149	
458	

。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或-CN;

R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或-CN;

R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或-CN;

R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或-CN;

并且

R^7是氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN或-OH。

3.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1为氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或卤素。

4.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是氢、Me、-OMe、F或Cl。

5.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1是氢。

6.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^2是氢。

7.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^3是氢。

8.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4为氢、C_{1-6}烷基或卤素。

9.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4是氢、Me、F、Cl或Br。

10.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^4是氢或F。

11.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

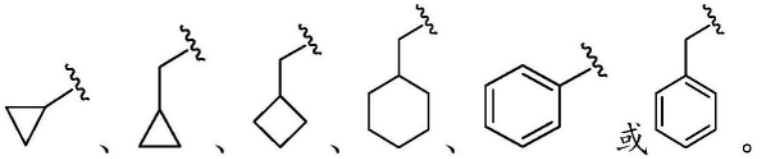
R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、C_{1-3}烷基-C_{3-8}环烷基、苯基或C_{1-3}烷基-苯基,其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;

R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});以及

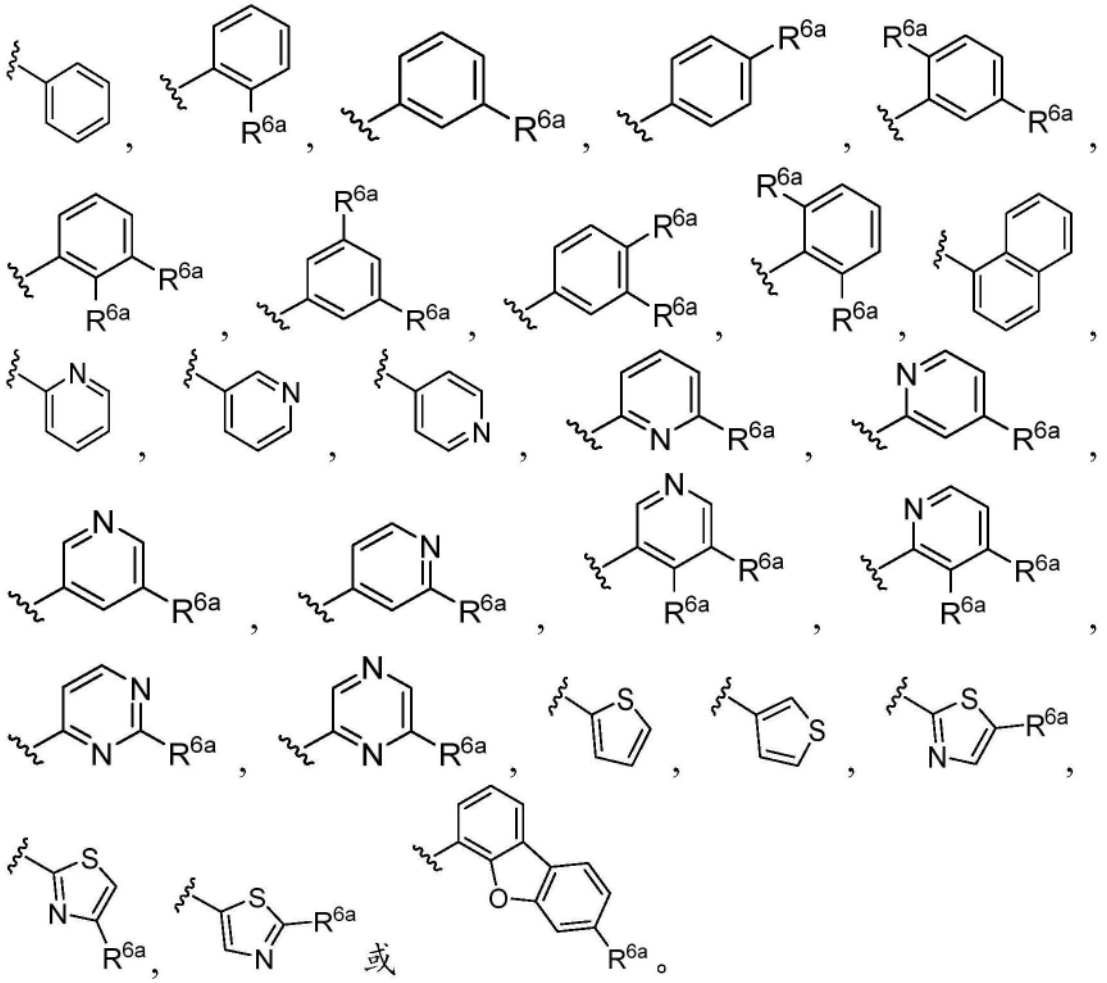
R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是Me或tBu,其中R^{5a1}和R^{5a2}不同。

12.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

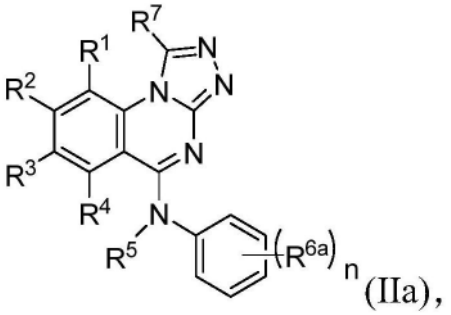
R^5是Me、Et、nPr、nBu、-CH_2CMe_3、-$CH_2C{\equiv}CMe$、-$CH_2CH_2C{\equiv}CH$、-CH_2CH_2OMe、-$CH_2CH_2OSi(Me)_2$

(tBu)、CF_3、$-CH_2CF_2H$、$-CH_2CF_3$、  或。

13.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^6是

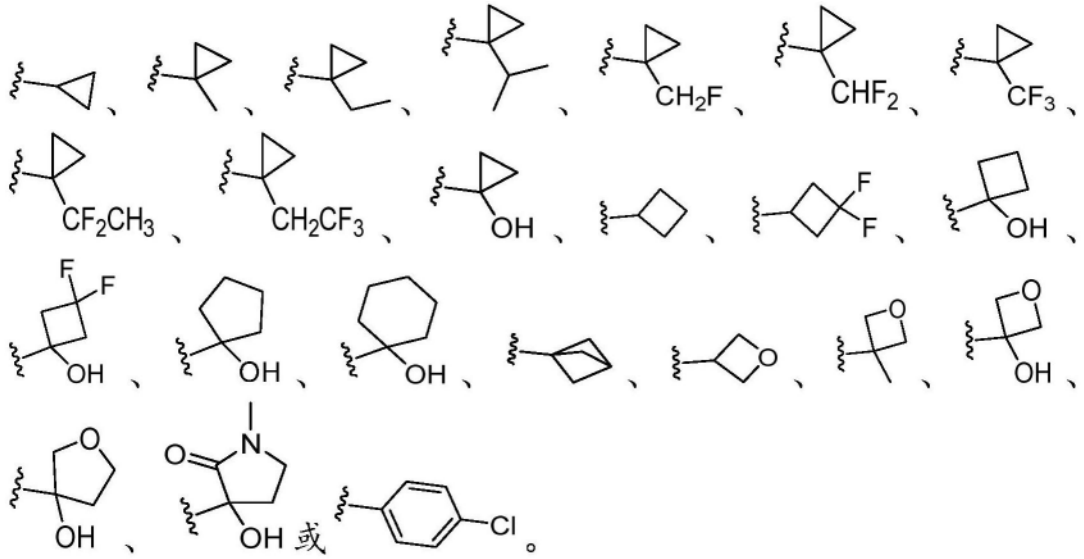


14.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,具有式(IIa):

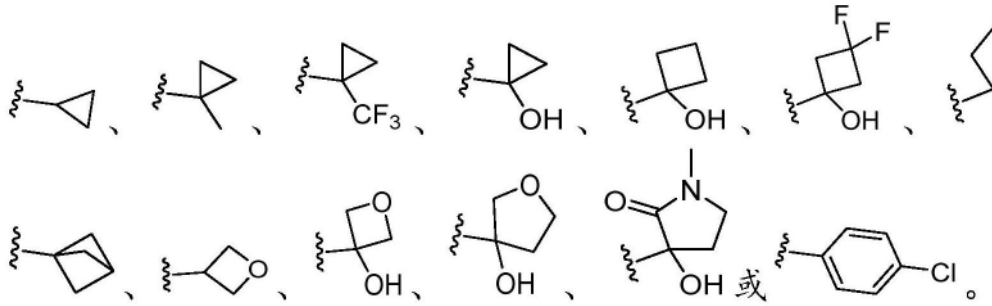


其中n是0、1或2。

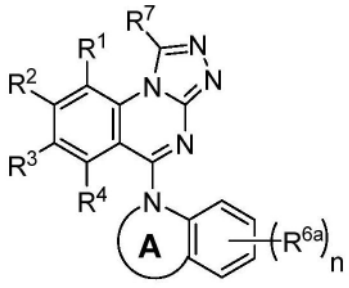
15.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{6j}独立地是OH、OMe、CH_2OMe、F、CHF_2、CF_3、NH_2、



16.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R^{6j}独立地是OH、OMe、F、CHF_2、CF_3、NH_2、

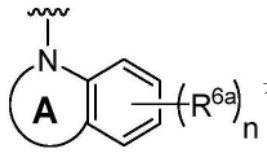


17.具有式(IIc)的结构的化合物,或其药学上可接受的盐:

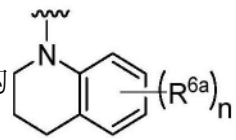


(IIc),

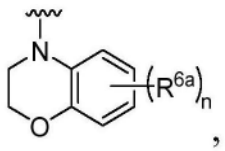
其中



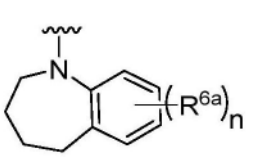
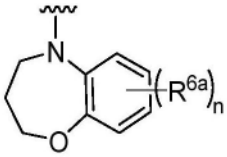
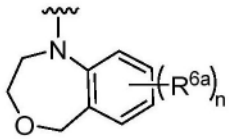
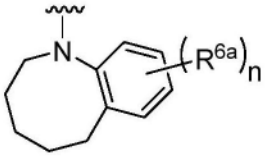
具有结构



,



,


，

，

或

；

R^1是氢、C_{1-3}烷基，或卤素；

R^2是氢、C_{1-3}烷基，或卤素；

R^3是氢、C_{1-3}烷基，或卤素；

R^4是氢、C_{1-3}烷基，或卤素；

R^7是氢或C_{1-3}烷基；

每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、

C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-NO_2$、C_{6-12}芳基，

其中所述芳基任选地被1个至3个R^{6e}取代，所述烷基任选地被R^{6f}取代，并且所述炔基任选地被1个至4个R^{6j}取代；

每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、

C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基，其中所述环烷基任选地被1个至3个R^{6h}取代，

并且所述烷基任选地被1个至3个R^{6m}取代；

每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、

C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基；

每个R^{6m}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基；

R^{6f}是-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基；

每个R^{6j}独立地是C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-OR^{6j1}$、C_{3-10}环烷基，其中所述环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代；

每个R^{6j1}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基；

每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN；

每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至10元环；

每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至10元环；并且

n是0、1或2。

18.根据权利要求17所述的化合物，其中

R^1是氢或卤素。

19.根据权利要求17所述的化合物,其中

R^1是氢或F。

20.根据权利要求17所述的化合物,其中

R^4是氢、C_{1-3}烷基或卤素。

21.根据权利要求17所述的化合物,其中

R^4是氢、Me或F。

22.根据权利要求17所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R^2是氢或卤素;

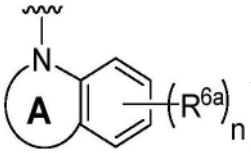
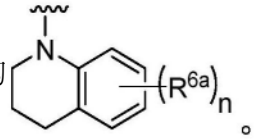
R^3是氢或卤素;

每个R^{6a}独立地是C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基,其中所述炔基任选地被1个至3个R^{6j}取代;

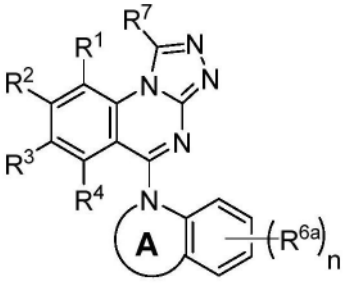
每个R^{6j}独立地是C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN或C_{3-8}环烷基,其中所述环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代;

每个R^{6p}独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基或-CN;

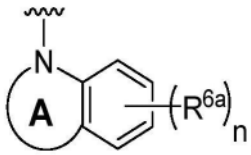
R^7是氢或C_{1-3}烷基;并且

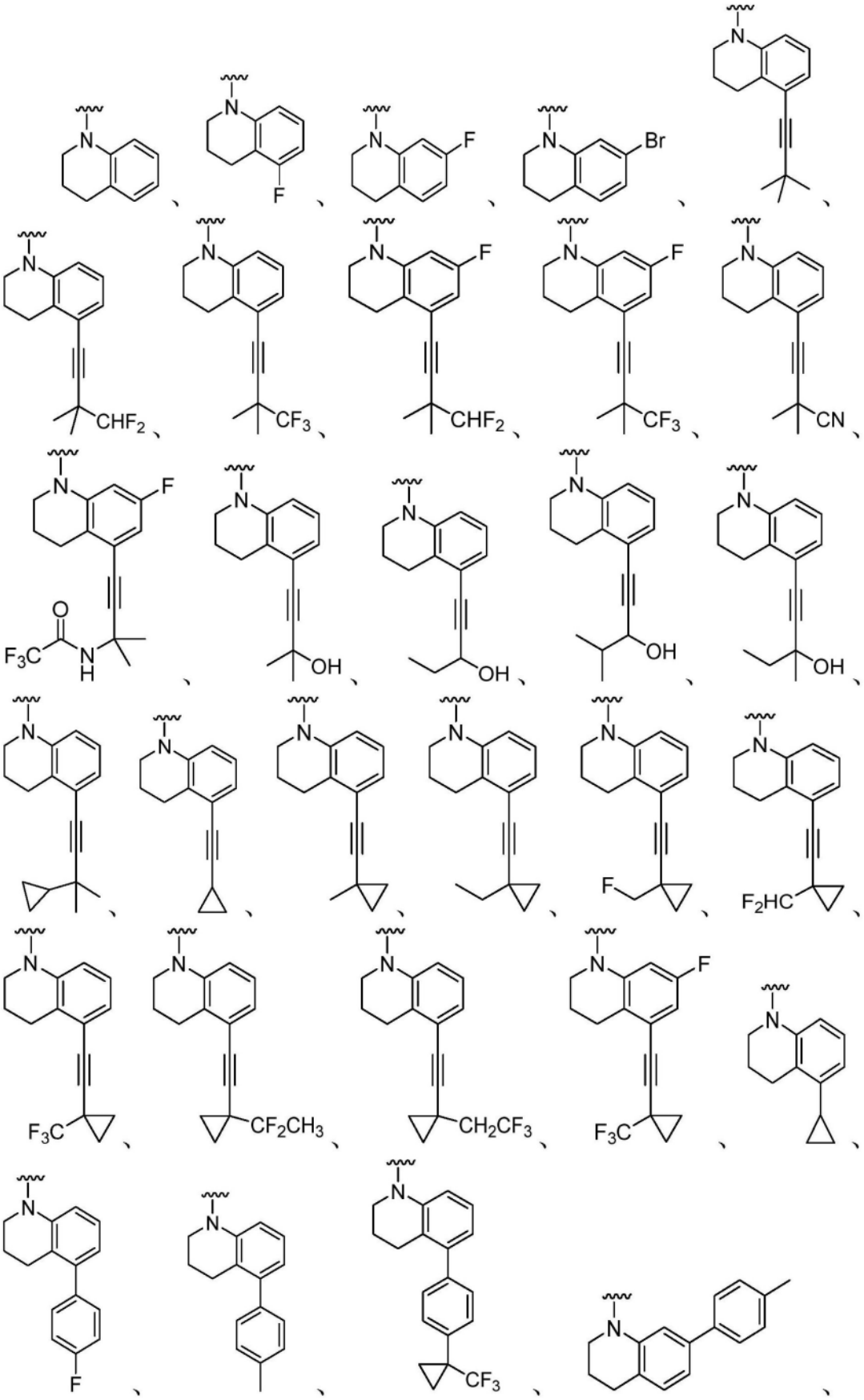

具有结构

。

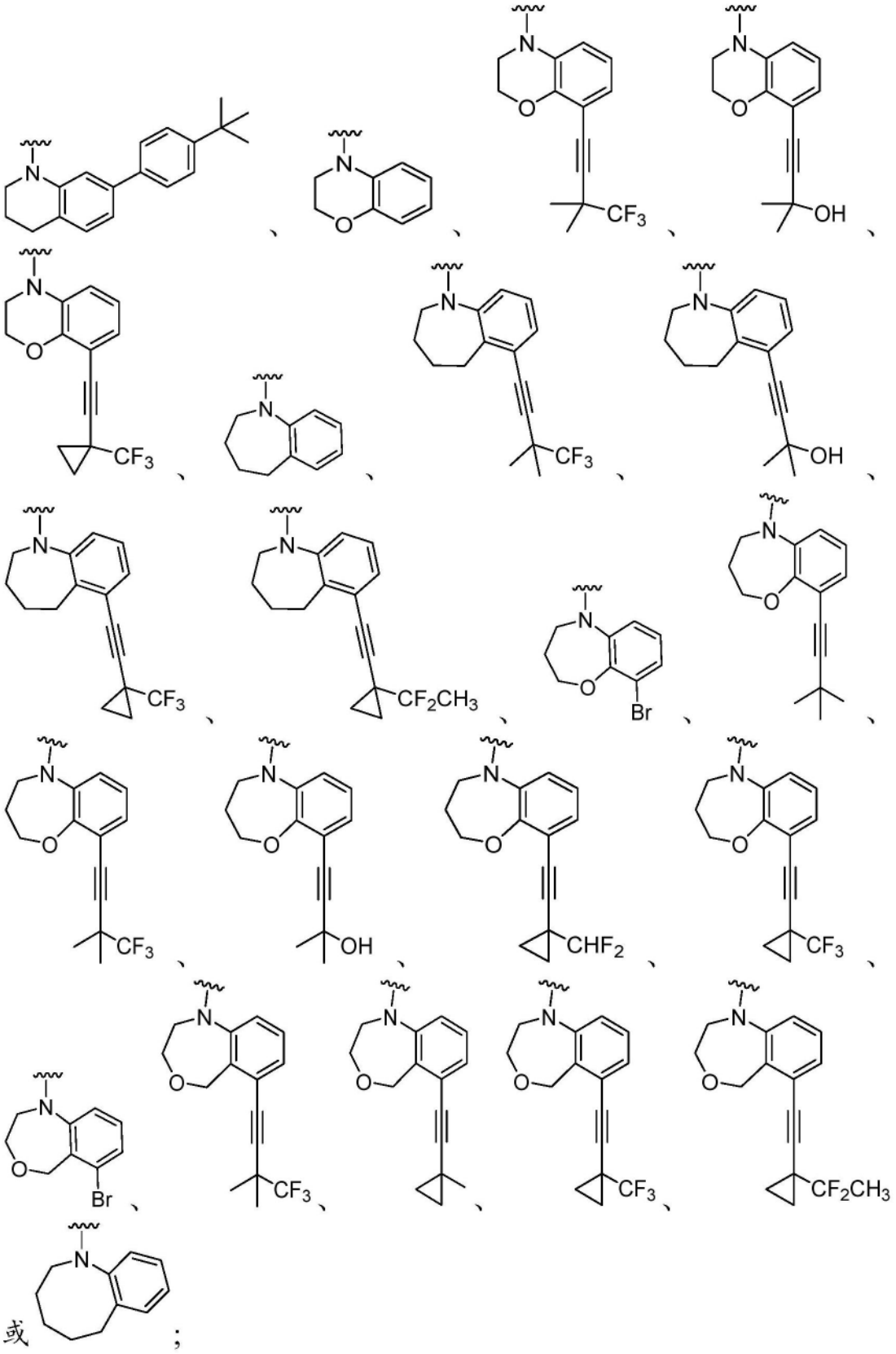
23.具有式(IIc)的结构的化合物,或其药学上可接受的盐:


(IIc),

其中


具有结构





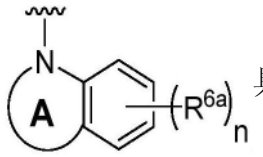
R^1是氢、C_{1-3}烷基,或卤素;

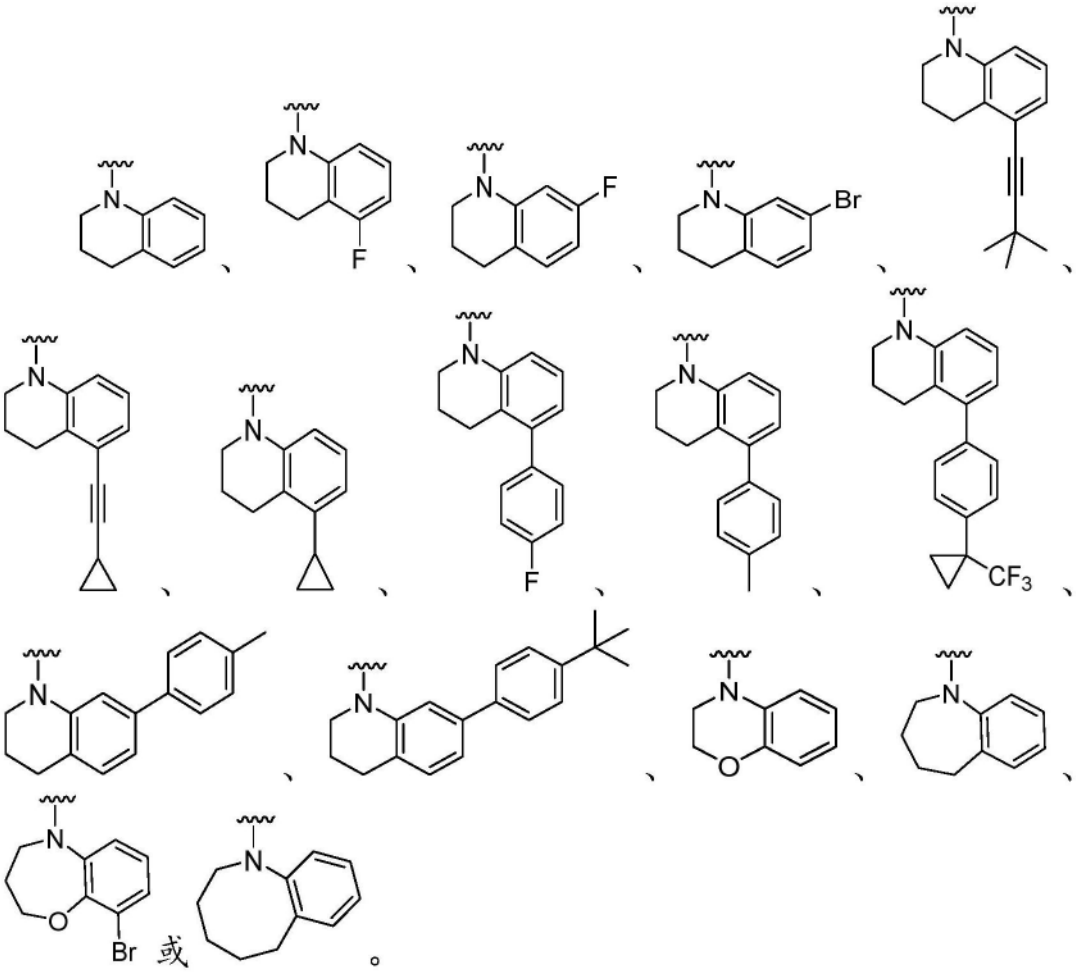
R^2是氢、C_{1-3}烷基,或卤素;

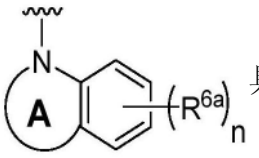
R^3是氢、C_{1-3}烷基,或卤素;

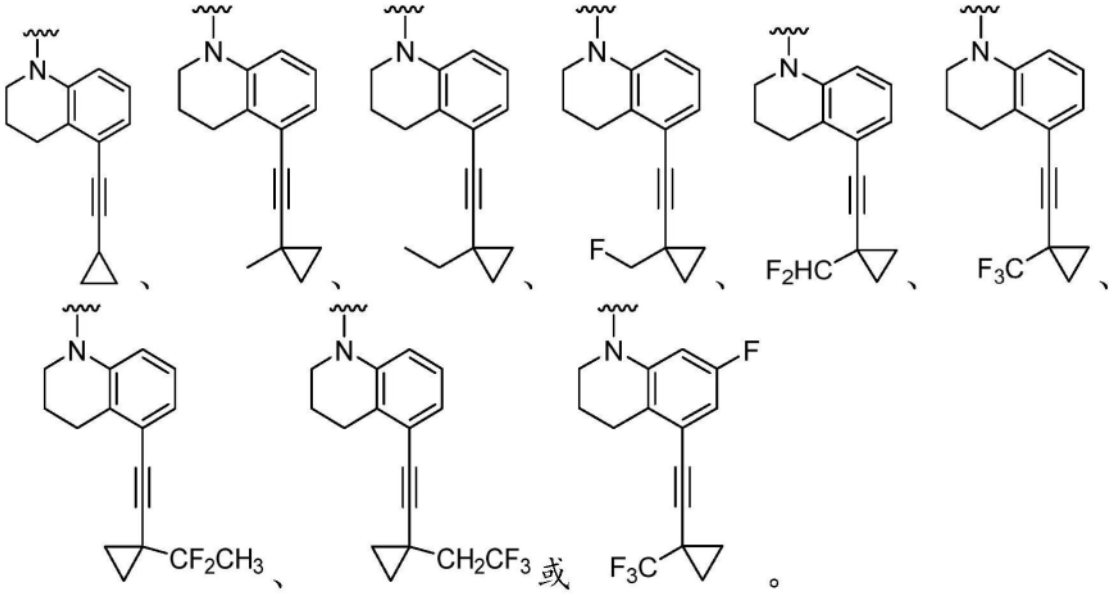
R^4是氢、C_{1-3}烷基,或卤素;

R^7是氢或C_{1-3}烷基。

24.根据权利要求23所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中  具有结构



25.根据权利要求23所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中  具有结构



26.一种药物组合物,所述药物组合物包含药物有效量的根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

二酰基甘油激酶调节化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年12月24日提交的日本申请第2019-232938号和2020年8月11日提交的日本申请第2020-135810号的优先权权益,所述日本申请中的每一个均全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0003] 二酰基甘油(DAG)被称为信号传导分子的第二信使,并且在细胞增殖、分化和/或代谢中起着重要的作用(Carrasco,S.,Merida,I.Trends Biochem.Sci.2007,32,27-36)。DAG的细胞内浓度和定位受到严格控制,并且二酰基甘油激酶(DGK)是控制它们的酶之一。DGK是通过将磷酰基转移至DAG来合成磷脂酸(PA)的酶。十种人同工酶(α、β、γ、δ、ε、ζ、η、θ、ι、κ)是已知的(Joshi,R.P.,Koretzky,G.A.Int.J.Mol.Sci.,2013,14,6649-6673)。据信每种同工酶与不同蛋白质和/或与不同细胞类型一起定位并缔合。据报道,DGK参与多种疾病的发病机制,所述疾病包括癌症、免疫疾病、神经退行性疾病和糖尿病(Sakane,F.等人Front.Cell Dev.Biol.,2016,4,82。)

[0004] DGKα是研究目标,包括对可能的癌症治疗的研究。例如,作为由靶向DGKα的RNA干扰引起的敲低的结果,报道了对胶质母细胞瘤细胞增殖的抑制活性(Dominguez,C.L.等人Cancer Discov.,2013,782-797)。还报道了对三维细胞培养物中的人结肠癌细胞系的抑制作用,并且进一步报道了DGKα敲低抑制小鼠模型中的肿瘤增殖(Torres-Ayuso,P.等人Oncotarget,2014,5,9710-9726。)在WO 2007/114239中公开了对DGKα的抑制。因此,对DGKα具有抑制活性的化合物可以用于疗法,诸如治疗其中DGKα参与其增殖的癌症。

[0005] 近年来,癌症免疫疗法已经作为潜在的癌症治疗吸引了注意。可以施用免疫检查点抑制剂诸如抗CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞抗原4)抗体、抗PD-1(程序性死亡受体1)抗体、抗PD-L1(程序性死亡配体1)抗体等,并且可以在患者中加强抗肿瘤免疫应答。一些免疫检查点抑制剂已经被批准作为用于抗肿瘤疗法的医学。然而,抗肿瘤作用通常限于几个患者。此外,一些患者对抑制剂具有抗性(Spranger,S.,Gajewski,T.F.,Nat.Rev.Cancer.,2018,18,139-147)。

[0006] DGKα在T细胞中表达,介导T细胞受体(TCR)的信号传导,并且据信在T细胞活化中起作用(Joshi等人,同上和Merida,I.等人,Adv.Biol.Regul.,2017,63,22-31。)当T细胞处于免疫无应答性的病症(诸如过敏)下时,DGKα的表达可能增加,并且据报道DGKα的过表达诱导过敏病症(Zha,Y.等人,Nat.Immunol.,2006,7,1166-1173)。此外,已经报道了由于通过RNA干扰在T细胞中敲低DGKα而引起的T细胞活化(Avila-Flores,A.等人Immunol.Cell.Biol.,2017,95,549-563。)因此,具有控制DGKα的活性的化合物可以用于预防和/或治疗与T细胞有关的疾病诸如免疫性或炎症性疾病。

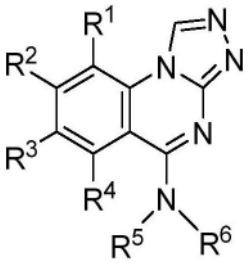
[0007] 最近,CAR(嵌合抗原受体)T细胞疗法也作为有前景的免疫癌症疗法吸引注意。据报道,DGKα缺陷的CAR T细胞对实体癌症具有高的效应子功能和抗肿瘤作用(Riese,M.J.等人Cancer Res.,2013,73,3566-3577;Jung,I.Y.等人Cancer Res.,2018,78,4692-4703)。

因此,对DGKα具有抑制作用的化合物的使用可以补充CAR T细胞疗法。

[0008] 然而,仍然需要例如具有期望的药学和治疗特性的DGKα抑制剂。

发明内容

[0009] 在一个实施方案中,本公开提供了一种式(I-1)的化合物:

[0010] 
(I-1)

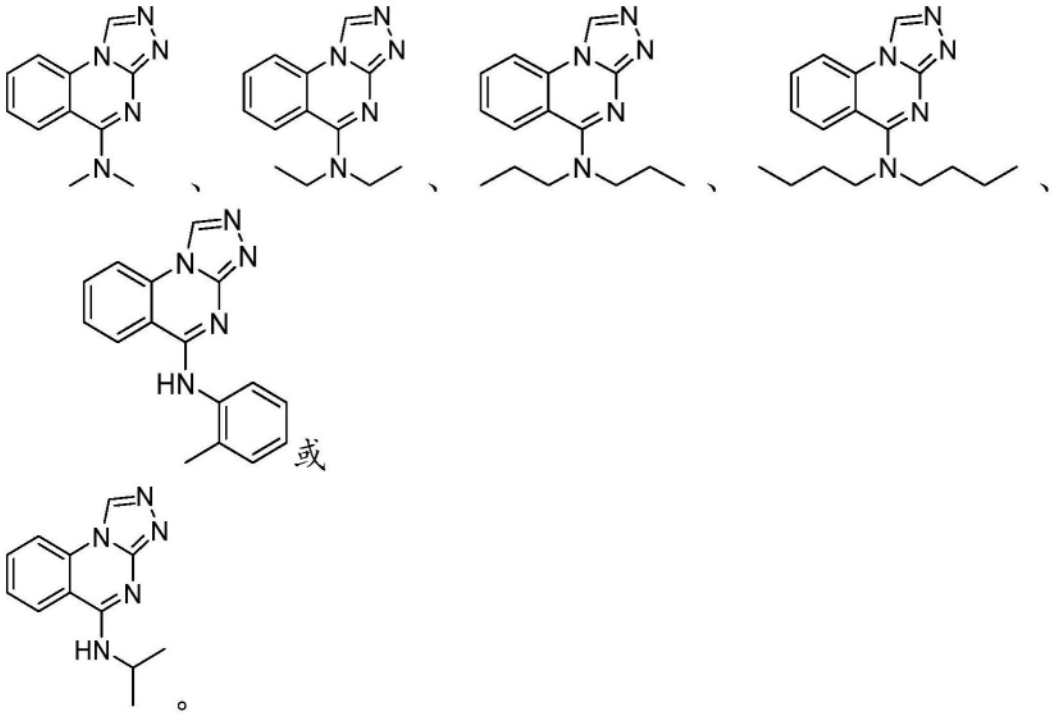
[0011] 或其药学上可接受的盐,其中

[0012] R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢原子、卤素原子、羟基、羧基、甲酰基、氰基、氨基、硝基、亚硝基、烷氧基羰基、任选经取代的烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烷氧基、任选经取代的烷基氨基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的酰基、任选经取代的氨基甲酰基、任选经取代的酰基氨基、任选经取代的饱和杂环基或任选经取代的烷基磺酰基氨基;

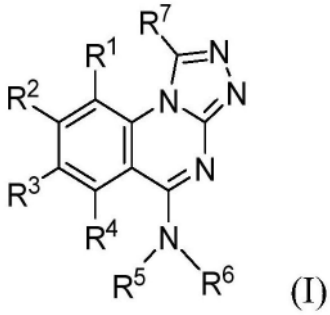
[0013] R^5是氢原子、任选经取代的烷基、任选经取代的炔基或任选经取代的芳基;并且

[0014] R^6是任选经取代的烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基,或者R^5和R^6与它们结合的氮原子一起可以形成芳基环与之稠合的含氮饱和杂环环,并且该稠环可以被取代;

[0015] 前提条件是所述化合物不是

[0016] 
或

[0017] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种式(I)的化合物:

[0018] 

(I)

[0019] 或其药学上可接受的盐,其中

[0020] R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[0021] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基),其中每个烷基、烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,每个环烷基任选地被1个至3个R^{2e}基团取代,每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代,每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{2g}基团取代,并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{2h}基团取代;

[0022] 每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述芳基或杂芳基任选地被1个至3个R^{2j}取代;

[0023] 另选地,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[0024] 每个R^{2d}独立地是-CN、$-C(O)R^{2d1}$、$-C(O)OR^{2d1}$、$-OC(O)R^{2d1}$、$-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$、$-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$、$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、=O、$-OR^{2d1}$、$-SR^{2d1}$、$-S(O)R^{2d1}$、$-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$、$-S(O)_2R^{2d1}$、$-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基);

[0025] 每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0026] 每个R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}和R^{2h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN或-OH;

[0027] 每个R^{2j}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基;

[0028] R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、-OC

(O)R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)R^{3b}、-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}、-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})、-N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})、-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})、-OR^{3a}、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})、-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})、-S(O)$_2R^{3a}$、-S(O)$_2$N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})S(O)$_2$(R^{3b})、-P(R^{3a})(R^{3b})、-P(O)(R^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代,每个环烷基任选地被1个至3个R^{3e}基团取代,每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代,每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{3g}基团取代,并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{3h}基团取代;

[0029] 每个R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[0030] 另选地,R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[0031] 每个R^{3d}独立地是-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[0032] 每个R^{3d1}和R^{3d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基);

[0033] 每个R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}和R^{3h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基;

[0034] R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[0035] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;

[0036] R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});

[0037] R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-6}烷基;并且

[0038] R^6是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-12}芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6a}取代;

[0039] 每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})C(O)R^{6c}、-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-S(O)R^{6b}、-S(O)$_2R^{6b}$、-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}、-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})、-S(O)$_2$N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})S(O)$_2$(R^{6c})、-P(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代,所述烷基任选地被R^{6f}取代,并且所述炔基任选地被1个至4个R^{6j}取代;

[0040] 每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6k}取代;

[0041] 每个R^{6k}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷

基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[0042] 每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、-C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}、-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})、-N(R^{6e1})(R^{6e2})、=O、-OR^{6e1}、-SR^{6e1}、-S(O)R^{6e1}、-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})、-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})、-$S(O)_2R^{6e1}$、-$S(O)_2N$(R^{6e1})(R^{6e2})、-SF_5、-N(R^{6e1})$S(O)_2$(R^{6e2})、-P(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})、-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-杂环烷基、杂芳基或C_{1-6}烷基-杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6h}取代，并且所述烷基任选地被1个至3个R^{6m}取代；

[0043] 每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6n}取代；

[0044] 每个R^{6n}是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6n1}、-C(O)OR^{6n1}、-OC(O)R^{6n1}、-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}、-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}、-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})、-N(R^{6n1})(R^{6n2})、=O、-OH、-SR^{6n1}、-S(O)R^{6n1}、-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}、-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})、-$S(O)_2R^{6n1}$、-$S(O)_2N$(R^{6n1})(R^{6n2})或-N(R^{6n1})$S(O)_2$(R^{6n2})；\

[0045] 每个R^{6n1}、R^{6n2}和R^{6n3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0046] 每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}、-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}、-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})、-$S(O)_2R^{6h1}$、-$S(O)_2N$(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})$S(O)_2$(R^{6h2})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[0047] 每个R^{6h1}、R^{6h2}和R^{6h3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0048] 每个R^{6m}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-OC(O)R^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}、-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}、-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})(R^{6m2})、=O、-OH、-SR^{6m1}、-S(O)R^{6m1}、-S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}、-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})、-$S(O)_2R^{6m1}$、-$S(O)_2N$(R^{6m1})(R^{6m2})或-N(R^{6m3})$S(O)_2$(R^{6m2})；

[0049] 每个R^{6m1}、R^{6m2}和R^{6m3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0050] R^{6f}是-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

[0051] R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0052] 每个R^{6j}独立地是C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6j1}、-C(O)OR^{6j1}、-OC(O)R^{6j1}、-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}、-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}、-C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})(R^{6j2})、=O、-OR^{6j1}、-SR^{6j1}、-S(O)R^{6j1}、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}、-S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})、-S(O)$_2$$R^{6j1}$、-S(O)$_2$N($R^{6j1}$)($R^{6j2}$)、-N($R^{6j1}$)S(O)$_2$($R^{6j2}$)、-Si($R^{6j1}$)($R^{6j2}$)($R^{6j3}$)、$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、杂环烷基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6p}取代；

[0053] 每个R^{6j1}、R^{6j2}和R^{6j3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0054] 每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}、-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})、-S(O)$_2$$R^{6p1}$、-S(O)$_2$N($R^{6p1}$)($R^{6p2}$)或-N($R^{6p1}$)S(O)$_2$($R^{6p2}$)；

[0055] 每个R^{6p1}、R^{6p2}和R^{6p3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0056] 或者R^5和一个R^{6a}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，任选地被1个至3个R^{6g}取代；

[0057] 每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

[0058] R^7是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基硫代、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN,-OH、-NH_2、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[0059] 每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至20元环；并且

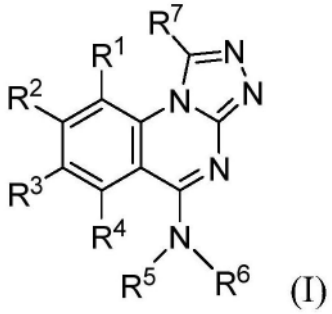
[0060] 每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至18元环；

[0061] 前提条件是R^5和R^6不同时是C_{1-4}烷基；并且当R^5是氢时，R^6不是异丙基或被2-Me取代的苯基。

[0062] 在另一个实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含药物有效量(Pharmaceutically effective amount)的本公开的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0063] 在另一个实施方案中，本公开提供了一种抑制有需要的受试者的DGKα的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或者本公开的药物组合物。

[0064] 在另一个实施方案中，本公开提供了一种抑制有需要的受试者的DGKα的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物：

[0065] 

(I)

[0066] 或其药学上可接受的盐,其中

[0067] R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[0068] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基),其中每个烷基、烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,每个环烷基任选地被1个至3个R^{2e}基团取代,每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代,每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{2g}基团取代,并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{2h}基团取代;

[0069] 每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述芳基或杂芳基任选地被1个至3个R^{2j}取代;

[0070] 另选地,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[0071] 每个R^{2d}独立地是-CN、$-C(O)R^{2d1}$、$-C(O)OR^{2d1}$、$-OC(O)R^{2d1}$、$-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$、$-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$、$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、=O、$-OR^{2d1}$、$-SR^{2d1}$、$-S(O)R^{2d1}$、$-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$、$-S(O)_2R^{2d1}$、$-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基);

[0072] 每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0073] 每个R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}和R^{2h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN或-OH;

[0074] 每个R^{2j}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基;

[0075] R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、-OC

(O)R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)R^{3b}、-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}、-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})、-N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})、-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})、-OR^{3a}、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})、-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})、-S(O)$_2R^{3a}$、-S(O)$_2$N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})S(O)$_2$(R^{3b})、-P(R^{3a})(R^{3b})、-P(O)(R^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代,每个环烷基任选地被1个至3个R^{3e}基团取代,每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代,每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{3g}基团取代,并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{3h}基团取代;

[0076] 每个R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[0077] 另选地,R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[0078] 每个R^{3d}独立地是-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[0079] 每个R^{3d1}和R^{3d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基);

[0080] 每个R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}和R^{3h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基;

[0081] R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[0082] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;

[0083] R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});

[0084] R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-6}烷基;并且

[0085] R^6是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-12}芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6a}取代;

[0086] 每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})C(O)R^{6c}、-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-S(O)R^{6b}、-S(O)$_2R^{6b}$、-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}、-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})、-S(O)$_2$N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})S(O)$_2$(R^{6c})、-P(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代,所述烷基任选地被R^{6f}取代,并且所述炔基任选地被1个至4个R^{6j}取代;

[0087] 每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6k}取代;

[0088] 每个R^{6k}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷

基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[0089] 每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、-C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}、-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})、-N(R^{6e1})(R^{6e2})、=O、-OR^{6e1}、-SR^{6e1}、-S(O)R^{6e1}、-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})、-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})、-S(O)$_2R^{6e1}$、-S(O)$_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-SF_5、-N(R^{6e1})S(O)$_2$(R^{6e2})、-P(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})、-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-杂环烷基、杂芳基或C_{1-6}烷基-杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6h}取代，并且所述烷基任选地被1个至3个R^{6m}取代；

[0090] 每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6n}取代；

[0091] 每个R^{6n}是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6n1}、-C(O)OR^{6n1}、-OC(O)R^{6n1}、-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}、-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}、-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})、-N(R^{6n1})(R^{6n2})、=O、-OH、-SR^{6n1}、-S(O)R^{6n1}、-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}、-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})、-S(O)$_2R^{6n1}$、-S(O)$_2$N(R^{6n1})(R^{6n2})或-N(R^{6n1})S(O)$_2$(R^{6n2})；

[0092] 每个R^{6n1}、R^{6n2}和R^{6n3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0093] 每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}、-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}、-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})、-S(O)$_2R^{6h1}$、-S(O)$_2$N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})S(O)$_2$(R^{6h2})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[0094] 每个R^{6h1}、R^{6h2}和R^{6h3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0095] 每个R^{6m}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-OC(O)R^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}、-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}、-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})(R^{6m2})、=O、-OH、-SR^{6m1}、-S(O)R^{6m1}、-S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}、-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})、-S(O)$_2R^{6m1}$、-S(O)$_2$N(R^{6m1})(R^{6m2})或-N(R^{6m3})S(O)$_2$(R^{6m2})；

[0096] 每个R^{6m1}、R^{6m2}和R^{6m3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0097] R^{6f}是-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

[0098] R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0099] 每个R^{6j}独立地是C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6j1}、-C(O)OR^{6j1}、-OC(O)R^{6j1}、-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}、-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}、-C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})(R^{6j2})、=O、-OR^{6j1}、-SR^{6j1}、-S(O)R^{6j1}、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}、-S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})、-S(O)$_2$$R^{6j1}$、-S(O)$_2$N($R^{6j1}$)($R^{6j2}$)、-N($R^{6j1}$)S(O)$_2$($R^{6j2}$)、-Si($R^{6j1}$)($R^{6j2}$)($R^{6j3}$)、$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、杂环烷基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6p}取代；

[0100] 每个R^{6j1}、R^{6j2}和R^{6j3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0101] 每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}、-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})、-S(O)$_2$$R^{6p1}$、-S(O)$_2$N($R^{6p1}$)($R^{6p2}$)或-N($R^{6p1}$)S(O)$_2$($R^{6p2}$)；

[0102] 每个R^{6p1}、R^{6p2}和R^{6p3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0103] 或者R^5和一个R^{6a}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，任选地被1个至3个R^{6g}取代；

[0104] 每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

[0105] R^7是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基硫代、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN，-OH、-NH_2、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[0106] 每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至20元环；并且

[0107] 每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至18元环。

[0108] 在另一个实施方案中，本公开提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或者本公开的药物组合物。

[0109] 在另一个实施方案中，本公开提供了一种治疗有需要的受试者的HIV或乙型肝炎病毒感染的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或者本公开的药物组合物。

具体实施方式

[0110] I.定义

[0111] “烷基”是直链或支链的饱和单价烃。例如，烷基可以具有1个至18个碳原子(即

C_{1-18}烷基)或1个至8个碳原子(即C_{1-8}烷基)或1个至6个碳原子(即C_{1-6}烷基)或1个至4个碳原子(即C_{1-4}烷基)。烷基的示例包括但不限于甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、异-丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、异-丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、仲丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、叔-丁基、-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)和3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)。其它烷基包括庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基和十八烷基。

[0112] “亚烷基”是指具有指示的碳原子数并且连接至少两个其它基团的直链或支链的饱和脂肪族基团,即二价烃基。连接到亚烷基的两个部分可以连接到亚烷基的同一原子或不同原子上。例如,直链亚烷基可以是二价基团-$(CH_2)_n$-,其中n是1、2、3、4、5或6。代表性亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、亚丁基、异亚丁基、仲-亚丁基、亚戊基和亚己基。亚烷基可以是经取代的或未经取代的。

[0113] “烯基”是指具有至少2个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃。烯基可包括任何数量的碳,诸如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-6}、C_5、C_{5-6}和C_6。烯基可以具有任何合适数量的双键,包括但不限于1个、2个、3个、4个、5个或更多个。烯基的示例包括但不限于乙烯基(vinyl/ethenyl)、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、异戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基或1,3,5-己三烯基。烯基可以是经取代的或未经取代的。

[0114] “炔基”是指具有至少2个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃。炔基可包括任何数量的碳,诸如C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-6}、C_5、C_{5-6}和C_6。炔基的示例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、异戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基或1,3,5-己三炔基。炔基可以是经取代的或未经取代的。

[0115] “烷氧基”是指具有将烷基基团连接到连接点的氧原子的烷基基团:烷基-O-。关于烷基,烷氧基可具有任何合适数量的碳原子,诸如C_{1-6}。烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异-丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、异-丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、戊氧基、己氧基等。烷氧基可以进一步被多种本文所述的取代基取代。烷氧基可以是经取代的或未经取代的。

[0116] “烷氧基烷基”是指烷氧基连接到烷基,该烷基连接到化合物的其余部分,使得该烷基为二价的。烷氧基烷基可以具有任何合适数量的碳,诸如2个至6个(C_{2-6}烷氧基烷基)、2个至5个(C_{2-5}烷氧基烷基)、2个至4个(C_{2-4}烷氧基烷基)、或2个至3个(C_{2-3}烷氧基烷基)。碳的数量是指烷氧基和烷基中碳的总数量。例如,C_6烷氧基烷基是指乙氧基(C_2烷氧基)连接到丁

基(C_4烷基)和正丙氧基(C_3烷氧基)连接到异丙基(C_3烷基)。烷氧基和烷基如上文所定义,其中该烷基是二价的,并且可以包括但不限于甲氧基甲基(CH_3OCH_2-)、甲氧基乙基($CH_3OCH_2CH_2$-)等。

[0117] "氨基烷基"是指氨基连接到烷基,该烷基连接到化合物的其余部分,使得该烷基为二价的。氨基可以是未经取代的氨基(-NH_2)或被烷基取代,例如单取代的氨基(例如,-$NHCH_3$)或二取代的氨基(例如,-$N(CH_3)_2$)。氨基烷基可以具有任何合适数量的碳,诸如1个至8个(C_{1-8}氨基烷基)、1个至6个(C_{1-6}氨基烷基)、2个至6个(C_{2-6}氨基烷基)、2个至4个(C_{2-4}氨基烷基)或2个至3个(C_{2-3}氨基烷基)。碳的数量是指氨基和烷基中碳的总数量。例如,C_6氨基烷基是指-$N(CH_3)_2$(C_2氨基)连接到丁基(C_4烷基),和-$NHCH_2CH_2CH_3$(C_3氨基)连接到异丙基(C_3烷基)。烷基如上文所定义,其中该烷基为二价的。氨基烷基可以包括但不限于氨基甲基(H_2NCH_2-)、甲基氨基甲基(CH_3NHCH_2-)、二甲基氨基甲基($(CH_3)_2NCH_2$-)、二甲基氨基乙基($(CH_3)_2NCH_2CH_2$-)等。

[0118] "烷氧基-烷氧基"是指烷氧基连接到与化合物其余部分连接的第二烷氧基。烷氧基如上文所定义,并且可以包括但不限于甲氧基-甲氧基(CH_3OCH_2O-)、甲氧基-乙氧基($CH_3OCH_2CH_2O$-)等。

[0119] 如本文所用,术语"卤基"或"卤素"是指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)和碘(-I)。

[0120] 如本文所用,"卤代烷基"是指如本文所定义的烷基,其中该烷基的一个或多个氢原子独立地被卤基取代基替代,所述卤代取代基可以相同或不同。例如,C_{1-4}卤代烷基是其中C_{1-4}烷基的一个或多个氢原子已被卤基取代基替代的C_{1-4}烷基。卤代烷基的示例包括但不限于氟甲基、氟氯甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基和五氟乙基。

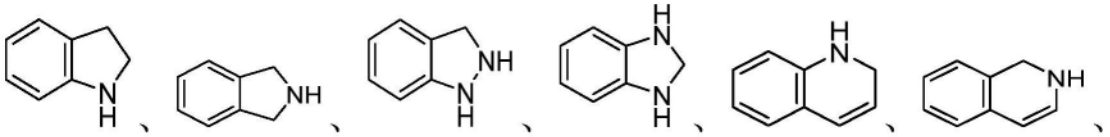
[0121] "卤代烷氧基"是指其中一些或所有氢原子被卤素原子取代的烷氧基。对于烷基,卤代烷氧基可以具有任何合适数量的碳原子,诸如C_{1-6}。烷氧基可被1个、2个、3个或更多个卤素取代。当所有氢都被卤素替代(例如被氟替代)时,化合物是全-取代的,例如全氟化的。卤代烷氧基包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、全氟乙氧基等。

[0122] "环烷基"是指具有3个至20个环状碳原子(例如3个至12个环状原子,例如3个至10个环状原子、或3个至8个环状原子、或3个至6个环状原子、或3个至5个环状原子、或3个至4个环状原子)的单个饱和或部分不饱和的所有碳环(即,C_{3-20}环烷基)。术语"环烷基"还包括多个缩合的饱和和部分不饱和的所有碳环系统(例如,包含2个、3个或4个碳环的环系统)。因此,环烷基包括多环碳环,诸如双环碳环(例如,具有6个至12个环状碳原子的双环碳环,诸如双环[3.1.0]己烷和双环[2.1.1]己烷)和多环碳环(例如,具有至多20个环状碳原子的三环和四环碳环)。当化合价要求允许时,多稠环系统的环可通过稠合、螺环和桥连彼此连接。单环的环烷基的非限制性示例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基和1-环己-3-烯基。

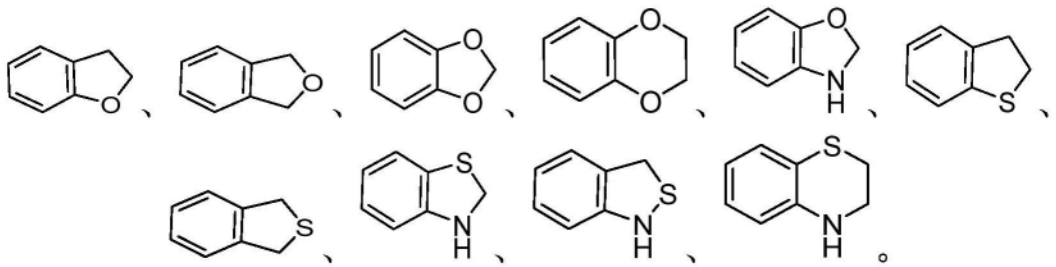
[0123] "烷基-环烷基"是指具有烷基组分和环烷基组分的基团,其中该烷基组分将该环烷基组分连接到连接点。除了烷基组分为至少二价的亚烷基以连接到该环烷基组分和连接点之外,烷基组分如上文所定义。在一些情形中,可不存在烷基组分。烷基组分可包括任何数量的碳,诸如C_{1-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。环烷基组分如本文所定义。示例性烷基-环烷基包括但不限于甲基-环丙基、甲基-环丁基、甲基-环戊基和甲基-环己基。

[0124] 如本文所用,“杂环基”或“杂环”或“杂环烷基”是指环中具有至少一个杂原子(即,选自氧、氮和硫的至少一个环状杂原子)的单个饱和或部分不饱和的非芳香族环或多个环系统,其中该多个环系统包括含有至少一个杂原子的至少非芳香族环。该多个环系统还可以包括其它芳香族环和非芳香族环。除非另有说明,杂环基具有3个至20个环状原子,例如3个至12个环状原子,例如3个至10个环状原子、或3个至8个环状原子、或3个至6个环状原子、或3个至5个环状原子、或4个至6个环状原子、或4个至5个环状原子。因此,该术语包括单个饱和或部分不饱和环(例如,3元、4元、5元、6元或7元环),其在环中具有1个至6个环状碳原子和1个至3个独立地选自由氧、氮和硫组成的组的环状杂原子。杂原子可任选地被氧化以形成-N(-OH)-、=N(-O-)-、-S(=O)-或-S(=O)$_2$-。当化合价要求允许时,多稠合环(例如双环杂环基)系统的环可通过稠合、螺环和桥连彼此连接。杂环包括但不限于氮杂环丁烷、氮丙啶、咪唑烷、吗啉、环氧乙烷(环氧化物)、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷(thietane)、哌嗪、哌啶、吡唑烷、哌啶、吡咯烷、吡咯烷酮、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢吡啶、四氢吡啶、喹核碱、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚-1-基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基、2-氮杂双环[3.1.0]己-2-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氮杂双环[2.1.1]己烷基、2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、4-氮杂螺[2.4]庚烷基、5-氮杂螺[2.4]庚烷基等。

[0125] 杂环烷基环还包括具有2个、3个或更多个环的9元至15元稠环杂环烷基,其中至少一个环是芳基环并且至少一个环是含有至少一个杂原子的非芳香族环。代表性的稠合双环杂环烷基包括但不限于吲哚啉(二氢吲哚)、异吲哚啉(二氢异吲哚)、吲唑啉(二氢吲唑)、苯并[d]咪唑、二氢喹啉、二氢异喹啉、二氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、二氢苯并[b]二噁英、二氢苯并[d]噁唑、二氢苯并[b]噻吩、二氢异苯并[c]噻吩、二氢苯并[d]噻唑、二氢苯并[c]异噻唑和苯并[b][1,4]噻嗪,如以下结构所示:

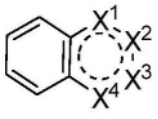


[0126]



[0127] 稠合双环杂环烷基也可由以下结构表示:

[0128]



[0129] 其中X^1、X^2、X^3和X^4各自独立地为不存在、-CH_2-、-NH-、-O-或-S-,X^1、X^2、X^3和X^4中的至少一个为-NH-、-O-或-S-,并且虚线圆表示饱和或部分不饱和的非芳香族环。稠合双环杂环烷基任选地被取代。

[0130] “烷基-杂环烷基”是指具有烷基组分和杂环烷基组分的基团,其中该烷基组分将

该杂环烷基组分连接到连接点。除了烷基组分为至少二价的亚烷基以连接到该杂环烷基组分和连接点之外，烷基组分如上文所定义。烷基组分可以包括任何数量的碳，诸如C_{0-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。在一些情形中，可不存在烷基组分。杂环烷基组分如上文所定义。烷基-杂环烷基可以是经取代的或未经取代的。

[0131] 如本文所用，“芳基”是指单个所有碳芳香族环或多个缩合的所有碳环系统，其中至少一个环是芳香族的。例如，在一些实施方案中，芳基具有6个至20个碳原子、6个至14个碳原子或6个至12个碳原子。芳基包括苯基基团。芳基还包括具有9个至20个碳原子(例如9个至16个碳原子)的多个缩合环系统(例如，包含2个、3个或4个环的环系统)，其中至少一个环是芳香族的并且其中另一个环可以是芳香族的或不是芳香族的(即，碳环)。此类多个缩合环系统任选地被一个或多个(例如，1个、2个或3个)在多个缩合环系统的任何碳环部分上的氧代基团取代。当化合价要求允许时，多稠环系统的环可通过稠合、螺环和桥连彼此连接。还应当理解，当参考某一原子范围元芳基(例如，6-10元芳基)时，原子范围是芳基的总环原子。例如，6元芳基将包括苯基，并且10元芳基将包括萘基和1,2,3,4-四氢萘基。芳基的非限制性示例包括但不限于苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基等。

[0132] “烷基-芳基”是指具有烷基组分和芳基组分的基团，其中该烷基组分将该芳基组分连接到连接点。除了烷基组分为至少二价的亚烷基以连接到该芳基组分和连接点之外，烷基组分如上文所定义。烷基组分可以包括任何数量的碳，诸如C_{0-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。在一些情形中，可不存在烷基组分。芳基组分如上文所定义。烷基-芳基的示例包括但不限于苄基和乙基-苯。烷基-芳基可以是经取代的或未经取代的。

[0133] 如本文所用，“杂芳基”是指环中具有至少一个除碳以外的原子的单个芳香族环，其中该原子选自由以下组成的组：氧、氮和硫；“杂芳基”还包括具有至少一个这种芳香族环的多个缩合环系统，所述多个缩合环系统在下文进一步描述。因此，“杂芳基”包括1个至6个碳原子和1-4个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原子的单个芳香族环。硫和氮原子也可以以氧化形式存在，前提条件是环是芳香族的。示例性的杂芳基环系统包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多个缩合环系统(例如，包含2个、3个或4个环的环系统)，其中如上文所定义的杂芳基与一个或多个环缩合以形成多个缩合环系统，所述一个或多个环选自杂芳基(以形成例如1,8-萘啶基)、杂环(以形成例如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基)、碳环(以形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(以形成例如吲唑基)。因此，杂芳基(单个芳香族环或多个缩合环系统)在杂芳基环内具有1-20个碳原子和1-6个杂原子。此类多个缩合环系统可以任选地被一个或多个(例如，1个、2个、3个或4个)在缩合环的碳环或杂环部分上的氧代基团取代。当化合价要求允许时，多稠环系统的环可通过稠合、螺环和桥连彼此连接。应当理解，多个缩合环系统的单个环可以相对于彼此以任何顺序连接。应当理解，杂芳基或杂芳基多个缩合环系统的连接点可以位于杂芳基或杂芳基多个缩合环系统的任何合适原子(包括碳原子和杂原子(例如，氮))处。还应当理解，当参考某一原子范围元杂芳基(例如，5元至10元杂芳基)时，原子范围是杂芳基的总环原子并且包括碳原子和杂原子。例如，5元杂芳基将包括噻唑基，并且10元杂芳基将包括喹啉基。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑

基、喹噁啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮和三唑基。

[0134] “烷基-杂芳基”是指具有烷基组分和杂芳基组分的基团,其中该烷基组分将该杂芳基组分连接到连接点。除了烷基组分为至少二价的亚烷基以连接到该杂芳基组分和连接点之外,烷基组分如上文所定义。烷基组分可以包括任何数量的碳,诸如C_{0-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。在一些情形中,可不存在烷基组分。杂芳基组分如本文所定义。烷基-杂芳基可以是经取代的或未经取代的。

[0135] “本公开的化合物”包括本文所公开的化合物,例如,本公开的化合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)和(IIc-8)的化合物,包括实施例的化合物。

[0136] 如本文所用,“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品以及直接或间接地由指定量的指定成分的组合形成的任何产品。“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者有害。

[0137] “药物有效量”是指制剂中的本公开化合物或其组合提供所需治疗或药物结果的量。

[0138] “药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂,它们已被美国食品药品监督管理局批准为可接受用于人或家畜。

[0139] 如本文所用,“治疗(Treatment)”或“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指用于获得有益或期望结果的方法。出于本公开的目的,有益或期望的结果包括但不限于症状的减轻和/或症状程度的减弱和/或预防与疾病或病症相关联的症状的恶化。在一些实施方案中,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括以下中的一者或多者:a)抑制疾病或病症(例如,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减弱疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关联的一种或多种症状的发展(例如,稳定疾病或病症,延迟疾病或病症的恶化或进展);以及c)缓解疾病或病症,例如引起临床症状的消退、改善疾病状态、延迟疾病的进展、提高生活质量和/或延长生存。

[0140] 如本文所用,“治疗有效量”或“有效量”是指有效引起期望的生物学或医学应答的量,包括当向受试者施用以治疗疾病时足以实现对该疾病的此类治疗的化合物的量。有效量可能根据化合物、待治疗受试者的疾病及其严重性以及年龄、体重等而变化。有效量可包括一系列量。如本领域所理解的,有效量可为一个或多个剂量,即,可需要单剂量或多剂量以实现期望的治疗终点。在施用一种或多种治疗剂的上下文中可以考虑有效量,并且如果与一种或多种其他药剂结合,可以达到或实现期望的或有益的结果,则可以考虑以有效量给予单一药剂。任何共同施用的化合物的合适剂量可任选地由于化合物的联合作用(例如,累加或协同效应)而降低。

[0141] “施用”是指向受试者口服施用、作为栓剂的施用、局部接触、肠胃外、静脉内、腹膜内、肌肉内、病灶内、鼻内或皮下施用、鞘内施用或植入缓慢-释放装置(例如微型-渗透泵)。施用可以根据指定施用频率、施用剂量和其它因素的时间表进行。

[0142] 如本文所用,“共同施用”是指在施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文所公开的化合物,例如,在施用一种或多种附加治疗剂的数秒、数分

钟或数小时内施用本文所公开的化合物。例如,在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本公开的化合物,随后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂。另选地,在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂,随后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本公开的化合物。在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本公开的化合物,然后在数小时(例如,1-12小时)之后施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂,然后在数小时(例如,1-12小时)之后施用单位剂量的本公开的化合物。本文所公开的化合物与一种或多种附加治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文所公开的化合物和一种或多种附加治疗剂,使得治疗有效量的每种药剂存在于患者体内。

[0143] “受试者”是指动物,诸如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人类)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在一些实施方案中,受试者是人。

[0144] “疾病”或“病症”是指能够用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的存在状态(state of being)或健康状态。疾病可以是自身免疫性疾病、炎症性疾病、癌症、感染性疾病(例如,病毒感染)、代谢疾病、发育疾病、心血管疾病、肝病、肠道疾病、内分泌疾病、神经疾病或其它疾病。在一些实施方案中,疾病是癌症(例如,肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、膀胱癌、宫颈癌、肝癌、肾癌、皮肤癌(例如,Merkel细胞癌)、睾丸癌、白血病、淋巴瘤、头颈癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、乳腺癌、神经母细胞瘤)。

[0145] “癌症”是指哺乳动物中发现的所有类型的癌症、肿瘤或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、黑素瘤、神经内分泌肿瘤、癌和肉瘤。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌(例如,三阴性、ER阳性、ER阴性、化学疗法抗性、赫赛汀耐药性、HER2阳性、多柔比星耐药性、他莫昔芬耐药性、导管癌、小叶癌、原发性、转移性)、卵巢癌、胰腺癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌(例如,非小细胞性肺癌、鳞状细胞肺癌、腺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、类癌、肉瘤)、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、前列腺癌、去势抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer)、乳腺癌、三阴性乳腺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、肺癌、鳞状细胞癌(例如,头、颈或食管)、结肠直肠癌、白血病、急性髓样白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0146] 附加示例包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、食管癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌或髓母细胞瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多形性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、膀胱癌、恶化前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食管癌、泌尿生殖道癌症、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺肿瘤、延髓甲状腺癌症、延髓甲状腺癌、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌、乳腺佩吉特病、叶状瘤、小叶癌、导管癌、胰腺星形细胞癌、肝星形细胞癌或前列腺癌。

[0147] “白血病”广泛地是指血液形成器官的进行性恶性疾病,并且通常通过白细胞的扭曲增殖和发展及其在血液和骨髓中的前体来表征。白血病通常是基于以下项在临床上进行分类:(1)疾病的持续时间和特征-急性或慢性;(2)所累及细胞的类型;髓样(骨髓性)、淋巴

样(淋巴细胞性)或单核细胞;和(3)在血液中异常细胞数量的增加或不增加-白血病性或非白血性(亚白血病性)。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性白血病包括例如急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、成人T细胞白血病、非白血性白血病、白细胞不增多性白血病、嗜碱性粒细胞白血病(basophylic leukemia)、干细胞性白血病、牛白血病、慢性粒细胞白血病、皮肤白血病、干细胞性白血病、嗜酸性粒细胞白血病(eosinophilic leukemia)、格罗斯白血病、毛细胞白血病、成血性白血病(hemoblastic leukemia)、成血细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞白血病、淋巴原性白血病(lymphogenous leukemia)、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞性白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒型白血病、单核细胞性白血病、成髓细胞白血病、髓细胞白血病、髓样粒细胞性白血病、粒单核细胞白血病、内格利白血病(Naegeli leukemia)、血浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞白血病、前髓细胞性白血病、里德尔细胞性白血病(Rieder cell leukemia)、希林白血病(Schilling's leukemia)、干细胞白血病、亚白血病性白血病或未分化细胞性白血病。

[0148] “肉瘤”通常是指由如胚胎结缔组织等物质组成的肿瘤,并且通常由嵌入原纤维或均匀物质中的密堆积细胞(closely packed cell)构成。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、Abemethy氏肉瘤、脂肪肉瘤、脂肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿色瘤肉瘤、绒毛膜肉瘤、胚胎性肉瘤、Wilms肿瘤肉瘤、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤因肉瘤、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金肉瘤、皮肤特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞成免疫细胞肉瘤、晏森肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西肉瘤、Kupffer细胞肉瘤、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间叶瘤肉瘤、骨周肉瘤、网状细胞肉瘤、Rous肉瘤、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤。

[0149] “黑素瘤”是指由皮肤和其它器官的黑素细胞系统产生的肿瘤。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的黑素瘤包括例如肢端雀斑样痣黑素瘤、无黑素性黑素瘤、良性幼年型黑素瘤、Cloudman氏黑素瘤、S91黑素瘤、Harding-Passey黑素瘤、幼年型黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、恶性黑素瘤、结节黑素瘤、甲下黑素瘤(subungal melanoma)或浅表扩散性黑素瘤。

[0150] “癌”是指由上皮细胞构成的倾向于浸润周围组织并产生转移的恶性新生长。可用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性癌包括例如,甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌(acinar carcinoma、acinous carcinoma)、囊性腺样癌、腺样囊性癌、腺瘤癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底细胞癌(basal cell carcinoma、carcinoma basocellulare)、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管原癌、脑回状癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶体癌、粉刺状癌、子宫体癌、筛状癌、胸廓癌、皮肤癌、柱状细胞癌(cylindrical carcinoma、cylindrical cell carcinoma)、导管癌(duct carcinoma、ductal carcinoma)、硬膜癌、胚胎癌、脑样癌、表皮样癌、上皮腺样体癌(carcinoma epitheliale adenoides)、外植癌、溃疡性癌、纤维状癌(carcinoma fibrosum)、明胶样癌、胶状癌、巨细胞癌(giant cell carcinoma、carcinoma gigantocellulare)、腺癌、颗粒细胞癌、毛母质癌、血样癌、肝细胞癌、Hurthle细胞癌、透明

癌、肾上腺样癌、婴儿胚胎癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克罗姆佩柯赫尔(Krompecher)癌、库尔契茨基(Kulchitzky)细胞癌、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma、carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌、小叶癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare、medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌、粘液癌(mucinous carcinoma、carcinoma muciparum)、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、胶样癌、粘液癌(mucous carcinoma)、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化癌、骨质癌、乳头状癌、门静脉周癌、浸润前癌、棘细胞癌、粉刺癌、肾的肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、schneiderian癌、硬癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵状癌(carcinoma spongiosum)、鳞状癌、鳞状细胞癌、绳捆癌、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum、carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、结节性皮癌(carcinoma tuberosum)、小管癌、结节性皮癌(tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌。

[0151] “转移”、“转移性”和“转移性癌症”可以互换使用,并且是指增殖性疾病或障碍(例如,癌症)从一个器官或另一个非邻近器官或身体部位的扩散。癌症发生在起始部位,例如乳房,该部位被称为原发性肿瘤,例如原发性乳腺癌。原发性肿瘤或起始位点中的一些癌细胞获得在局部区域中穿透和浸润周围正常组织的能力和/或穿透淋巴系统或血管系统的壁的能力,从而使得通过该系统循环到体内的其它部位和组织。由原发性肿瘤的癌细胞形成的第二临床上可检测的肿瘤被称为转移性或继发性肿瘤。当癌细胞转移时,推测转移性肿瘤及其细胞类似于原始肿瘤的那些肿瘤及细胞。因此,如果肺癌转移到乳房,则在乳房部位处的继发性肿瘤由异常肺细胞而不是异常乳腺细胞组成。乳房中的继发性肿瘤被称为转移性肺癌。因此,短语转移性癌症是指受试者患有或具有原发性肿瘤并且具有一个或多个继发性肿瘤的疾病。短语非转移性癌症或患有不是转移性的癌症的受试者是指受试者患有原发性肿瘤但不没有一个或多个继发性肿瘤的疾病。例如,转移性肺癌是指患有原发性肺肿瘤或具有原发性肺肿瘤病史并且在第二位置或多个位置处(例如在乳房中)具有一个或多个继发性肿瘤的受试者的疾病。

[0152] 在与疾病(例如,糖尿病、癌症(例如前列腺癌、肾癌、转移性癌症、黑素瘤、去势抗性前列腺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、肺癌、鳞状细胞癌(例如,头部、颈部或食管)、结肠直肠癌、白血病、急性髓样白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤))相关的物质或物质活性或功能的上下文中的“相关”或“与……相关”意指疾病(例如,肺癌、卵巢癌、骨肉瘤、膀胱癌、宫颈癌、肝癌、肾癌、皮肤癌(例如,Merkel细胞癌))、睾丸癌、白血病、淋巴瘤、头颈癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、乳腺癌、神经母细胞瘤)(全部或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起,或者所述疾病的症状(全部或部分)由所述物质或物质活性或功能引起。

[0153] 还提供本文所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构形式、多晶型物和前药。“药学上可接受的”或“生理上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型和其他物质,其可用于制备合适兽医或人药物使用的药物组合物。

[0154] 可以将如本文所述的本公开化合物制备和/或配制为药学上可接受的盐或当适当时作为游离碱。药学上可接受的盐是化合物的游离碱形式的无毒盐,该盐具有游离碱的所需药理活性。这些盐可以衍生自无机或有机酸或碱。本公开的式(I)化合物的药学上可接受的盐的示例包括无机酸盐,诸如盐酸盐、硫酸盐、碳酸盐和磷酸盐等;以及有机酸盐,诸如富

马酸盐、马来酸盐、甲基磺酸盐和对甲苯磺酸盐等。还包括具有碱土金属(诸如钠、镁等)、具有碱土金属(诸如镁或钙等)、具有有机胺(诸如低级烷基胺、低级醇胺)、具有碱性氨基酸(诸如赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸)的另外的盐或铵盐。例如,含有碱性氮的化合物可通过使该化合物与无机酸或有机酸接触而制备成药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的非限制性示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸酯、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、甲基磺酸盐、丙基磺酸盐、苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐和扁桃酸盐。其他合适的药学上可接受的盐的列表可见于“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”,第21版,Lippincott Wiliams and Wilkins,Philadelphia,Pa.,2006年。

[0155] 本文所公开的化合物的“药学上可接受的盐”的示例还包括衍生自适当碱诸如碱金属(例如,钠、钾)、碱土金属(例如镁)、铵和NX_4^+(其中X是C_1-C_4烷基)的盐。还包括碱加成盐,诸如钠盐或钾盐。

[0156] 还提供了本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物,其中附接到碳原子的1个至n个氢原子可被氘原子或D取代,其中n是分子中氢原子的数量。如本领域已知的,氘原子为氢原子的非放射性同位素。此类化合物可增加对代谢的抗性,并且因此可用于在施用于哺乳动物时增加本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的半衰期。参见例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends Pharmacol.Sci.,5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过采用一个或多个氢原子已被氘替代的起始物质。

[0157] 可以掺入所公开化合物中的同位素的示例还包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,诸如分别地^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I和^{125}I。用正电子发射同位素诸如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N的取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究,用于检查底物受体占用。式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与如下文所阐述的实施例中所描述的那些方法类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替先前所采用的非标记的试剂来制备。

[0158] 本文所公开的实施方案的化合物和它们的药学上可接受的盐可含有一个或多个不对称中心,并且因此可以产生对映体、非对映体和可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸定义为(D)-或(L)-的其他立体异构形式。本公开意在包括所有此类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如色谱法和分级结晶。用于制备/分离单独的对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化

合物含有烯族双键或其他几何不对称中心时,并且除非另有说明,否则旨在化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。同样,还旨在包括所有互变异构形式。在化合物以其手性形式表示的情况下,应当理解,实施方案涵盖但不限于具体的非对映异构体或对映体富集的形式。当手性未被指定但存在时,应当理解,该实施方案涉及特定的非对映体或对映体富集形式;或此类化合物的外消旋或非外消旋混合物。如本文所用,"非外消旋混合物"是比率不为1:1的立体异构体的混合物。

[0159] "外消旋物"是指对映体的混合物。混合物可以包含相等或不相等的量的每种对映体。

[0160] "一种立体异构体"和"多种立体异构体"是指在一个或多个立体中心的手性方面不同的化合物。立体异构体包括对映体和非对映异构体。如果化合物具有一个或多个不对称中心或具有不对称取代的双键,则化合物可以立体异构体形式存在,并且因此可以作为单独的立体异构体或作为混合物产生。除非另有说明,否则描述旨在包括单独的立体异构体以及混合物。用于确定立体异构体的方法和立体异构体的分离是本领域熟知的(参见例如Advanced Organic Chemistry(第4版)的第4章,J.March,John Wiley and Sons,纽约,1992年)。

[0161] "互变异构体"是指在质子位置不同的化合物的替代形式(诸如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体)或含有与环-NH-和环=N-两者连接的环原子的杂芳基的互变异构形式,诸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0162] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。化学基团前端或末端的破折号是为了方便;可在没有一个或多个破折号的情况下描绘化学基团,而不会丧失其普通含义。通过结构中的线绘制的波浪线指示基团的附接点。虚线指示可选键。除非化学或结构需要,否则不通过书写化学基团的顺序或其与分子的其余部分连接的点来指示或暗示方向性。例如,基团"-SO_2CH_2-"等同于"-CH_2SO_2-"并且两者可以在任一方向上连接。类似地,例如"芳基烷基"基团可以在基团的芳基或烷基部分处连接到分子的其余部分。前缀诸如"C_{u-v}"或(C_u-C_v)指示以下基团具有u个至v个碳原子。例如,"C_{1-6}烷基"和"C_1-C_6烷基"指示烷基基团具有1个至6个碳原子。

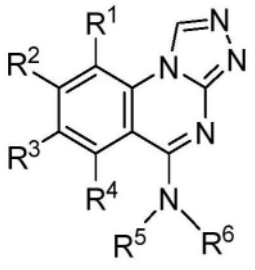
[0163] 如本文所用,"溶剂化物"是指溶剂和化合物的相互作用的结果。还提供了本文所述化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

[0164] 如本文所用,"前药"是指在施用于人体时根据一些化学或酶促途径转化为母体药物的药物衍生物。

[0165] II.化合物

[0166] 本公开提供了式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)和(IIc-8)的化合物以及它们药学上可接受的盐。

[0167] 在一些实施方案中,化合物具有式(I-1)的结构:

[0168]  (I-1),

[0169] 或其药学上可接受的盐。

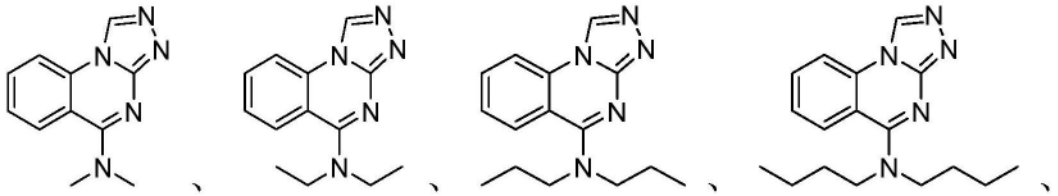
[0170] 在一些实施方案中,式(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

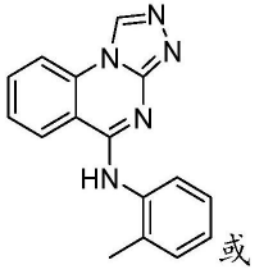
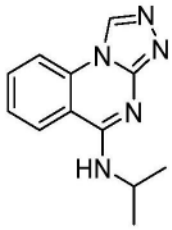
[0171] R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢原子、卤素原子、羟基、羧基、甲酰基、氰基、氨基、硝基、亚硝基、烷氧基羰基、任选经取代的烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的烷氧基、任选经取代的烷基氨基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的酰基、任选经取代的氨基甲酰基、任选经取代的酰基氨基、任选经取代的饱和杂环基或任选经取代的烷基磺酰基氨基;

[0172] R^5是氢原子、任选经取代的烷基、任选经取代的炔基或任选经取代的芳基;并且

[0173] R^6是任选经取代的烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基,或者R^5和R^6与它们结合的氮原子一起可以形成芳基环与之稠合的含氮饱和杂环环,并且该稠环可以被取代;

[0174] 前提条件是所述化合物不是



[0175]  或  。

[0176] 在式(I-1)的化合物中的R^1至R^4的取代基的示例包括卤素原子,诸如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子;羟基;羧基;甲酰基;氰基;氨基;硝基;亚硝基;任选经取代的烷基(例如,例示了任选经取代的C_{1-6}烷基或任选经取代的芳烷基)。此外,经取代的烷基的取代基包括羟基、甲氧基、二甲基氨基、吗啉基、4-甲基哌嗪-1-基和哌啶-1-基);任选经取代的烯基(例如,任选经取代的C_{2-6}烯基,诸如乙烯基、烯丙基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基等)、任选

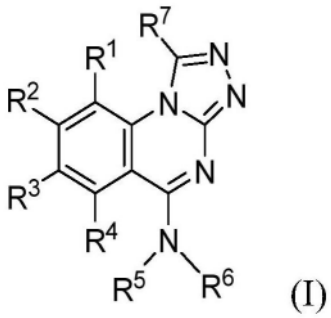
经取代的炔基(例如,例示了任选经取代的C_{2-6}炔基,诸如乙炔基、1-丙炔基和炔丙基(propargyl)),并且氨基、环丙基、羟基、苯基等包含在经取代的炔基的取代基中。此外,氨基可以被以下基团保护:氨基保护基团、任选经取代的环烷基(例如,例示了任选经取代的C_{3-7}环烷基)、任选经取代的烷氧基(例如,任选经取代的C_{1-6}烷氧基)、任选经取代的烷基氨基(例如,例示了单-C_{1-6}烷基氨基、二-C_{1-6}烷基氨基,并且羟基、甲氧基等包含在经取代的烷基氨基的取代基中)、任选经取代的酰基氨基(例如,例示了任选经取代的C_{1-4}脂肪族酰基氨基或芳基酰基氨基,并且包括乙酰基氨基、苯甲酰基氨基或吡啶基羰基氨基)、烷氧基羰基(例如,任选经取代的C_{1-4}烷氧基羰基)、任选经取代的酰基(例示了烷基-或芳基-取代的羰基,并且包括例如乙酰基或苯甲酰基)、任选经取代的氨基甲酰基(例如,任选经取代的C_{1-4}烷基氨基甲酰基)、任选经取代的脲基(例如,任选经取代的C_{1-4}烷基脲基)、任选经取代的芳基(例如,任选经取代的苯基)、任选经取代的饱和杂环基(例如,任选经取代的吗啉基、4-甲基哌嗪-1-基、哌啶-1-基或吡咯烷基)、任选经取代的杂芳基(例如,任选经取代的吡啶基、噻吩基或呋喃基)、任选取代的硫代烷基(例如,任选经取代的C_{1-4}硫代烷基)、任选经取代的烷基磺酰基(例如,任选经取代的C_{1-4}烷基磺酰基)、任选经取代的烷基磺酰基氨基(例如,任选经取代的C_{1-4}烷基磺酰基氨基)等。

[0177] 在式(I-1)的化合物中R^5的示例包括氢原子、任选经取代的烷基(例如,例示了任选经取代的C_{1-6}烷基,并且C_{3-6}环烷基、羟基、甲氧基、苯基等作为经取代的烷基的取代基包含在内)。此外,羟基可以被以下基团保护:OH-保护基团(稍后解释)、任选经取代的炔基(例如,例示了任选经取代的C_{2-6}炔基)、任选经取代的芳基(例示了任选经取代的苯基)等。

[0178] 在式(I-1)的化合物中R^6的示例包括任选经取代的烷基(例如,例示了任选经取代的C_{1-6}烷基,并且C_{3-6}环烷基、羟基、甲氧基等作为经取代的烷基的取代基包括在内。此外,羟基可以被以下基团保护:OH-保护基团(稍后解释)、任选经取代的炔基、任选经取代的芳基(例如,例示了苯基和联苯基等),并且卤素原子、羟基、甲氧基、氰基、硝基、C_{1-4}烷基、羧基、氨基甲酰基、氨基、甲氧基羰基、环丙基、甲酰基、氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、甲氧基甲基、乙酰基氨基、苯基、5元或6元饱和或不饱和的杂环基等作为这些基团的取代基包括在内。此外,羟基可以被以下基团保护:OH-保护基团(稍后解释)和任选经取代的杂芳基(例如,包括吡啶基或噻吩基)等。

[0179] 式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物中由R^5和R^{6a}与氮原子和芳基环(例如,苯基)一起稠合形成的含氮5元至8元饱和杂环环的示例包括例如1,2,3,4-四氢喹啉、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪、四氢苯并氮杂卓和六氢苯并吖辛因等。

[0180] 在一些实施方案中,本公开提供了一种式(I)的化合物:

[0181] 

(I)

[0182] 或其药学上可接受的盐,其中

[0183] R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

[0184] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基)，其中每个烷基、烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代，每个环烷基任选地被1个至3个R^{2e}基团取代，每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代，每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{2g}基团取代，并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{2h}基团取代；

[0185] 每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)，其中所述芳基或杂芳基任选地被1个至3个R^{2j}取代；

[0186] 另选地，R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基；

[0187] 每个R^{2d}独立地是-CN、$-C(O)R^{2d1}$、$-C(O)OR^{2d1}$、$-OC(O)R^{2d1}$、$-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$、$-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$、$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、=O、$-OR^{2d1}$、$-SR^{2d1}$、$-S(O)R^{2d1}$、$-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$、$-S(O)_2R^{2d1}$、$-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基)；

[0188] 每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}卤代烷基；

[0189] 每个R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}和R^{2h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN或-OH；

[0190] 每个R^{2j}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基；

[0191] R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})$、$-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基)，其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代，每个环烷基任选地被1个至3个R^{3e}基团取代，每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代，每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{3g}基团取代，并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{3h}基团取代；

[0192] 每个R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[0193] 另选地,R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[0194] 每个R^{3d}独立地是-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[0195] 每个R^{3d1}和R^{3d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基);

[0196] 每个R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}和R^{3h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基;

[0197] R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[0198] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;

[0199] R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});

[0200] R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-6}烷基;并且

[0201] R^6是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-12}芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6a}取代;

[0202] 每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})C(O)R^{6c}、-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-S(O)R^{6b}、-S(O)$_2R^{6b}$、-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}、-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})、-S(O)$_2$N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})S(O)$_2$(R^{6c})、-P(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代,所述烷基任选地被R^{6f}取代,并且所述炔基任选地被1个至4个R^{6j}取代;

[0203] 每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6k}取代;

[0204] 每个R^{6k}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基);

[0205] 每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、-C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}、-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})、-N(R^{6e1})(R^{6e2})、=O、-OR^{6e1}、-SR^{6e1}、-S(O)R^{6e1}、-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})、-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})、-S(O)$_2R^{6e1}$、-S(O)$_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-SF_5、-N(R^{6e1})S(O)$_2$(R^{6e2})、-P(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})、-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})、

C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-杂环烷基、杂芳基或C_{1-6}烷基-杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6h}取代，并且所述烷基任选地被1个至3个R^{6m}取代；

[0206] 每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6n}取代；

[0207] 每个R^{6n}是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6n1}$、$-C(O)OR^{6n1}$、$-OC(O)R^{6n1}$、$-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$、$-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$、$-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$、$-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$、$-N(R^{6n1})(R^{6n2})$、=O、-OH、$-SR^{6n1}$、$-S(O)R^{6n1}$、$-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$、$-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$、$-S(O)_2R^{6n1}$、$-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$或$-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$；

[0208] 每个R^{6n1}、R^{6n2}和R^{6n3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0209] 每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6h1}$、$-C(O)OR^{6h1}$、$-OC(O)R^{6h1}$、$-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$、$-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$、$-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$、$-N(R^{6h1})(R^{6h2})$、=O、-OH、$-SR^{6h1}$、$-S(O)R^{6h1}$、$-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}$、$-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})$、$-S(O)_2R^{6h1}$、$-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$、$-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、杂环烷基或$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)；

[0210] 每个R^{6h1}、R^{6h2}和R^{6h3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0211] 每个R^{6m}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6m1}$、$-C(O)OR^{6m1}$、$-OC(O)R^{6m1}$、$-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$、$-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$、$-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$、$-N(R^{6m1})(R^{6m2})$、=O、-OH、$-SR^{6m1}$、$-S(O)R^{6m1}$、$-S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}$、$-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$、$-S(O)_2R^{6m1}$、$-S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$或$-N(R^{6m3})S(O)_2(R^{6m2})$；

[0212] 每个R^{6m1}、R^{6m2}和R^{6m3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0213] R^{6f}是$-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$；

[0214] R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0215] 每个R^{6j}独立地是C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-C(O)R^{6j1}$、$-C(O)OR^{6j1}$、$-OC(O)R^{6j1}$、$-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、$-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$、$-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$、$-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$、$-C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})$、$-N(R^{6j1})(R^{6j2})$、=O、$-OR^{6j1}$、$-SR^{6j1}$、$-S(O)R^{6j1}$、$-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})$、$-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}$、$-S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})$、$-S(O)_2R^{6j1}$、$-S(O)_2N(R^{6j1})(R^{6j2})$、$-N(R^{6j1})S(O)_2(R^{6j2})$、$-Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、杂环烷基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6p}取代；

[0216] 每个R^{6j1}、R^{6j2}和R^{6j3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0217] 每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}、-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})、-S(O)$_2$$R^{6p1}$、-S(O)$_2$N($R^{6p1}$)($R^{6p2}$)或-N($R^{6p1}$)S(O)$_2$($R^{6p2}$)；

[0218] 每个R^{6p1}、R^{6p2}和R^{6p3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[0219] 或者R^5和一个R^{6a}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，任选地被1个至3个R^{6g}取代；

[0220] 每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

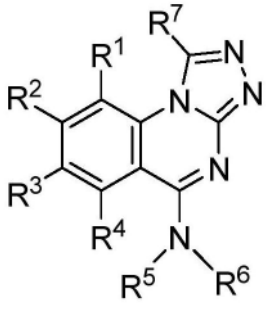
[0221] R^7是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基硫代、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN，-OH、-NH_2、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[0222] 每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至20元环；并且

[0223] 每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至18元环；

[0224] 前提条件是R^5和R^6不同时是C_{1-4}烷基；并且当R^5是氢时，R^6不是异丙基或被2-Me取代的苯基。

[0225] 在一些实施方案中，本公开提供了一种式(I)的化合物：

[0226] 

(I)

[0227] 或其药学上可接受的盐，其中

[0228] R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

[0229] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-OC(O)R^{2a}、-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})、-N(R^{2a})C(O)R^{2b}、-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})、-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}、-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})、-N(R^{2a})(R^{2b})、-OR^{2a}、-SR^{2a}、-S(O)R^{2a}、-S(O)$_2$$R^{2a}$、-S(O)$_2$N($R^{2a}$)($R^{2b}$)、-N($R^{2a}$)S(O)$_2$($R^{2b}$)、-P(O)($R^{2a}$)($R^{2b}$)、-P(O)(O$R^{2a}$)($R^{2b}$)、-P(O)(O$R^{2a}$)(O$R^{2b}$)、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳

基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基，其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代，每个环烷基任选地被1个至3个R^{2e}基团取代，每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代，每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{2g}基团取代，并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{2h}基团取代；

[0230] 每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基；

[0231] 另选地，R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基；

[0232] 每个R^{2d}独立地是-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基；

[0233] 每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

[0234] 每个R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}和R^{2h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基；

[0235] R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-OC(O)R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)R^{3b}、-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}、-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})、-N(R^{3a})(R^{3b})、-OR^{3a}、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-S(O)$_2R^{3a}$、-S(O)$_2$N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})S(O)$_2$(R^{3b})、-P(O)(R^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基，其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代，每个环烷基任选地被1个至3个R^{3e}基团取代，每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代，每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{3g}基团取代，并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{3h}基团取代；

[0236] 每个R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基；

[0237] 另选地，R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基；

[0238] 每个R^{3d}独立地是-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基；

[0239] 每个R^{3d1}和R^{3d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

[0240] 每个R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}和R^{3h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基；

[0241] R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

[0242] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)，其中所述烷基任选地被R^{5a}取代；

[0243] R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})；

[0244] R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-6}烷基；并且

[0245] R^6是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-12}芳基或杂芳基，其中所述芳基

或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6a}取代；

[0246] 每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})C(O)R^{6c}、-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-S(O)R^{6b}、-S(O)$_2R^{6b}$、-S(O)$_2$N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})S(O)$_2$(R^{6c})、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代，并且所述烷基任选地被R^{6f}取代；

[0247] 或者R^5和一个R^{6a}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，任选地被1个至3个R^{6g}取代；

[0248] 每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基；

[0249] 每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、-C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})、-N(R^{6e1})(R^{6e2})、-OR^{6e1}、-SR^{6e1}、-S(O)R^{6e1}、-S(O)$_2R^{6e1}$、-S(O)$_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})S(O)$_2$(R^{6e2})、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6h}取代；

[0250] 每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢或C_{1-6}烷基；

[0251] R^{6f}是-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

[0252] R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0253] 每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

[0254] 每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-S(O)$_2R^{6h1}$、-S(O)$_2$N(R^{6h1})(R^{6h2})或-N(R^{6h1})S(O)$_2$(R^{6h2})；

[0255] 每个R^{6h1}、R^{6h2}和R^{6h3}独立地是氢或C_{1-6}烷基；

[0256] R^7是氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN或-OH；

[0257] 每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至10元环；并且

[0258] 每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至10元环，前提条件是R^5和R^6不同时是C_{1-4}烷基；并且当R^5是氢时，R^6不是异丙基或被2-Me取代的苯基。

[0259] 在一些实施方案中，式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)，其中所述烷基任选地被R^{5a}取代；并且R^6是C_{6-12}芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6a}取代；或者R^5和R^{6a}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，任选地被1个至3个R^{6g}取代。

[0260] 在一些实施方案中，式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-

4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或-CN。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或卤素。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢、Me、-OMe、F或Cl。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢或F。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是F。

[0261] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-6}环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个R^{2d}基团取代,并且每个苯基任选地被1个R^{2f}基团取代。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或杂芳基;并且所述杂芳基是具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。

[0262] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、

(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基或C_{2-3}烷氧基烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢或Me。

[0263] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2d}独立地是-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-10}环烷基或C_{6-12}芳基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2d}独立地是-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-8}环烷基或苯基。

[0264] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-4}烷基或-C(O)O(C_{1-4}烷基)。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢或-C(O)O(C_{1-4}烷基)。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢或-C(O)OtBu。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)或(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2d1}和R^{2d2}是氢。

[0265] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2f}独立地是C_{1-6}烷氧基或卤素。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2f}独立地是C_{1-3}烷氧基或卤素。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{2f}独立地是-OMe或F。

[0266] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、

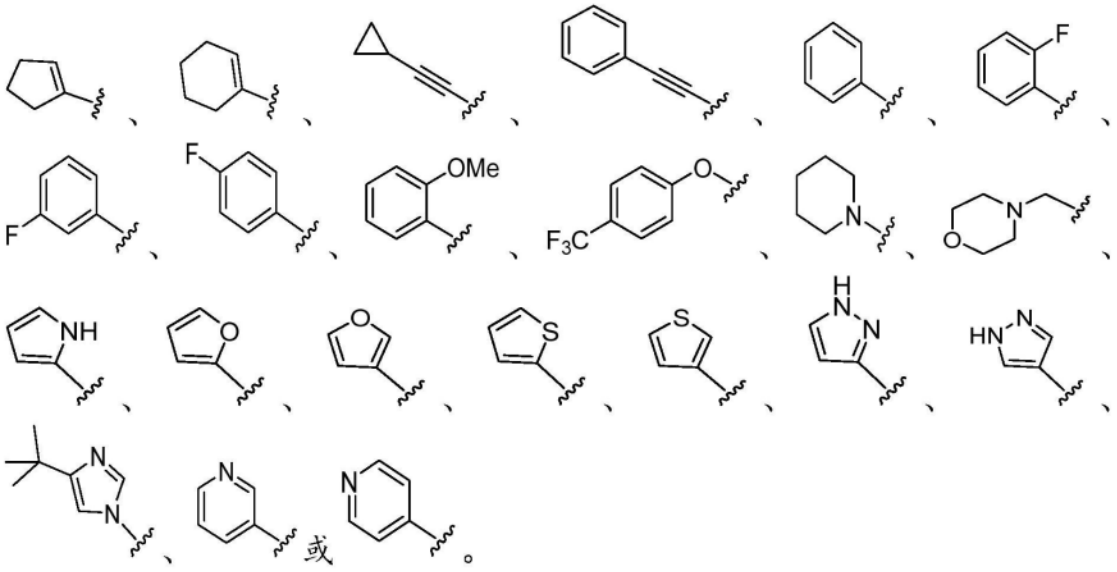
(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至8元杂环烷基环或具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至10元杂芳基环,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代;每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}卤代烷基;每个R^{2d}独立地是$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基;每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或$-C(O)O-(C_{1-6}$烷基);并且每个R^{2f}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或卤素。

[0267] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至8元杂环烷基环或具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代;每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基;每个R^{2d}独立地是$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}环烷基或C_{6-12}芳基;每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-4}烷基或$-C(O)O-(C_{1-4}$烷基);并且每个R^{2f}独立地是C_{1-6}烷氧基或卤素。

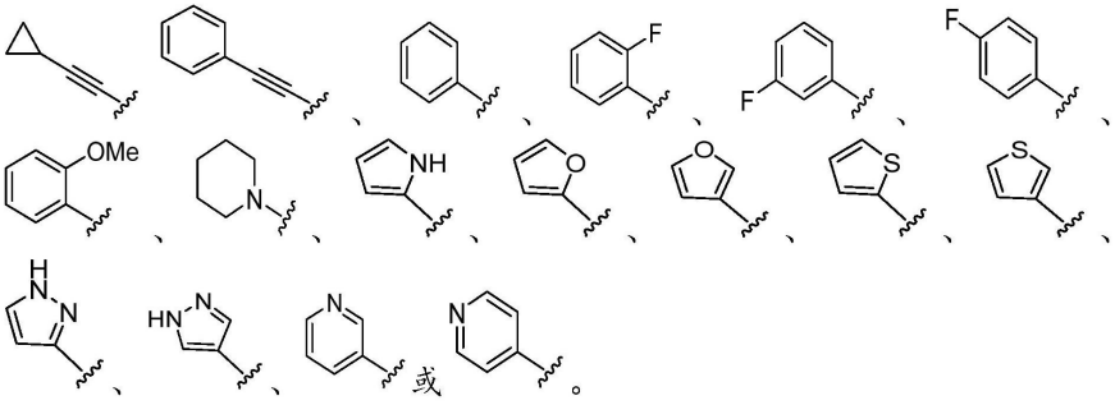
[0268] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-6}环烷基、苯基、具有1个至2个各自独立地为N或O的杂原子的5元至6元杂环烷基环或具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个R^{2d}基团取代,并且每个苯基任选地被1个R^{2f}基团取代;每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基或C_{2-3}烷氧基烷基;每个R^{2d}独立地是$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-8}环烷基或苯基;每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢或$-C(O)O-(C_{1-4}$烷基);并且每个R^{2f}独立地是C_{1-3}烷氧基或卤素。

[0269] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、Me、Et、iPr、$-CH=CH_2$、-CH=CHMe、$-C(Me)=CH_2$、-CMe=CHMe、$-CH=C(Me)_2$、-CH=CHEt、-C≡CH、-C≡C-Me、-C≡C-Et、-C≡C-tBu、$-C≡C-CH_2OH$、$-C≡C-CMe_2(OH)$、$-C≡C-CH_2NH_2$、$-C≡C-CH_2NHC(O)OtBu$、$-C≡C-CMe_2(SO_2Me)$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH(OH)CH_2CH_3$、-OMe、-OEt、$-OCH_2CH=CH_2$、$-CH_2OMe$、$-CH_2NHMe$、-

CH_2NMe_2、$-CH_2CH_2COOEt$、F、Cl、Br、I、$-CF_3$、-CN、-NO、$-NO_2$、-C(O)H、-COOH、-COOMe、-NHCOMe、$-NH_2$、-NHMe、$-NMe_2$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-NHCH_2CH_2OMe$、$-NHSO_2Me$、-OH、-NH-N=CH-OEt、$-NH_2-NH_2$、SMe、SO_2Me、环丙基、

[0270] 

[0271] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、Me、Et、iPr、$-CH=CH_2$、$-C(Me)=CH_2$、$-C\equiv C-Me$、$-C\equiv C-tBu$、$-C\equiv C-CH_2OH$、$-C\equiv C-CH_2NH_2$、$-C\equiv C-CH_2NHC(O)OtBu$、$-CH_2OH$、$-OMe$、$-CH_2OMe$、F、Cl、Br、I、$-CF_3$、-CN、-NO、$-NO_2$、-C(O)H、-COOH、-COOMe、-NHCOMe、$-NH_2$、-NHMe、$-NMe_2$、$-NHCH_2CH_2OH$、$-NHCH_2CH_2OMe$、$-NHSO_2Me$、-OH、环丙基、

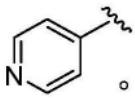
[0272] 

[0273] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-OR^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代。

[0274] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、

(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-OR^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至8元杂环烷基环或具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至10元杂芳基环,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代;每个R^{3a}和R^{3b}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基;每个R^{3d}独立地是$-N(R^{3d1})(R^{3d2})$、$-OR^{3d1}$、C_{3-10}环烷基或C_{6-12}芳基;每个R^{3d1}和R^{3d2}独立地是氢、C_{1-4}烷基或$-C(O)O-(C_{1-4}$烷基);并且每个R^{3f}独立地是C_{1-6}烷氧基或卤素。

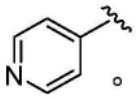
[0275] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环;并且每个R^{3a}和R^{3b}独立地是氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或具有1个或2个各自为N的杂原子的5元至6元杂芳基环;并且每个R^{3a}和R^{3b}独立地是氢或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、Me、Et、$-CH_2OH$、-OMe、$-CH_2OMe$、F、Cl、Br、$-CF_3$、-CN、$-NO_2$、-COOMe、$-CONH_2$、$-NH_2$、$-NHSO_2Me$或

[0276] 

[0277] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环;并且每个R^{3a}和R^{3b}独立地是氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、$-NO_2$、$-C(O)OR^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$或杂芳基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧

基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO_2、-C(O)OR^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})S(O)$_2$(R^{3b})或具有1个或2个各自为N的杂原子的5元至6元杂芳基环;并且每个R^{3a}和R^{3b}独立地是氢或C_{1-3}烷基。

[0278] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、C_{1-3}烷基、卤素、-CN或-NO_2。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、Me、Et、-CH_2OH、-OMe、-CH_2OMe、F、Cl、Br、-CN、-NO_2、-COOMe、-$CONH_2$、-NH_2、-$NHSO_2$Me或

[0279] 

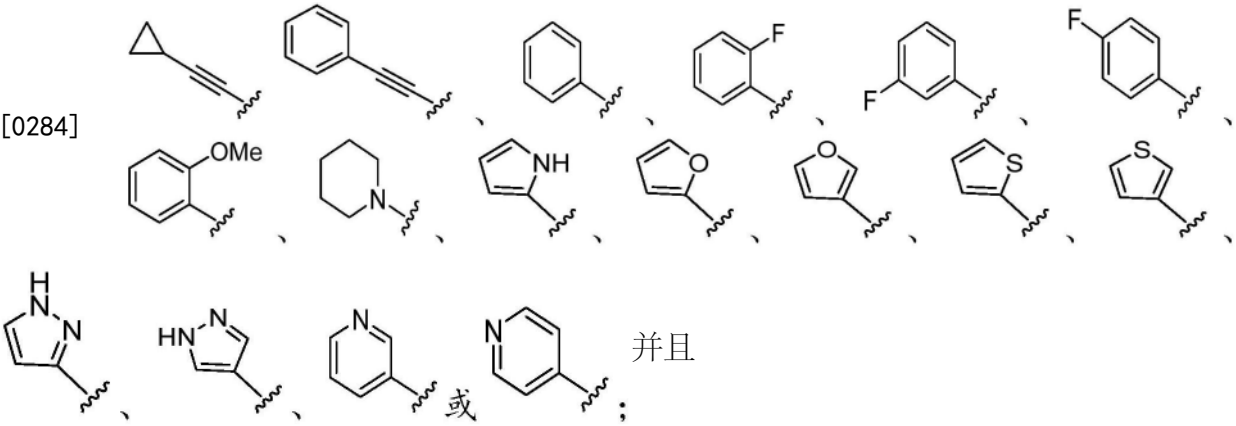
[0280] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-N(R^{2a})C(O)R^{2b}、-N(R^{2a})(R^{2b})、-OR^{2a}、-N(R^{2a})S(O)$_2$(R^{2b})、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代;每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基;每个R^{2d}独立地是-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-10}环烷基或C_{6-12}芳基;每个R^{2f}独立地是C_{1-6}烷氧基或卤素;所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至8元环;R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-OC(O)R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)R^{3b}、-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}、-N(R^{3a})(R^{3b})、-OR^{3a}、-S(O)$_2$N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})S(O)$_2$(R^{3b})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代;并且所述杂芳基是具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。

[0281] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-N(R^{2a})C(O)R^{2b}、-N(R^{2a})(R^{2b})、-N(R^{2a})S(O)$_2$(R^{2b})、C_{3-6}环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个R^{2d}基团取代,并且每个苯基任选地被1个R^{2f}基团取代;每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基或C_{2-3}烷氧基烷基;每个R^{2d}独立地是-N(R^{2d1})(R^{2d2})、-OR^{2d1}、C_{3-8}环烷基或苯基;每个R^{2f}独立地是C_{1-3}烷氧基或卤素;R^3是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO_2、-C(O)OR^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})S(O)$_2$(R^{3b})或杂芳基;每个R^{3a}和R^{3b}独立地是氢或C_{1-3}烷基;所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N或O的杂原子的5元至6元环;并且所述杂芳基是具

有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。

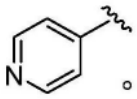
[0282] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、F或Cl。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是F。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是Cl。

[0283] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、Me、Et、iPr、-CH=CH_2、-C(Me)=CH_2、-C≡C-Me、-C≡C-tBu、-C≡C-CH_2OH、-C≡C-CH_2NH_2、-C≡C-CH_2NHC(O)OtBu、-CH_2OH、-OMe、-CH_2OMe、F、Cl、Br、I、-CF_3、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)H、-COOH、-COOMe、-NHCOMe、-NH_2、-NHMe、-NMe_2、-$NHCH_2CH_2$OH、-$NHCH_2CH_2$OMe、-$NHSO_2$Me、-OH、环丙基、

[0284] 

并且

[0285] R^3是氢、Me、Et、-CH_2OH、-OMe、-CH_2OMe、F、Cl、Br、-CN、-NO_2、-COOMe、-$CONH_2$、-NH_2、-$NHSO_2$Me或

[0286] 

[0287] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、F或Cl。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是F。

[0288] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或-CN。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是氢、C_{1-6}烷基或卤素。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是氢、C_{1-3}烷基或卤素。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是氢、Me、F、Cl或Br。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是氢、F或Cl。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是氢。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是F。

[0289] 在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1和R^2各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1和R^3各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1和R^4各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2和R^3各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2和R^4各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3和R^4各自是氢。

[0290] 在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1、R^2和R^3各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1、R^2和R^4各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1、R^3和R^4各自是氢。在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2、R^3和R^4各自是氢。

[0291] 在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢;R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环;R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基;R^3是氢、C_{1-3}烷基、卤素、-CN或$-NO_2$;R^4是氢

或卤素;并且R^7是氢或C_{1-3}烷基。

[0292] 在一些实施方案中,式(I)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢;R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环;R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基;R^3是氢、C_{1-3}烷基、卤素、-CN或$-NO_2$;R^4是氢;并且R^7是氢。

[0293] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢;R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代;每个R^{2a}和R^{2b}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基或C_{2-6}烷氧基烷基;每个R^{2d}独立地是$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}环烷基或C_{6-12}芳基;每个R^{2f}独立地是C_{1-6}烷氧基或卤素;所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至8元环;R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-OR^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代,并且每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代;并且所述杂芳基是具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环;并且R^4是氢。

[0294] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢或F;R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环;R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢或C_{1-6}烷基;R^3是氢、C_{1-6}烷基、卤素、-CN或$-NO_2$;并且R^4是氢、F或Cl。

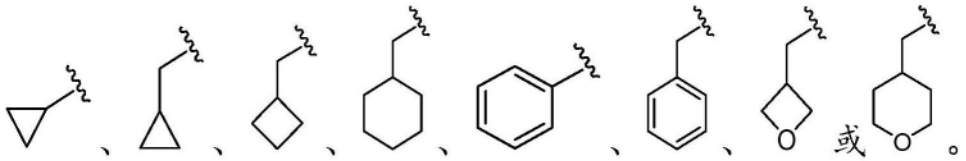
[0295] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢;R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环;R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢或C_{1-6}烷基;R^3是氢、C_{1-6}烷基、卤素、-CN或$-NO_2$;并且R^4是氢。

[0296] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢;R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$或具有1个至2个各自独立地为N、O或S的

杂原子的5元至6元杂芳基环;R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基;R^3是氢、C_{1-3}烷基、卤素、-CN或-NO_2;并且R^4是氢。

[0297] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢;R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{2a}、-N(R^{2a})C(O)R^{2b}、-N(R^{2a})(R^{2b})、-OR^{2a}或杂芳基;R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基;R^3是氢;R^4是氢;并且所述杂芳基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。

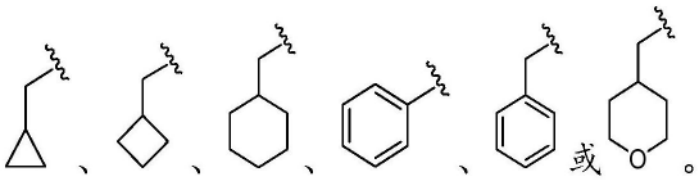
[0298] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-4}烷基;并且所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至8元环;并且所述杂芳基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-4}烷基,其中R^{5a1}和R^{5a2}不同;并且所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N或O的杂原子的5元至6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、C_{1-3}烷基-C_{3-8}环烷基、苯基、C_{1-3}烷基-苯基或C_{1-3}烷基-(杂环烷基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是Me或tBu,其中R^{5a1}和R^{5a2}不同;并且所述杂环烷基是具有1个杂原子N或O的6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是Me、Et、nPr、nBu、-CH_2CMe_3、-$CH_2C{\equiv}CMe$、-$CH_2CH_2C{\equiv}CH$、-CH_2CH_2OMe、-$CH_2CH_2OSi(Me)_2(tBu)$、CF_3、-CH_2CF_2H、-CH_2CF_3、

[0299] 

[0300] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-4}烷基;所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至8元环;并且所述杂芳基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烷氧基烷基、

C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-4}烷基,其中R^{5a1}和R^{5a2}不同;并且所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N或O的杂原子的5元至6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}烷基-C_{3-8}环烷基、苯基、C_{1-3}烷基-苯基或C_{1-3}烷基-(杂环烷基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是Me或tBu,其中R^{5a1}和R^{5a2}不同;并且所述杂环烷基是具有1个杂原子N或O的6元环。

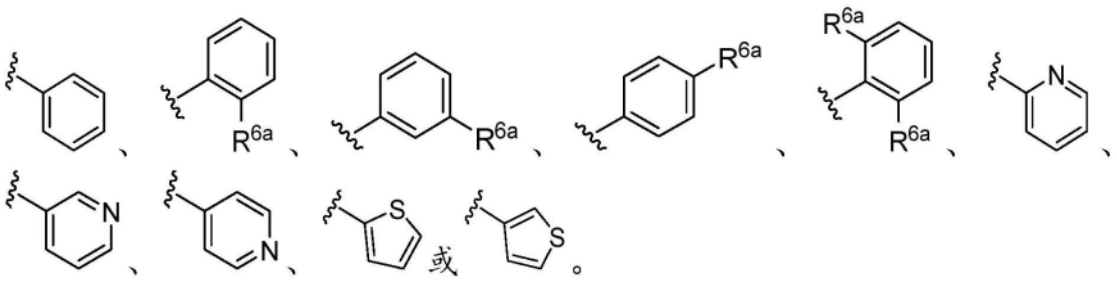
[0301] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是Me、Et、nPr、nBu、-CH_2CMe_3、-$CH_2C{\equiv}CMe$、-$CH_2CH_2C{\equiv}CH$、-CH_2CH_2OMe、-$CH_2CH_2OSi(Me)_2(tBu)$、

[0302] 

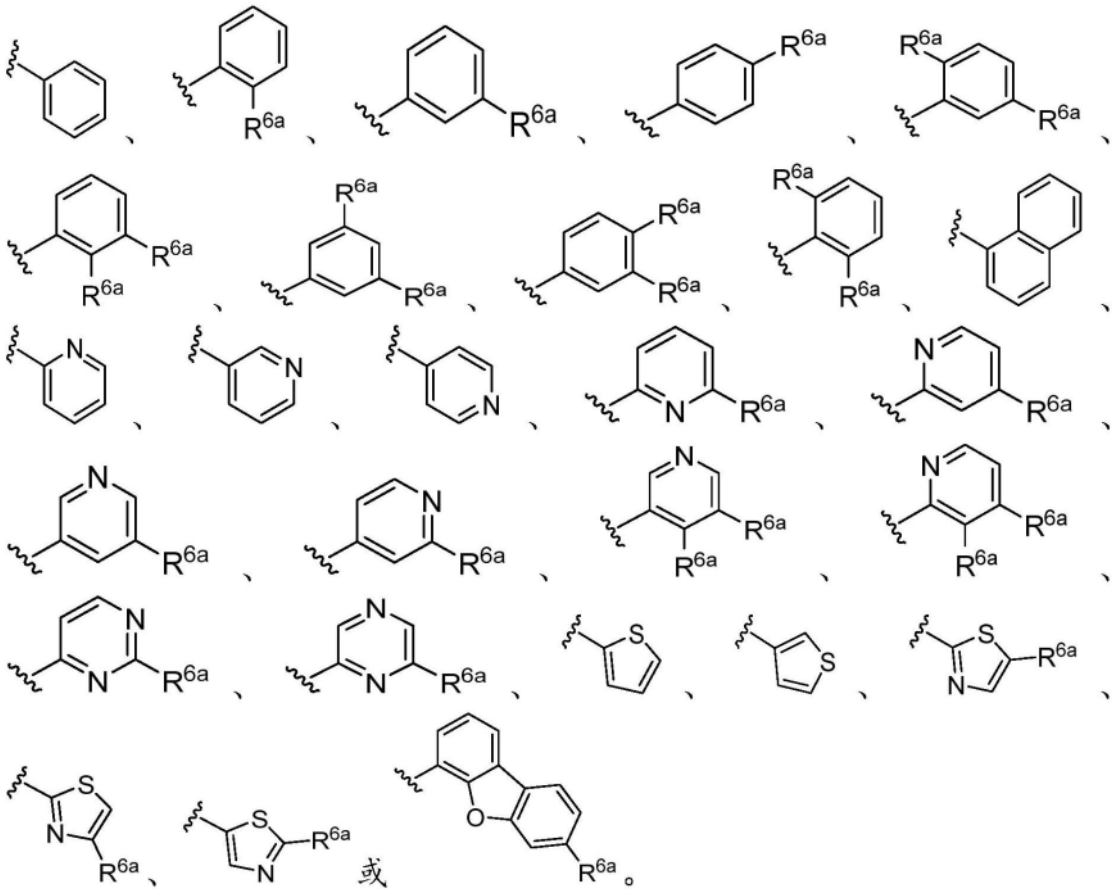
[0303] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)或(Ib)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^{5a1}和R^{5a2}各自是Me或tBu。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^{5a1}和R^{5a2}不同。

[0304] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是各自任选地被1个或2个R^{6a}取代的苯基、萘基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或二苯并呋喃基。

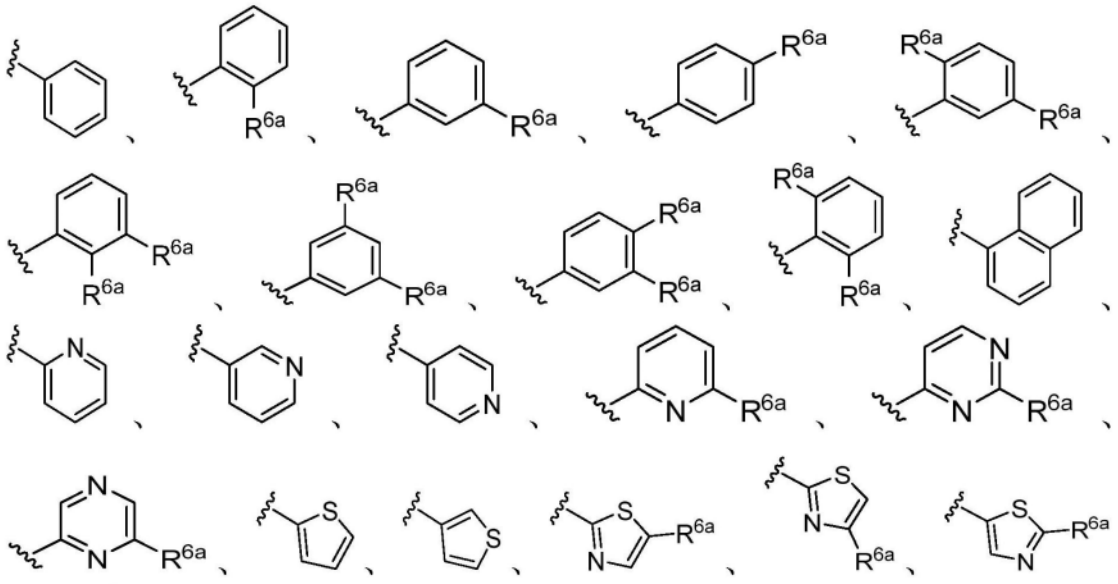
[0305] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是各自任选地被1个或2个R^{6a}取代的苯基或具有1个至3个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环。在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是各自任选地被1个或2个R^{6a}取代的苯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基。在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是任选地被1个或2个R^{6a}取代的苯基、噻吩基或吡啶基。在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是

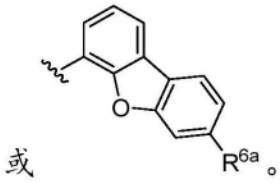
[0306] 

[0307] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是

[0308] 

[0309] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是

[0310] 

[0311] 

[0312] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、

(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中R^7是氢、Me、Et、OMe、-CH_2OH、-CH_2OMe、-CH_2NMe_2、Cl、CHF_2、OH、NH_2、SMe或

[0313]  。

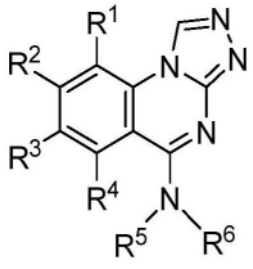
[0314] 在一些实施方案中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中R^7是氢、Me、-CH_2OMe、CHF_2或NH_2。

[0315] 在一些实施方案中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中R^7是氢、Me、Et、OMe、-CH_2NMe_2、Cl、OH、NH_2、SMe或

[0316]  。

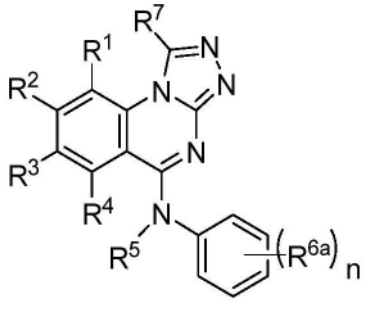
[0317] 在一些实施方案中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中R^7是氢或Me。在一些实施方案中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)或(IIc-2)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中R^7是氢。在一些实施方案中，式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中R^7是Me。

[0318] 在一些实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(I-1)的结构的化合物：

[0319]  (I-1)，

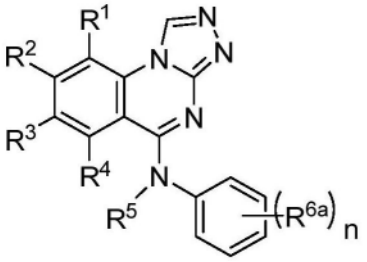
[0320] 或其药学上可接受的盐。

[0321] 在一些实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(IIa)的结构的化合物：

[0322]  (IIa)，

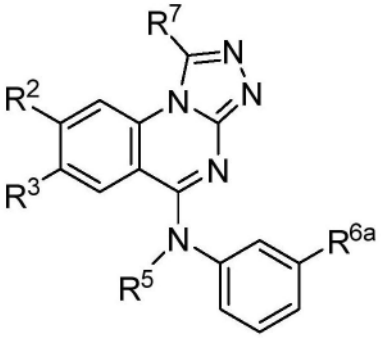
[0323] 其中n是0、1、2或3。在一些实施方案中，式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中n是0。在一些实施方案中，式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中n是1。在一些实施方案中，式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中n是2。在一些实施方案中，式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物，其中n是3。

[0324] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(Ia)的结构的化合物:

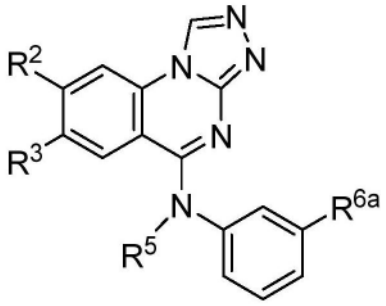
[0325]  (Ia),

[0326] 其中n是0、1、2或3。在一些实施方案中,式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是0。在一些实施方案中,式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是1。在一些实施方案中,式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是2。在一些实施方案中,式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是3。

[0327] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(IIa-1)的结构的化合物:

[0328]  (IIa-1)。

[0329] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(Ia-1)的结构的化合物:

[0330]  (Ia-1)。

[0331] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)或(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是氢原子、任选经取代的C_1-C_6烷基(例如,甲基和乙基)、任选经取代的C_2-C_6烯基、任选经取代的C_2-C_6炔基(例如,1-丙炔基;卤素原子、羟基和甲氧基等作为这些烷基、烯基和炔基的取代基而例示)、任选经取代的C_1-C_6烷氧基(卤素原子作为取代基被例示)、C_3-C_6环烷基(例如,环丙基和环己基)、羟基、卤素原子、硝基、氰基、氨基、乙酰基氨基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、5元或6元饱和环状氨基(例示了吗啉基、吡咯烷基、哌啶基)、5元或6元杂芳基(例示了呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、甲基吡唑基、吡啶基、嘧啶基等)、苯基、经取代的苯基(取代基的示例包括C_1-C_6烷基、C_3-

C_6环烷基、卤素原子、甲氧基、三氟甲基、乙酰基氨基等)等。

[0332] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代,并且所述烷基任选地被R^{6f}取代。

[0333] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代,并且所述烷基任选地被R^{6f}取代;每个R^{6b}和R^{6c}独立地是氢或C_{1-6}烷基;每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OR^{6e1}$、$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$、$-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$;每个$R^{6e1}$和$R^{6e2}$独立地是氢或$C_{1-6}$烷基;$R^{6f}$是$-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$;并且$R^{6f1}$、$R^{6f2}$和$R^{6f3}$各自独立地是$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、$-C(O)OR^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、C_{3-8}环烷基、苯基、具有1个至2个各自独立地为N或O的杂原子的5元至6元杂环烷基环或具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元杂芳基环,其中所述环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至2个R^{6e}取代,并且所述烷基任选地被R^{6f}取代;每个R^{6b}和R^{6c}独立地是氢或C_{1-3}烷基;每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、$-C(O)OR^{6e1}$、$-OC(O)R^{6e1}$、$-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$、$-OR^{6e1}$;每个R^{6e1}和R^{6e2}独立地是氢或C_{1-6}烷基;R^{6f}是$-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$;并且$R^{6f1}$、$R^{6f2}$和$R^{6f3}$各自独立地是Me或tBu。

[0334] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}和R^{6c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}和R^{6c}独立地是氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}和R^{6c}独立地是氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-

2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}和R^{6c}独立地是氢或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}和R^{6c}独立地是氢或Me。

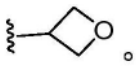
[0335] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢或C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢或Me。

[0336] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e}独立地是氢原子、C_1-C_6烷基(例示了甲基、乙基、和叔丁基)、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基(例如,甲氧基)、C_3-C_6环烷基、羟基、卤素原子、硝基、氰基、氨基甲酰基、甲酰基、乙酰基氨基等。

[0337] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-C(0)0R^{6e1}、-0C(0)R^{6e1}、-C(0)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(0)R^{6e2}、-0R^{6e1}、-S(0)$_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})S(0)$_2$(R^{6e2});并且每个R^{6e1}和R^{6e2}独立地是氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-C(0)0R^{6e1}、-0C(0)R^{6e1}、-N(R^{6e1})C(0)R^{6e2}、-0R^{6e1};并且每个R^{6e1}和R^{6e2}独立地是氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-3}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-N(R^{6e1})C(0)R^{6e2}或-0R^{6e1};并且每个R^{6e1}和R^{6e2}独立地是氢或C_{1-3}烷基。

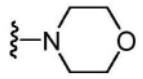
[0338] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6n}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、-C(O)OR^{6n1}、-OC(O)R^{6n1}、-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}、-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}、=O或-OH;其中每个R^{6n1}和R^{6n2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}羟基烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6n}是C_{1-6}烷基、-C(O)OR^{6n1}或-OC(O)R^{6n1}、-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}、-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}、=O或-OH;其中每个R^{6n1}和R^{6n2}独立地是氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6n}独立地是Me或CO_2tBu。

[0339] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-$S(O)_2R^{6h1}$、-$S(O)_2$N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})$S(O)_2$(R^{6h2})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基);其中每个R^{6h1}和R^{6h2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基或C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O或杂环烷基;其中每个R^{6h1}和R^{6h2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}羟基烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6h}独立地是Me、-CH_2OH、-CH_2NHMe、OMe、NH_2、CF_3、CN、-(CO)Me、-(CO)tBu、-(CO)-CH_2OH、CO_2Me、CO_2tBu、=O或

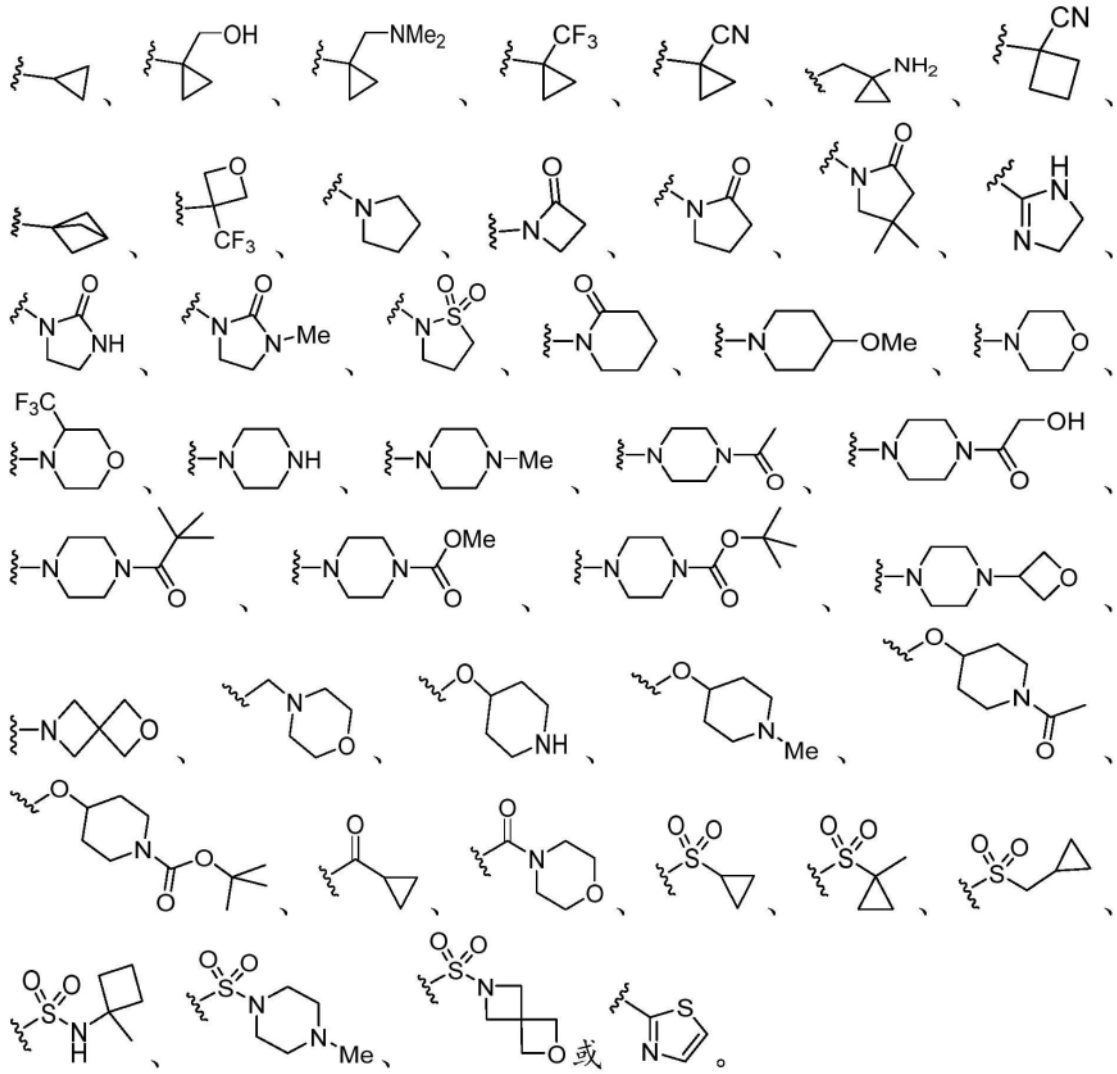
[0340]  。

[0341] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6m}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-OC(O)R^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}、-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}、-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})(R^{6m2})、=O、-OH、-SR^{6m1}、-S(O)R^{6m1}、-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})、-$S(O)_2R^{6m1}$或-$S(O)_2$N(R^{6m1})(R^{6m2});其中每个R^{6m1}和R^{6m2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基或杂环烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、

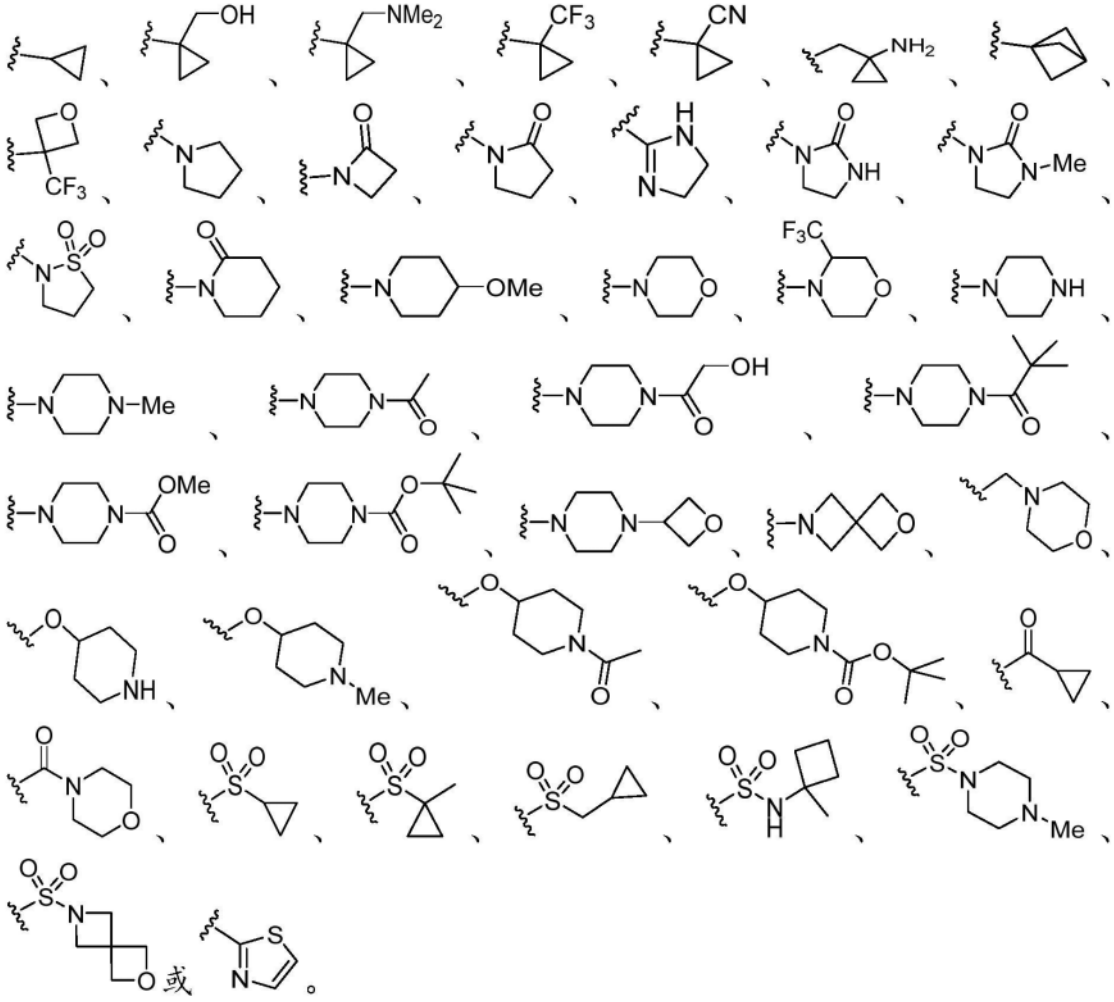
(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6m}独立地是C_{1-6}卤代烷基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})(R^{6m2})、=O、-OH或-S(O)$_2R^{6m1}$;其中每个R^{6m1}和R^{6m2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或杂环烷基。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6m}独立地是OH、CF_3、CN、CO_2H、$CONH_2$、NMe_2、SO_2Me或

[0342]  。

[0343] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e}独立地是Me、Et、iPr、tBu、-CH_2OH、-C(OH)Me_2、-OMe、-OEt、-$OCH_2CH_2CH_3$、-CH_2OMe、-$OCH_2CH_2NMe_2$、F、Cl、Br、CHF_2、-CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-C(CH_3)$_2CF_3$、OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH(CH_3)CF_3、CN、-C(O)Me、-C(O)tBu、CO_2H、CO_2Me、CO_2tBu、C(O)NH_2、=O、OH、NH_2、NMe_2、-NMeCH_2CH_2OMe、-NHC(O)Me、-NHC(O)tBu、-$NHCO_2$tBu、SO_2Me、SO_2Et、SO_2(iPr)、SO_2(iBu)、SO_2CF_3、-CH_2SO_2Me、SO(N=H)Me、SO_2NH_2、SO_2NHMe、SO_2NMe_2、-$SO_2NHCH_2CH_2$OH、-$NHSO_2Me$、SF_5、-$POMe_2$、

[0344] 

[0345] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e}是Me、Et、iPr、tBu、-CH_2OH、-C(OH)Me_2、-OMe、-OEt、-$OCH_2CH_2CH_3$、-CH_2OMe、-$OCH_2CH_2NMe_2$、F、Cl、Br、CHF_2、-CF_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-C$(CH_3)_2CF_3$、OCF_3、-OCH_2CF_3、-OCH$(CH_3)CF_3$、CN、-C(O)Me、-C(O)tBu、CO_2H、CO_2Me、CO_2tBu、C(O)NH_2、=O、OH、NH_2、NMe_2、-$NMeCH_2CH_2OMe$、-NHC(O)Me、-NHC(O)tBu、-$NHCO_2tBu$、SO_2Me、SO_2Et、$SO_2(iPr)$、$SO_2(iBu)$、SO_2CF_3、-CH_2SO_2Me、SO(N=H)Me、SO_2NH_2、SO_2NHMe、SO_2NMe_2、-$SO_2NHCH_2CH_2OH$、-$NHSO_2Me$、SF_5、-$POMe_2$、



[0346]

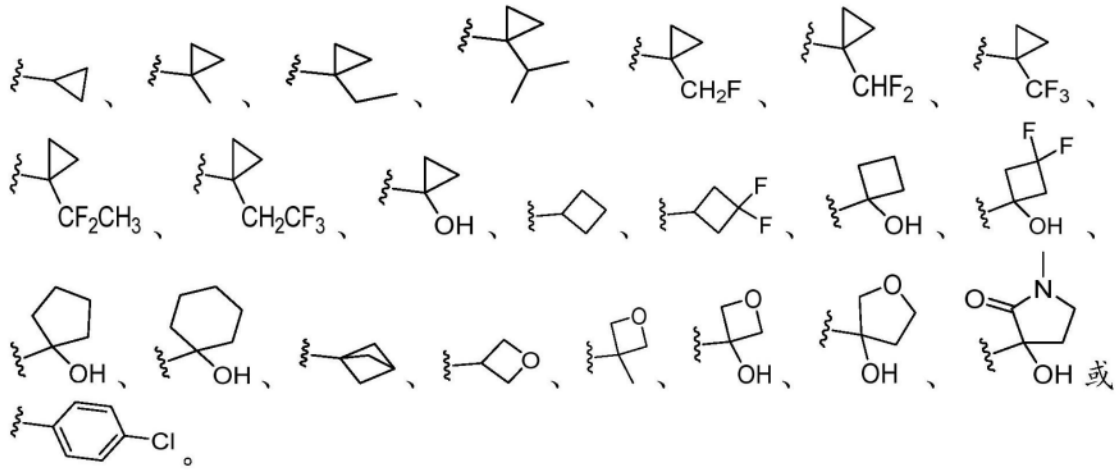
[0347] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e}独立地是Me、Et、tBu、-OMe、F、Cl、-CF_3、-NHC(O)Me或-OH。

[0348] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基),其中所述环烷基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6n}取代。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、

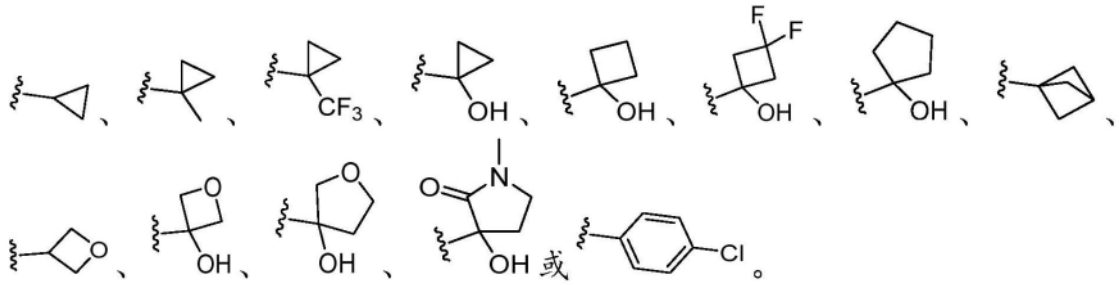
(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6n}取代。

[0349] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6j}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、-C(O)R^{6j1}、-C(O)OR^{6j1}、-OC(O)R^{6j1}、-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}、-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}、-N(R^{6j1})(R^{6j2})、=O、-OR^{6j1}、-S(O)$_2R^{6j1}$、-Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6p}取代;其中每个R^{6j1}、R^{6j2}和R^{6j3}独立地是氢或C_{1-6}烷基。

[0350] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6j}独立地是OH、OMe、CH_2OMe、F、CHF_2、CF_3、CN、NH_2、NH(CO)CF_3、NH(CO)OtBu、SO_2Me、Si(iPr)$_3$、

[0351] 

[0352] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6j}独立地是OH、OMe、F、CHF_2、CF_3、NH_2、NH(CO)OtBu、SO_2Me、Si(iPr)$_3$、

[0353] 

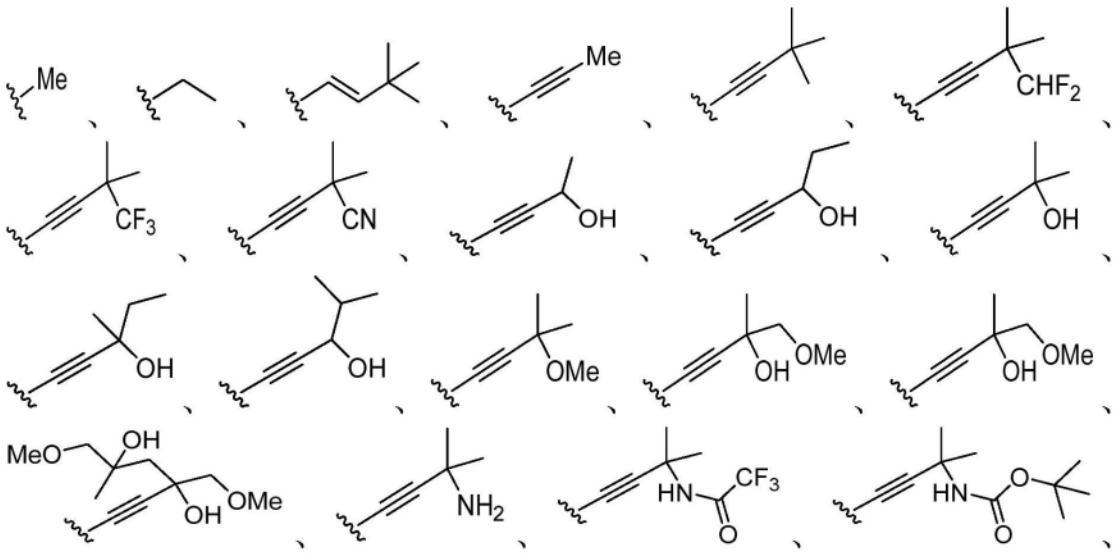
[0354] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基

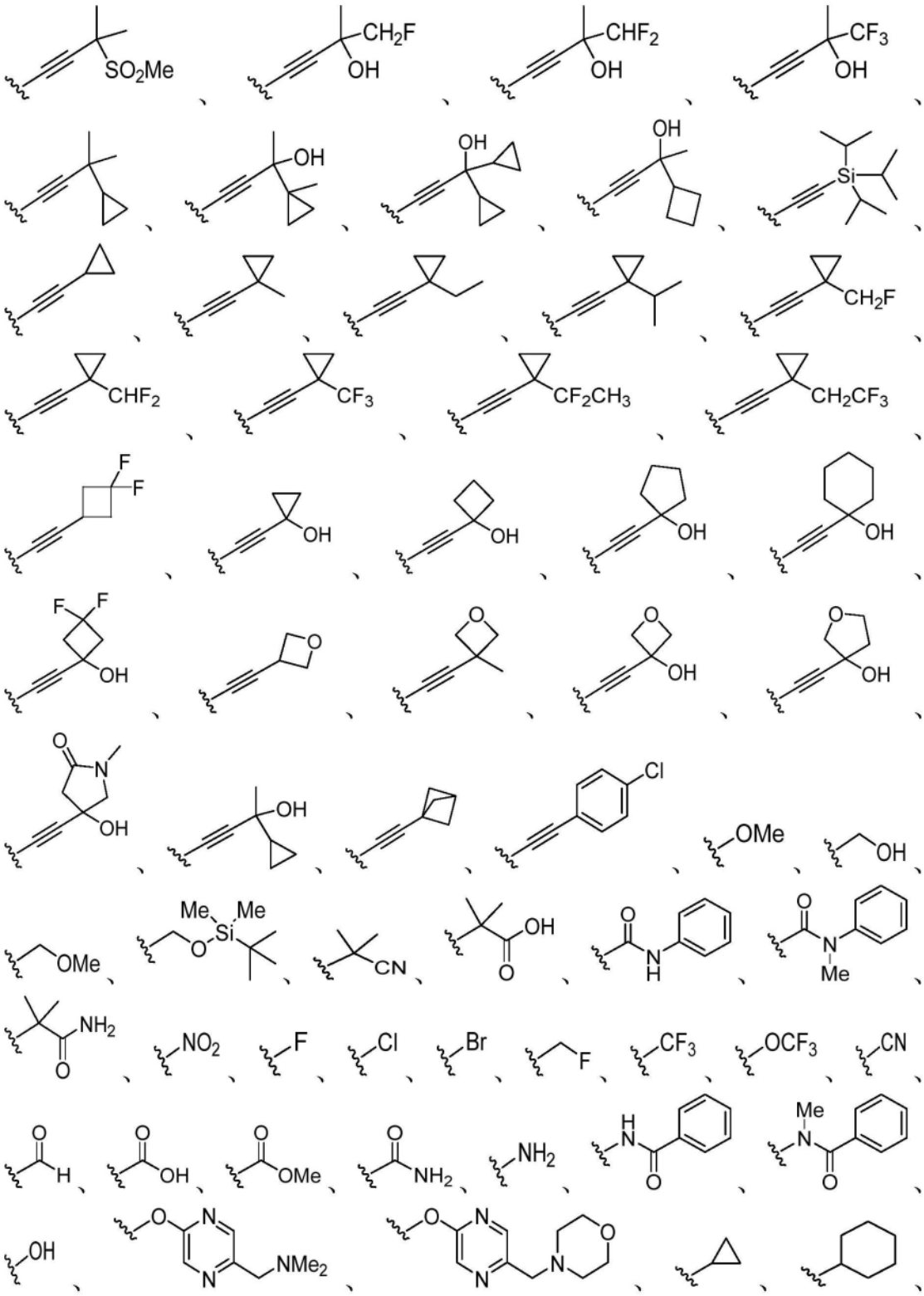
烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}、-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})、-S(O)$_2$$R^{6p1}$、-S(O)$_2$N($R^{6p1}$)($R^{6p2}$)或-N($R^{6p1}$)S(O)$_2$($R^{6p2}$);其中每个$R^{6p1}$、$R^{6p2}$和$R^{6p3}$独立地是氢、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$羟基烷基、$C_{1-6}$氨基烷基、$C_{2-6}$烷氧基烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-10}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基)。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(O)$_2$$R^{6p1}$、-S(O)$_2$N($R^{6p1}$)($R^{6p2}$)或-N($R^{6p1}$)S(O)$_2$($R^{6p2}$);其中每个$R^{6p1}$和$R^{6p2}$独立地是氢或$C_{1-6}$烷基。

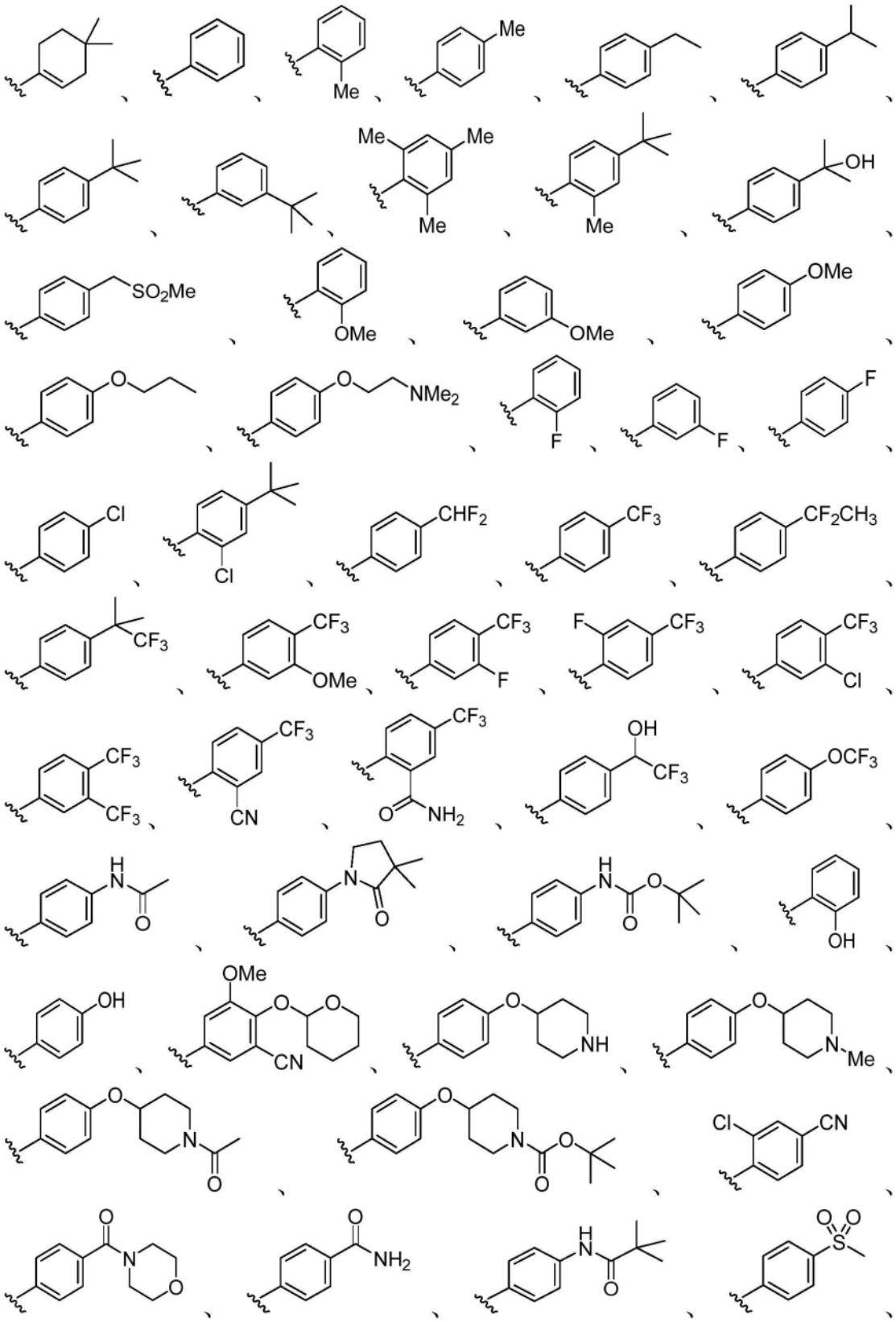
[0355] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6p}独立地是Me、Et、iPr、F、Cl、CH_2F、CHF_2、CF_3、CF_2CH_3、CH_2CF_3、=O或OH。

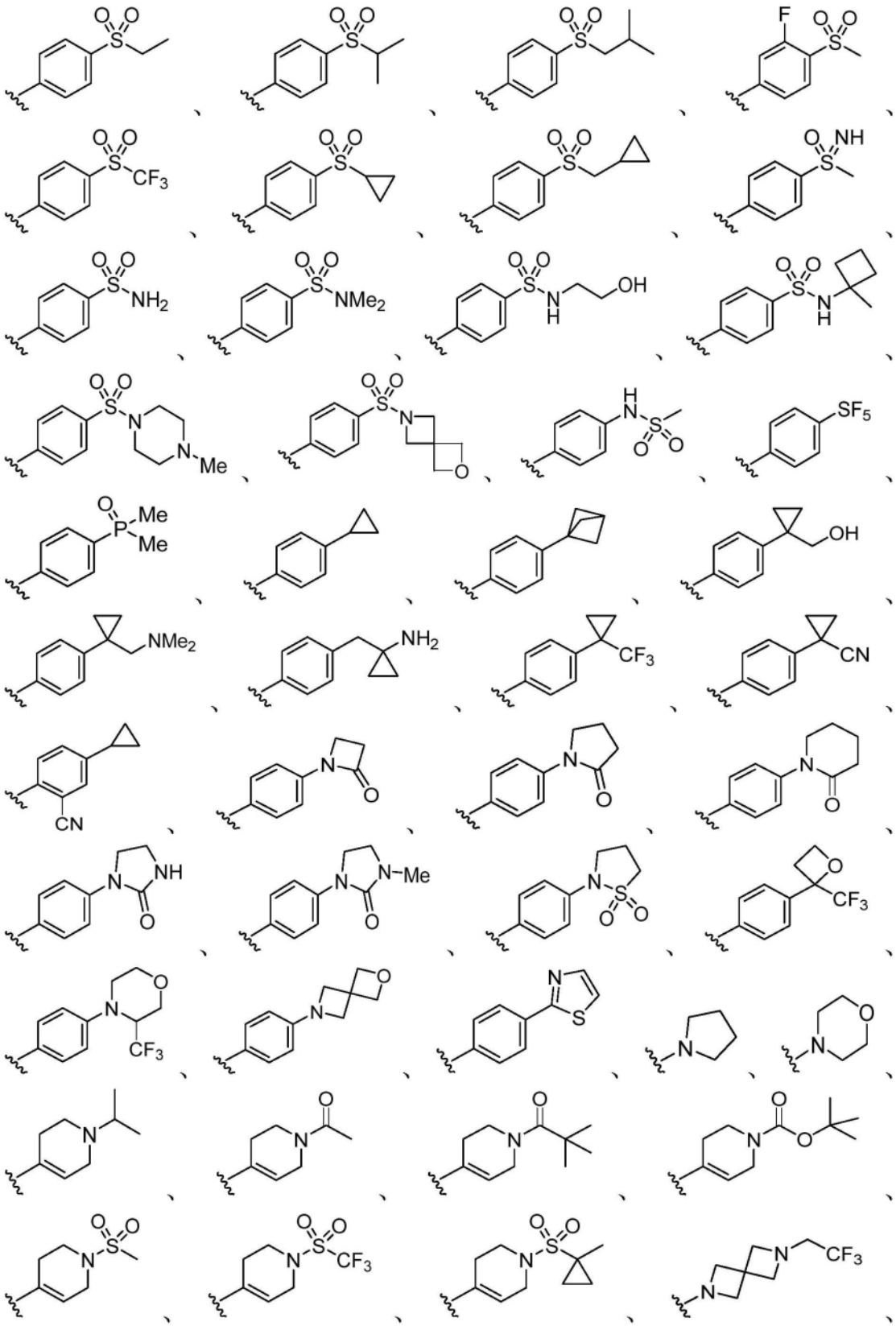
[0356] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6p}独立地是Me、Cl、CF_3、=O或OH。

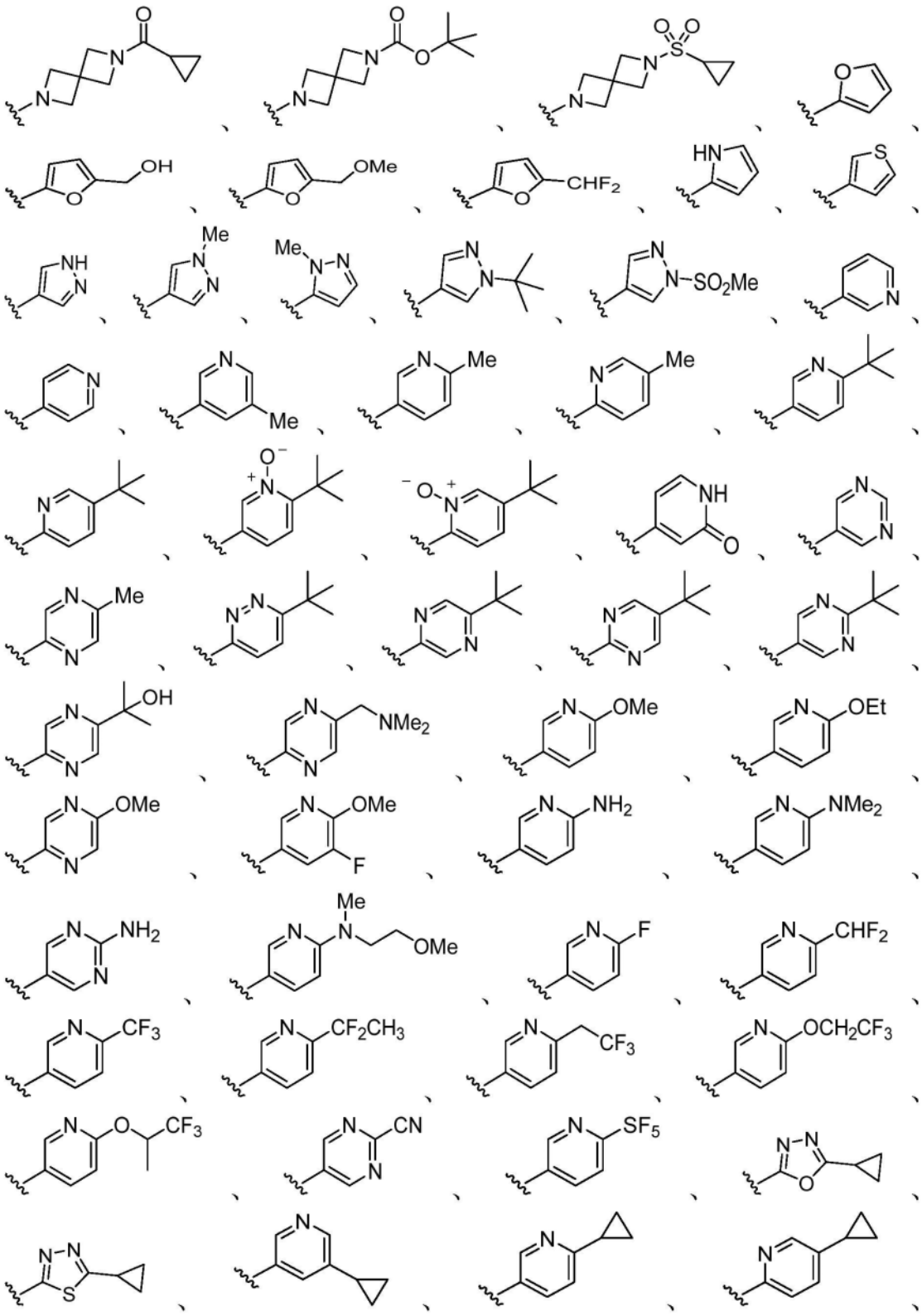
[0357] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是

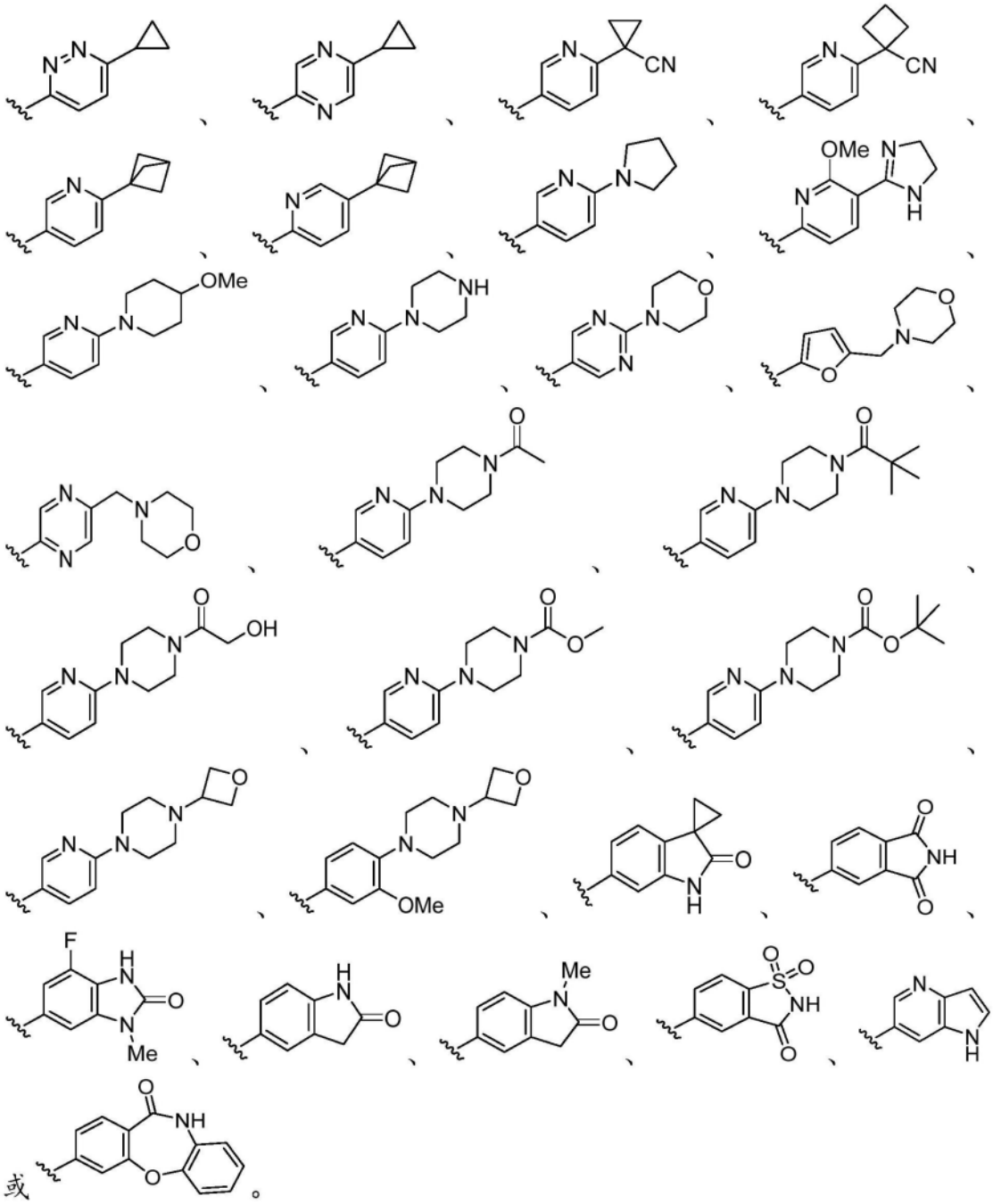
[0358] 

[0359] 

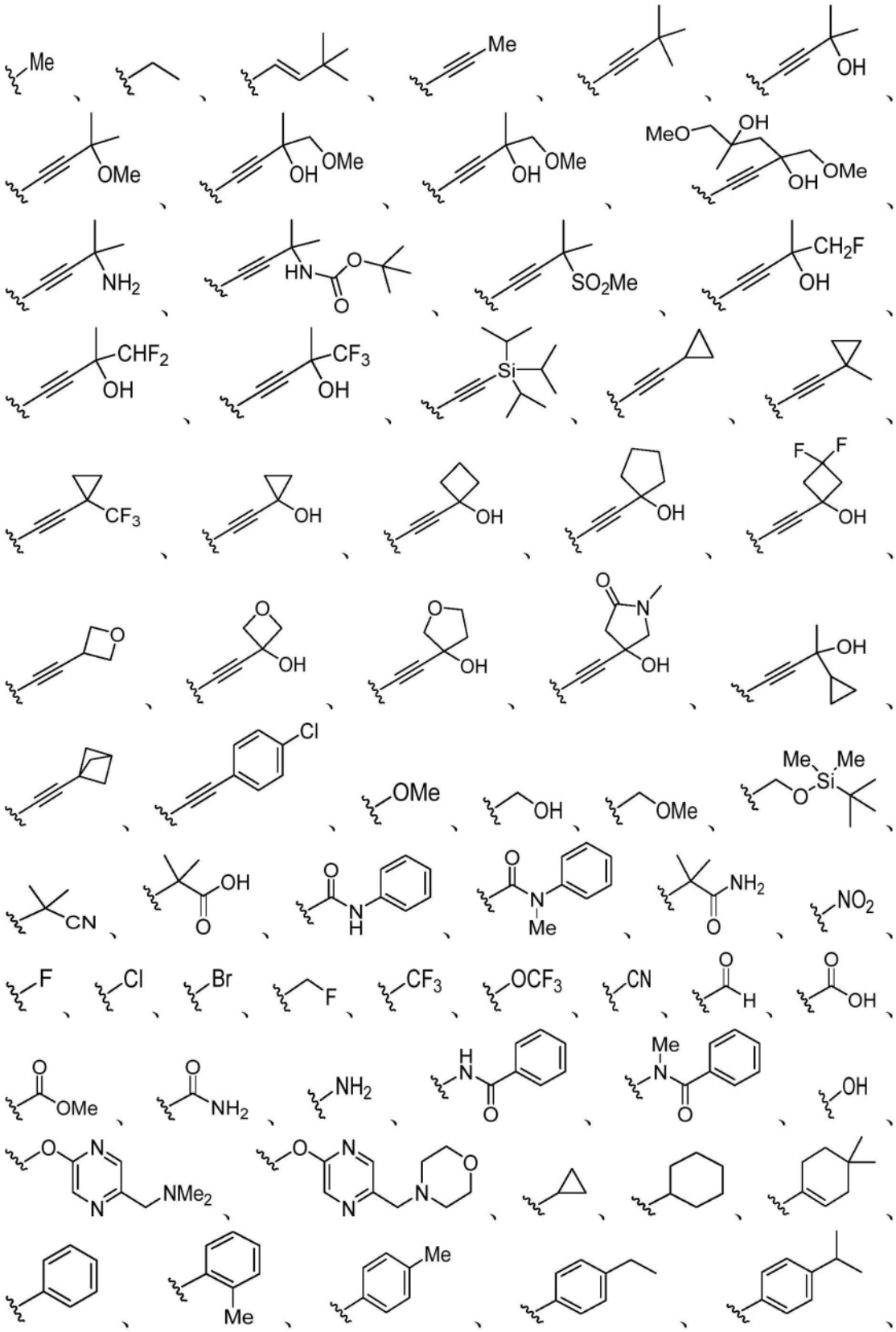
[0360] 

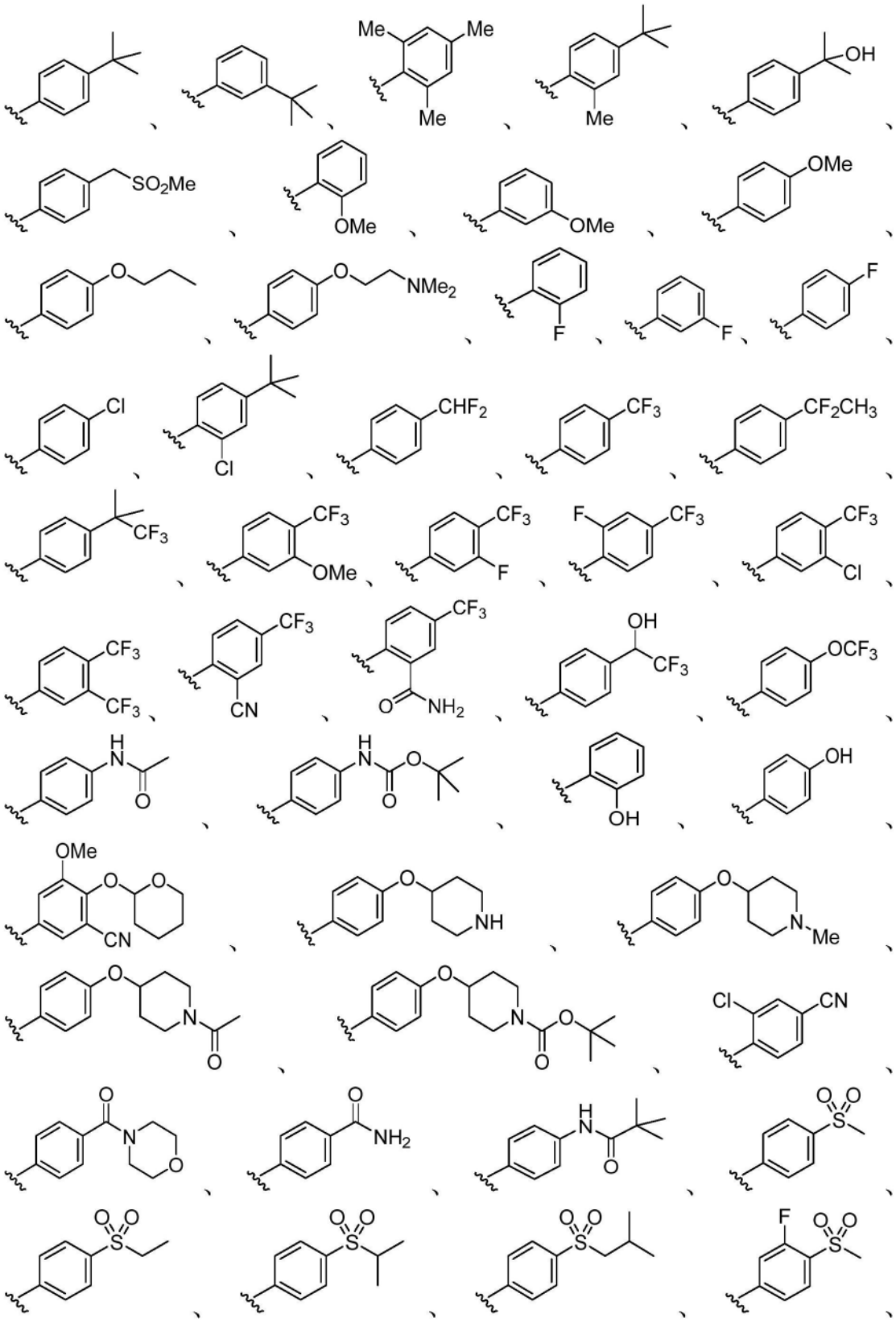
[0361] 

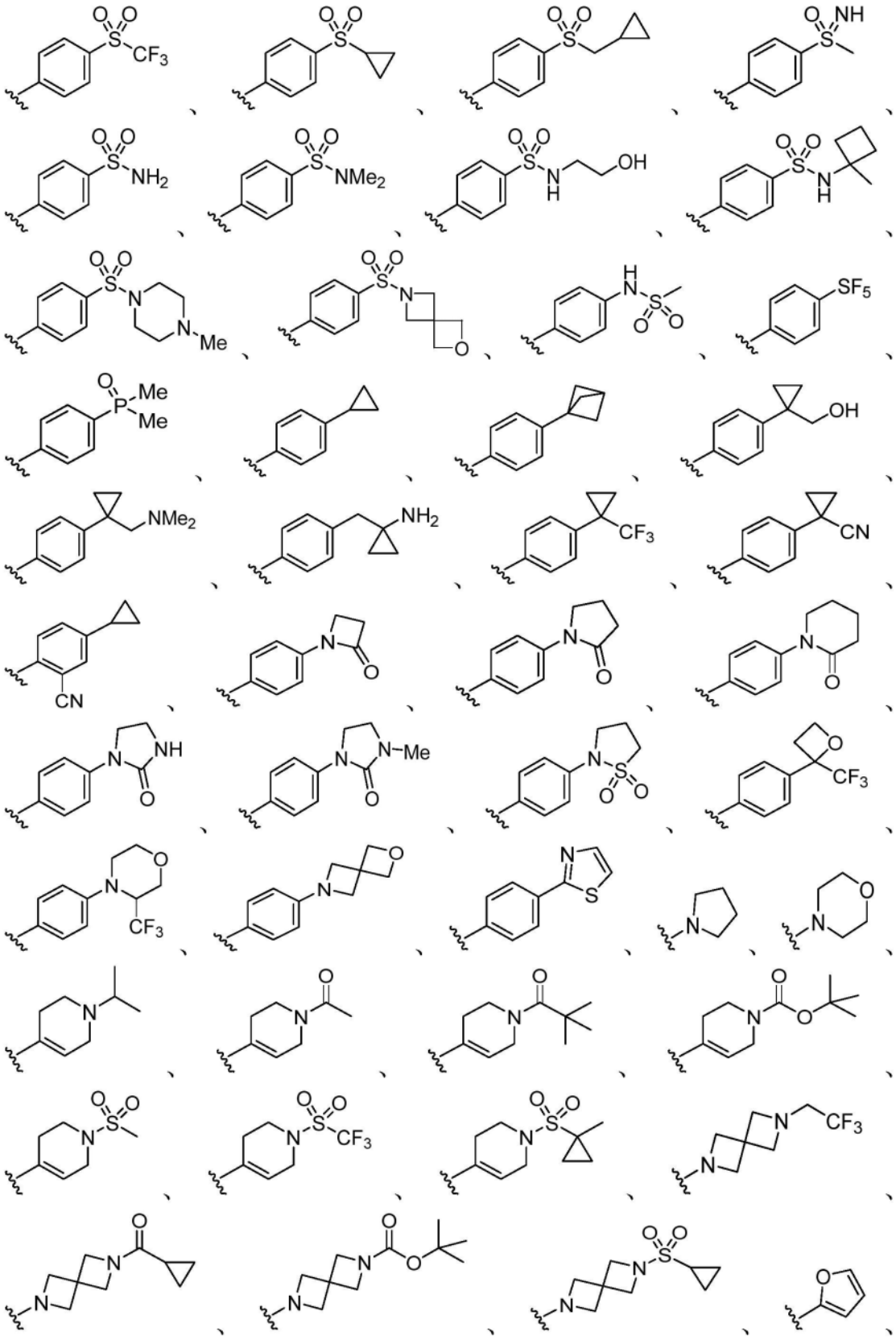
[0362] 

[0363] 

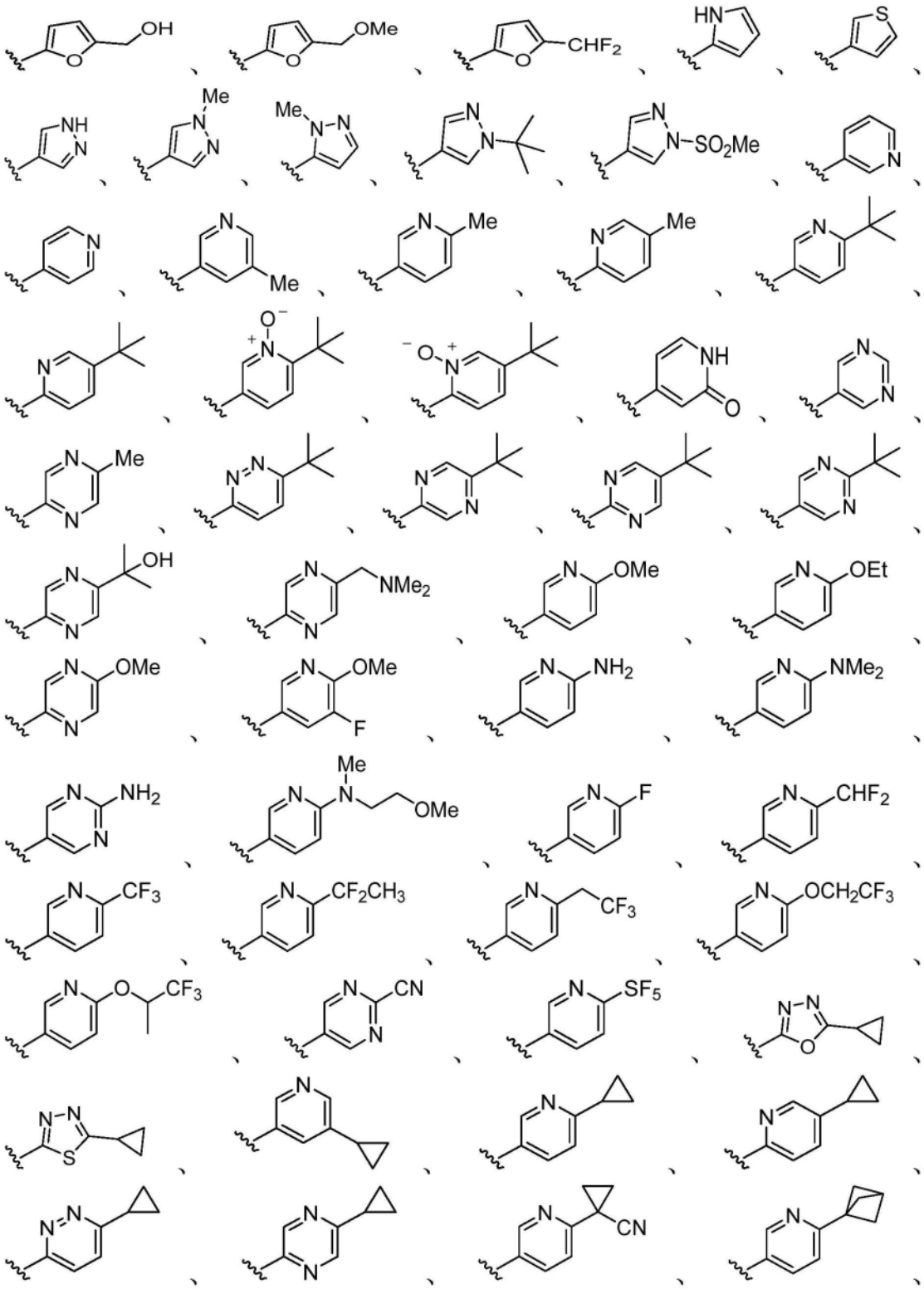
[0364] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是

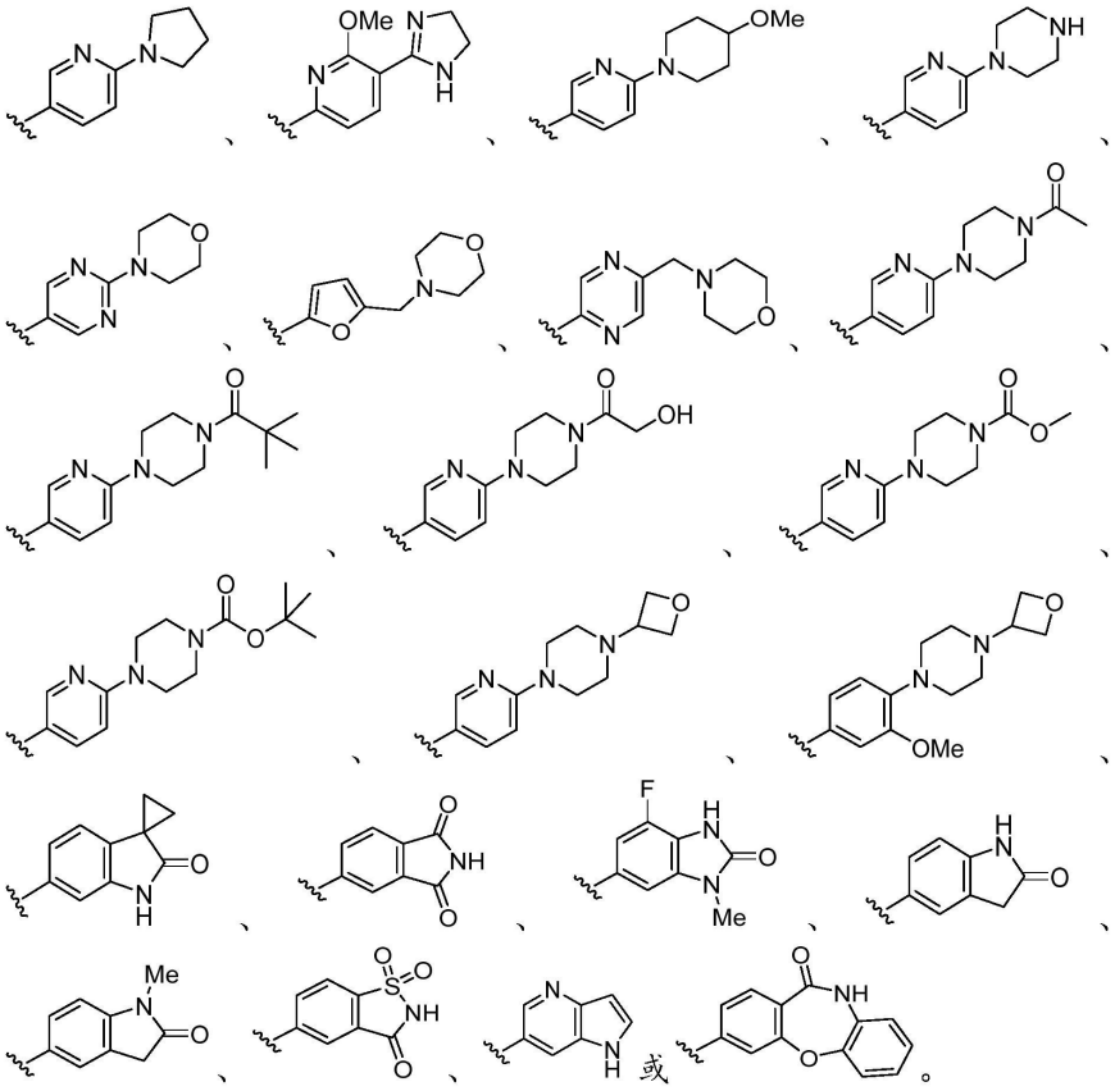
[0365] 
Me
OH
OMe
MeO
NH2
HN
O
SO2Me
CH2F
CHF2
CF3
Si
F
Cl
Br
OCF3
CN
NO2
NMe2
N
H

[0366] 

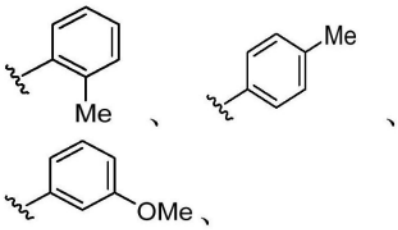
[0367] 

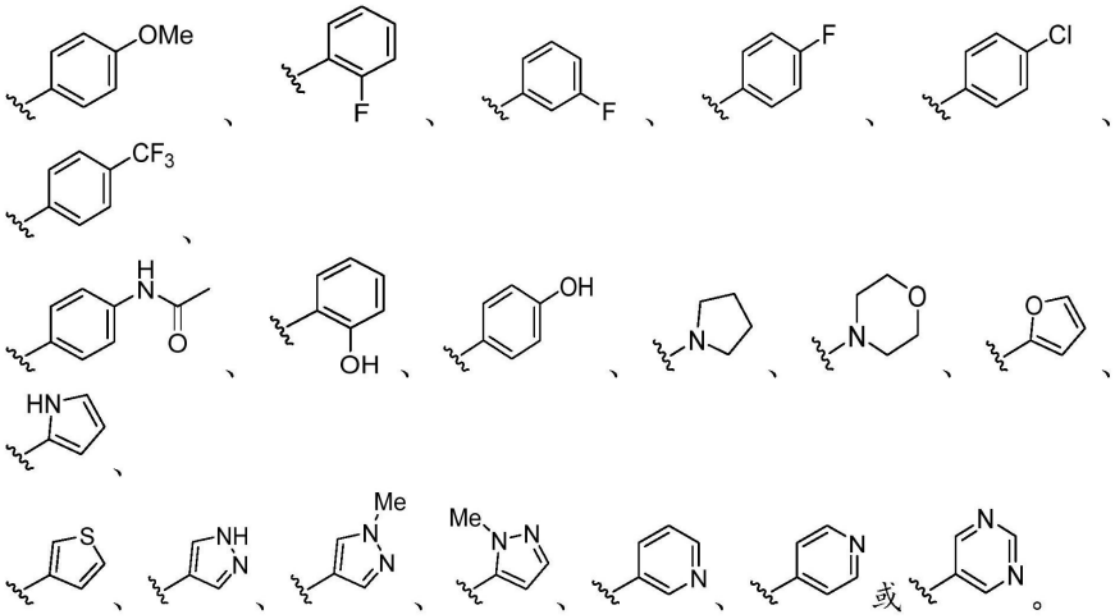
[0368]



[0369] 

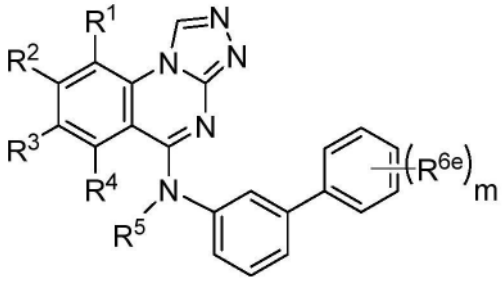
[0370] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是Me、Et、-C≡CMe、-OMe、-CH_2OH、-CH_2OMe、-$CH_2OSi(Me)_2(tBu)$、F、Cl、Br、I、-CH_2F、-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-C(O)H、-COOH、-COOMe、-$CONH_2$、-NH_2、-OH、环丙基、环已基、苯基、

[0371] 

[0372] 

[0373] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-8}环烷基、苯基、C_{1-6}烷基-苯基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基);R^6是苯基,任选地被取代1个或2个R^{6a};每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OR^{6b}或苯基,其中所述苯基任选地被取代1个或2个R^{6e};R^{6b}和R^{6c}各自独立地是氢或C_{1-6}烷基;每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}或-OR^{6e1};每个R^{6e1}和R^{6e2}独立地是氢或C_{1-6}烷基;并且所述杂环烷基是具有1个杂原子N或O的5元或6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(IIa)或(IIa-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5是C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}烷基-C_{3-8}环烷基、苯基、C_{1-3}烷基-苯基或C_{1-3}烷基-(杂环烷基);R^6是苯基,任选地被取代R^{6a};R^{6a}独立地是C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OH或苯基,其中所述苯基任选地被R^{6e}取代;R^{6b}和R^{6c}各自独立地是氢或C_{1-3}烷基;R^{6e}是C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}或-OR^{6e1};R^{6e1}和R^{6e2}独立地是氢或C_{1-3}烷基;并且所述杂环烷基是具有1个杂原子N或O的6元环。

[0374] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(Ib)的结构的化合物:

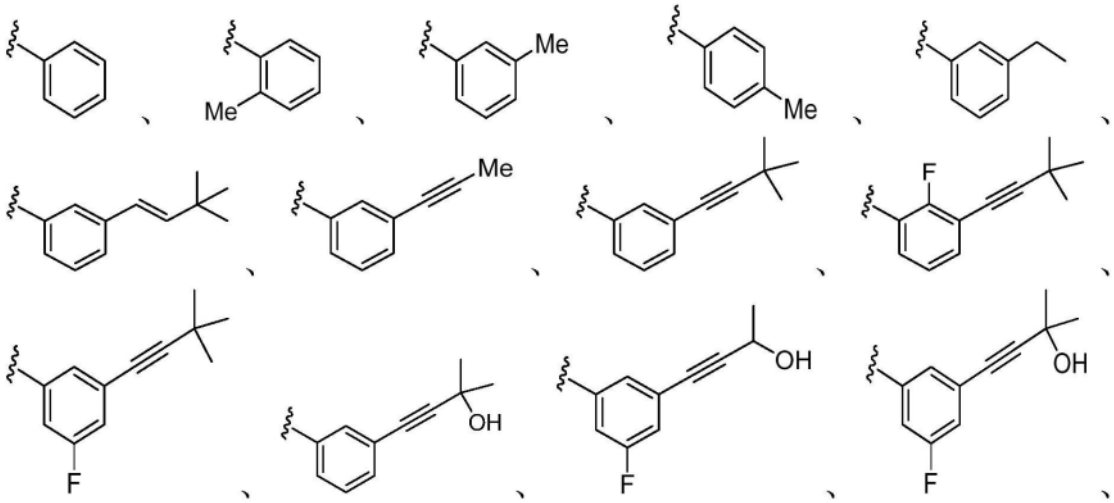
[0375] 

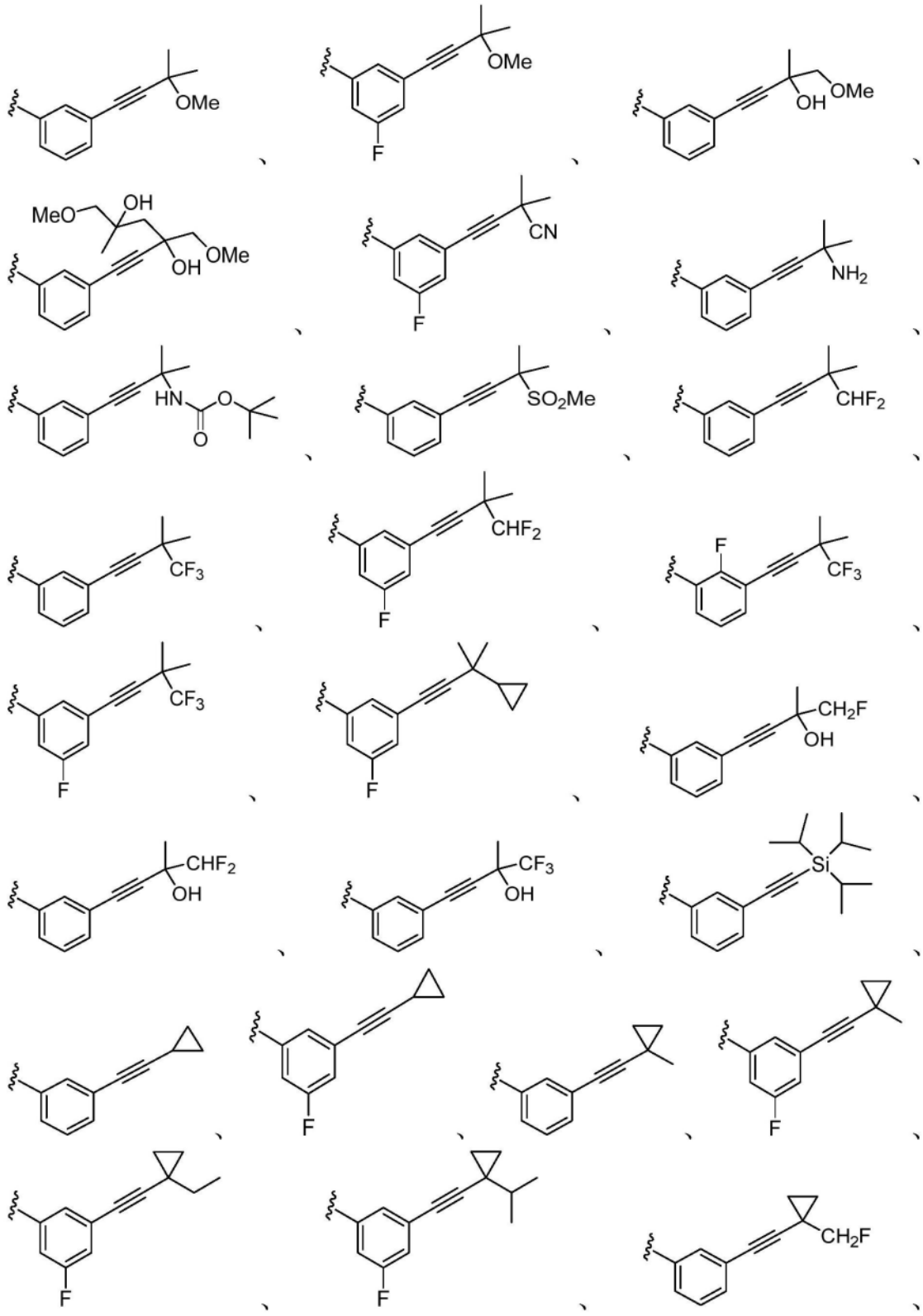
(Ib),

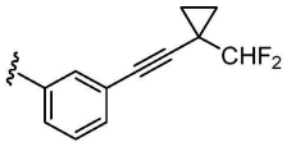
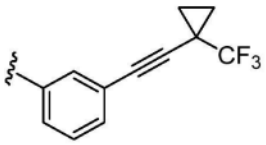
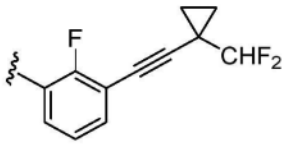
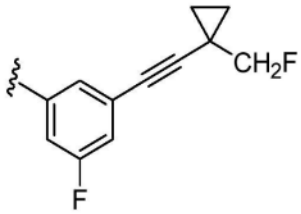
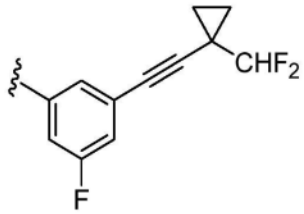
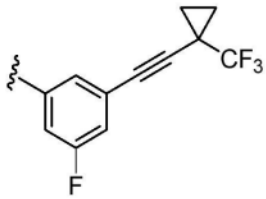
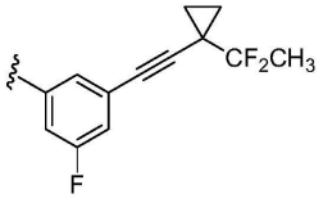
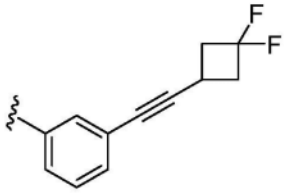
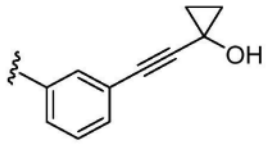
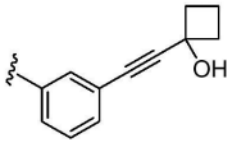
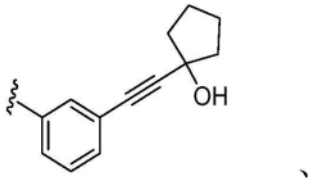
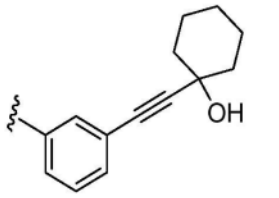
[0376] 其中m是0、1、2或3。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)或(Ia)的化合物或其药学上

可接受的盐是化合物,其中m是0。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中m是1。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中m是2。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中m是3。

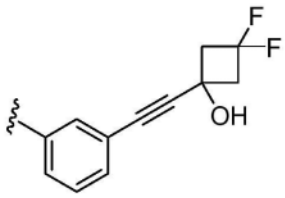
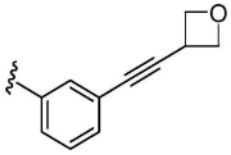
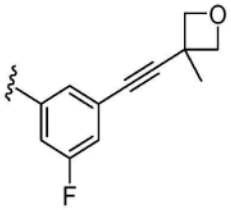
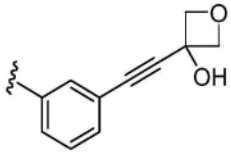
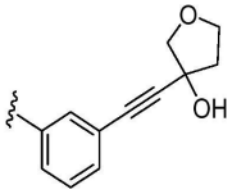
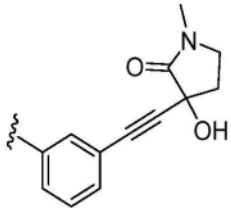
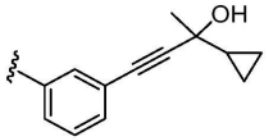
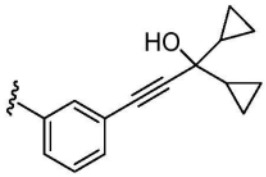
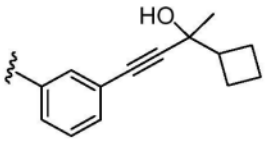
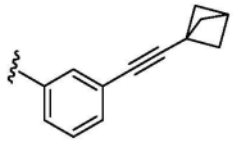
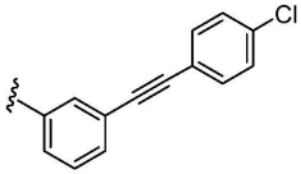
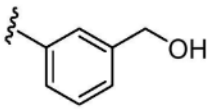
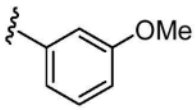
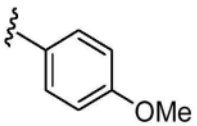
[0377] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是

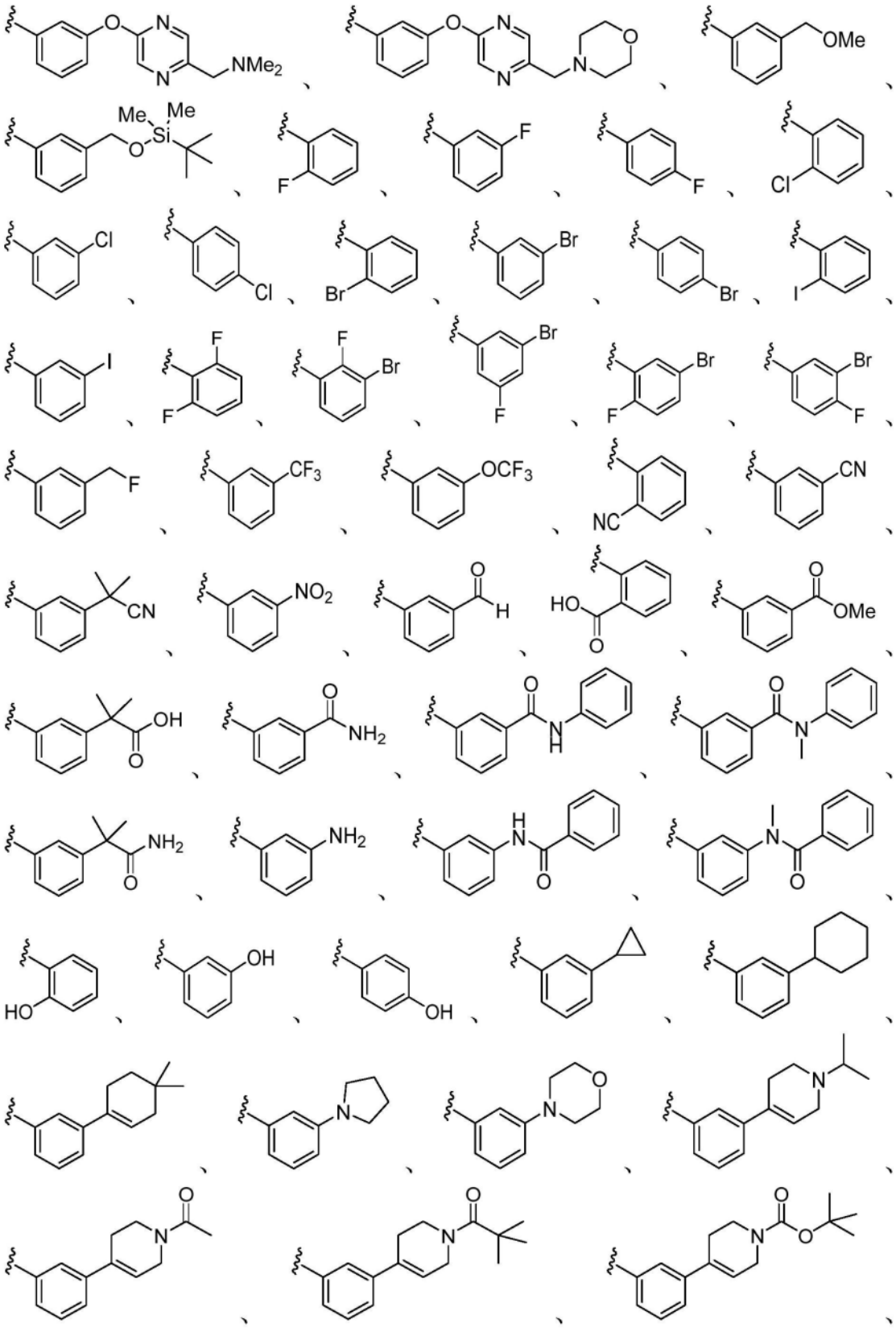
[0378] 

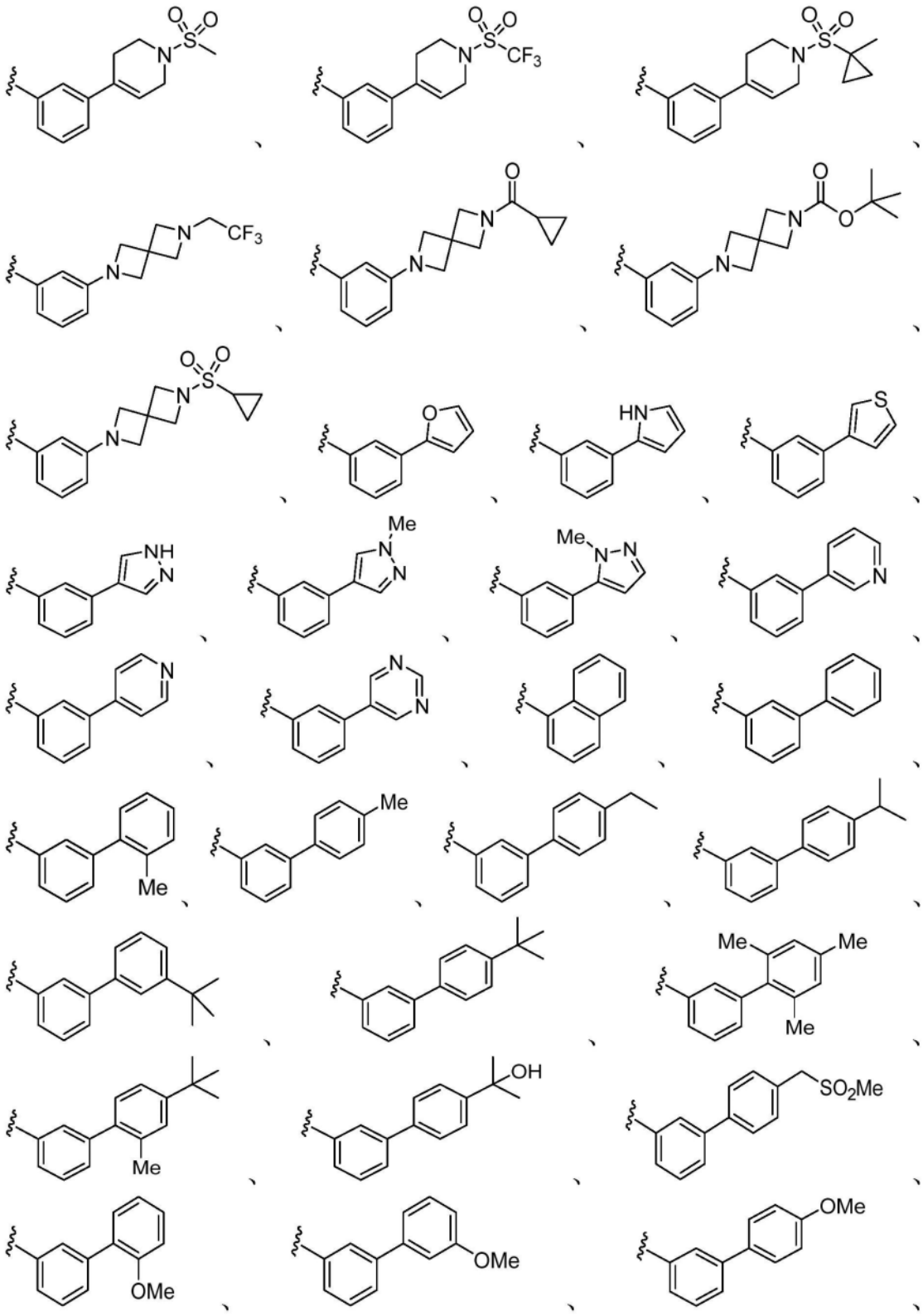
[0379] 

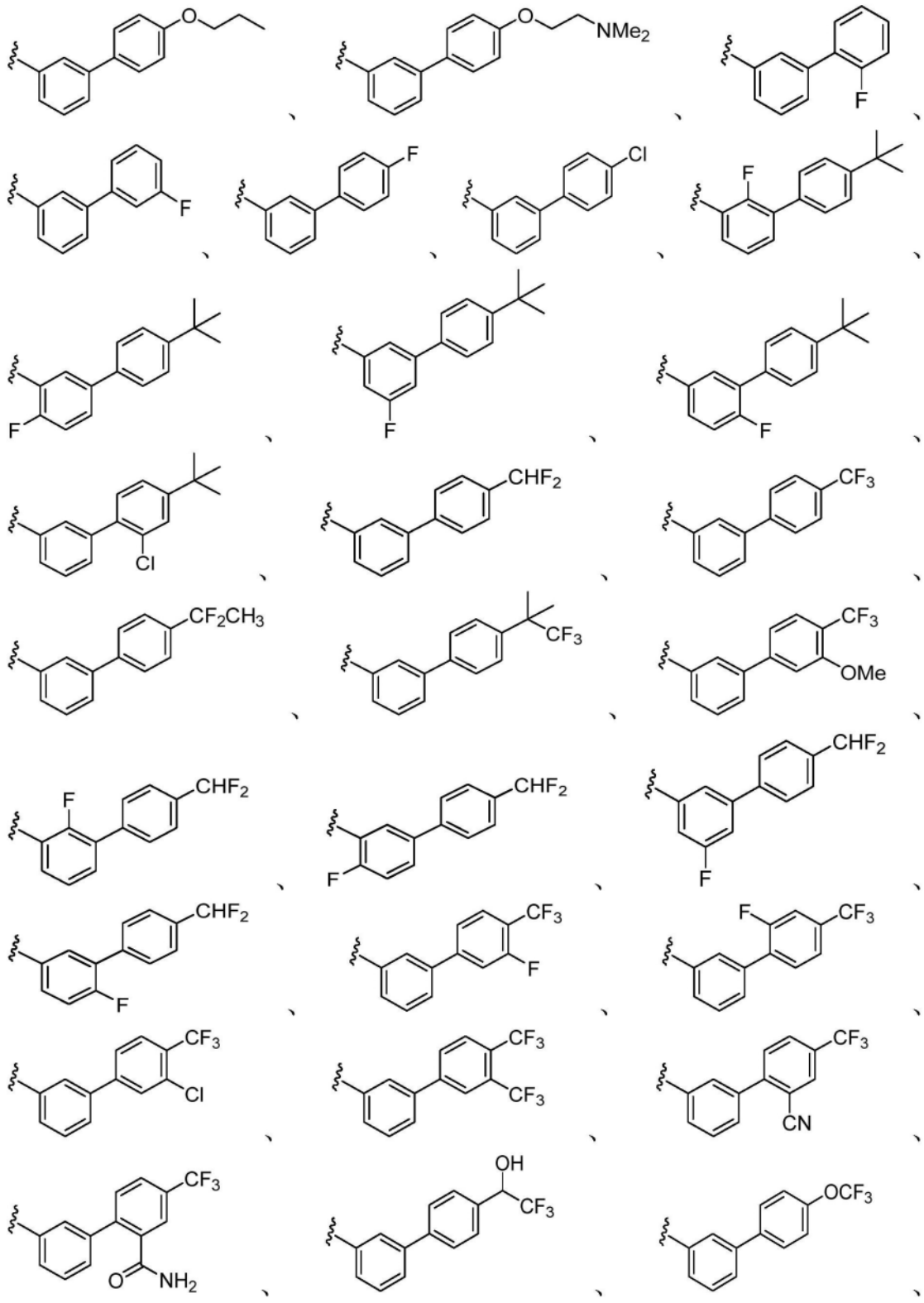

CHF2
、

CF3
、

F
CHF2
、

CH2F
F
、

CHF2
F
、

CF3
F
、

CF2CH3
F
、

F
F
、

OH
、

OH
、

OH
、

OH
、

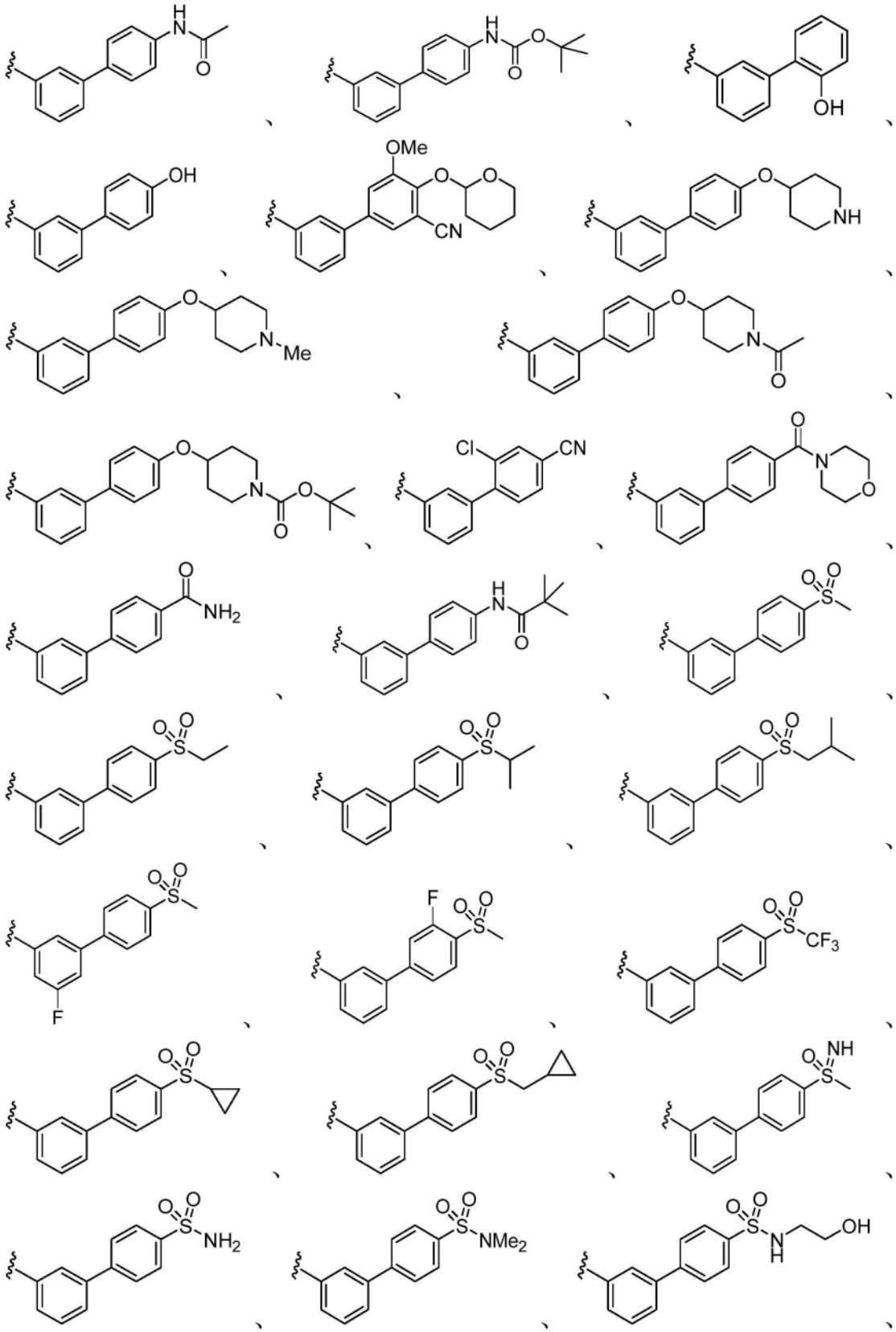
[0380]

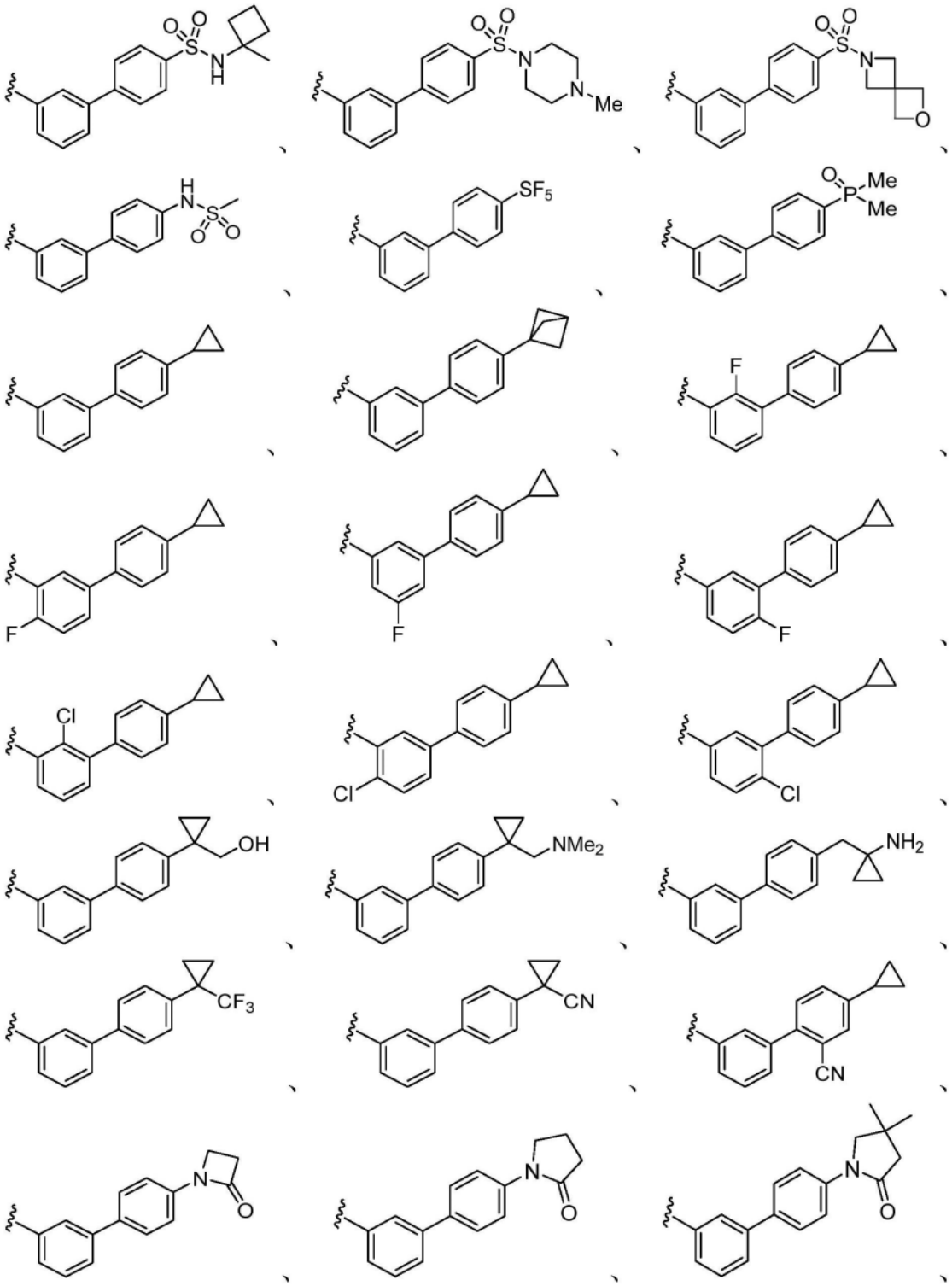

F
F
OH
、

O
、

O
F
、

O
OH
、

O
OH
、

N
O
OH
、

OH
、

HO
、

HO
、

、

Cl
、

OH
、

OMe
、

OMe
、

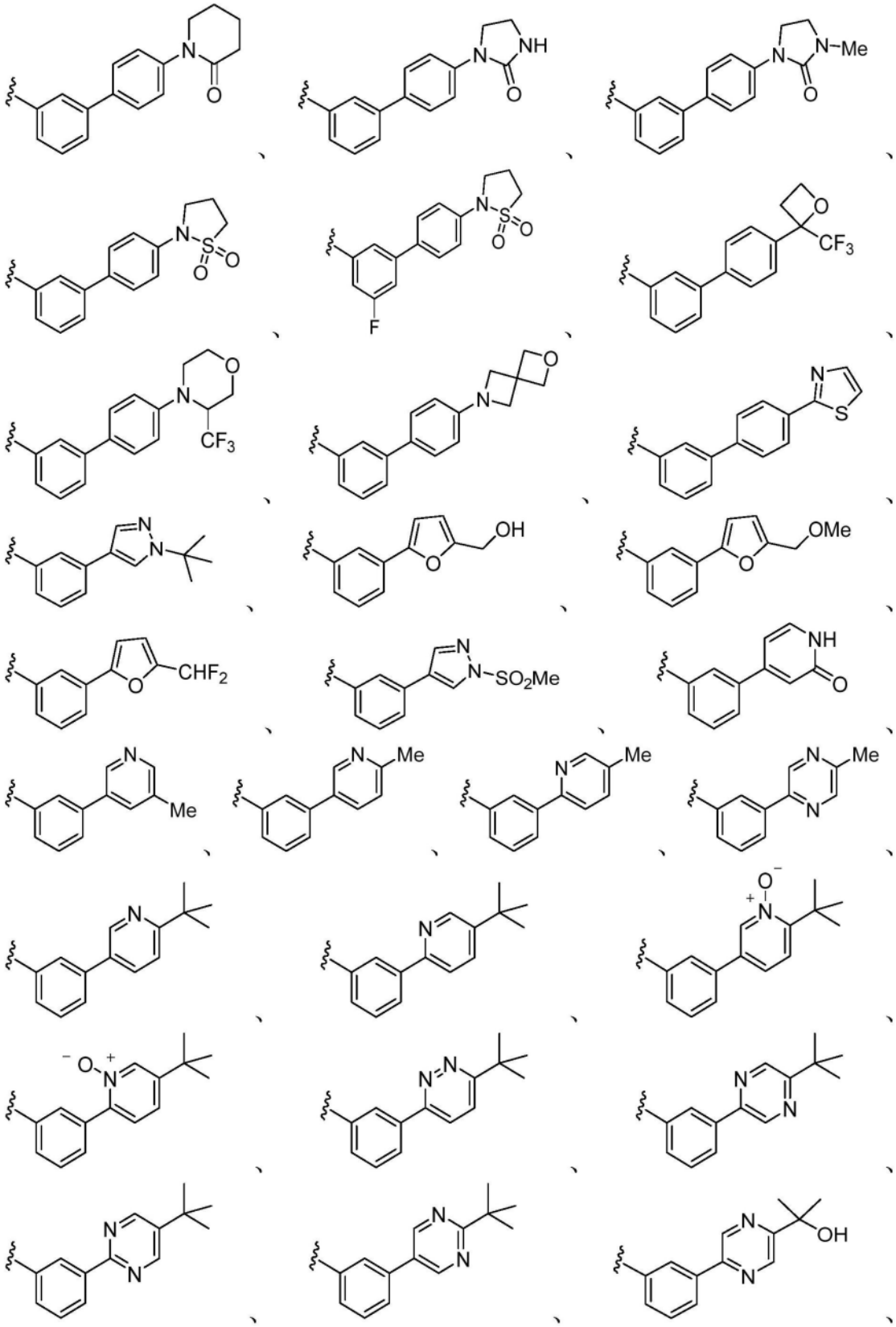
[0381] 

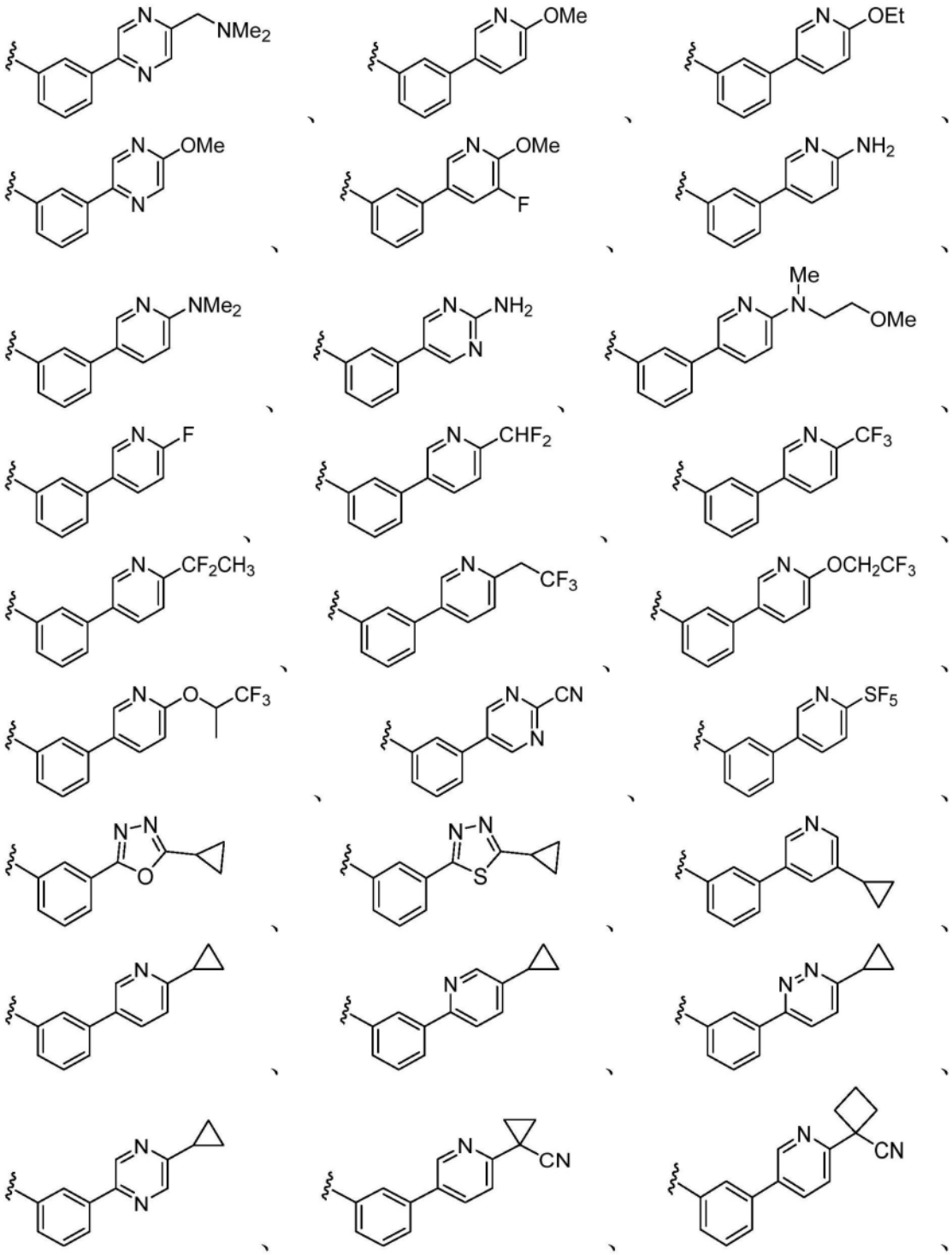
[0382] 

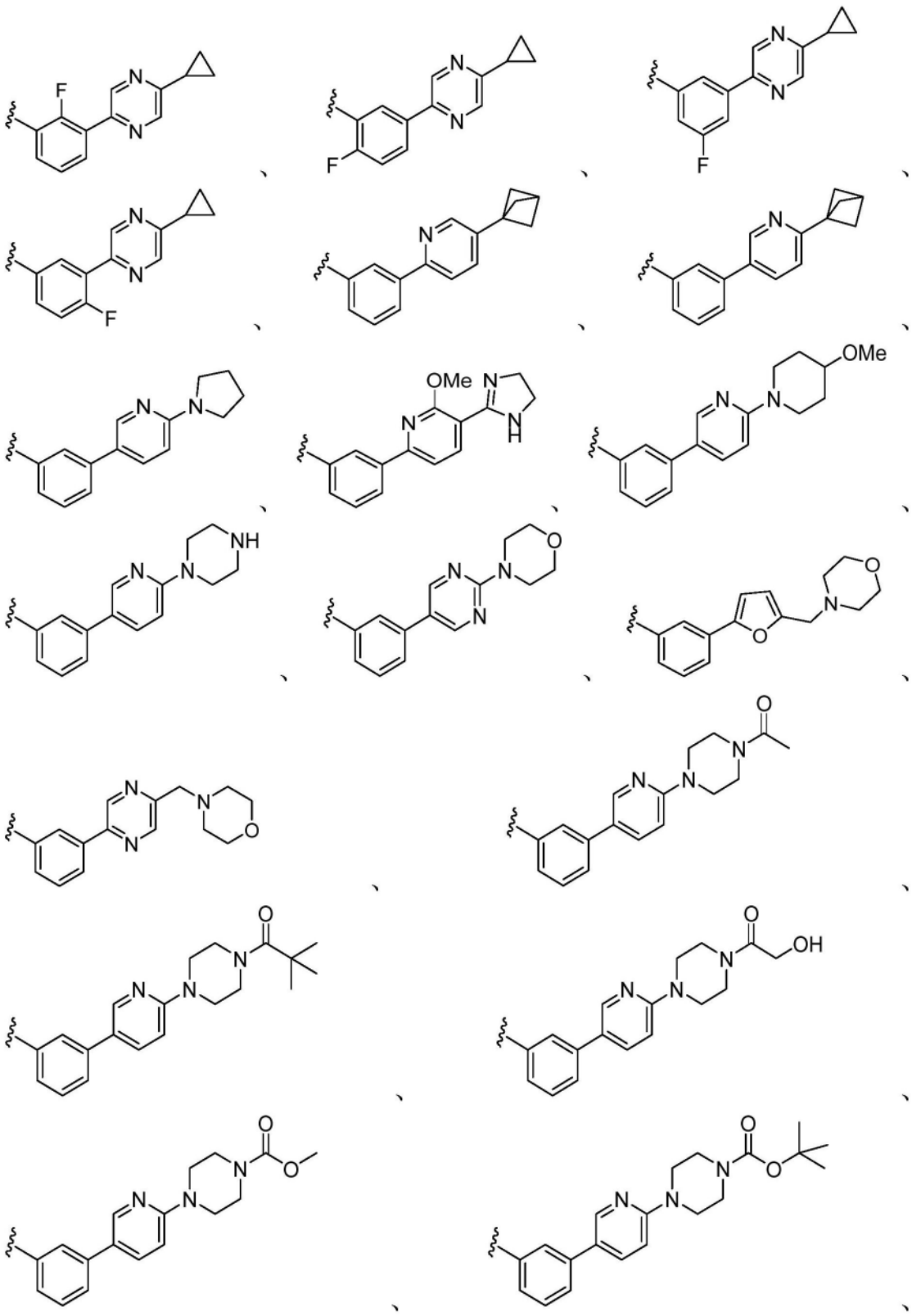
[0383] 

[0384] 

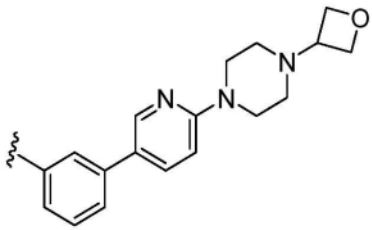
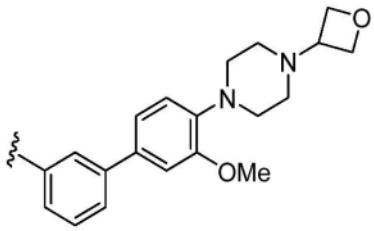
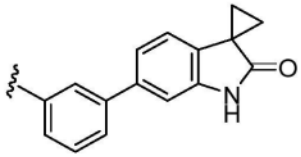
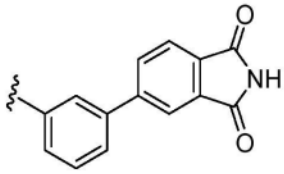
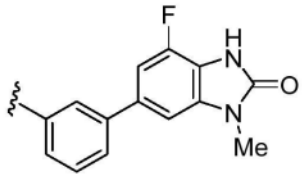
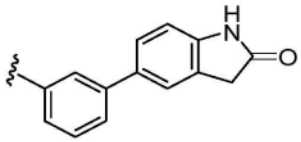
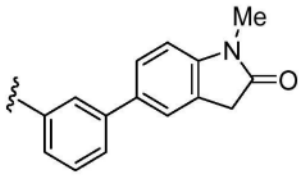
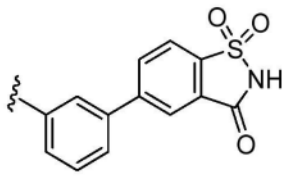
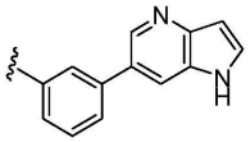
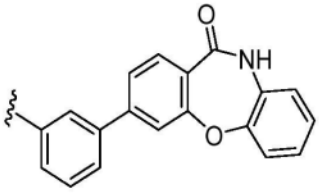
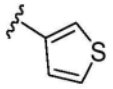
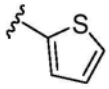
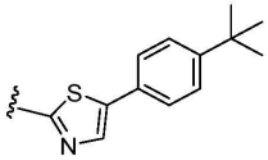
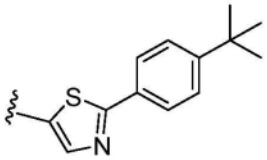
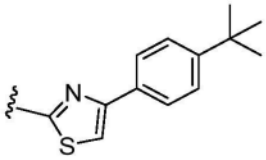
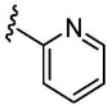
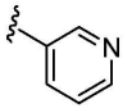
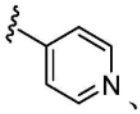
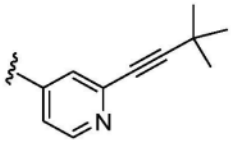
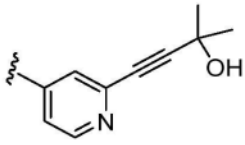
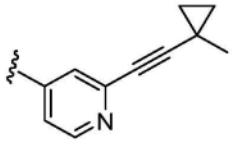
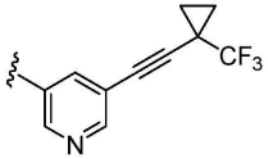
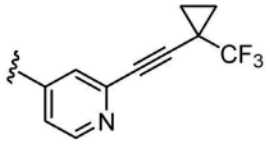
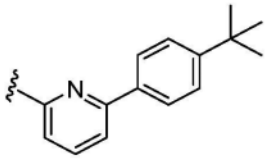
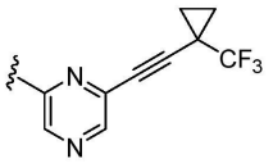
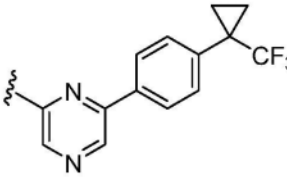
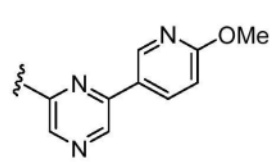
[0385] 

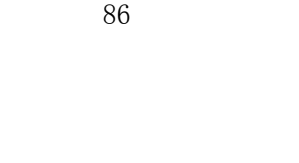
[0386] 

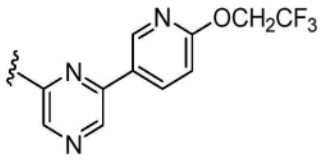
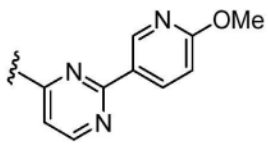
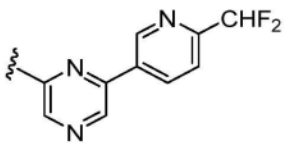
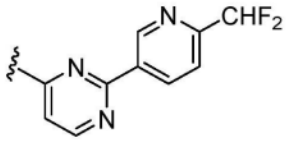
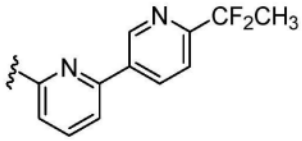
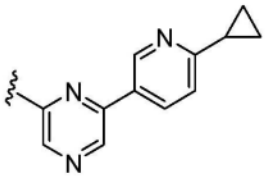
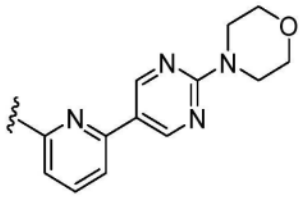
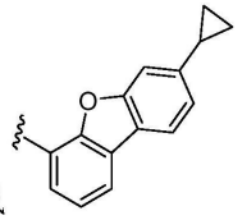
[0387] 

[0388] 

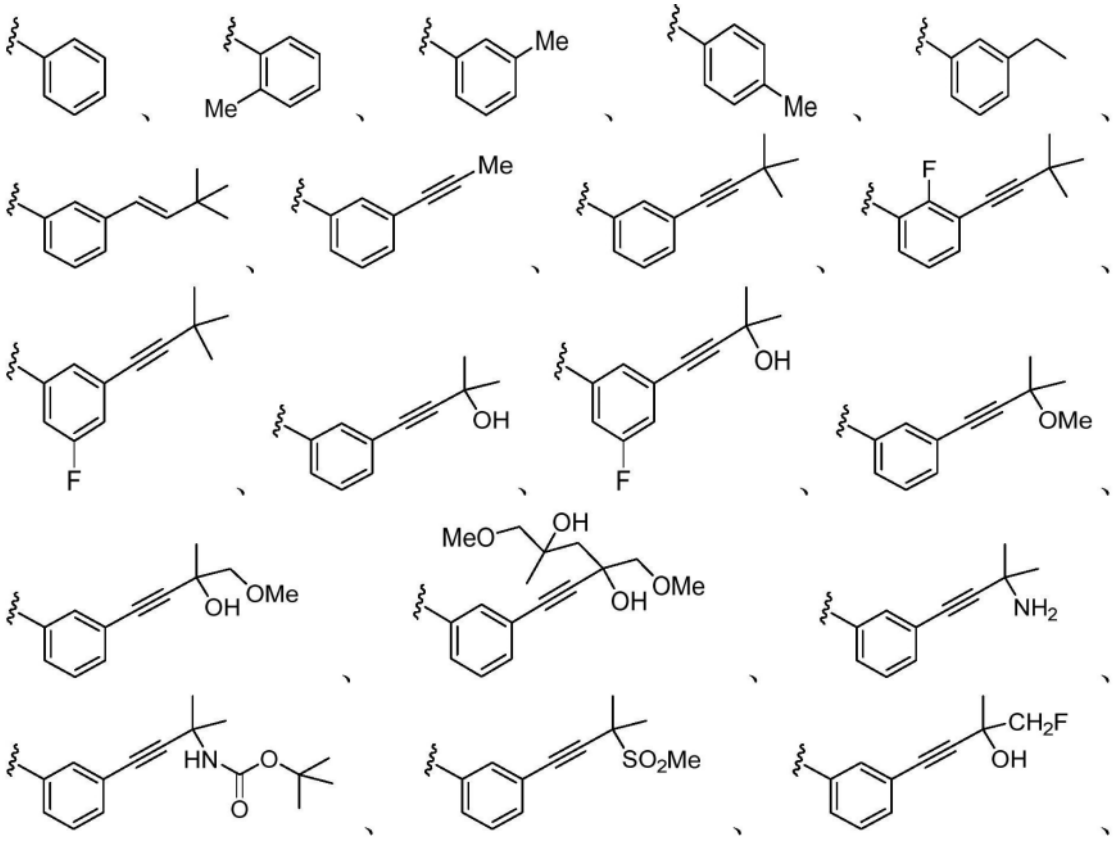
[0389]

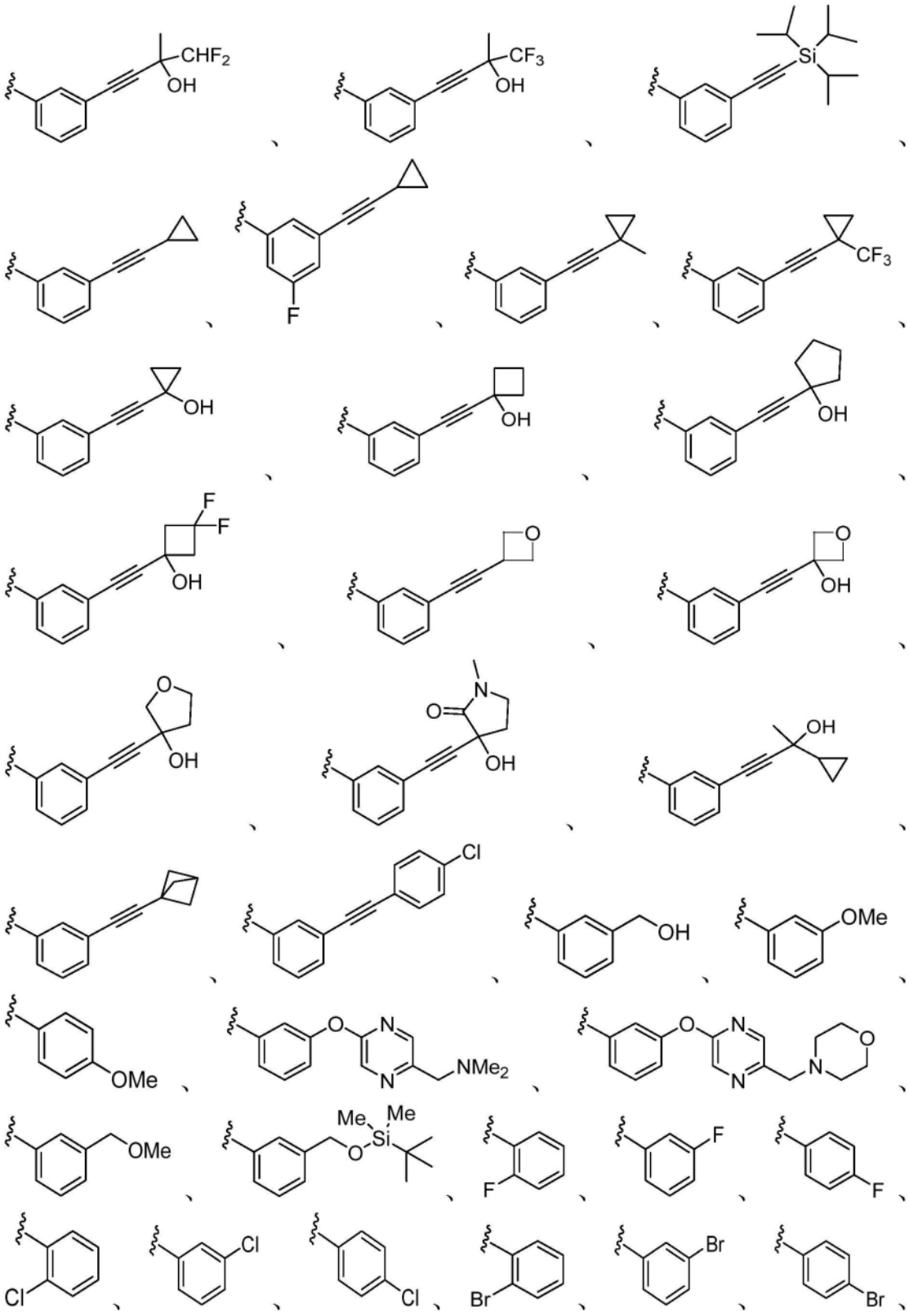




























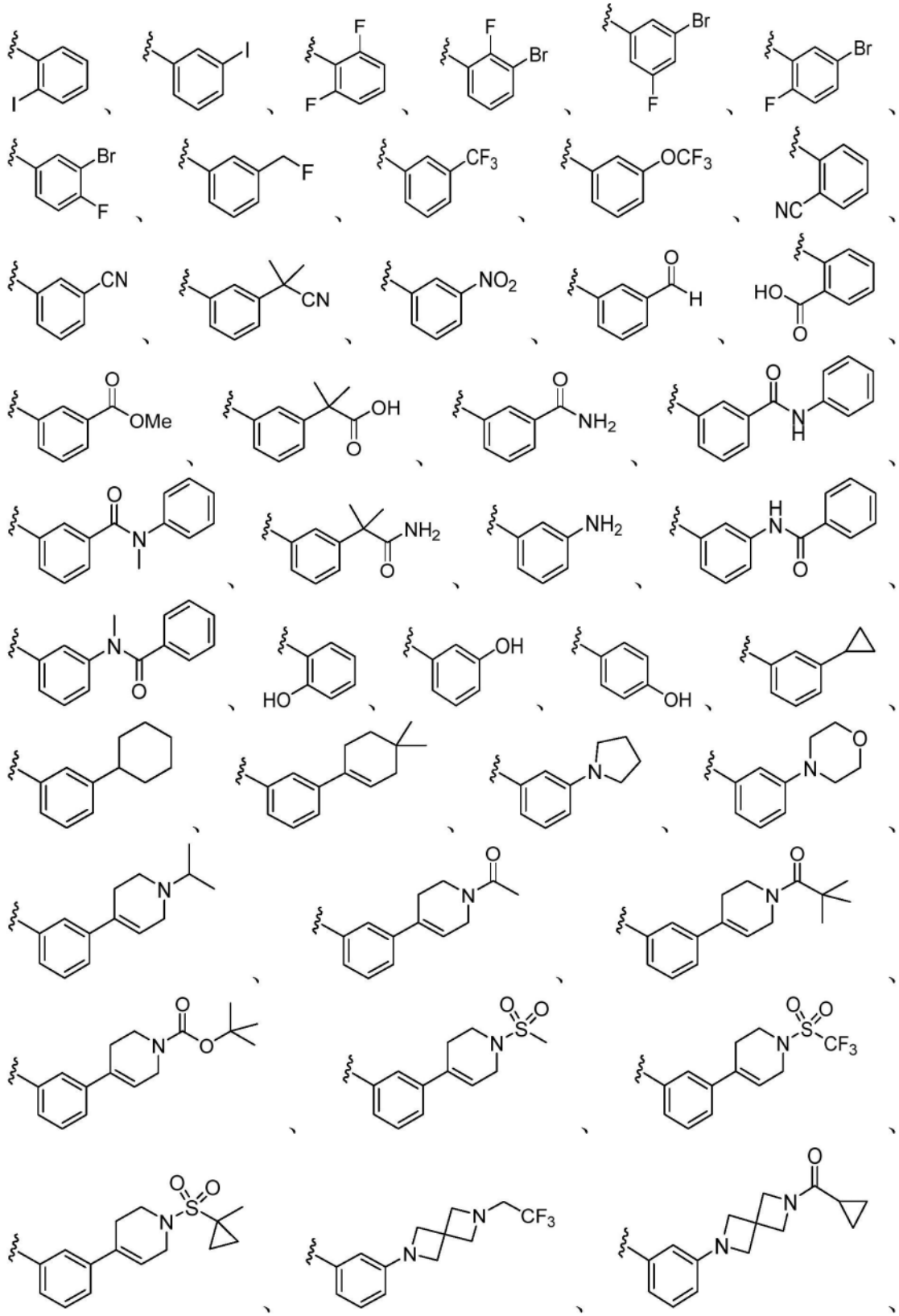


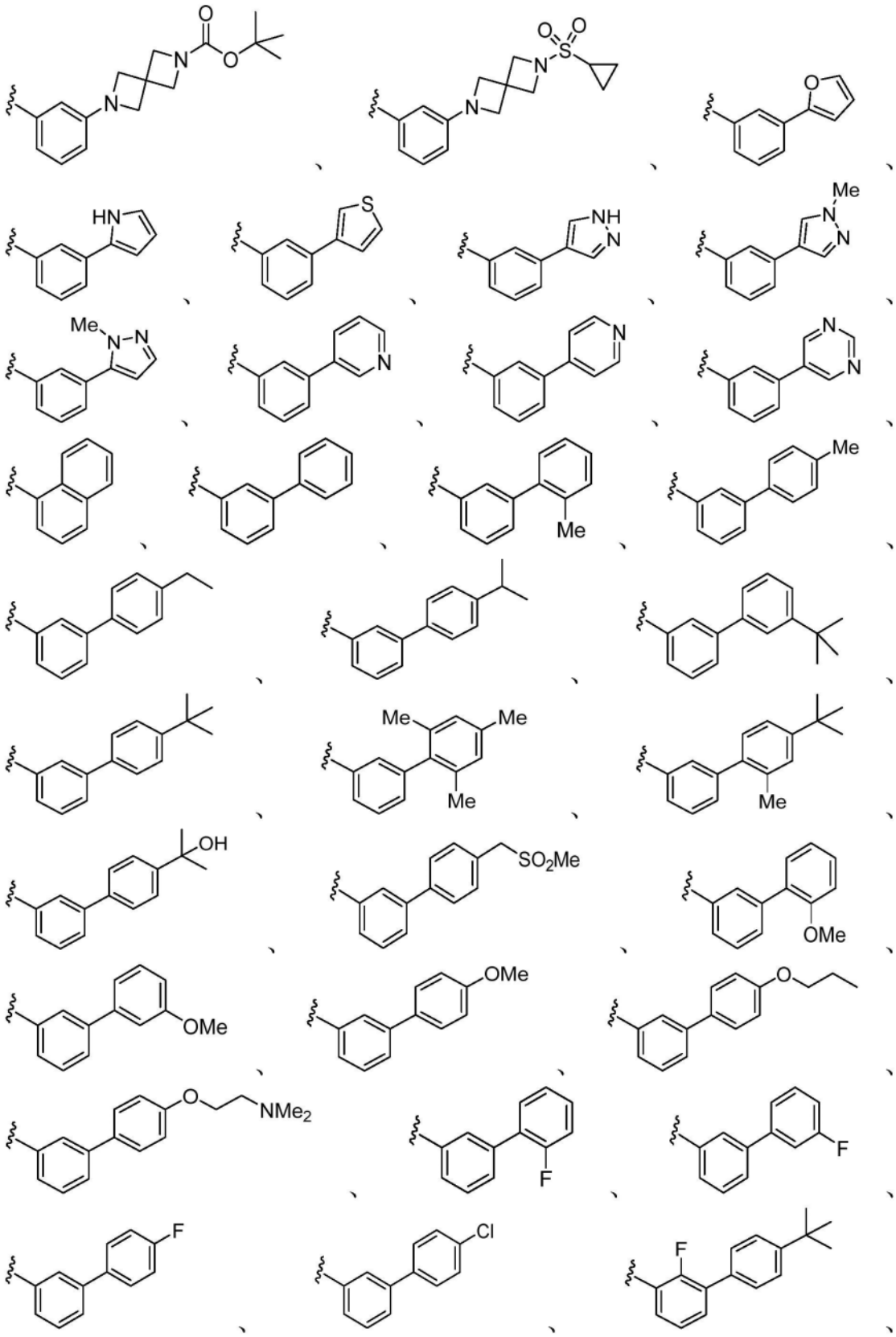
[0390]         或 。

[0391] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是

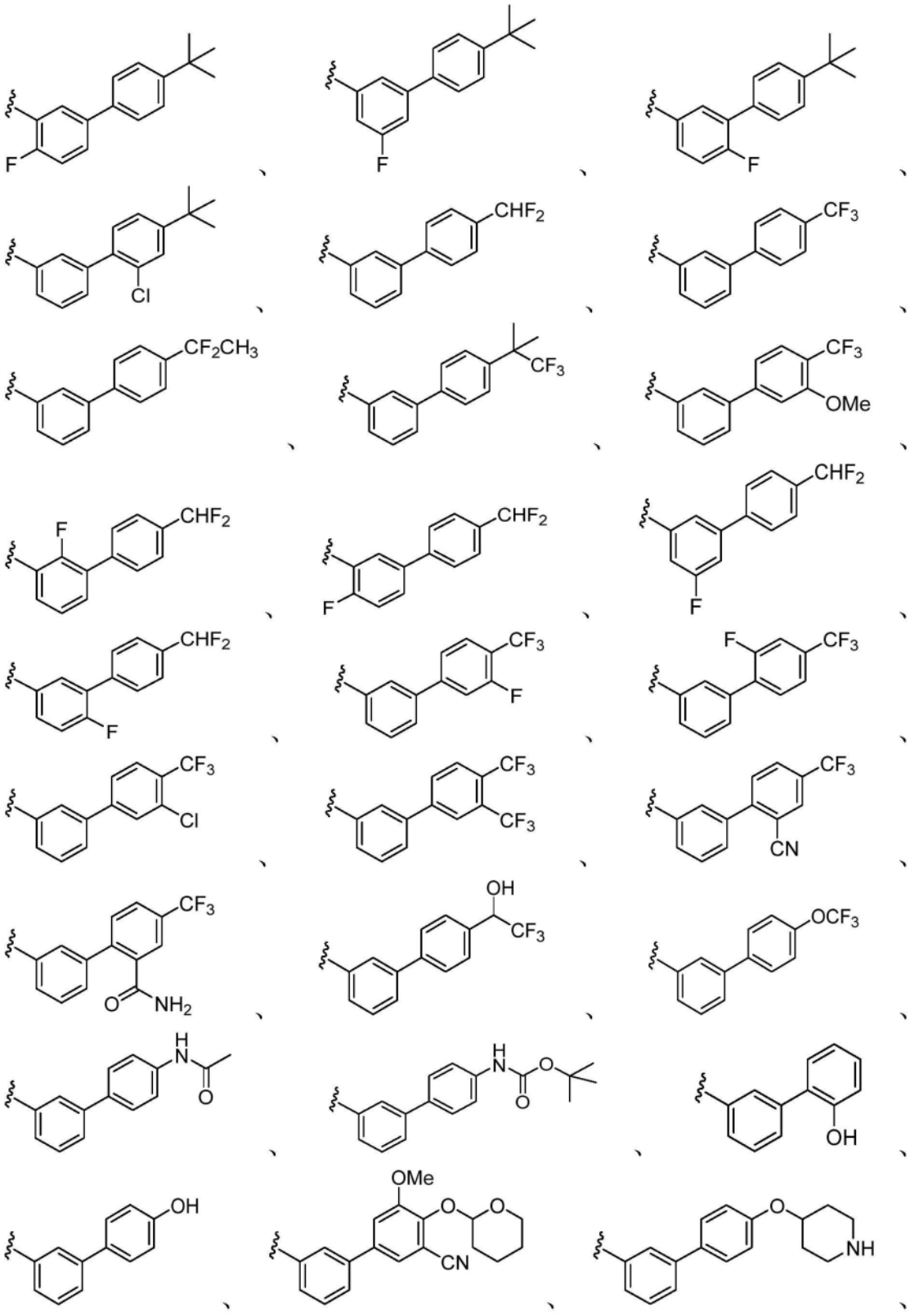
[0392] 

[0393] 
CHF2
OH
CF3
OH
Si
F
CF3
OH
OH
OH
F
F
OH
O
OH
O
OH
N
O
OH
OH
Cl
OH
OMe
OMe
O
N
NMe2
O
N
N
O
N
OMe
Me
Si
Me
O
F
F
F
Cl
Cl
Cl
Br
Br
Br

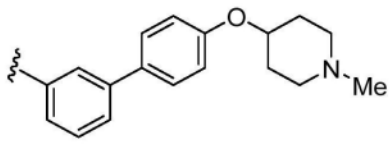
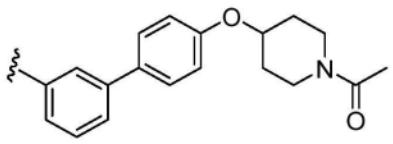
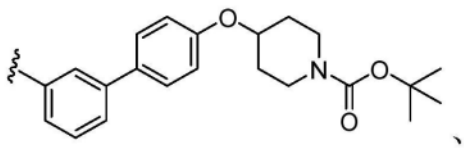
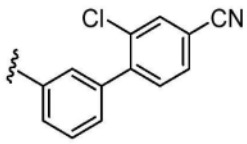
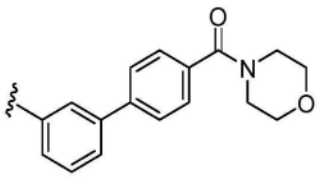
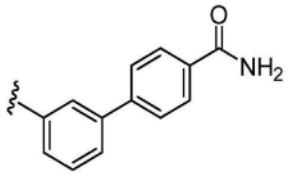
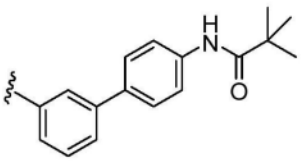
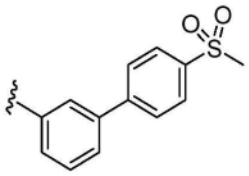
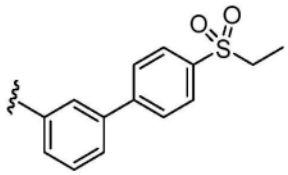
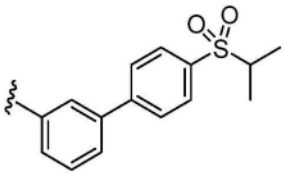
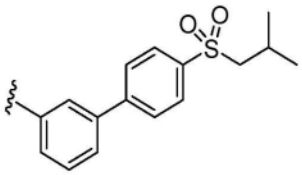
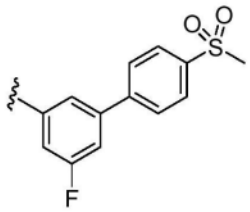
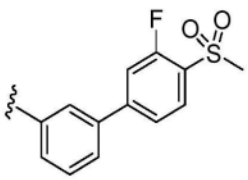
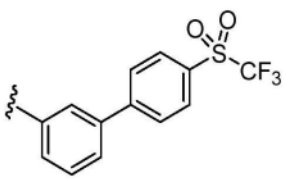
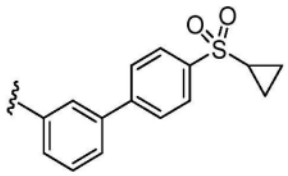
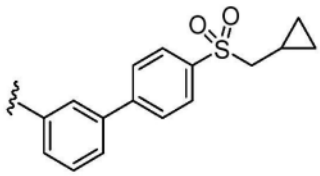
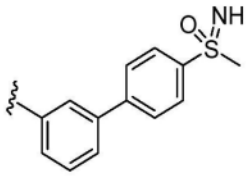
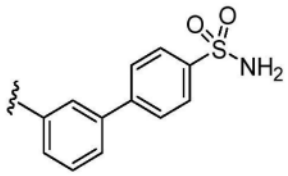
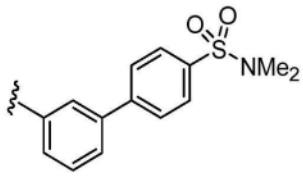
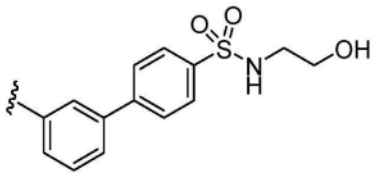
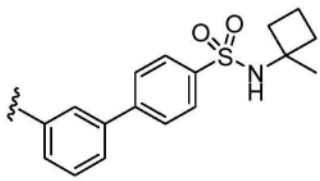
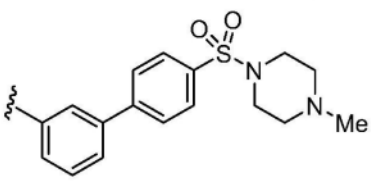
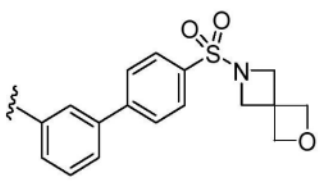
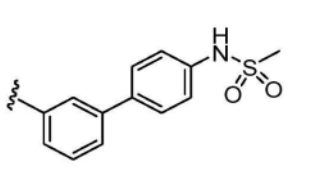
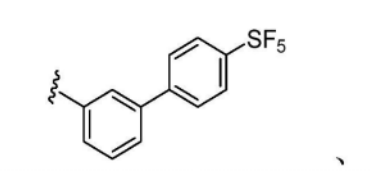
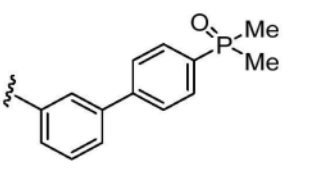
[0394] 

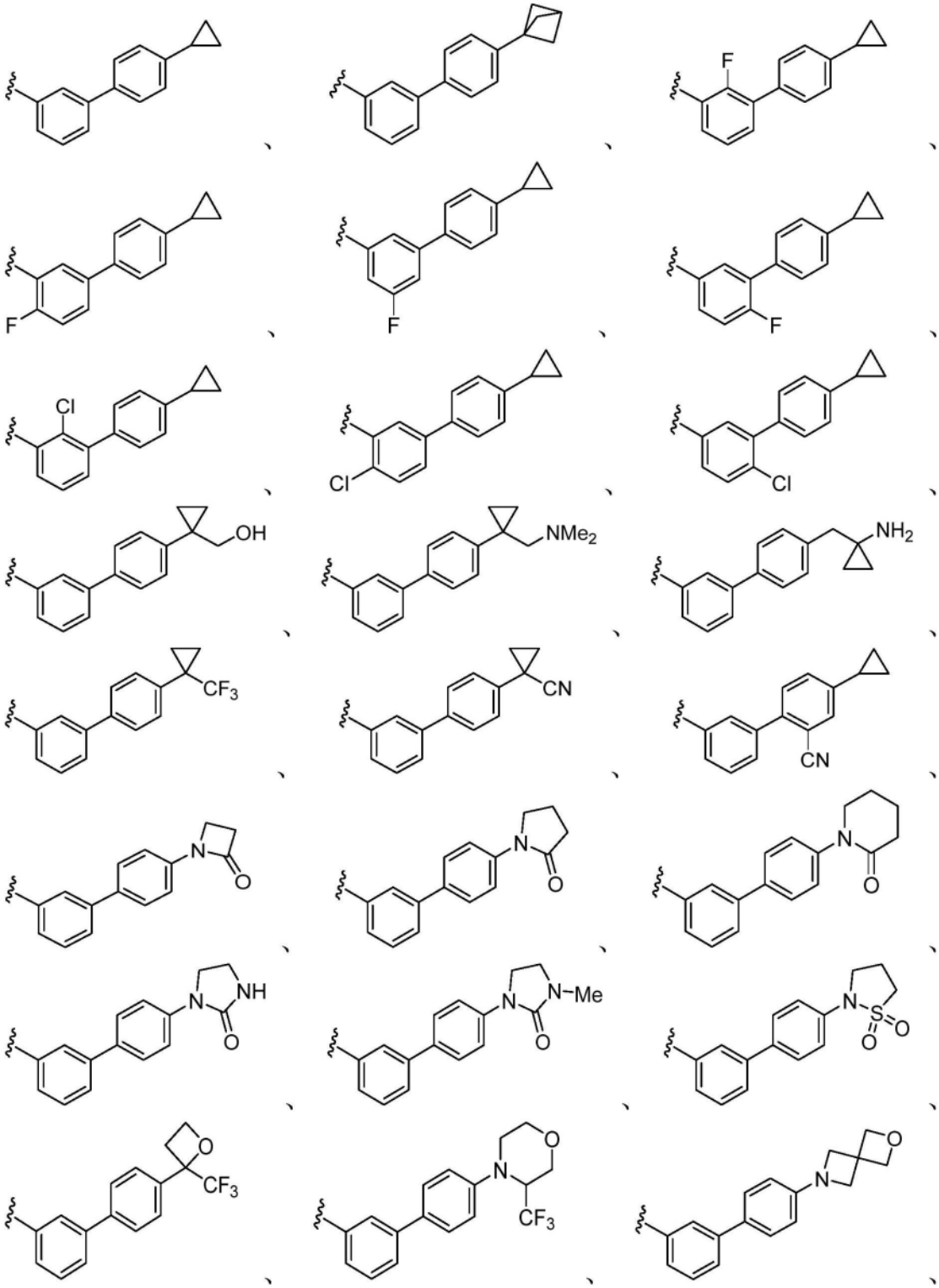
[0395] 

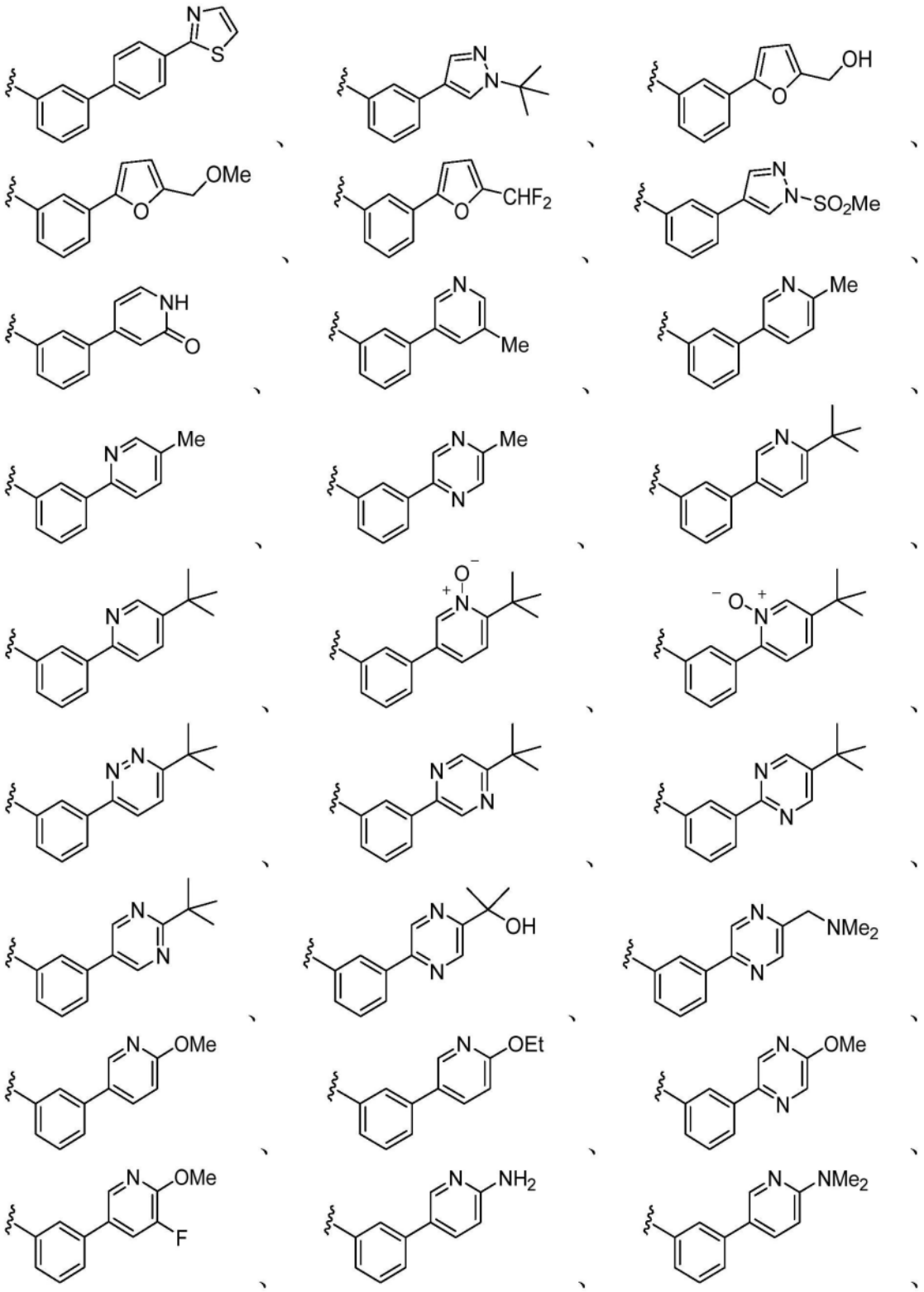
[0396]

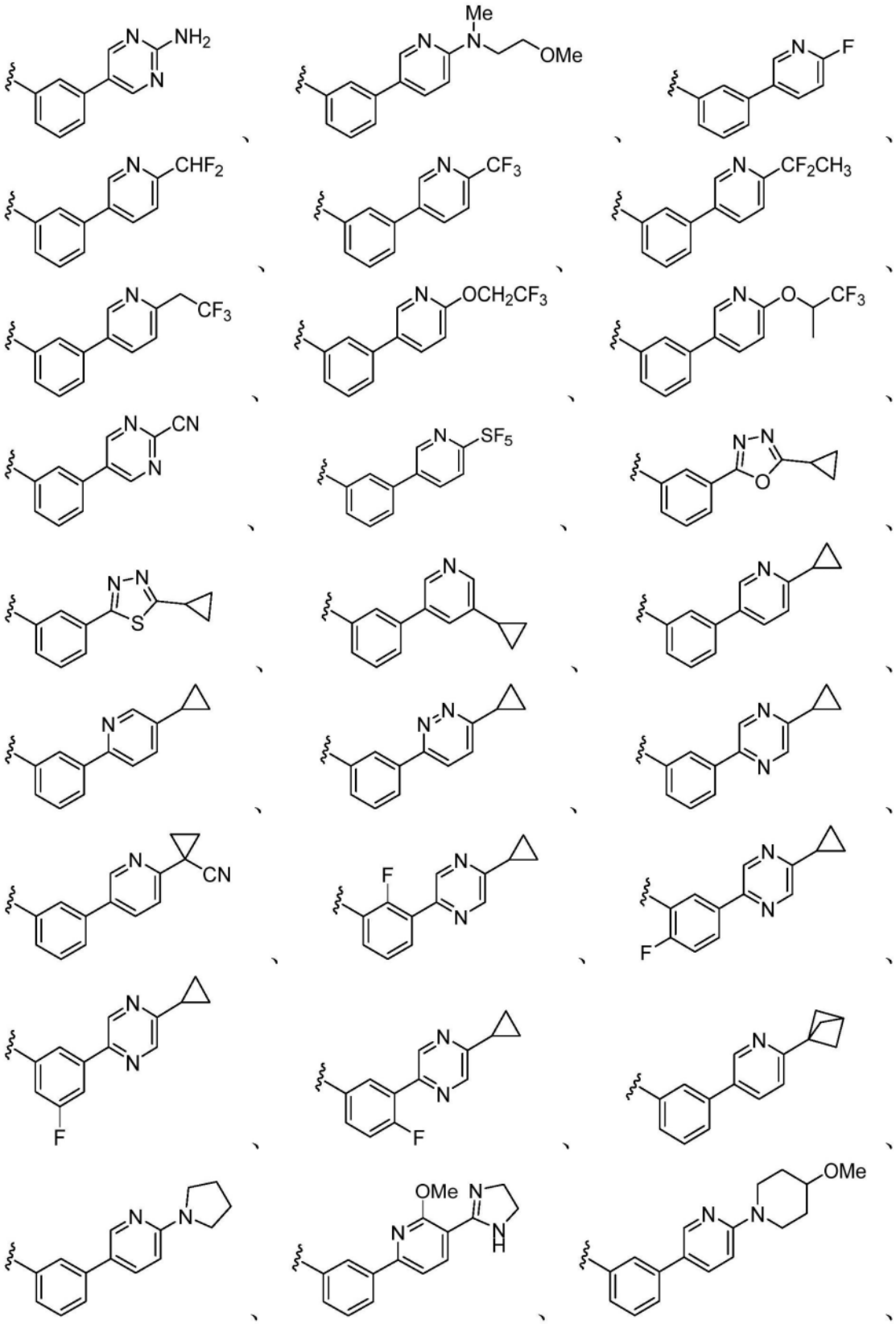


[0397]

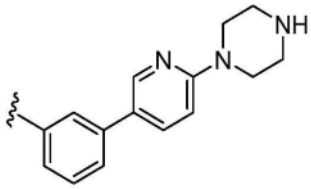
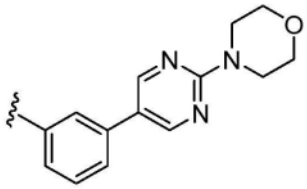
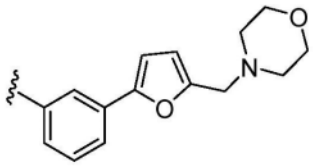
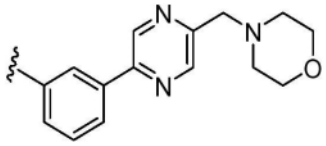
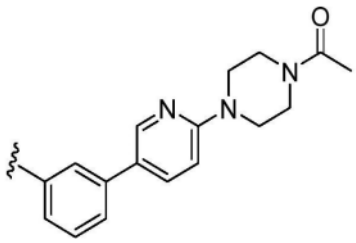
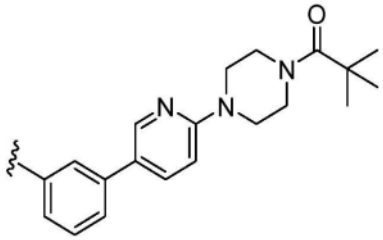
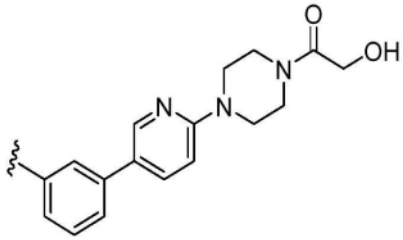
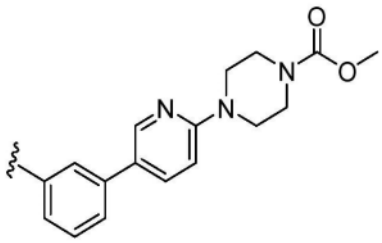
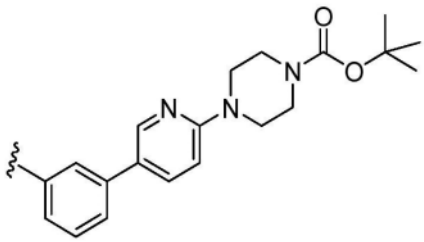
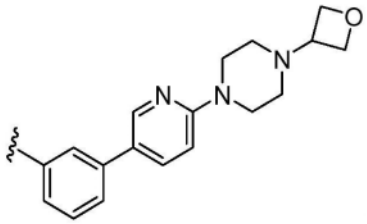
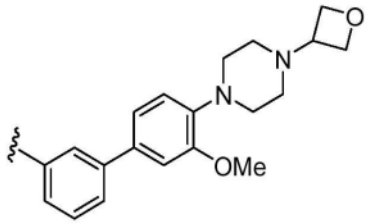
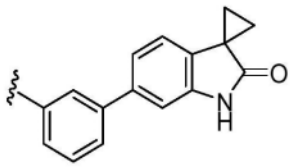
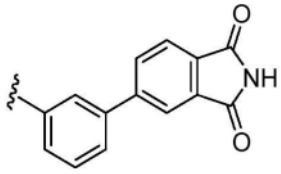
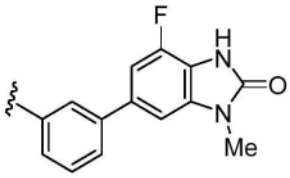
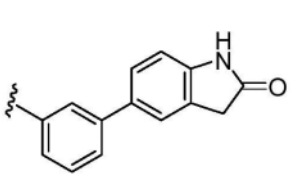
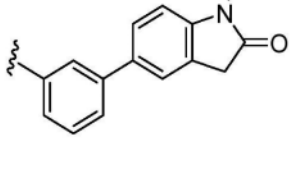
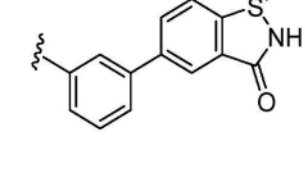
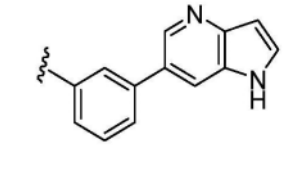



























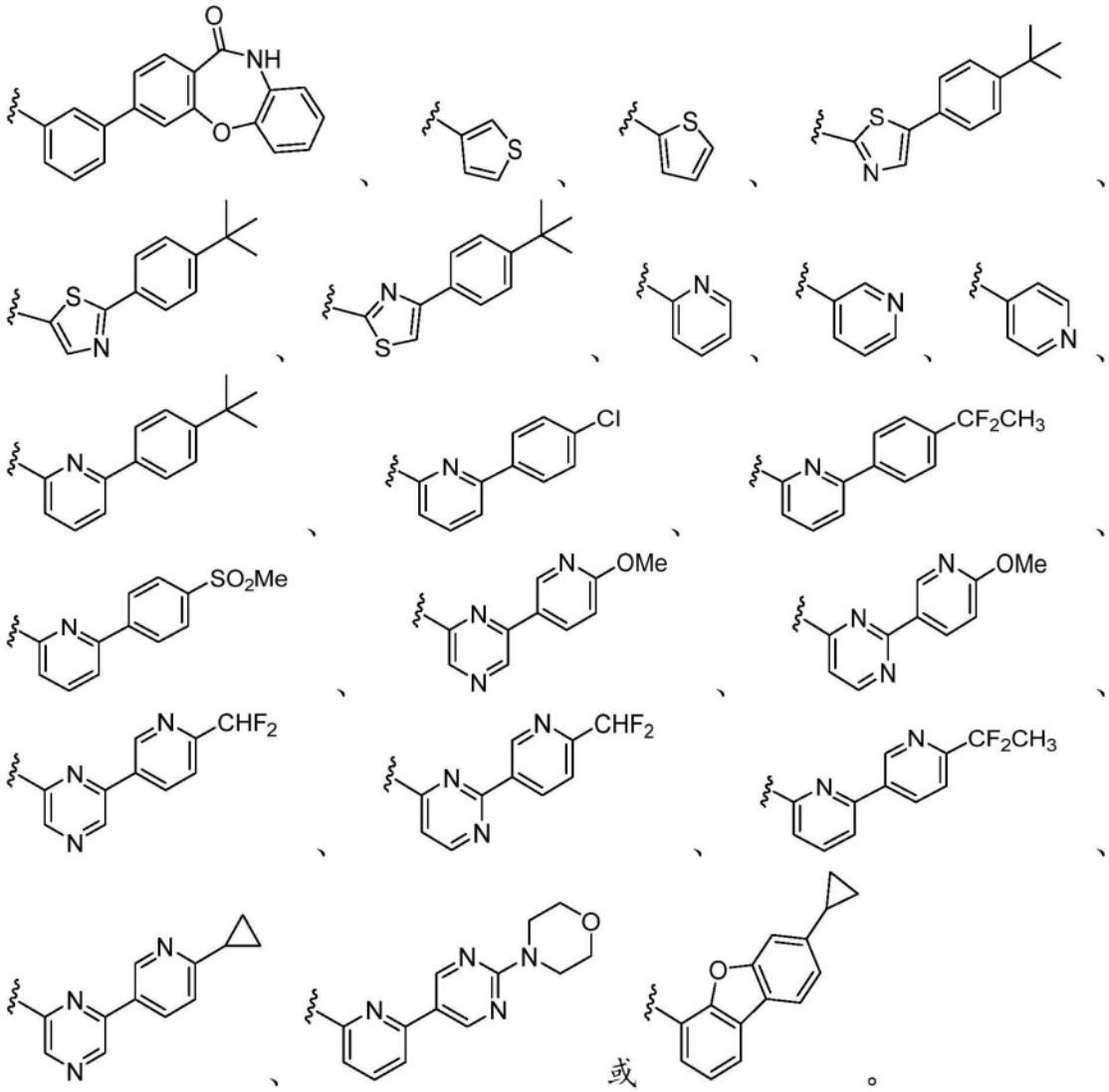
[0398] 

[0399] 

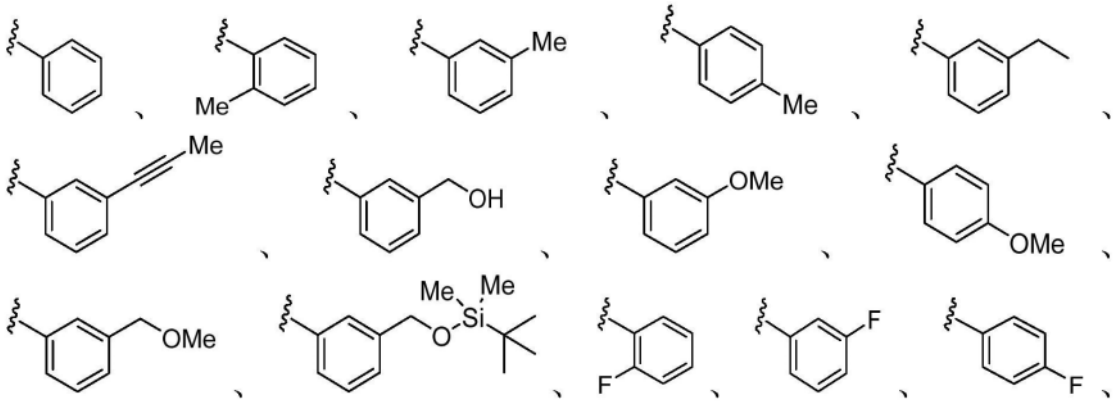
[0400] 

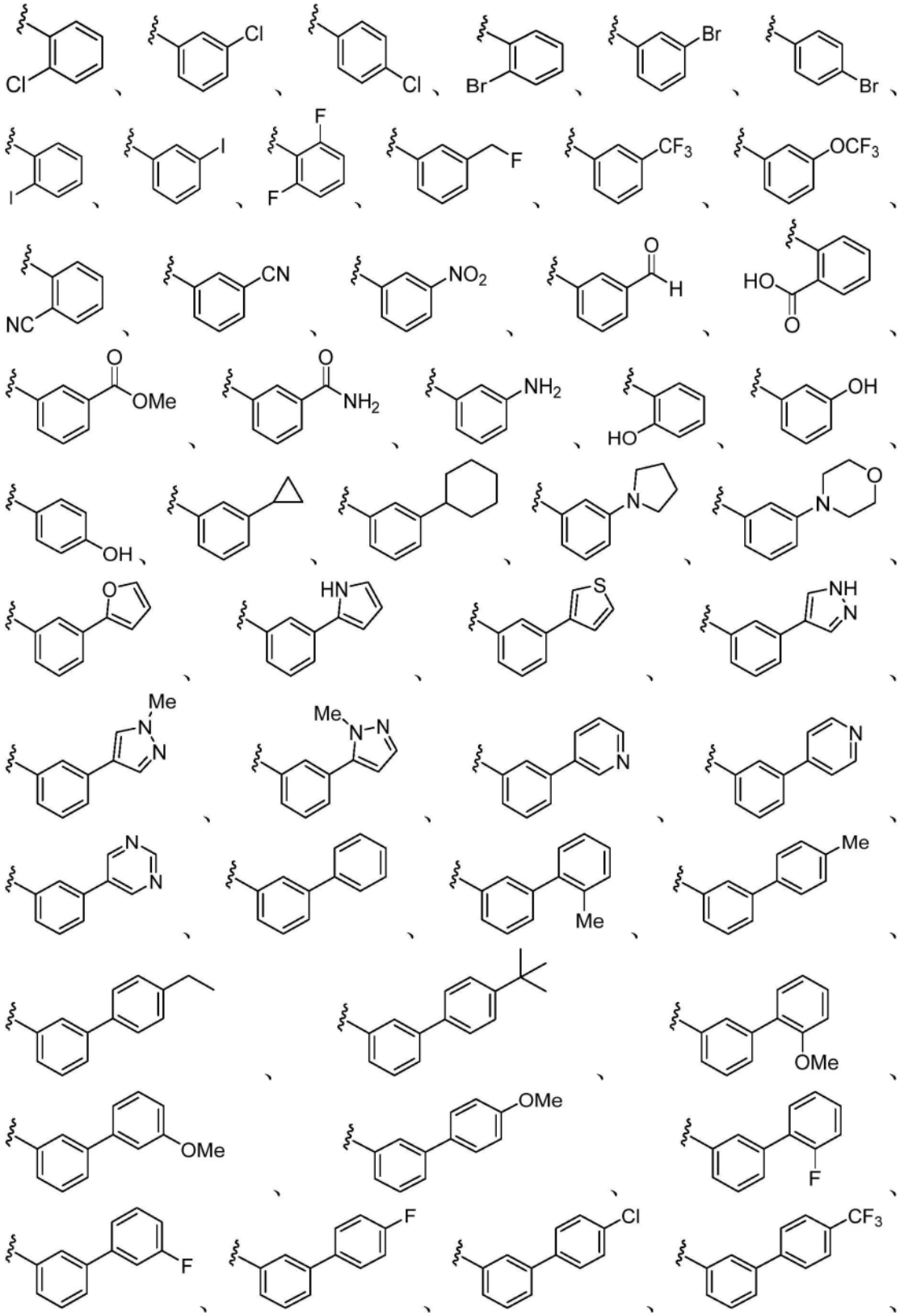
[0401]

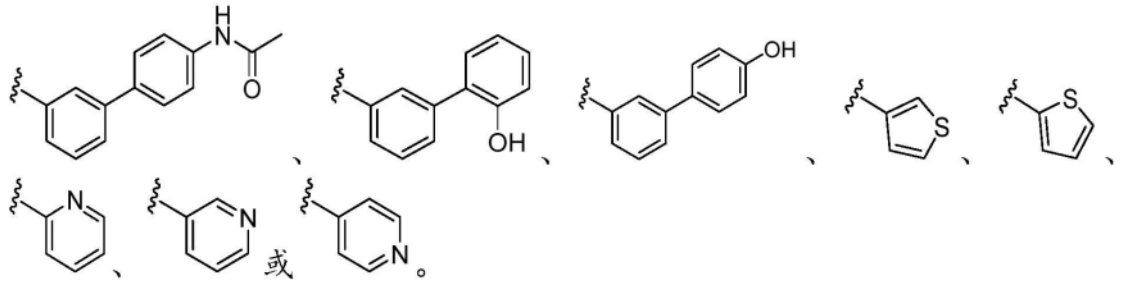



















[0402] 

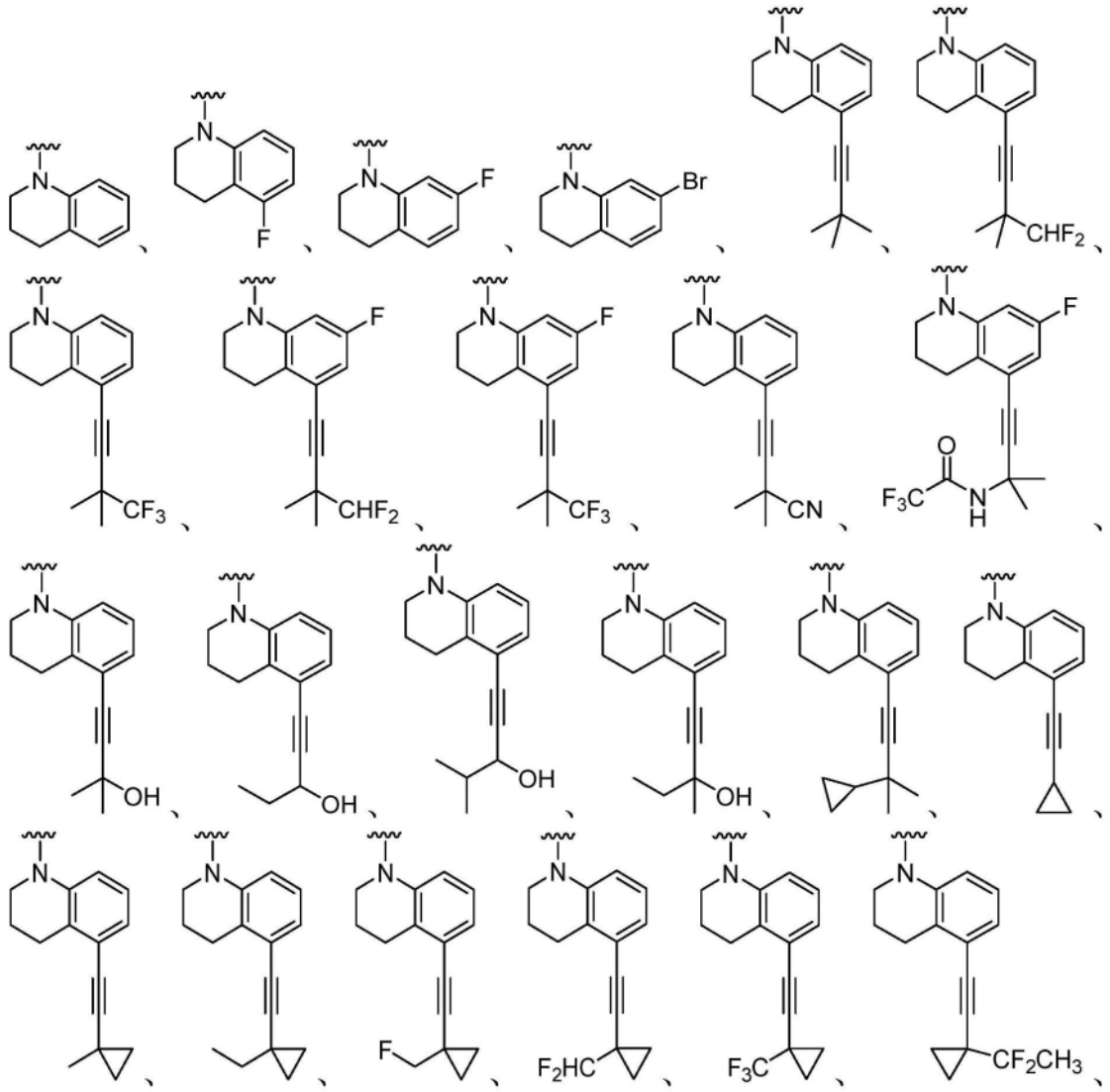
[0403] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^6是

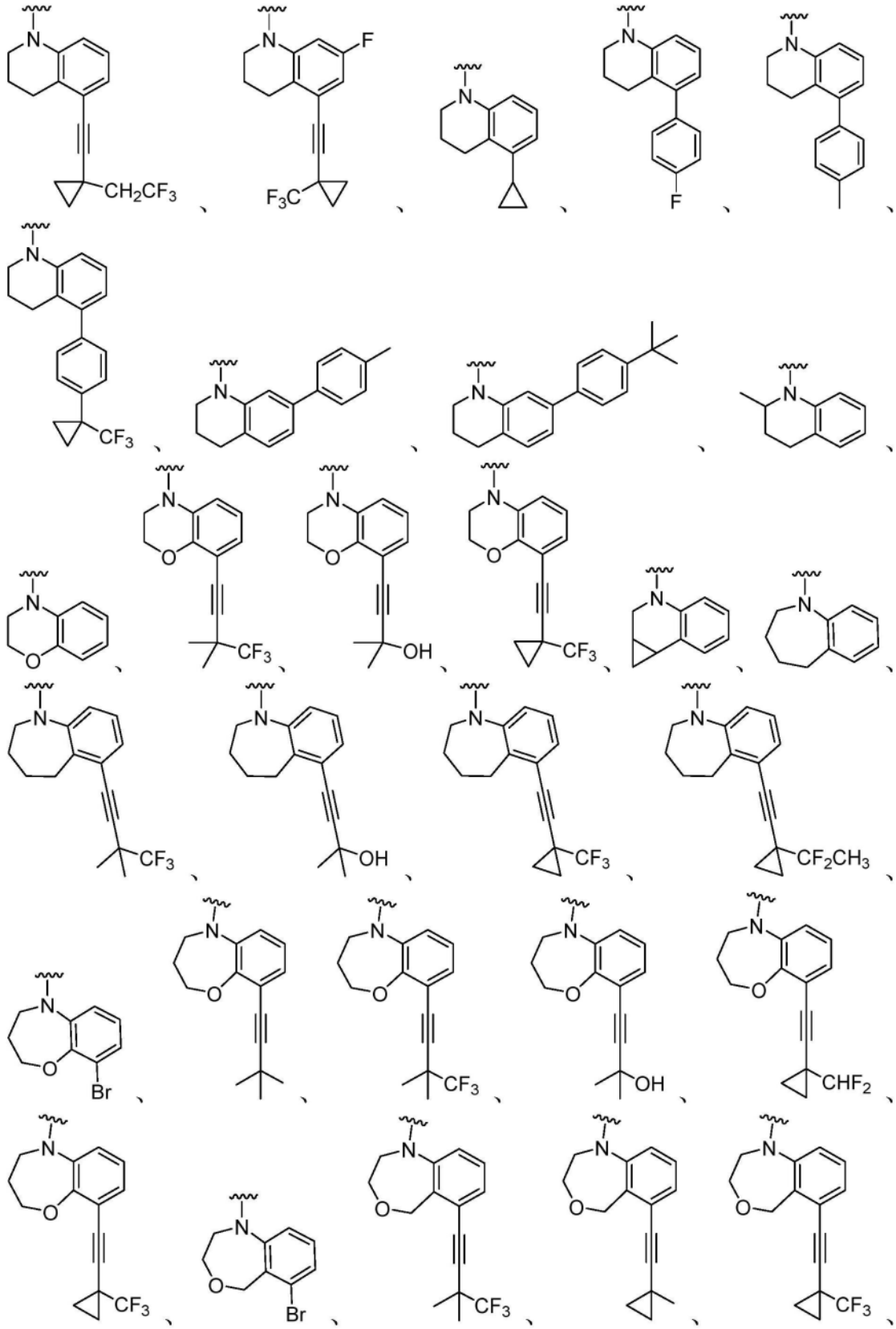
[0404] 

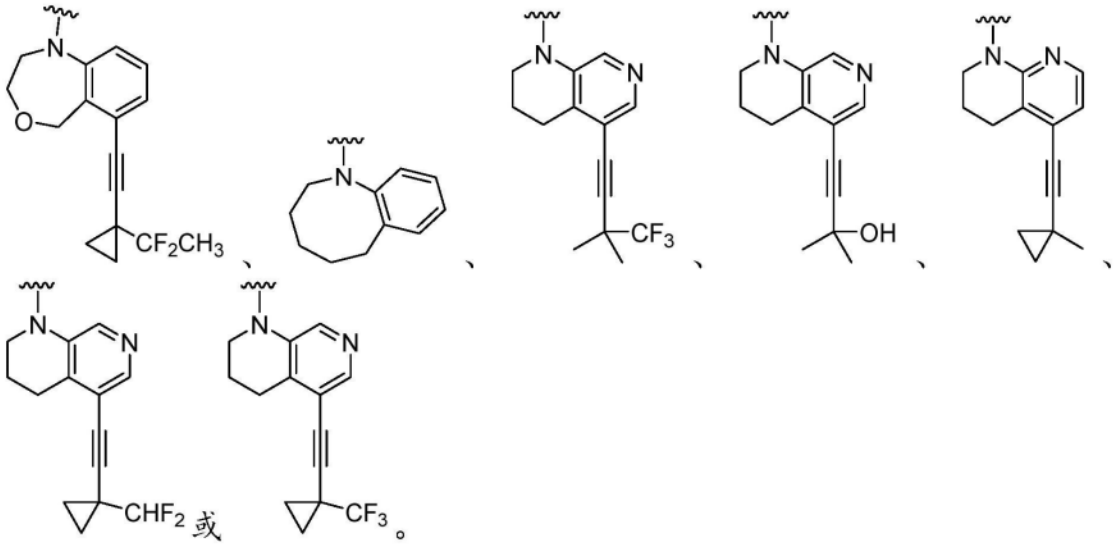
[0405] 
Cl
Cl
Cl
Br
Br
Br
I
I
F
F
F
CF3
OCF3
NC
CN
NO2
O
H
HO
O
O
OMe
O
NH2
NH2
HO
OH
OH
N
N
O
O
HN
S
NH
N
Me
N
N
Me
N
N
N
N
N
Me
Me
OMe
OMe
OMe
F
F
F
Cl
CF3

[0406] 

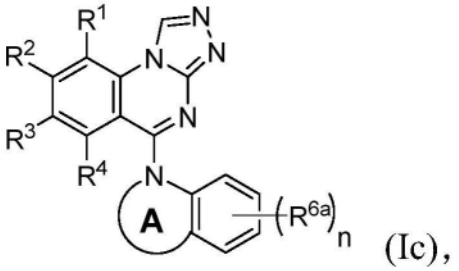
[0407] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^5和R^6与它们所结合的氮一起具有结构:

[0408] 

[0409] 

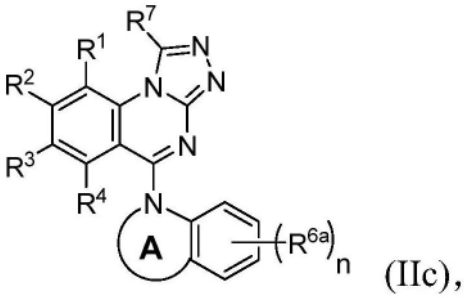
[0410] 

[0411] 在一些实施方案中,式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(Ic)的结构的化合物:

[0412]  (Ic),

[0413] 其中环A是任选地具有1个至2个各自独立地为N、O或S的附加杂原子的5元至8元杂环烷基,并且任选地其中环A被1个或2个R^{6g}取代;并且n是0、1或2。在一些实施方案中,式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是任选地具有1个至2个各自独立地为N、O或S的附加杂原子的5元至8元杂环烷基;并且n是0、1或2。在一些实施方案中,式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是0。在一些实施方案中,式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是1。在一些实施方案中,式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是2。在一些实施方案中,式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是5元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是具有一个附加杂原子O的6元杂环烷基。

[0414] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(IIc)的结构的化合物:

[0415]  (IIc),

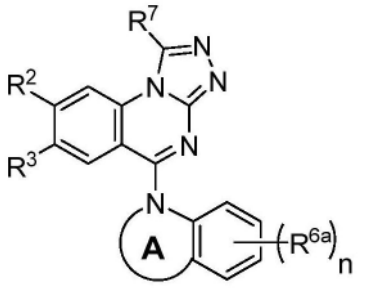
[0416] 其中环A是任选地具有1个至2个各自独立地为N、O或S的附加杂原子的5元至8元杂

环烷基,并且任选地其中环A被1个或2个R^{6g}取代;并且n是0、1或2。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是任选地具有1个至2个各自独立地为N、O或S的附加杂原子的5元至8元杂环烷基;并且n是0、1或2。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是0。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是1。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是2。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是5元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是具有一个附加杂原子O的6元杂环烷基。

[0417] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢或卤素。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢或F。

[0418] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是氢、C_{1-3}烷基或卤素。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^4是氢、Me或F。

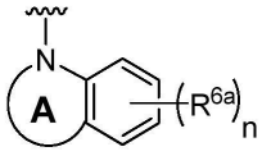
[0419] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(IIc-1)的结构的化合物:

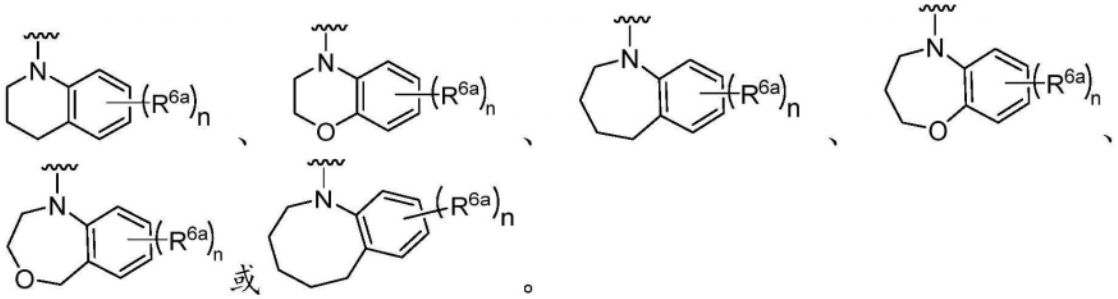
[0420] 

(IIc-1),

[0421] 其中环A是任选地具有1个至2个各自独立地为N、O或S的附加杂原子的5元至8元杂环烷基,并且任选地其中环A被1个或2个R^{6g}取代;并且n是0、1或2。在一些实施方案中,式(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是任选地具有1个至2个各自独立地为N、O或S的附加杂原子的5元至8元杂环烷基;并且n是0、1或2。在一些实施方案中,式(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是0。在一些实施方案中,式(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是1。在一些实施方案中,式(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中n是2。在一些实施方案中,式(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是5元至8元杂环烷基。在一些实施方案中,式(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中环A是具有一个附加杂原子O的6元杂环烷基。

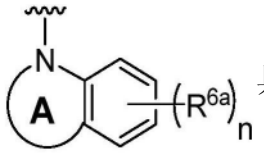
[0422] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

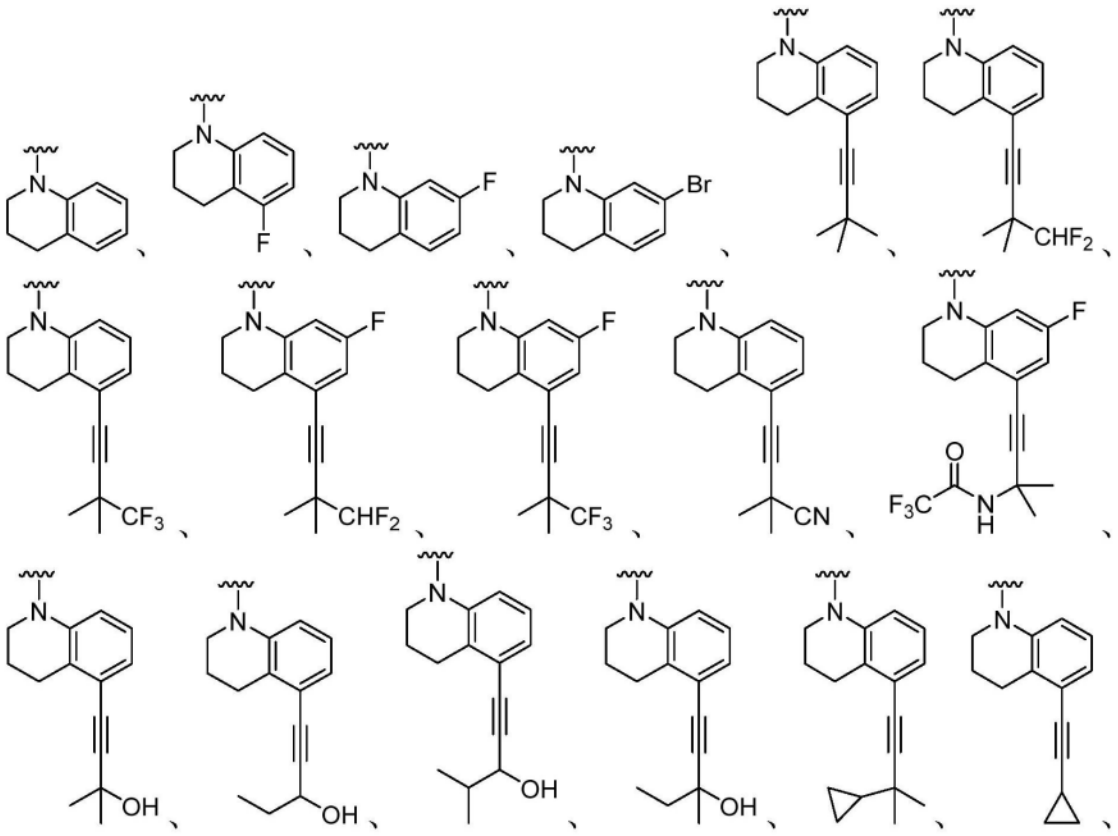
[0423]  具有结构

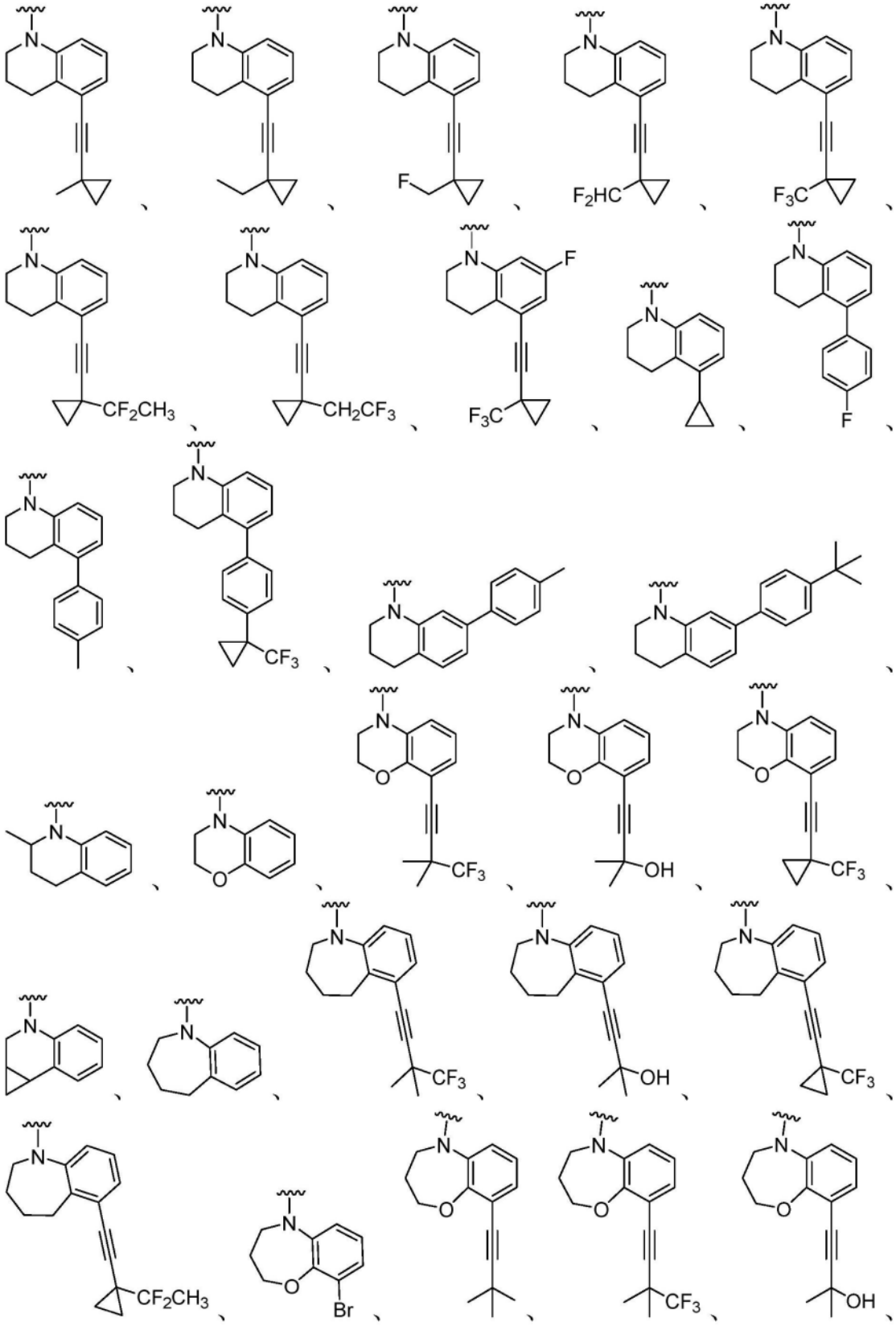
[0424] 

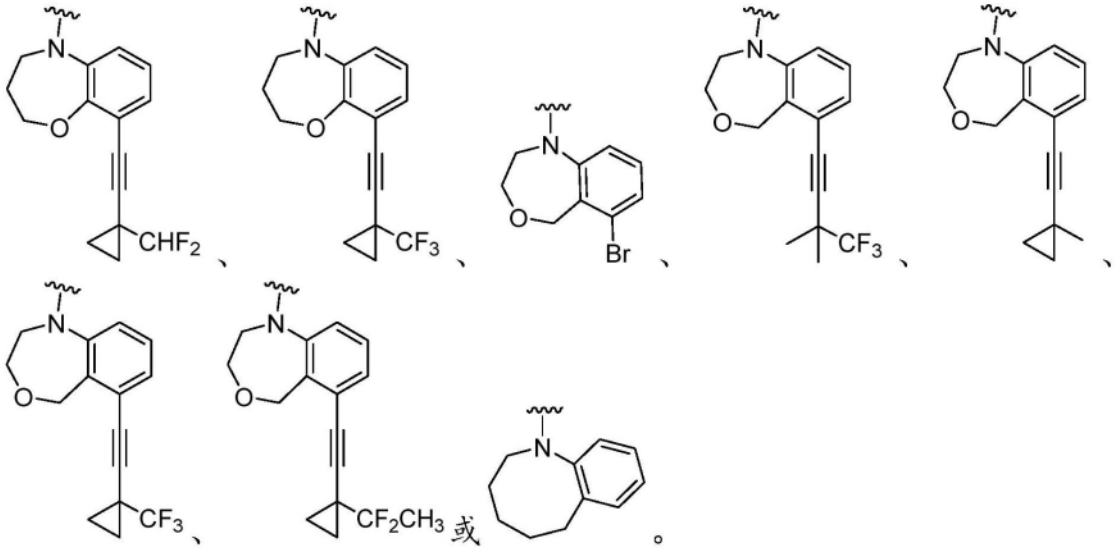
[0425] 在一些实施方案中,式(I)或(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或-CN。在一些实施方案中,式(I)或(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基或卤素。在一些实施方案中,式(I)或(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6g}独立地是甲基。

[0426] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

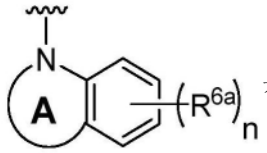
[0427]  具有结构

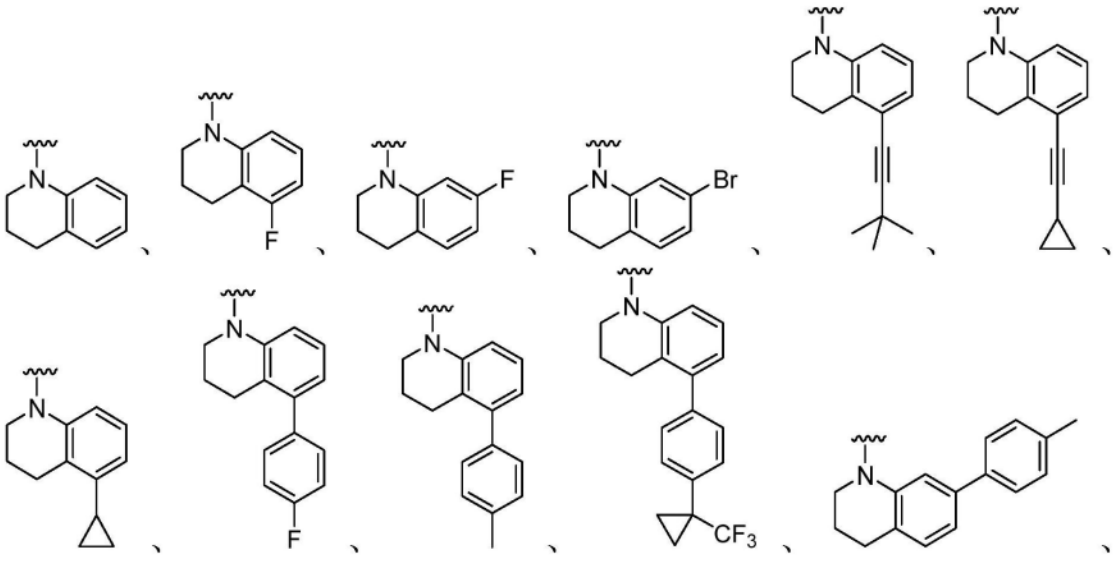
[0428] 

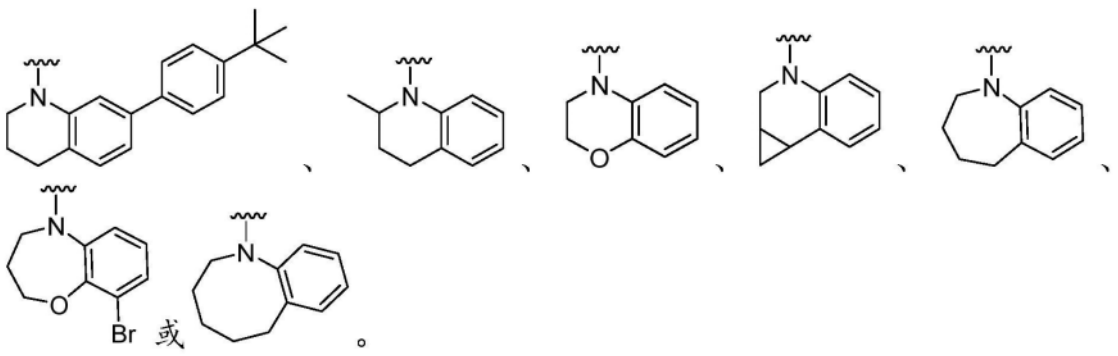
[0429] 

[0430] 

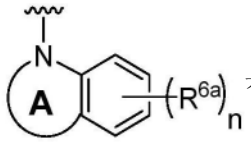
[0431] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

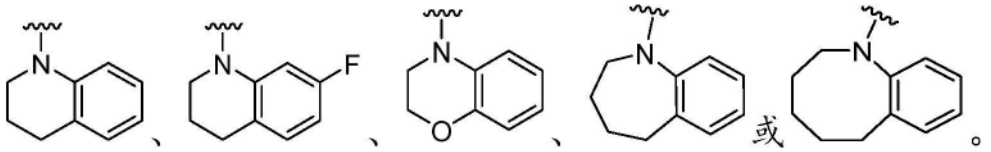
[0432]  具有结构

[0433] 

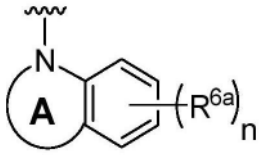
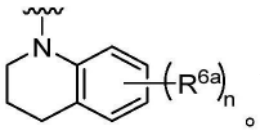
[0434] 

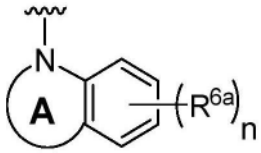
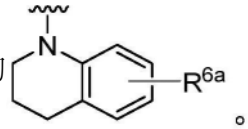
[0435] 在一些实施方案中,式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

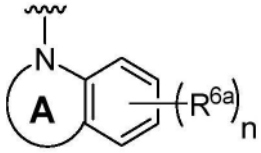
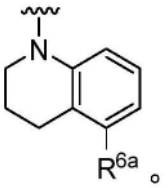
[0436]  具有结构

[0437] 

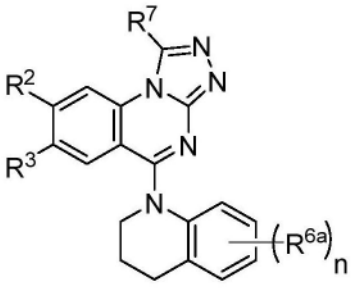
[0438] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

[0439]  具有结构  。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

[0440]  具有结构  。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

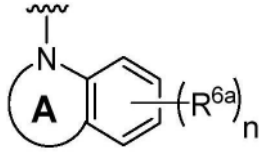
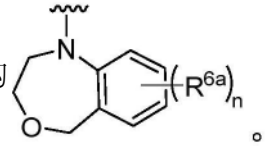
[0441]  具有结构  。

[0442] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(IIc-2)的结构的化合物:

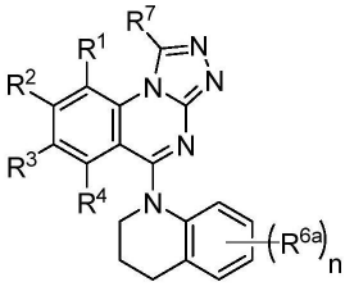
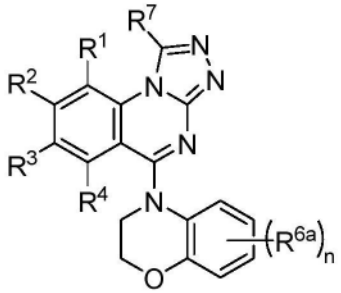
[0443]  (IIc-2),

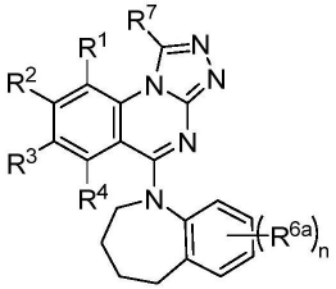
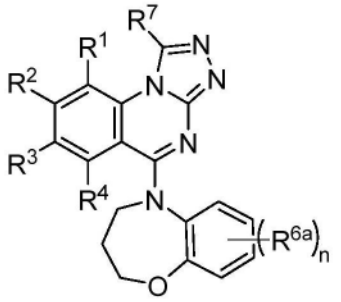
[0444] 其中n是0、1或2。

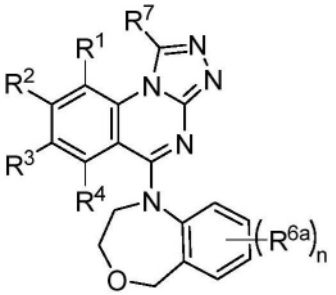
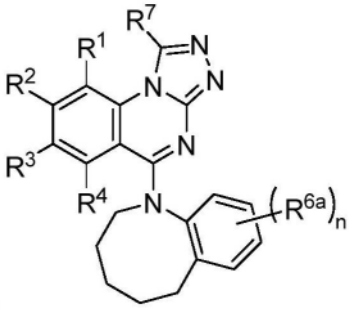
[0445] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

[0446]  具有结构  。

[0447] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)或(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐是具有以下结构的化合物:

[0448]  (IIc-3)、  (IIc-4)、

 (IIc-5)、  (IIc-6)、

[0449]  (IIc-7)或  (IIc-8)。

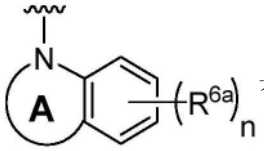
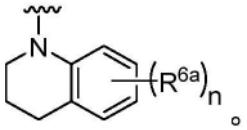
[0450] 在一些实施方案中,式(IIc)的化合物为式(IIc-3)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物为式(IIc-4)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物为式(IIc-5)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物为式(IIc-6)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物为式(IIc-7)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(IIc)的化合物为式(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0451] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢、C_{1-3}烷基或卤素;R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素或-CN;R^3是氢、C_{1-3}烷基或卤素;R^4是氢、C_{1-3}烷基或卤素;每个R^{6a}独立地是C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基,其中所述炔基任选地被1个至3个R^{6j}取代;每个R^{6j}独立地是C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、C_{3-8}环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代;每个R^{6p}独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基或-CN;并且R^7是氢、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、C_{1-3}卤代烷基或$-NH_2$。

[0452] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢、C_{1-3}烷基或卤素;R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素或-CN;R^3是氢、C_{1-3}烷基或卤素;R^4是氢、C_{1-3}烷基或卤素;每个R^{6a}独立地是C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基,其中所述炔基任

选地被1个至3个R^{6j}取代;每个R^{6j}独立地是C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、C_{3-8}环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代;每个R^{6p}独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基或-CN;并且R^7是氢或C_{1-3}烷基。

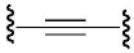
[0453] 在一些实施方案中,式(I)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^1是氢或F;R^2是氢、F或Cl;R^3是氢或F;R^4是氢或F;每个R^{6a}独立地是C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基,其中所述炔基任选地被1个至3个R^{6j}取代;每个R^{6j}独立地是C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、C_{3-8}环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代;每个R^{6p}独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基或-CN;并且R^7是氢或Me。

[0454] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素或-CN;R^3是氢、C_{1-3}烷基或卤素;每个R^{6a}独立地是C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基或C_{2-3}炔基,其中所述炔基任选地被1个至3个R^{6j}取代;每个R^{6j}独立地是C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、-CN、C_{3-8}环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代;每个R^{6p}独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基或-CN;R^7是氢或C_{1-3}烷基;并且  具有结构  。

[0455] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、卤素或-CN。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^2是氢、F或Cl。

[0456] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中R^3是氢、F或Cl。

[0457] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}独立地是C_{2-3}炔基或卤素,其中所述炔基任选地被1个至3个R^{6j}取代。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6a}被

[0458] 

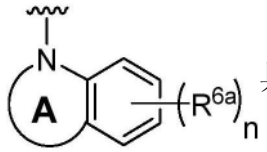
[0459] 1个R^{6j}取代。

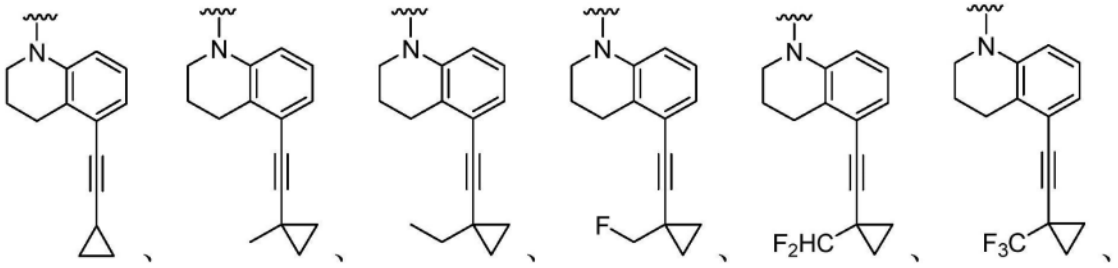
[0460] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6j}独立地是C_{2-3}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、C_{3-6}环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或

杂环烷基任选地被1个至3个R^{6p}取代,并且每个杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至6元环。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6j}独立地是卤素、C_{1-3}卤代烷基、C_{3-6}环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基任选地被1个至2个R^{6p}取代,并且每个杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至6元环。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6j}独立地是卤素、C_{1-3}卤代烷基或C_{3-6}环烷基,其中所述环烷基任选地被一个R^{6p}取代。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6j}独立地是F、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CF_2CH_3或环丙基,其中所述环丙基任选地被一个R^{6p}取代。

[0461] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6p}独立地是C_{1-3}烷基、C_{1-3}羟基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基或-CN。在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中每个R^{6p}独立地是Me、Et、CH_2OH、F、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CF_3、CF_2CH_3或-CN。

[0462] 在一些实施方案中,式(Ic)、(IIc)或(IIc-1)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中

[0463]  具有结构

[0464] 

[0465] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至8元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-

6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N或O的杂原子的5元至6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中所述杂环烷基是具有1个杂原子N或O的6元环。

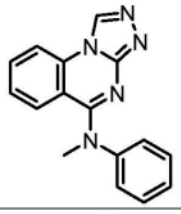
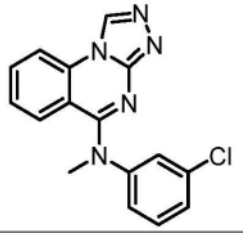
[0466] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中所述杂芳基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中所述杂芳基是具有1个至2个各自为N的杂原子的6元环。

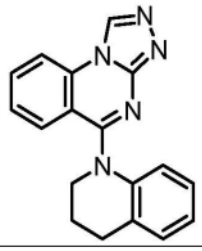
[0467] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是化合物,其中所述杂环烷基是具有1个至2个各自独立地为N或O的杂原子的5元至6元环;并且所述杂芳基是具有1个至2个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至6元环。

[0468] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是具有表1A、表1B、表1C、表1D、表1E、表1F、表1G、表1H、表1I、表1J、表2A、表2B、表2C、表2D、表2E、表2F、表2G、表2H、表2I、表2J、表2K、表2L、表3A、表3B、表3C、表3D、表3E、表3F、表3G、表3H、表3I、表3J或表3K中化合物的结构的化合物。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐是具有表3F、表3H、表3I、表3J或表3K中化合物的结构的化合物。

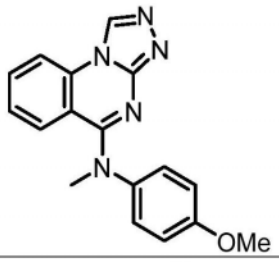
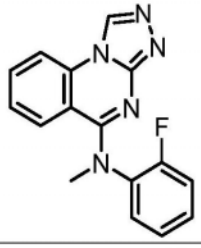
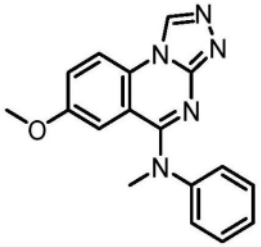
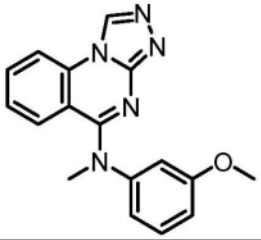
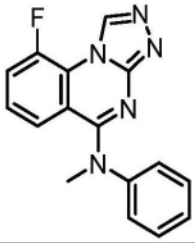
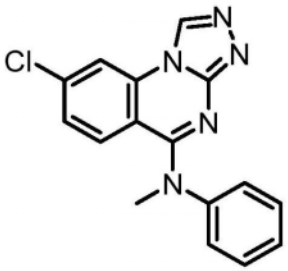
[0469] 表1A.化合物

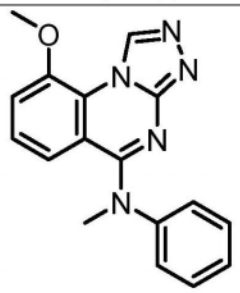
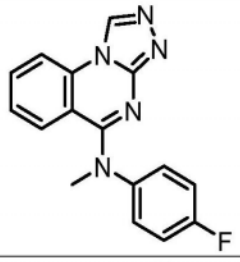
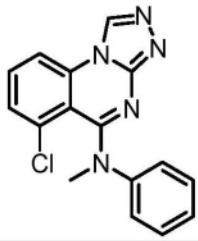
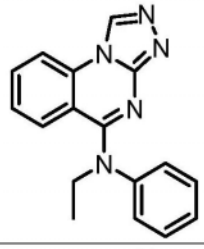
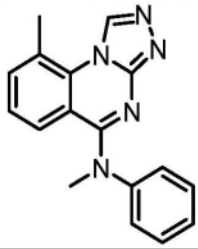
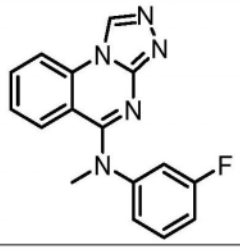
[0470]

实施例	化学结构
1	
2	

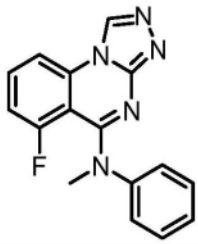
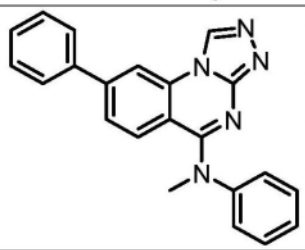
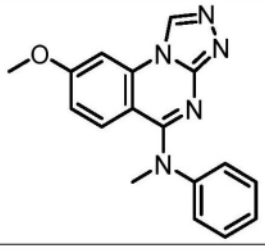
实施例	化学结构
4	

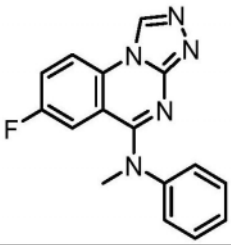
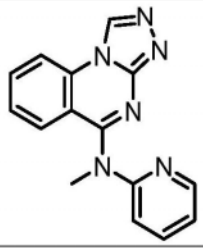
[0471]

实施例	化学结构
5	
6	
8	
9	
10	
11	

实施例	化学结构
12	
13	
14	
15	
16	
17	

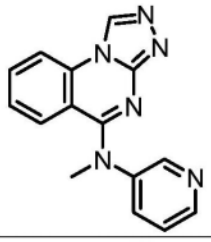
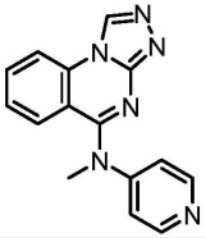
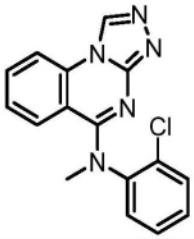
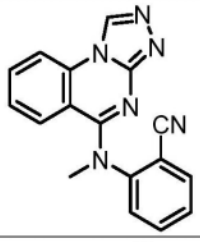
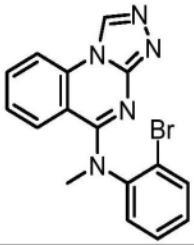
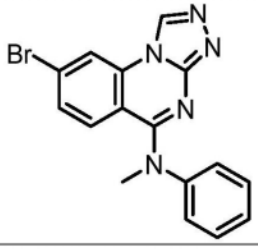
[0472]

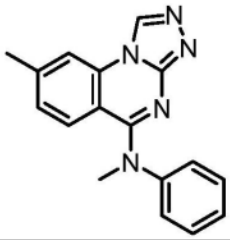
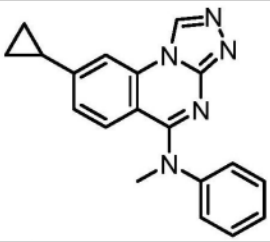
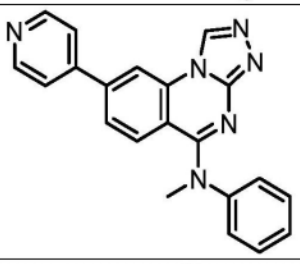
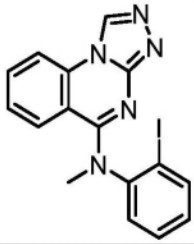
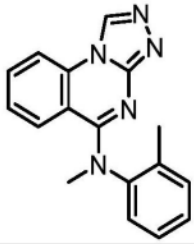
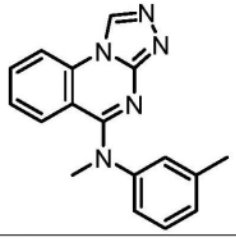
实施例	化学结构
18	
19	
20	

实施例	化学结构
21	
22	

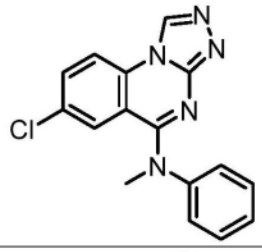
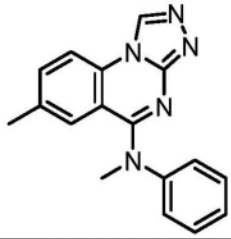
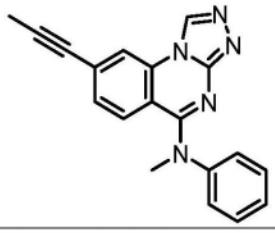
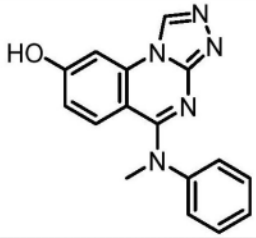
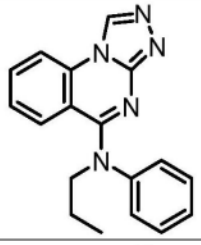
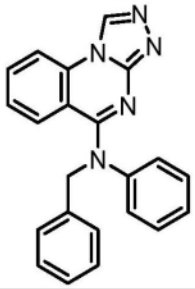
[0473] 表1B.化合物

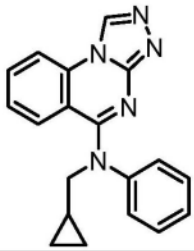
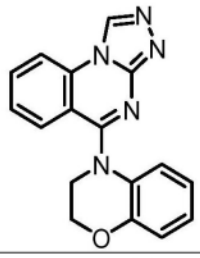
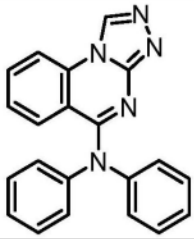
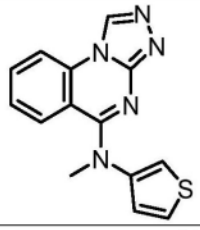
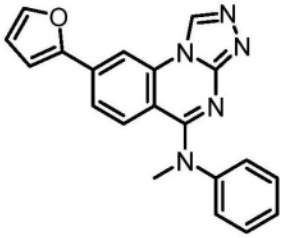
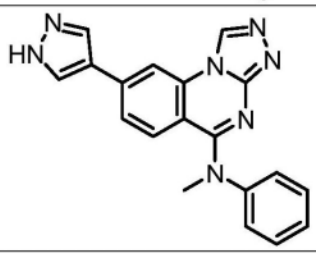
[0474]

实施例	化学结构
23	
24	
25	
26	
27	
28	

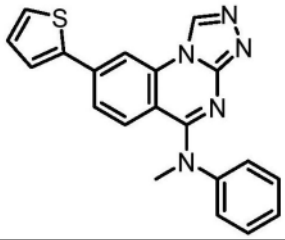
实施例	化学结构
29	
30	
31	
32	
33	
34	

[0475]

实施例	化学结构
35	
36	
37	
38	
39	
40	

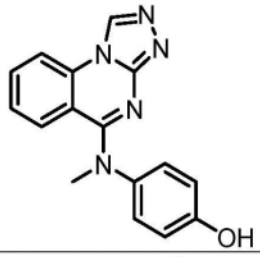
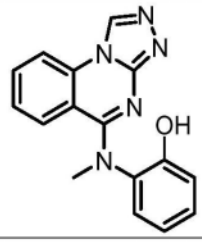
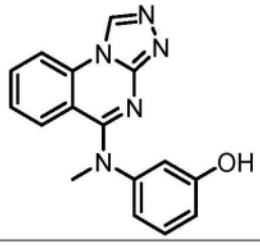
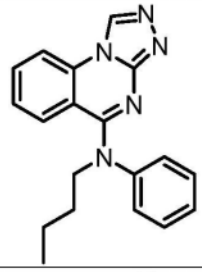
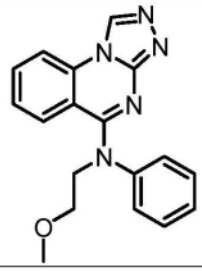
实施例	化学结构
41	
42	
43	
44	
45	
46	

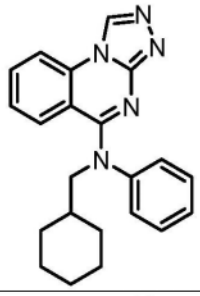
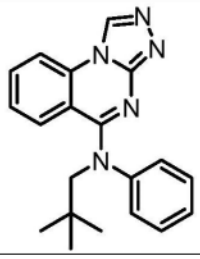
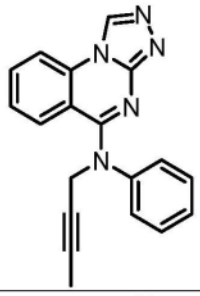
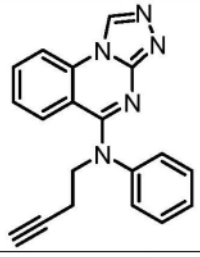
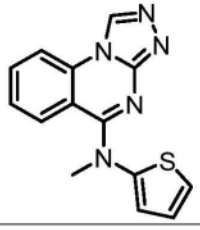
[0476]

实施例	化学结构
47	

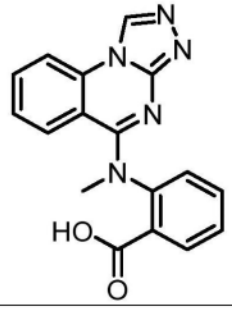
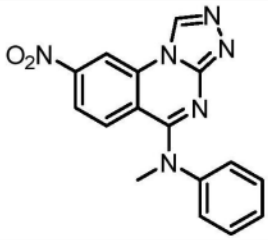
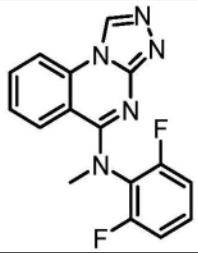
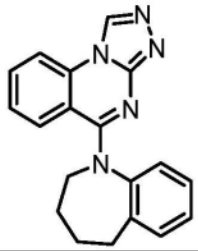
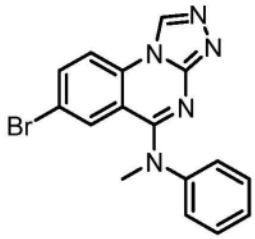
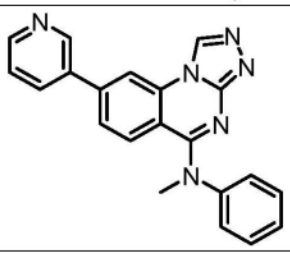
[0477] 表1C.化合物

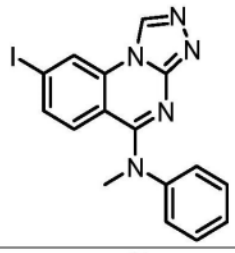
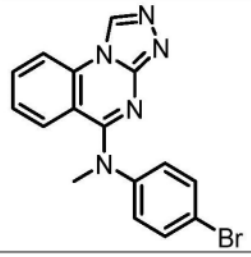
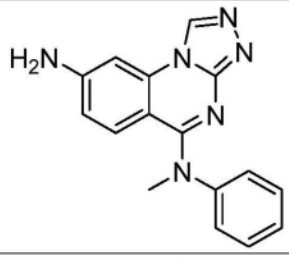
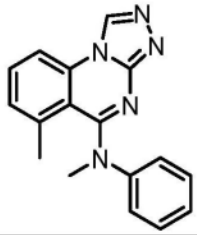
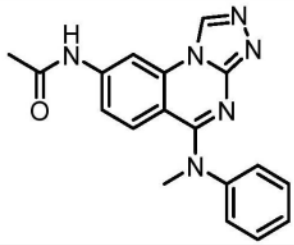
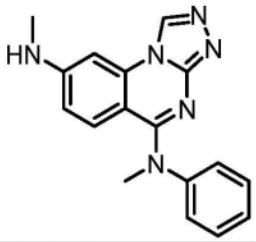
[0478]

实施例	化学结构
48	
49	
50	
51	
52	

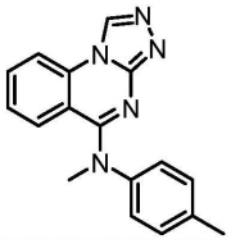
实施例	化学结构
53	
54	
55	
56	
57	

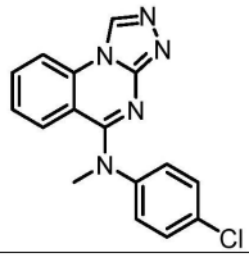
[0479]

实施例	化学结构
58	
59	
60	
61	
62	
63	

实施例	化学结构
64	
65	
66	
67	
68	
69	

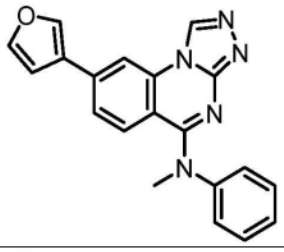
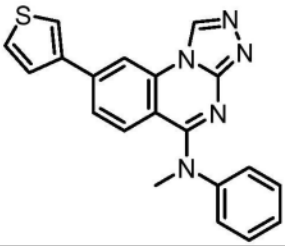
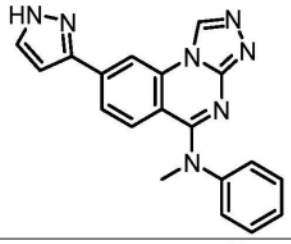
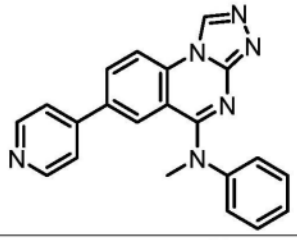
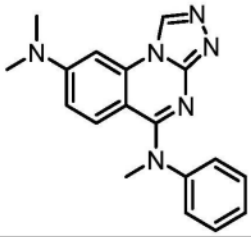
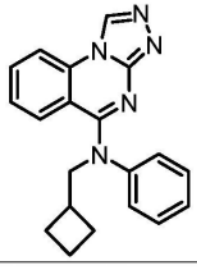
[0480]

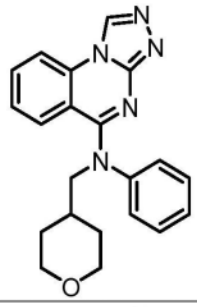
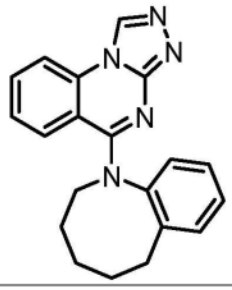
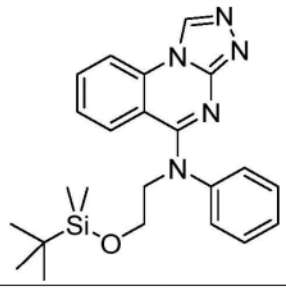
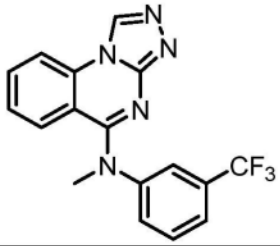
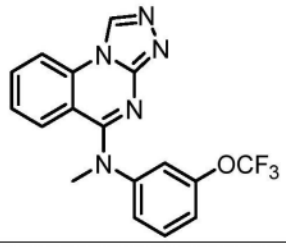
实施例	化学结构
70	

实施例	化学结构
71	

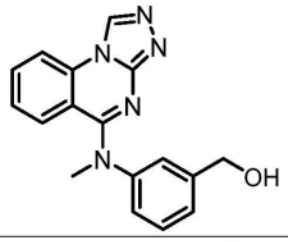
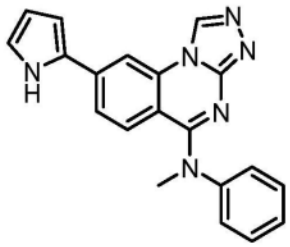
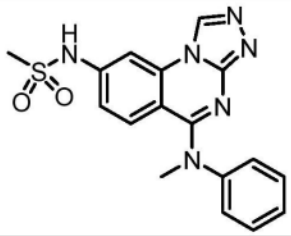
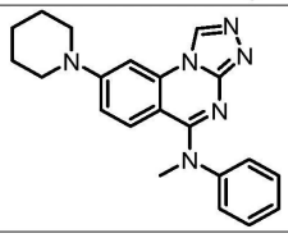
[0481] 表1D.化合物

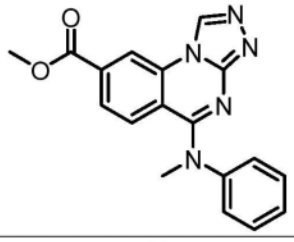
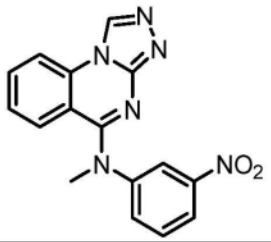
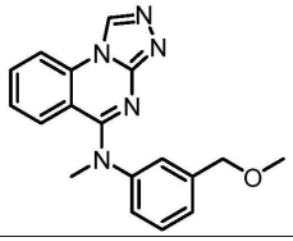
[0482]

实施例	化学结构
72	
73	
74	
75	
76	
77	

实施例	化学结构
78	
79	
80	
81	
82	

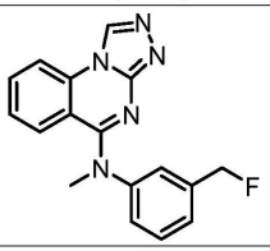
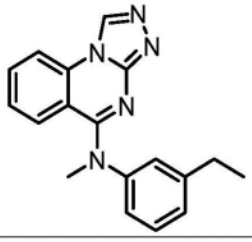
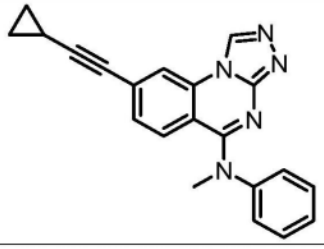
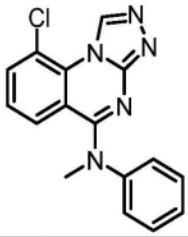
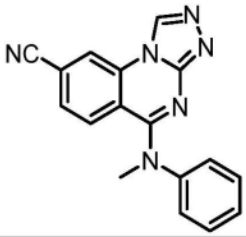
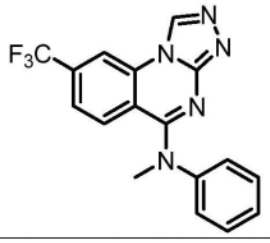
[0483]

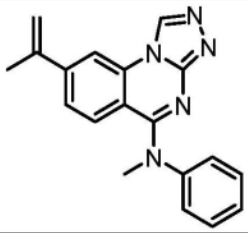
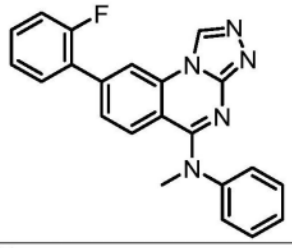
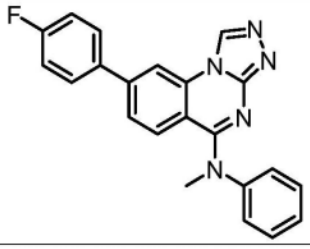
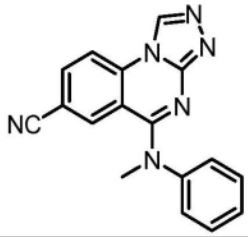
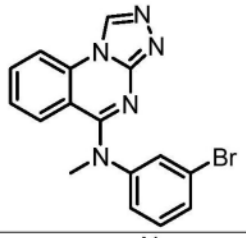
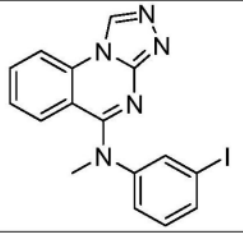
实施例	化学结构
83	
84	
85	
86	

实施例	化学结构
87	
88	
89	

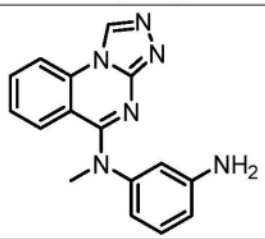
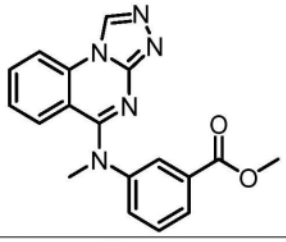
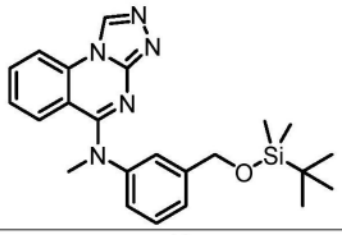
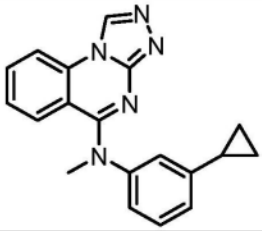
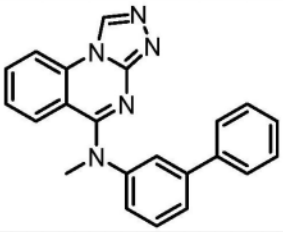
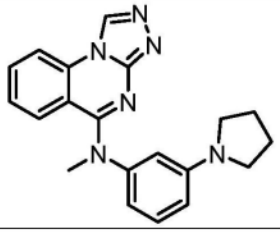
[0484] 表1E.化合物

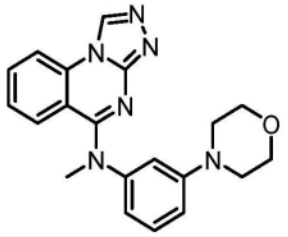
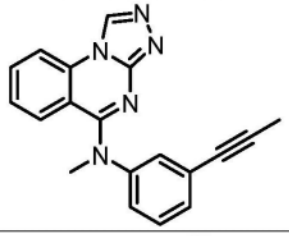
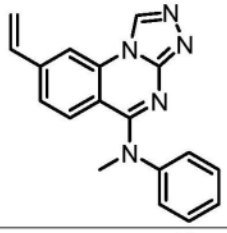
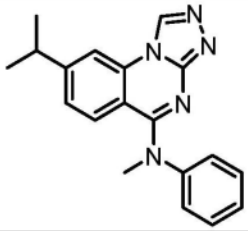
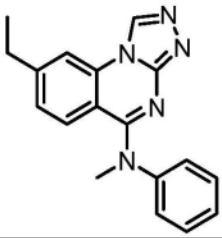
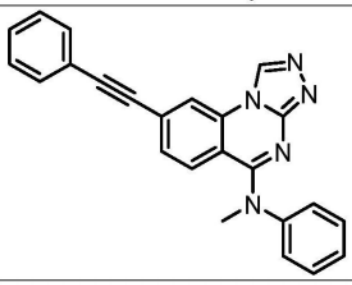
[0485]

实施例	化学结构
90	
91	
92	
93	
94	
95	

实施例	化学结构
96	
97	
98	
99	
100	
101	

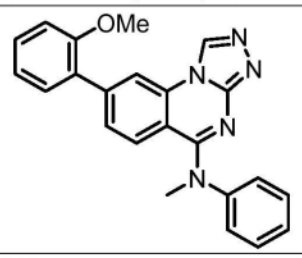
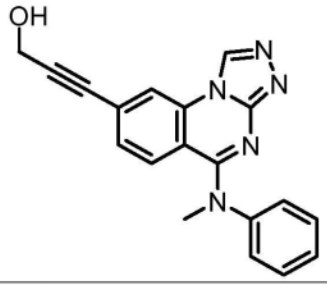
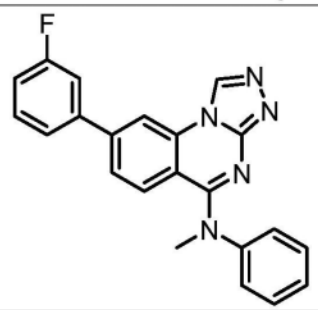
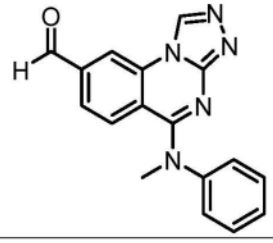
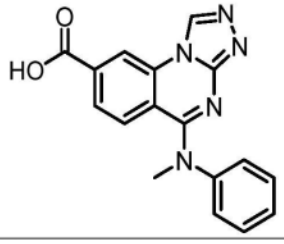
[0486]

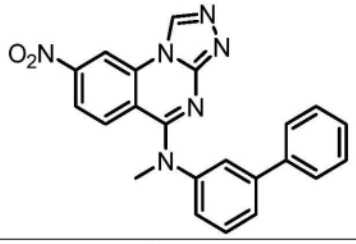
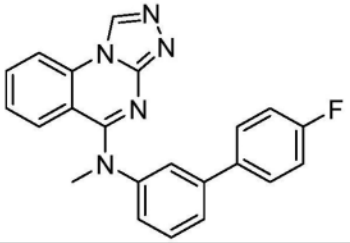
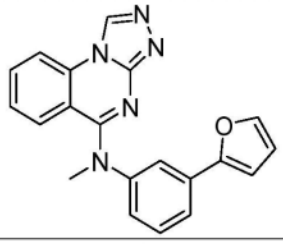
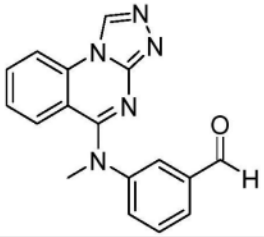
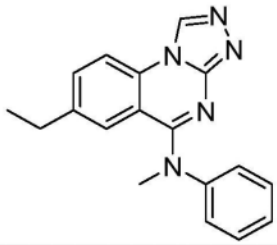
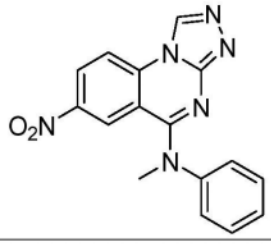
实施例	化学结构
102	
103	
104	
105	
106	
107	

实施例	化学结构
108	
109	
110	
111	
112	
113	

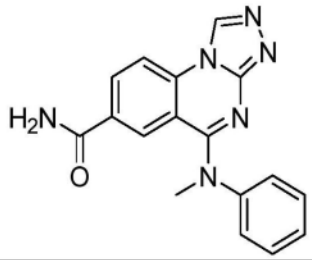
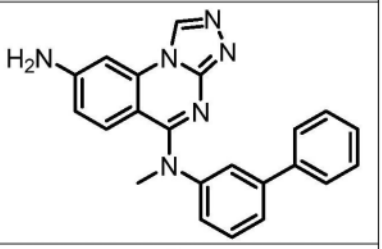
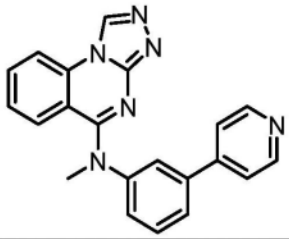
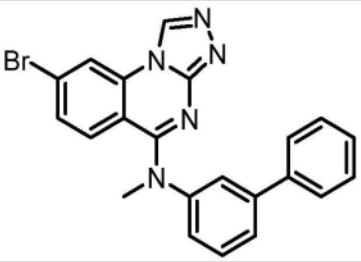
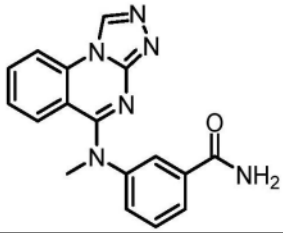
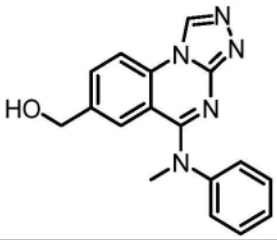
[0487] 表1F.化合物

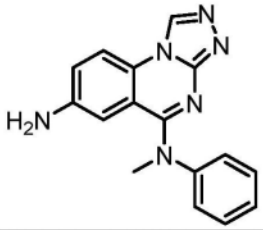
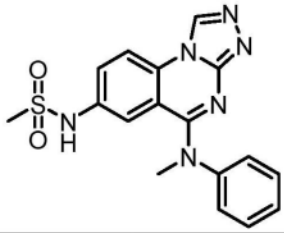
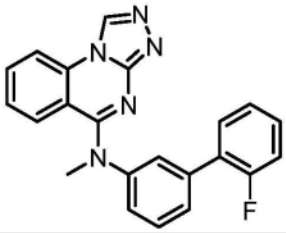
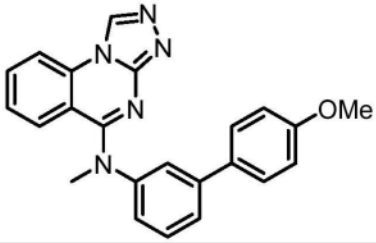
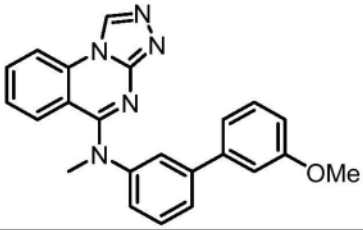
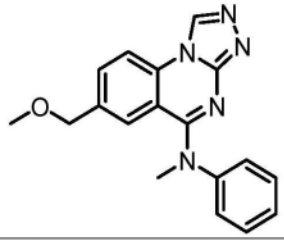
[0488]

实施例	化学结构
114	
115	
116	
117	
118	

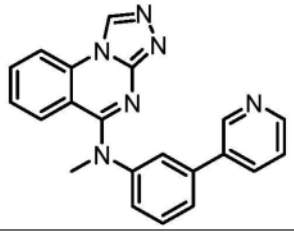
实施例	化学结构
119	
120	
121	
122	
123	
124	

[0489]

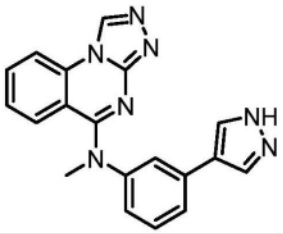
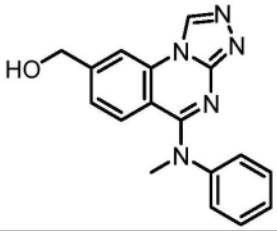
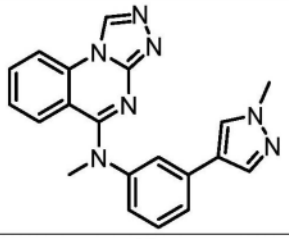
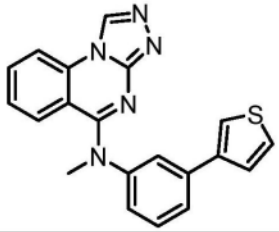
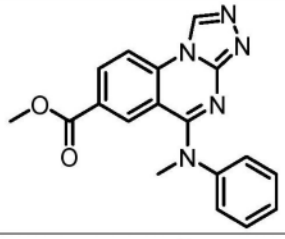
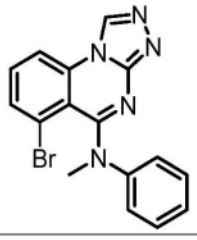
实施例	化学结构
125	
126	
127	
128	
129	
130	

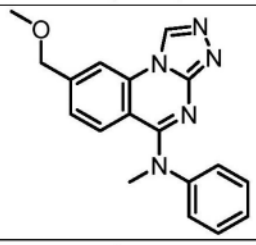
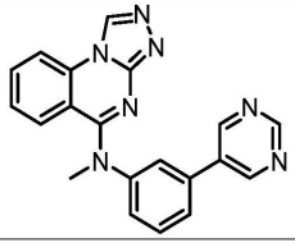
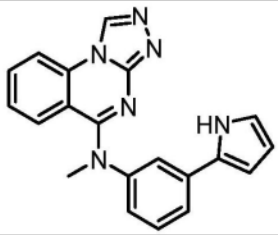
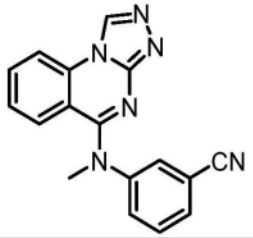
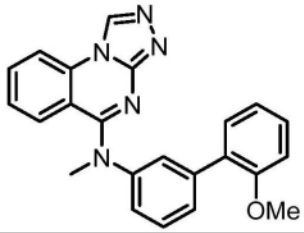
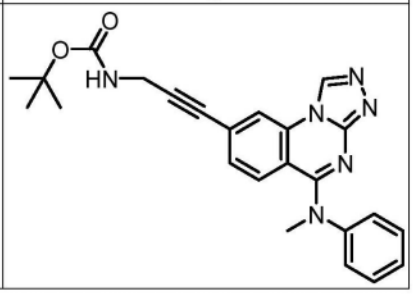
实施例	化学结构
131	
132	
133	
134	
135	
136	

[0490]

实施例	化学结构
137	

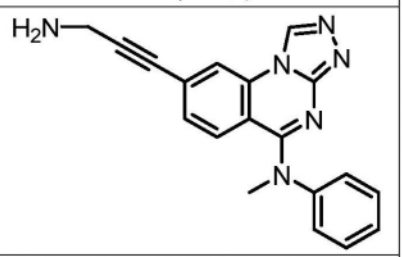
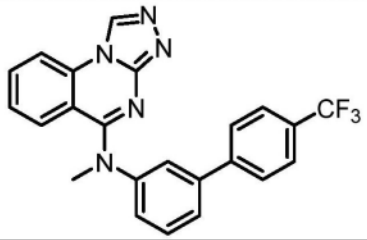
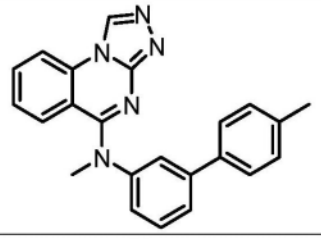
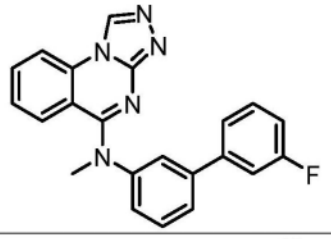
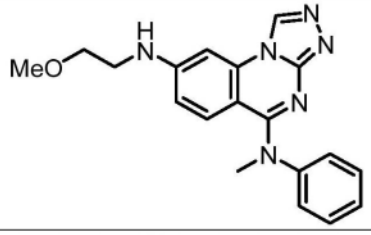
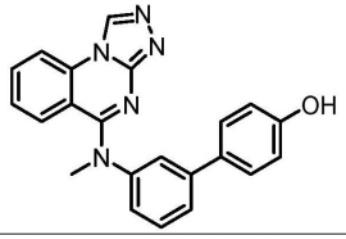
[0491] 表1G.化合物

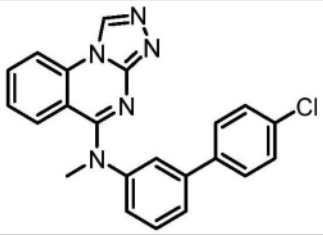
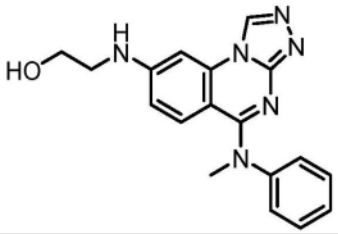
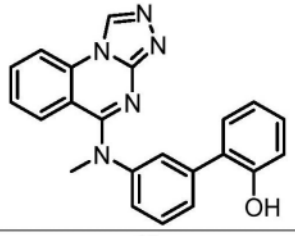
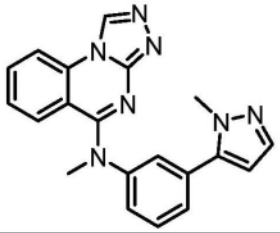
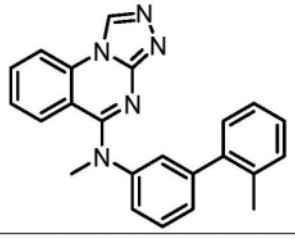
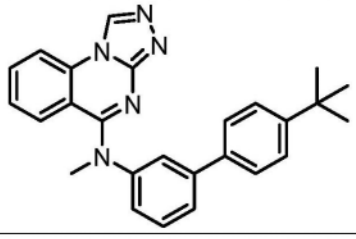
实施例	化学结构
138	
139	
140	
141	
142	
143	

实施例	化学结构
144	
145	
146	
147	
148	
149	

[0492]

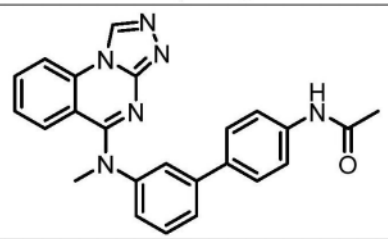
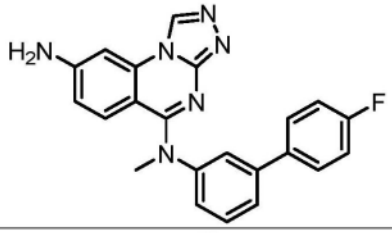
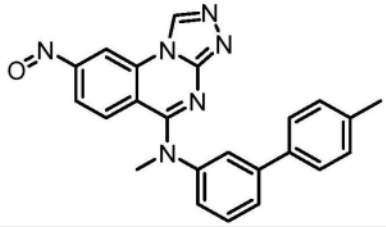
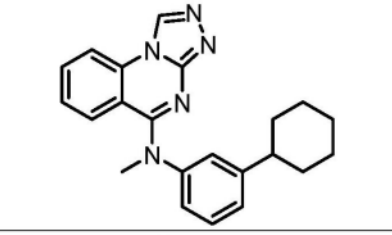
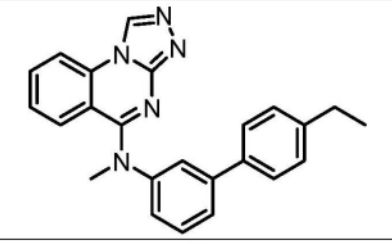
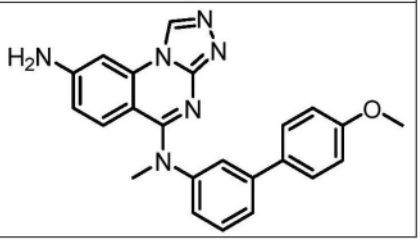
[0493]

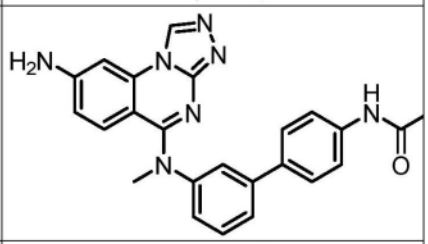
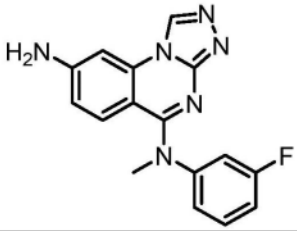
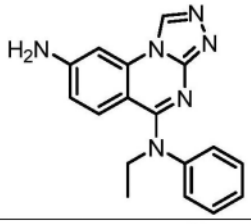
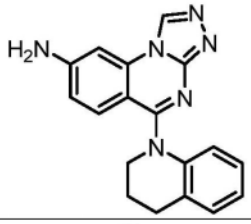
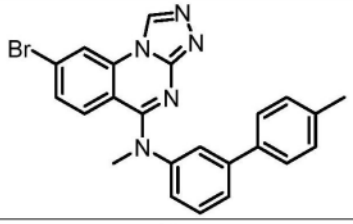
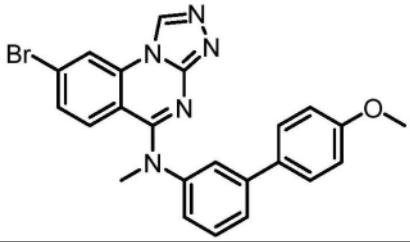
实施例	化学结构
150	
151	
152	
153	
154	
155	

实施例	化学结构
156	
157	
158	
159	
160	
161	

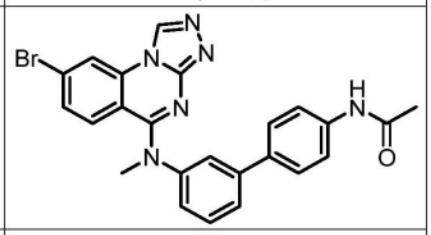
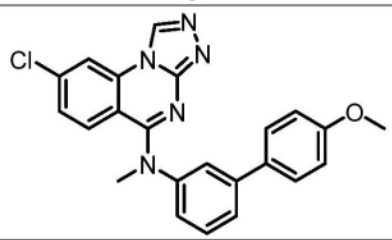
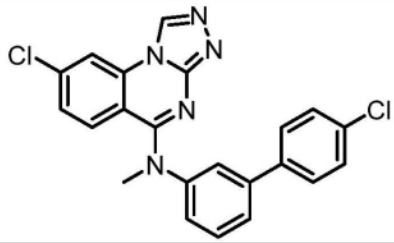
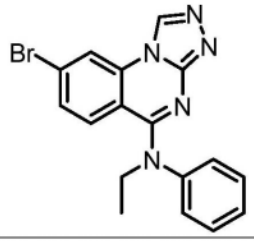
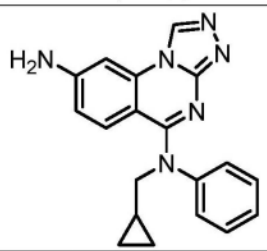
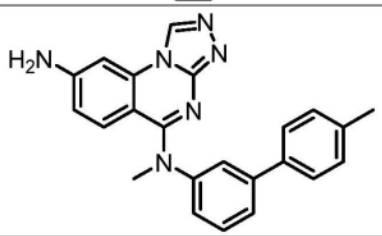
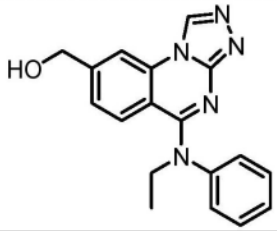
[0494] 表1H.化合物

[0495]

实施例	化学结构
162	
163	
164	
165	
166	
167	

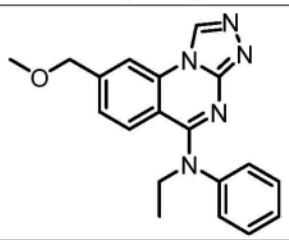
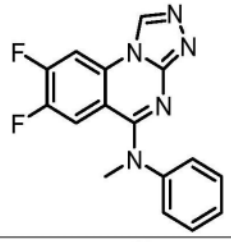
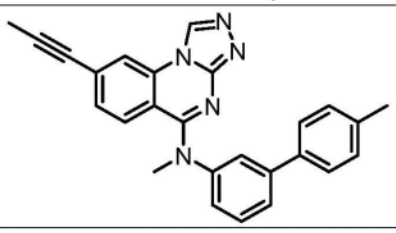
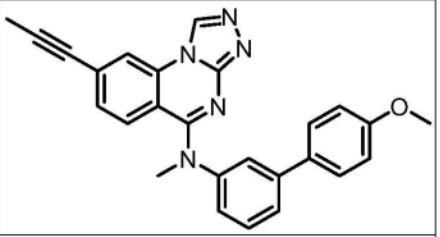
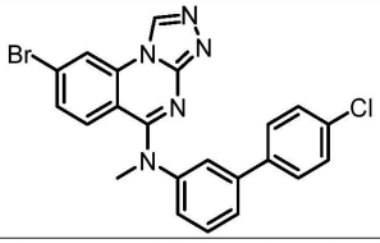
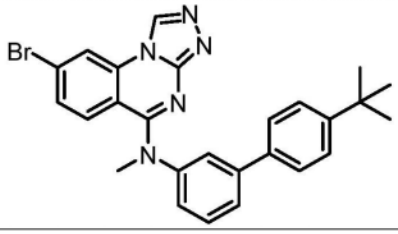
实施例	化学结构
168	
169	
170	
171	
172	
173	

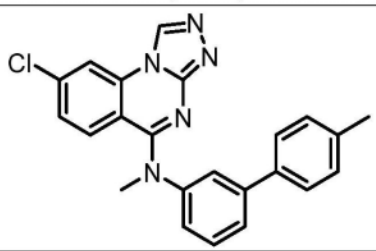
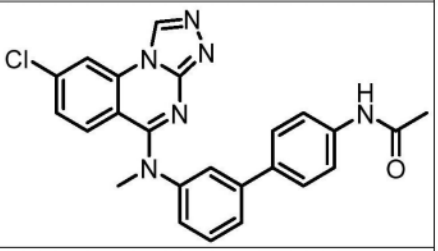
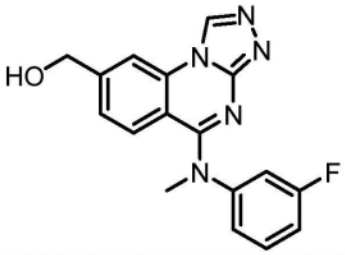
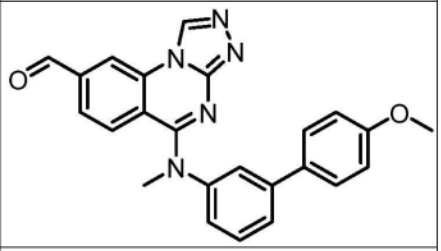
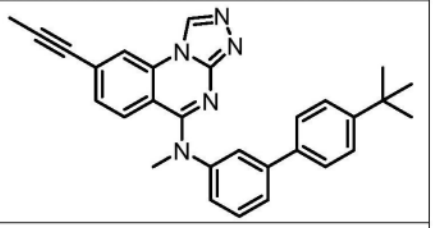
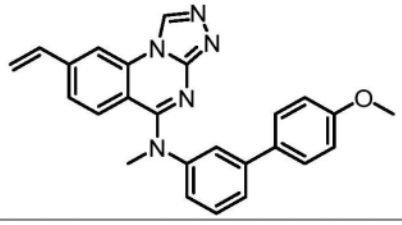
[0496]

实施例	化学结构
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	

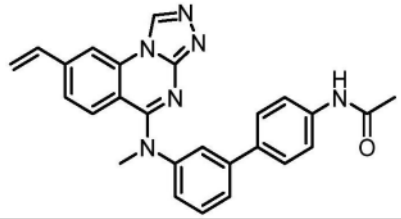
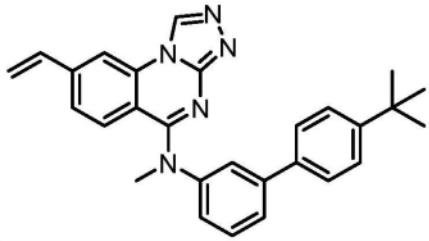
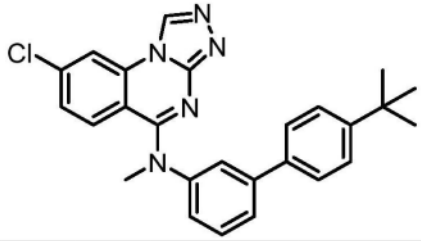
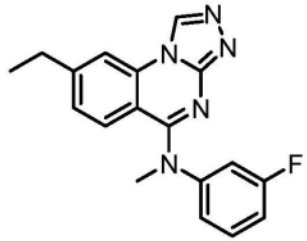
[0497] 表1I:化合物

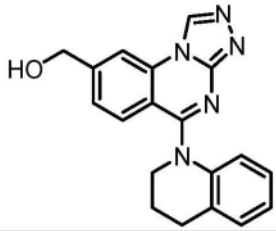
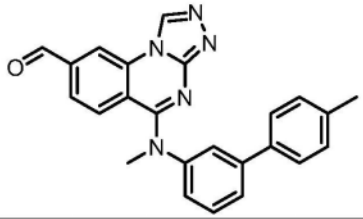
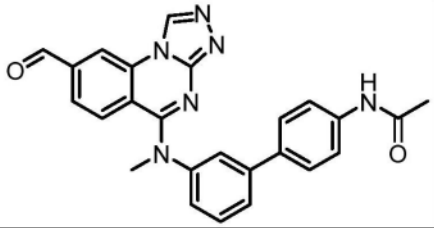
[0498]

实施例	化学结构
181	
182	
183	
184	
185	
186	

实施例	化学结构
187	
188	
189	
190	
191	
192	

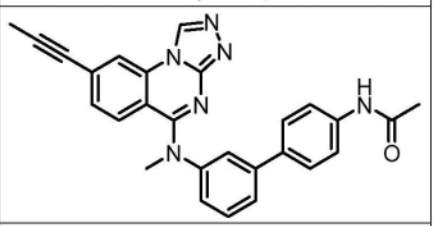
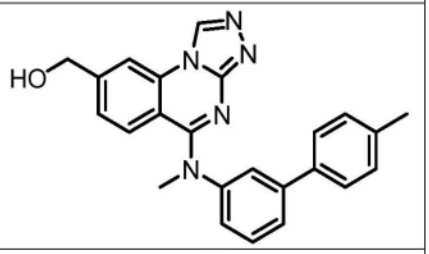
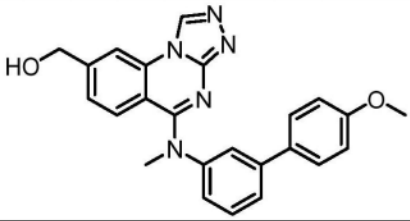
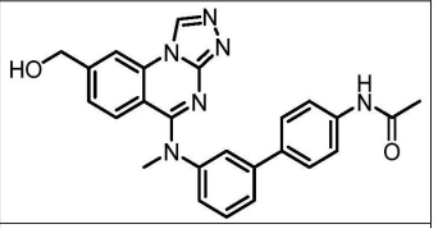
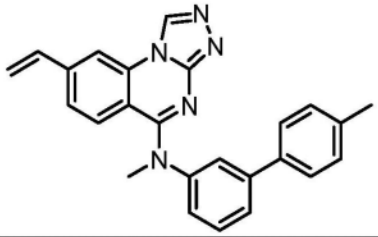
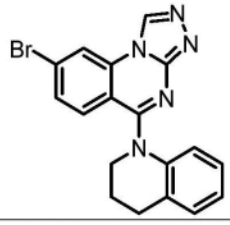
[0499]

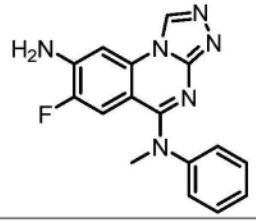
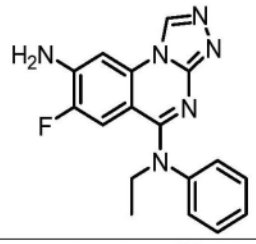
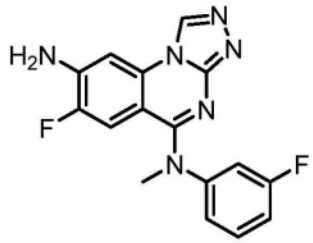
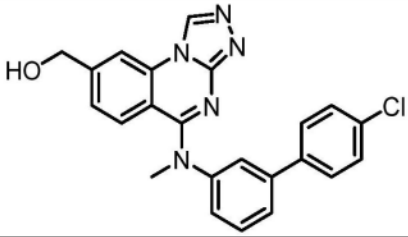
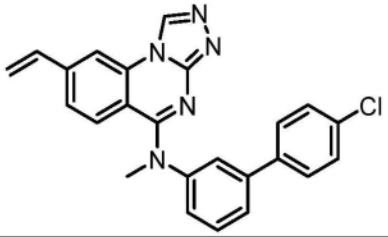
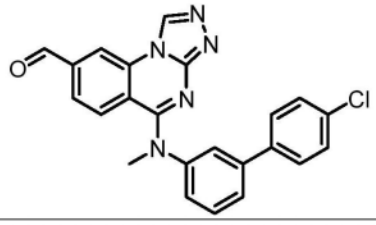
实施例	化学结构
193	
194	
195	
196	

实施例	化学结构
197	
198	
199	

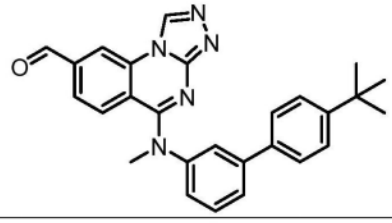
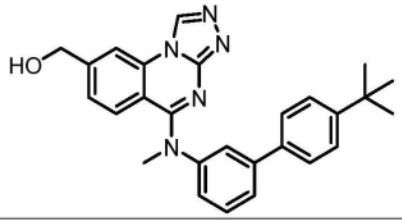
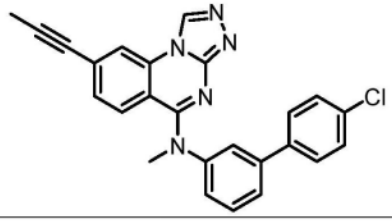
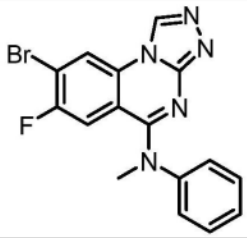
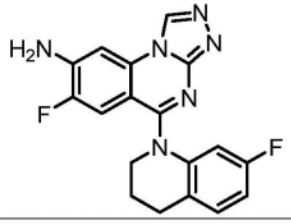
[0500] 表1J:化合物

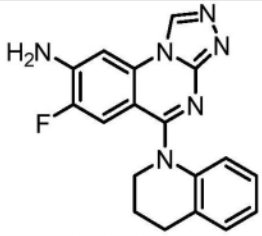
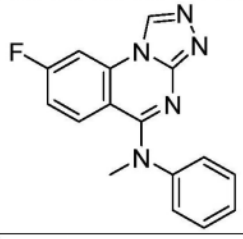
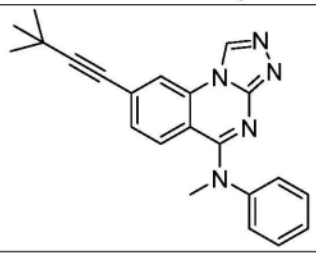
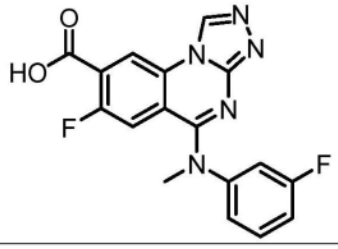
[0501]

实施例	化学结构
200	
201	
202	
203	
204	
205	

实施例	化学结构
206	
207	
208	
209	
210	
211	

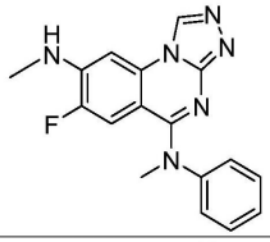
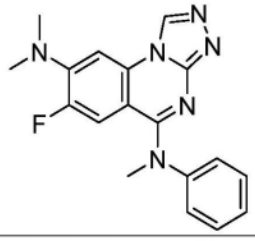
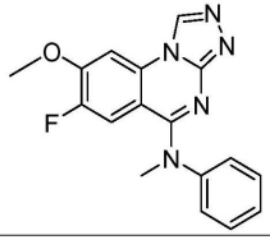
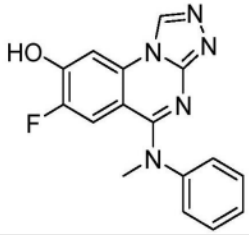
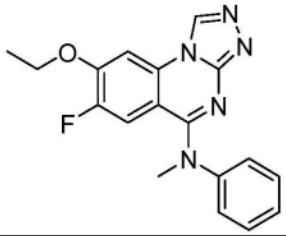
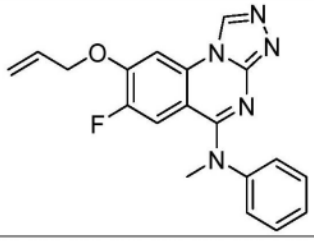
[0502]

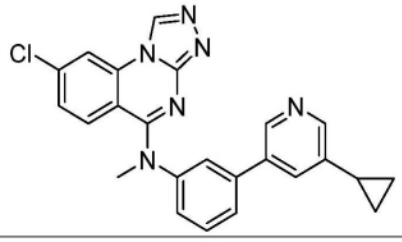
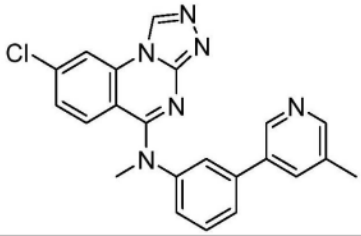
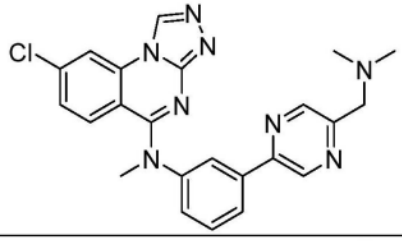
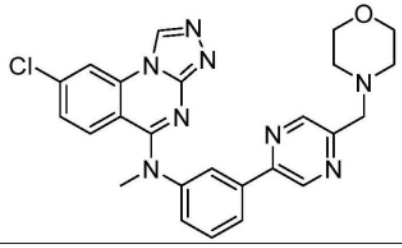
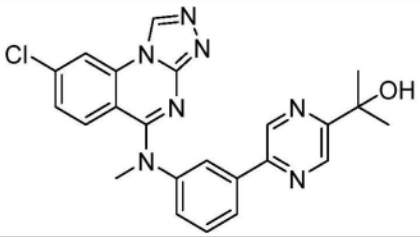
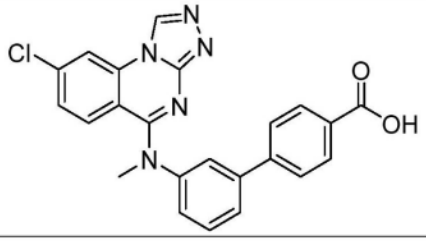
实施例	化学结构
212	
213	
214	
215	
216	

实施例	化学结构
217	
218	
219	
220	

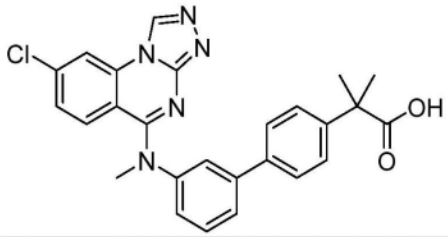
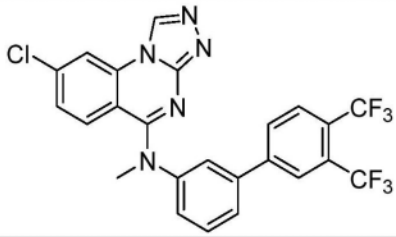
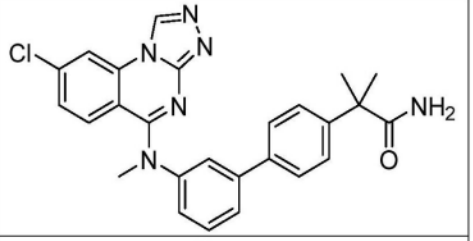
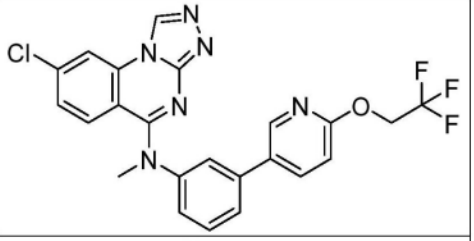
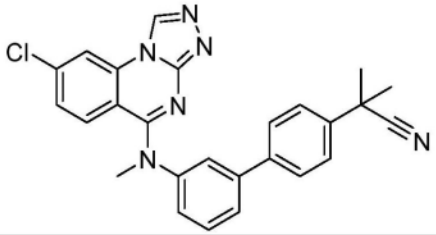
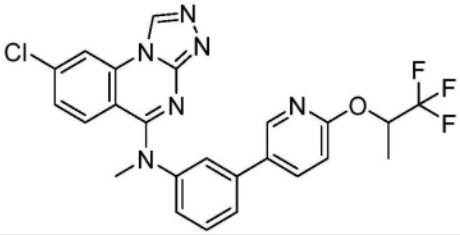
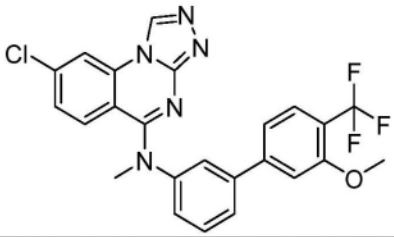
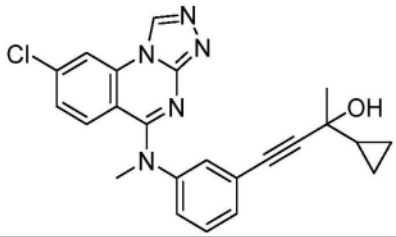
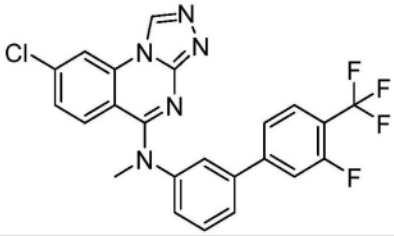
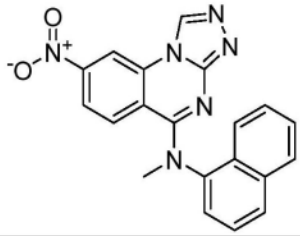
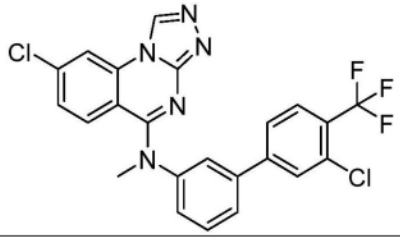
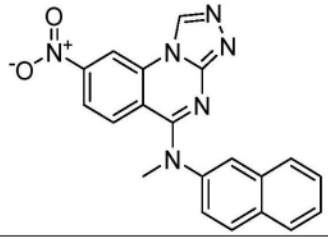
[0503] 表2A:化合物

[0504]

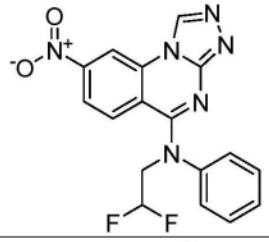
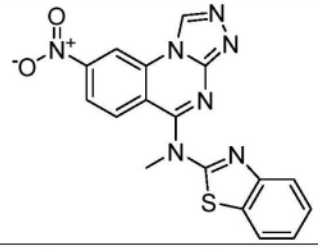
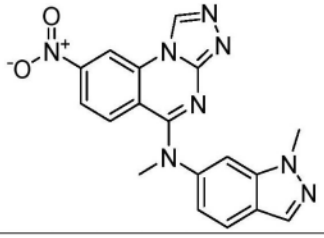
实施例	化学结构
221	
222	
223	
224	
225	
226	

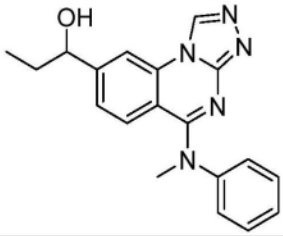
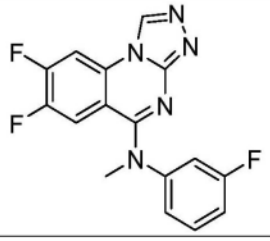
实施例	化学结构
227	
228	
229	
230	
231	
232	

[0505]

实施例	化学结构	实施例	化学结构
233		239	
234		240	
235		241	
236		242	
237		243	
238		244	

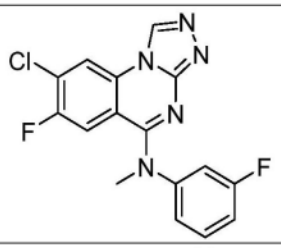
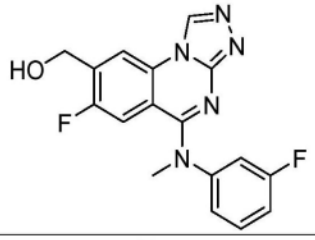
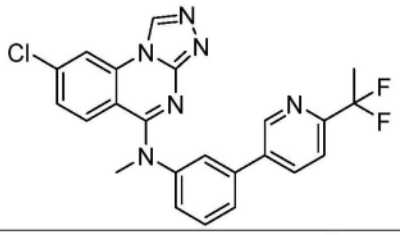
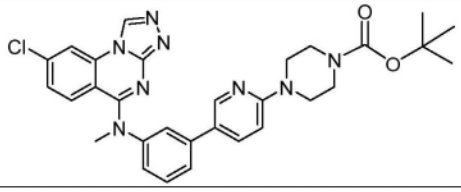
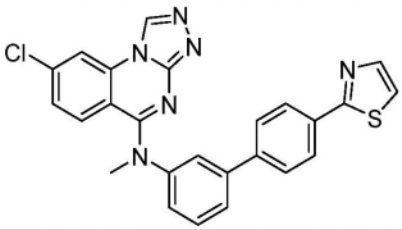
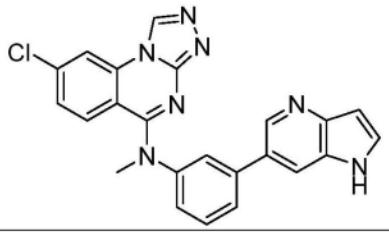
[0506]

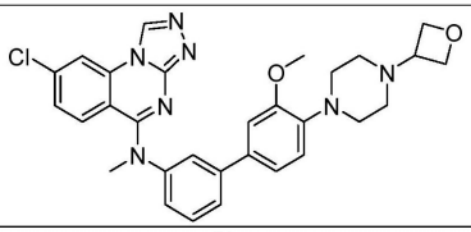
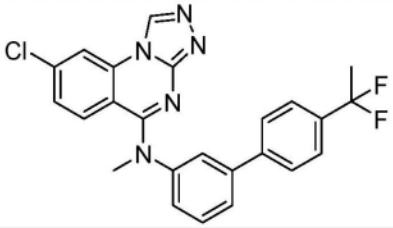
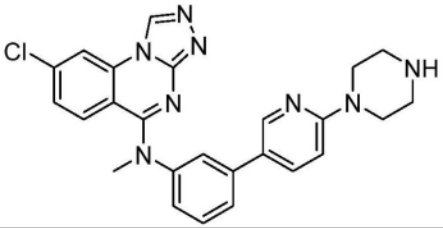
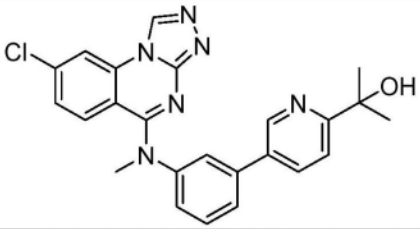
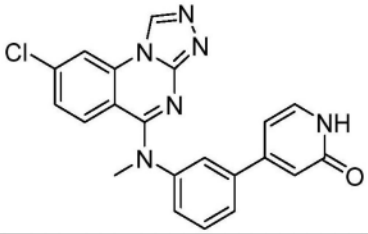
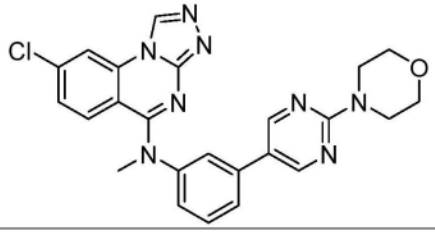
实施例	化学结构
245	
246	
247	

实施例	化学结构
248	
249	

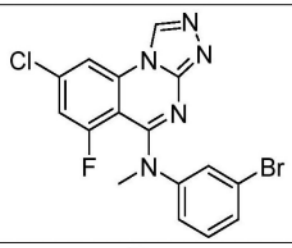
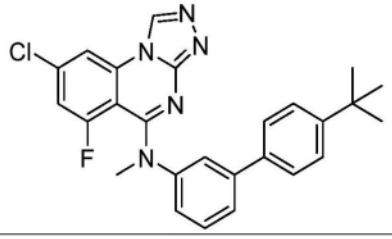
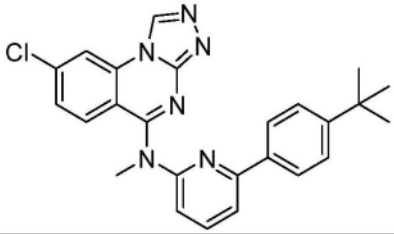
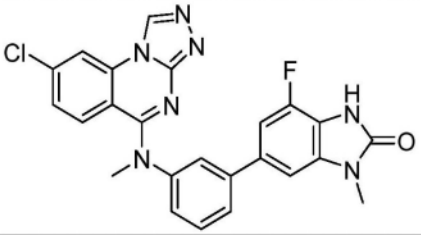
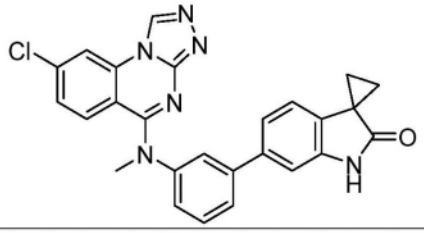
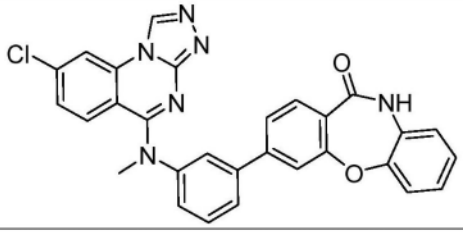
[0507] 表2B:化合物

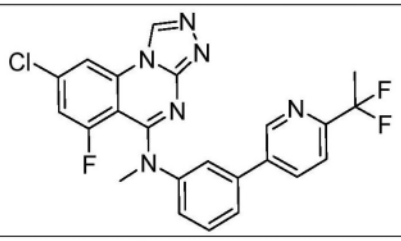
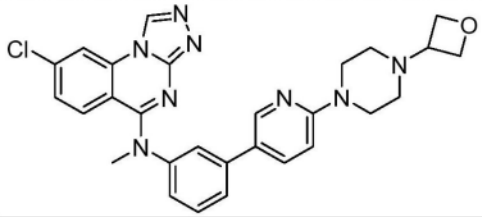
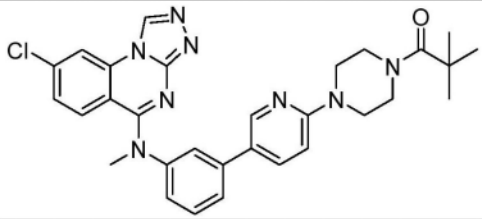
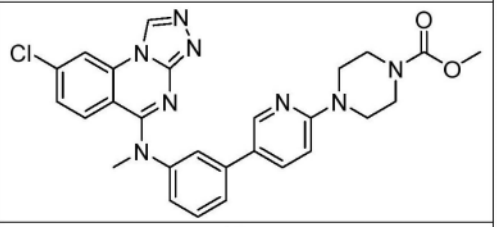
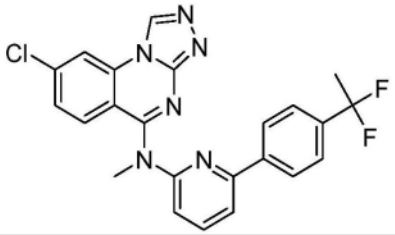
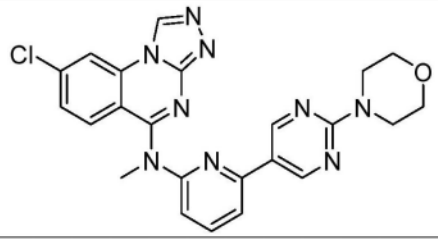
[0508]

实施例	化学结构
250	
251	
252	
253	
254	
255	

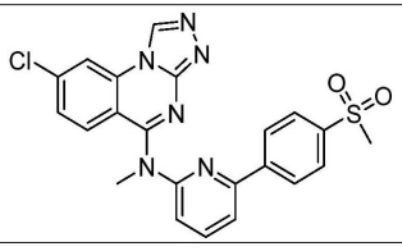
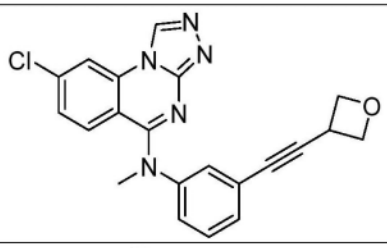
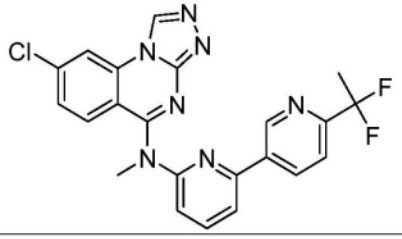
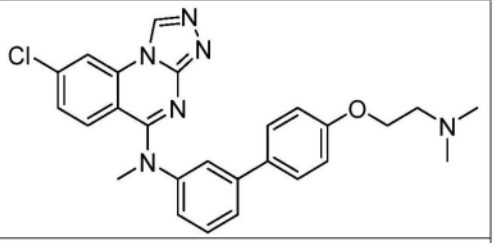
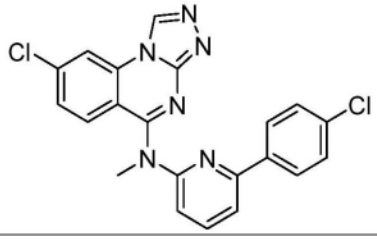
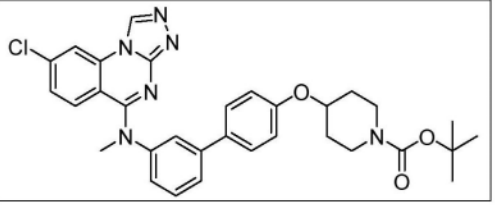
实施例	化学结构
256	
257	
258	
259	
260	
261	

[0509]

实施例	化学结构
262	
263	
264	
265	
266	
267	

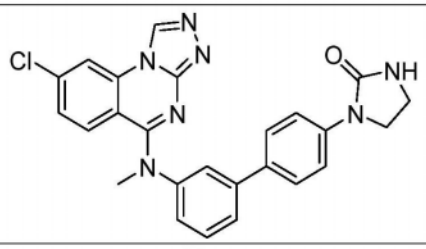
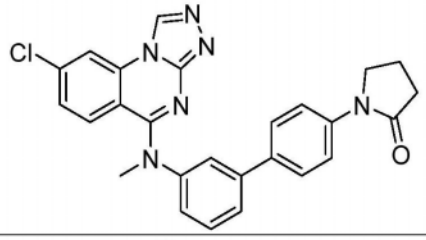
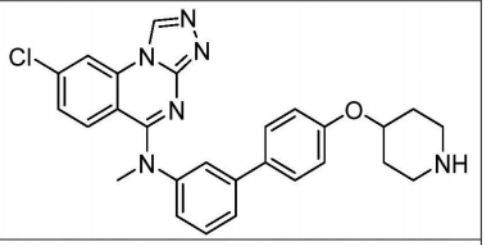
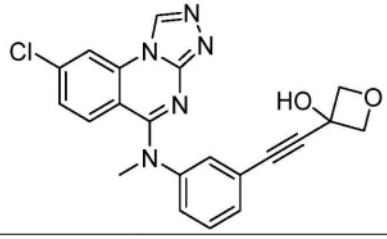
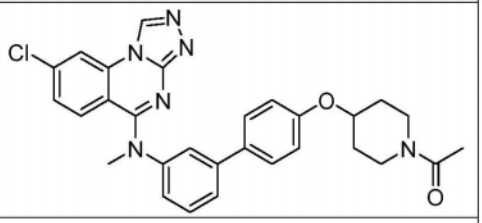
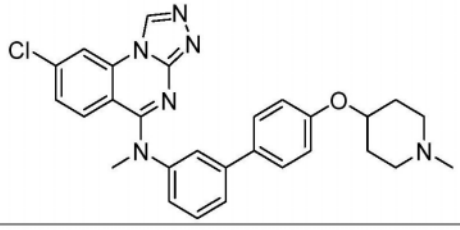
实施例	化学结构
268	
269	
270	
271	
272	
273	

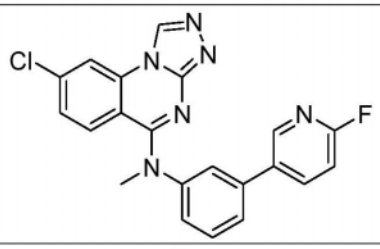
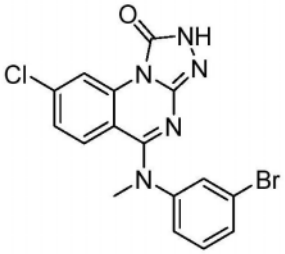
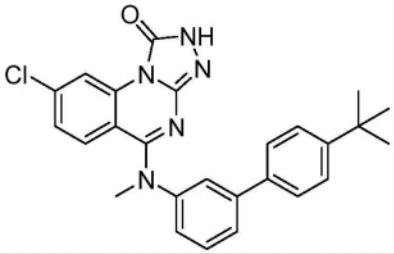
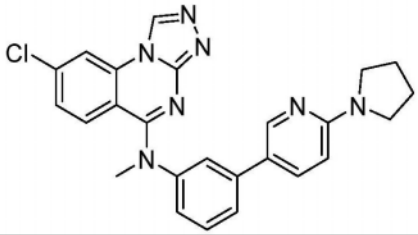
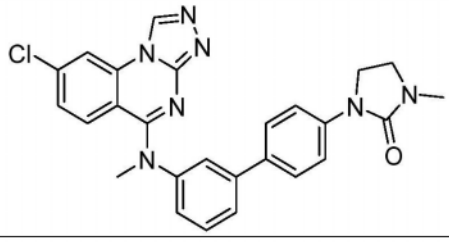
[0510]

实施例	化学结构	实施例	化学结构
274		277	
275		278	
276		279	

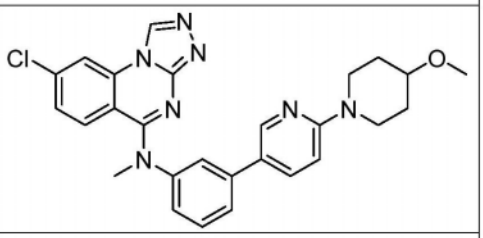
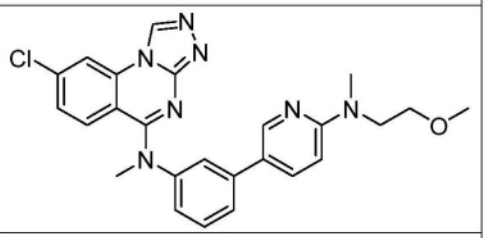
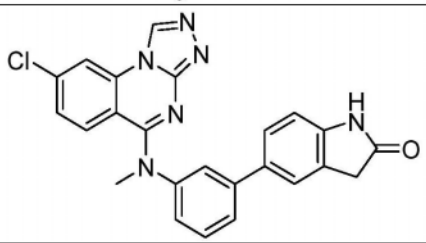
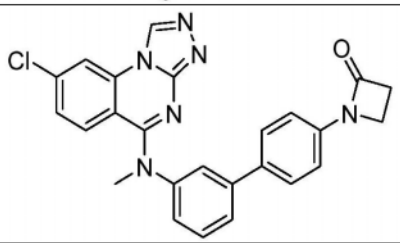
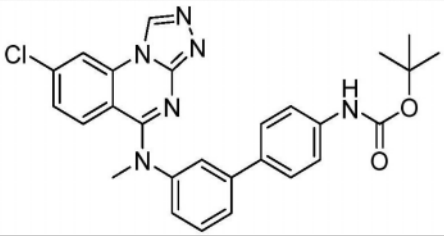
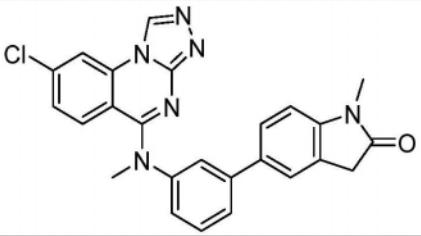
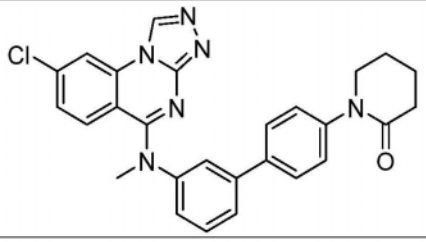
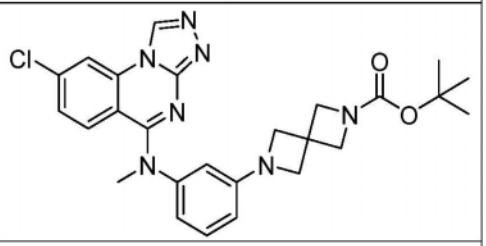
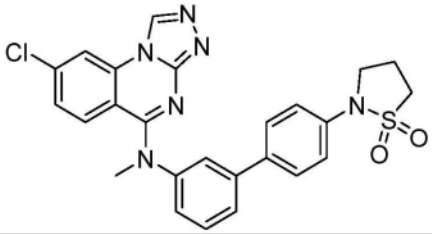
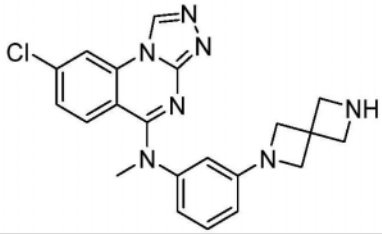
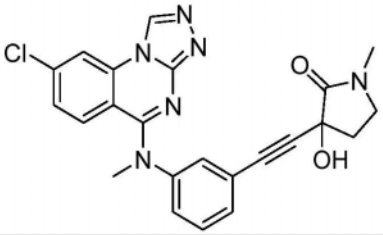
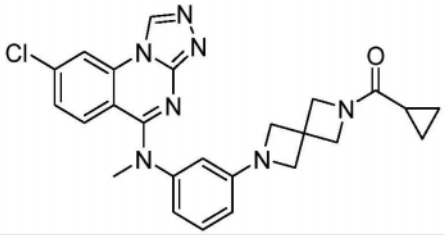
[0511] 表2C:化合物

[0512]

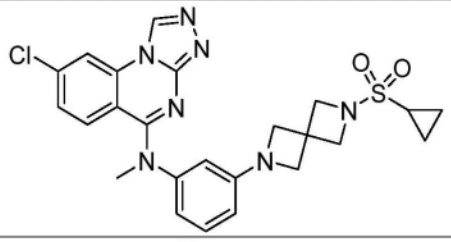
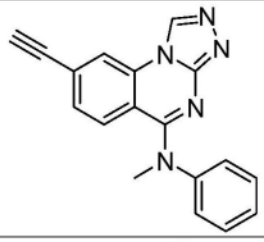
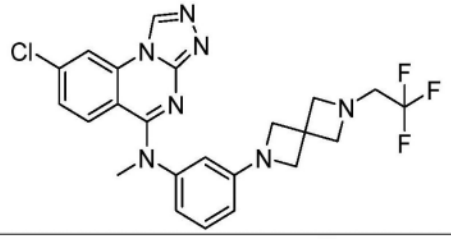
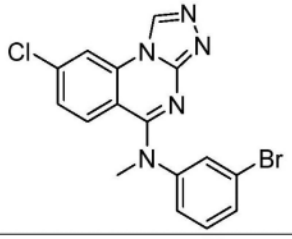
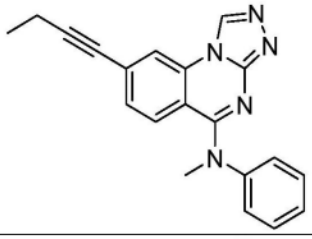
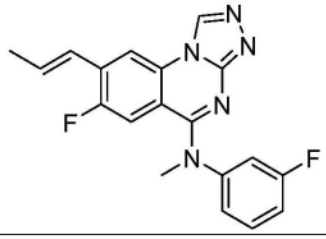
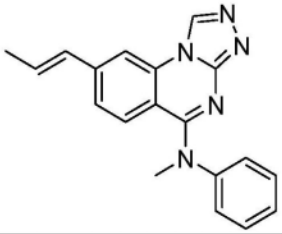
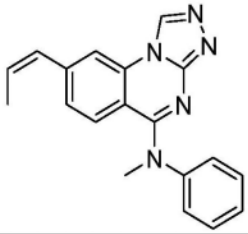
实施例	化学结构
280	
281	
282	
283	
284	
285	

实施例	化学结构
286	
287	
288	
289	
290	

[0513]

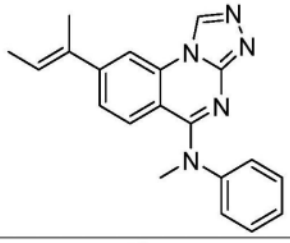
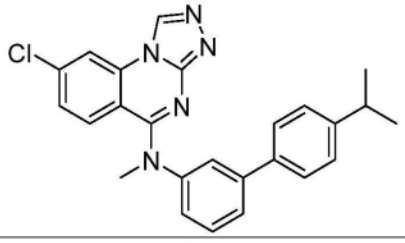
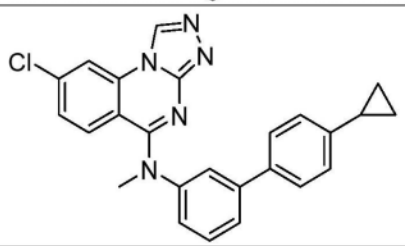
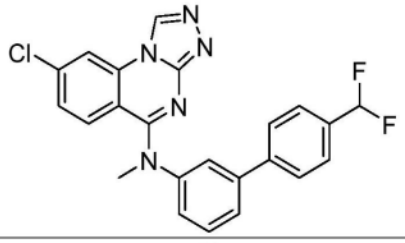
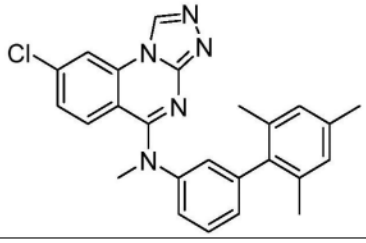
实施例	化学结构	实施例	化学结构
291		297	
292		298	
293		299	
294		300	
295		301	
296		302	

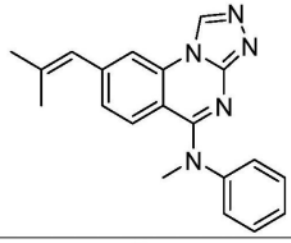
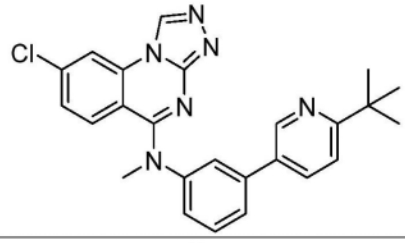
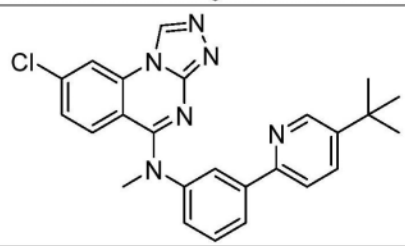
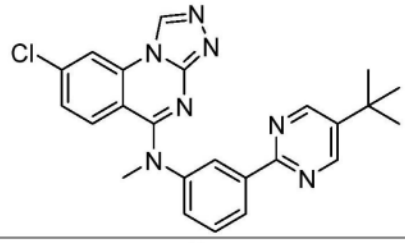
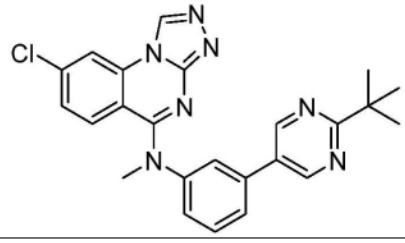
[0514]

实施例	化学结构	实施例	化学结构
303		307	
304		308	
305		309	
306		310	

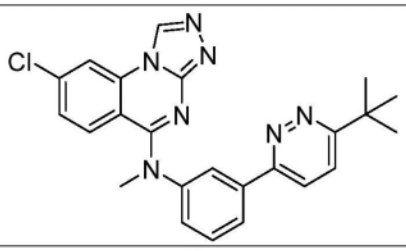
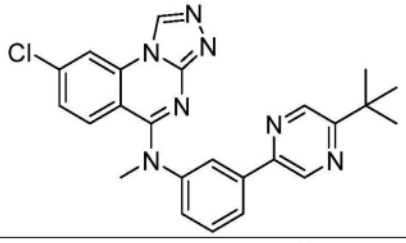
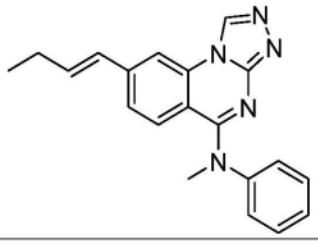
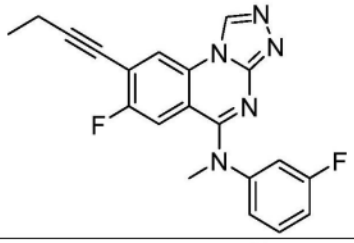
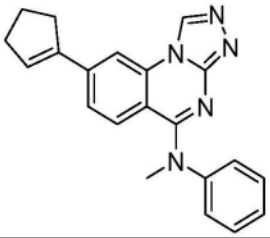
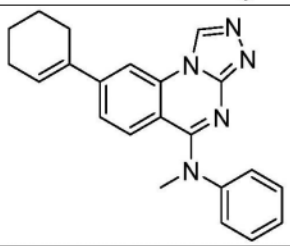
[0515] 表2D:化合物

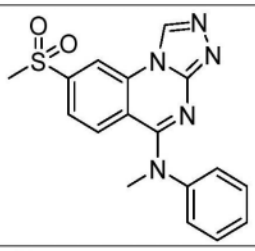
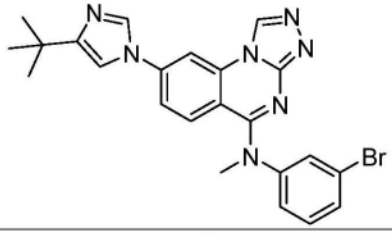
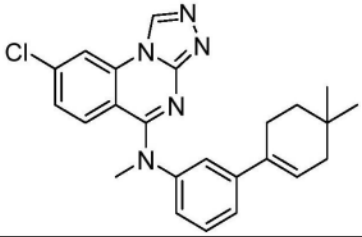
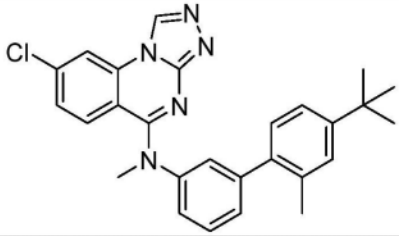
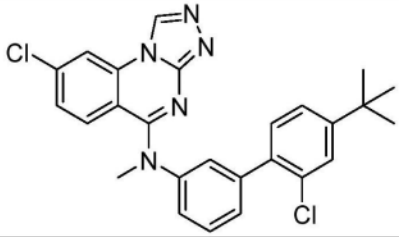
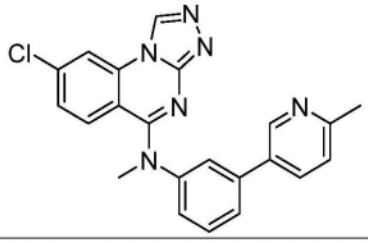
[0516]

实施例	化学结构
311	
312	
313	
314	
315	

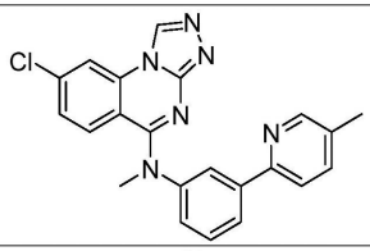
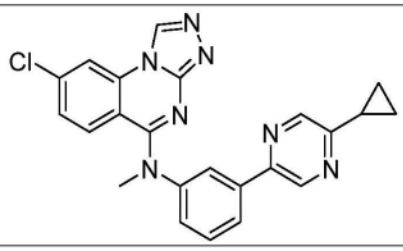
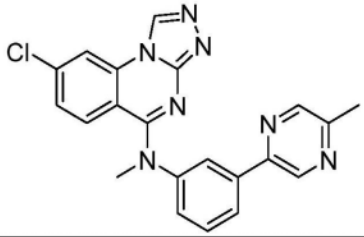
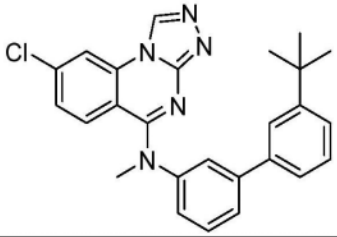
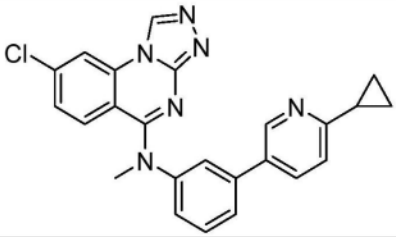
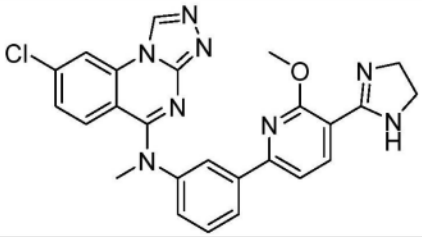
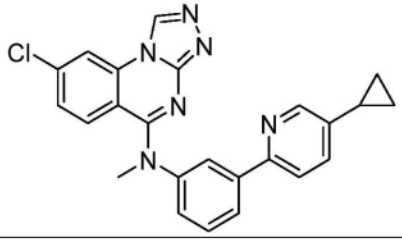
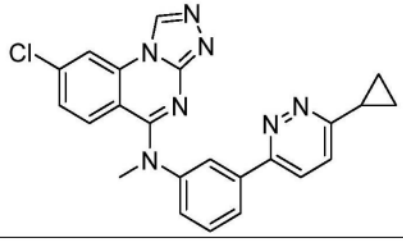
实施例	化学结构
316	
317	
318	
319	
320	

[0517]

实施例	化学结构
321	
322	
323	
324	
325	
326	

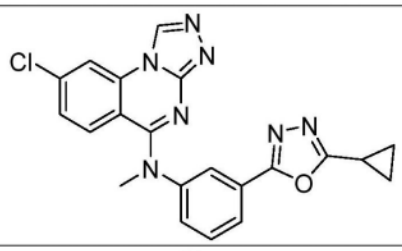
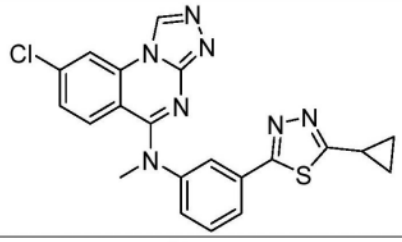
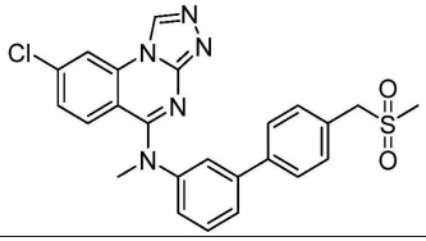
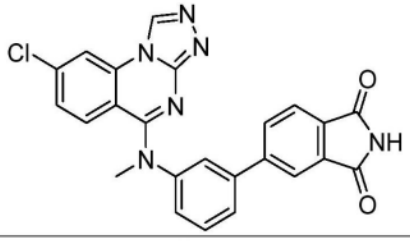
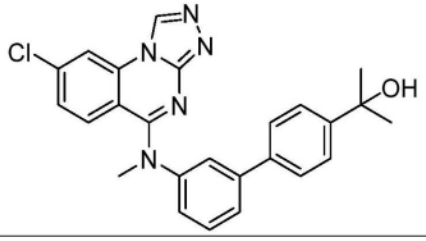
实施例	化学结构
327	
328	
329	
330	
331	
332	

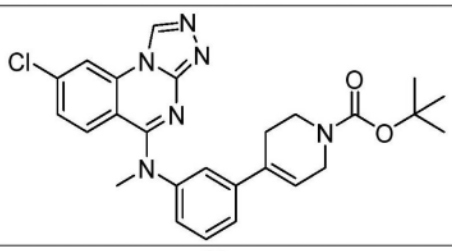
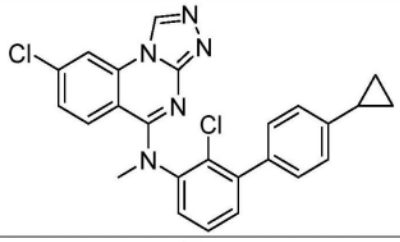
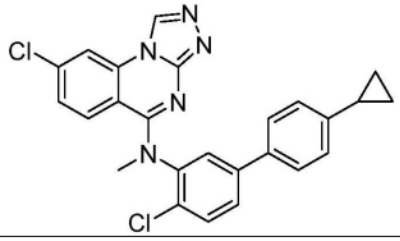
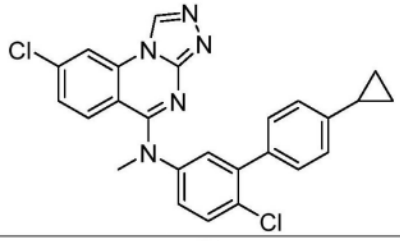
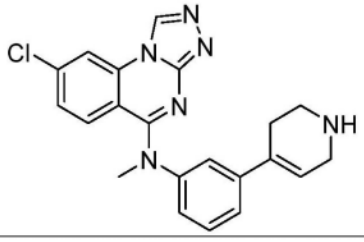
[0518]

实施例	化学结构	实施例	化学结构
333		337	
334		338	
335		339	
336		340	

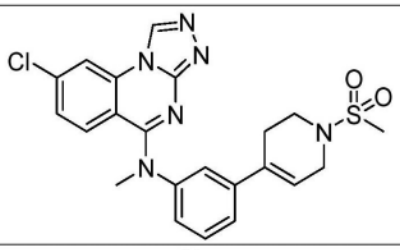
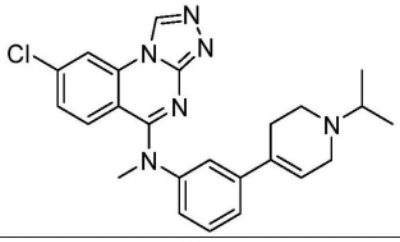
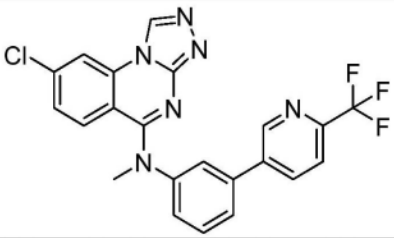
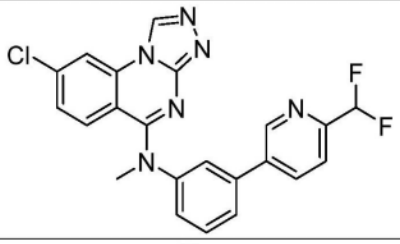
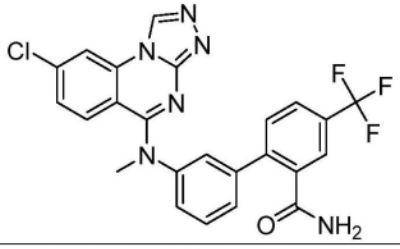
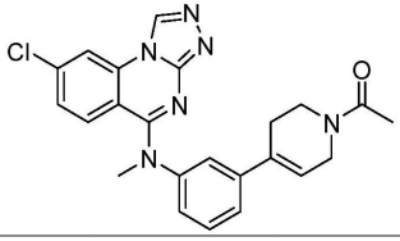
[0519] 表2E:化合物

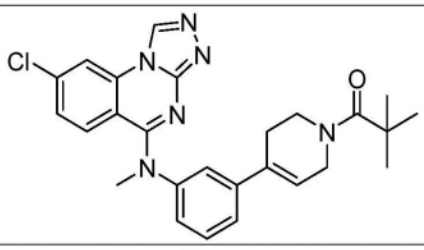
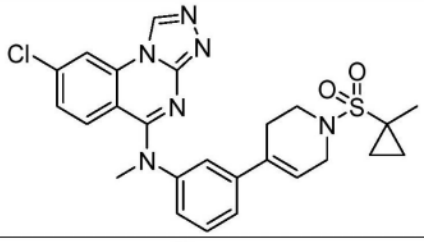
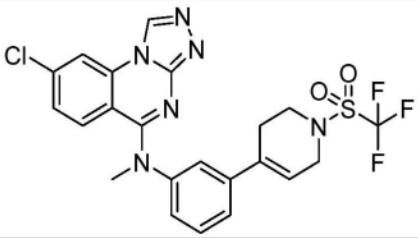
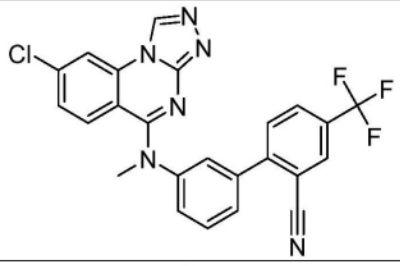
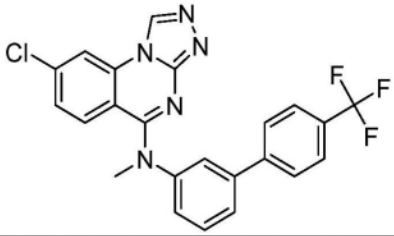
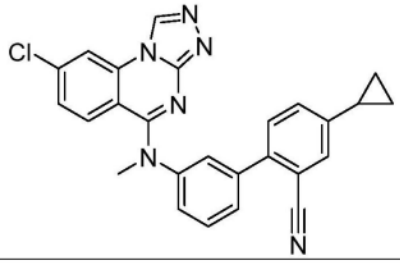
[0520]

实施例	化学结构
341	
342	
343	
344	
345	

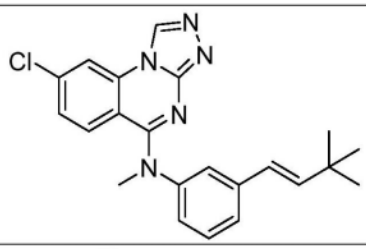
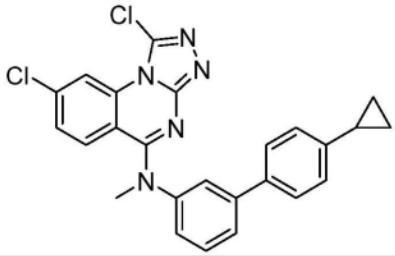
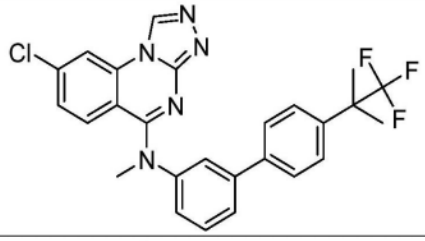
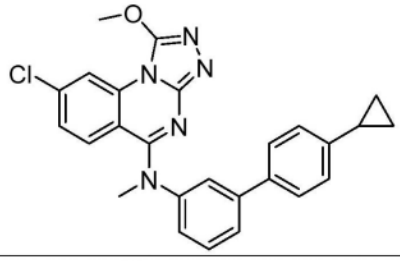
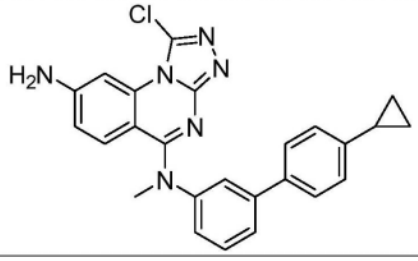
实施例	化学结构
346	
347	
348	
349	
350	

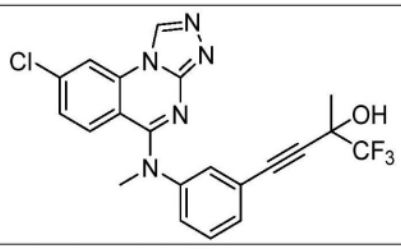
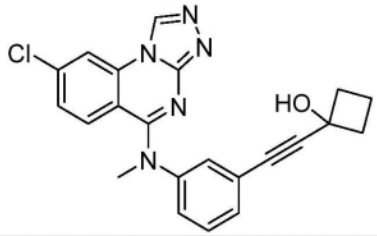
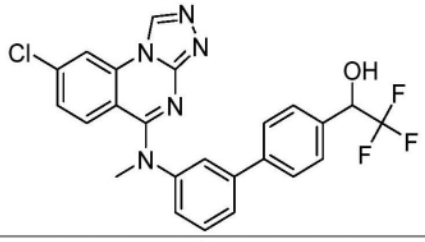
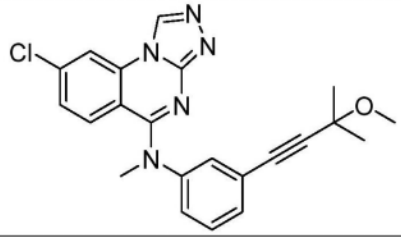
[0521]

实施例	化学结构
351	
352	
353	
354	
355	
356	

实施例	化学结构
357	
358	
359	
360	
361	
362	

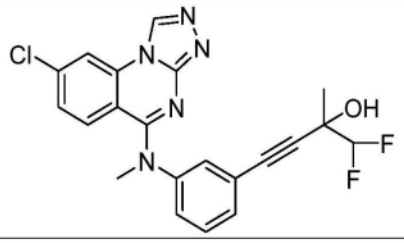
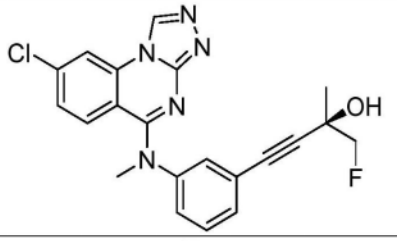
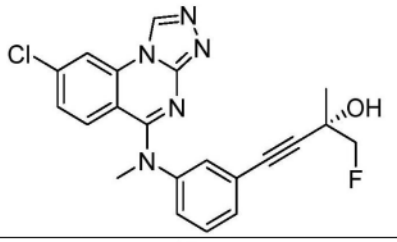
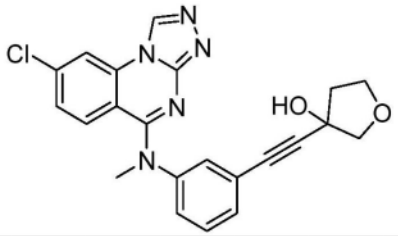
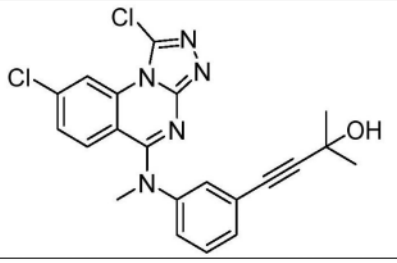
[0522]

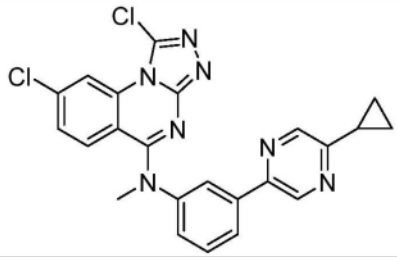
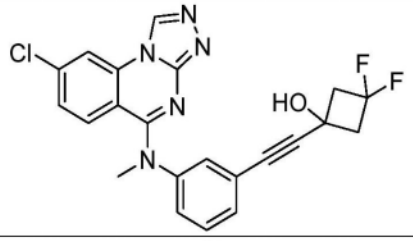
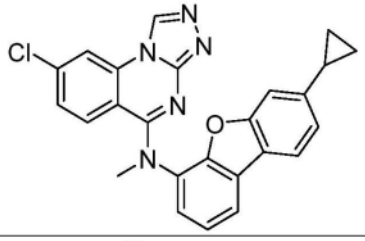
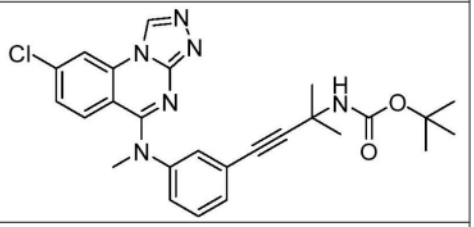
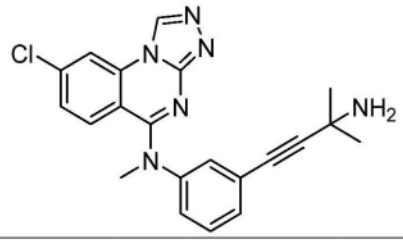
实施例	化学结构
363	
364	
365	
366	
367	

实施例	化学结构
368	
369	
370	
371	

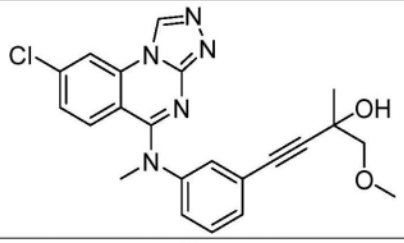
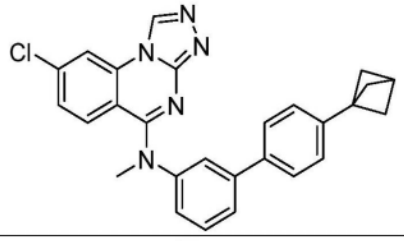
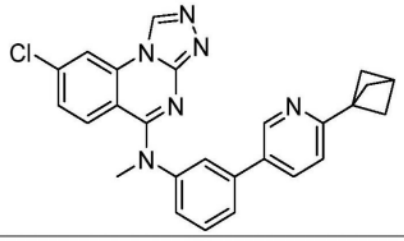
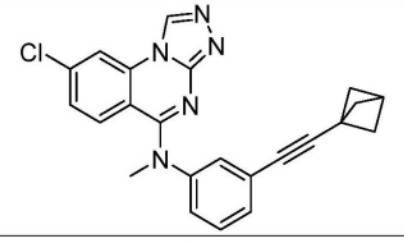
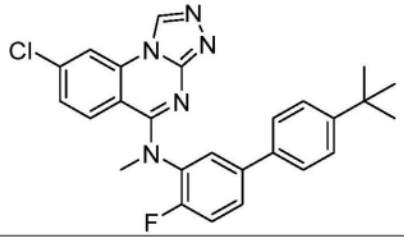
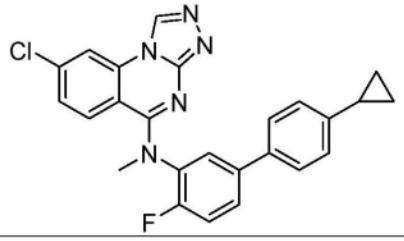
[0523] 表2F:化合物

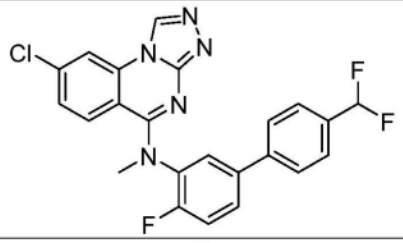
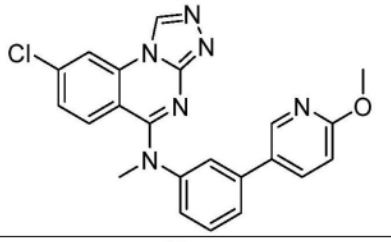
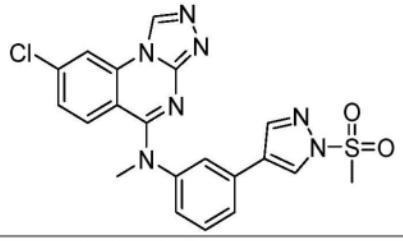
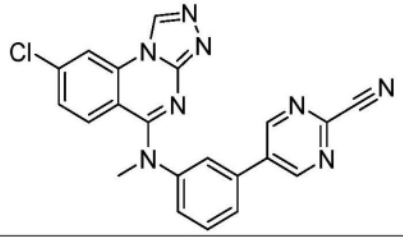
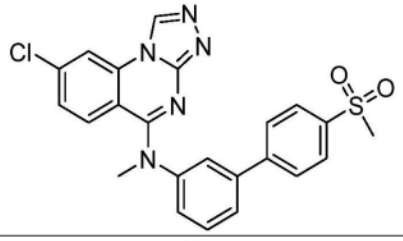
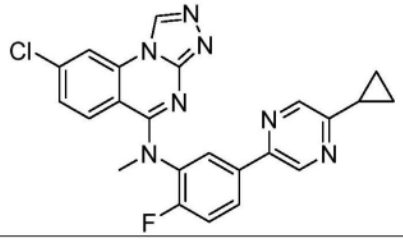
[0524]

实施例	化学结构
372	
373	
374	
375	
376	

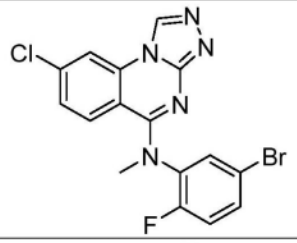
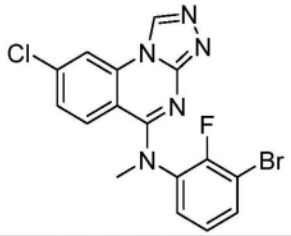
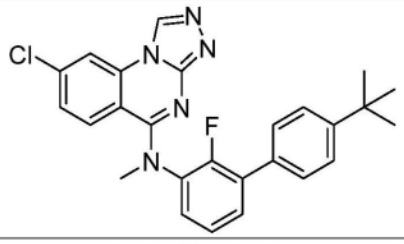
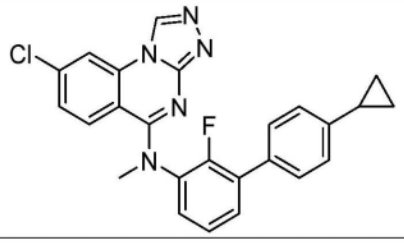
实施例	化学结构
377	
378	
379	
380	
381	

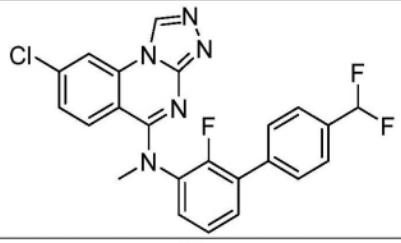
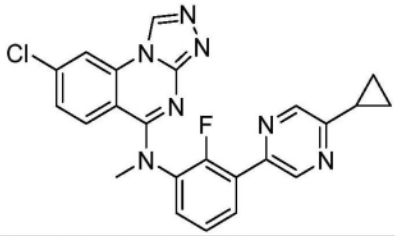
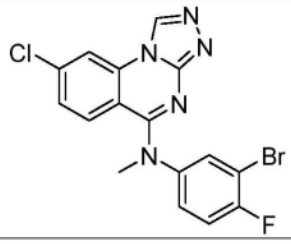
[0525]

实施例	化学结构
382	
383	
384	
385	
386	
387	

实施例	化学结构
388	
389	
390	
391	
392	
393	

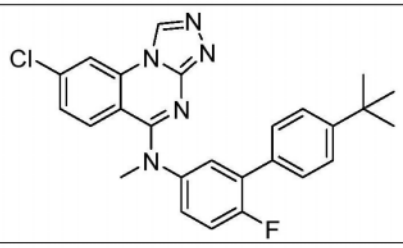
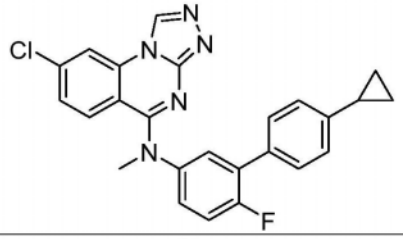
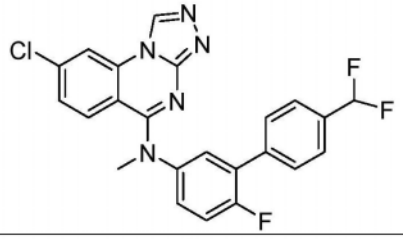
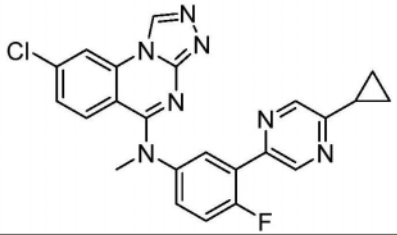
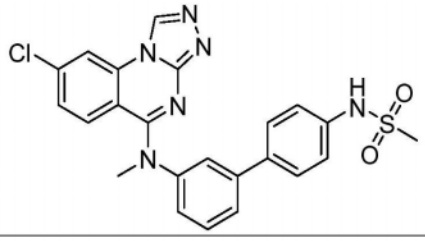
[0526]

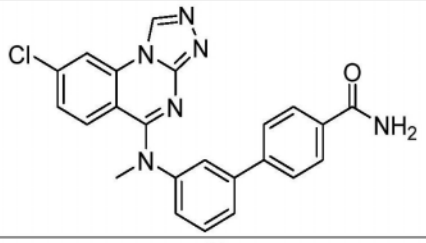
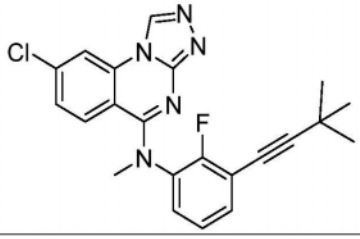
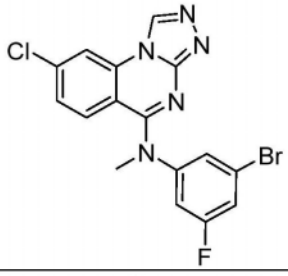
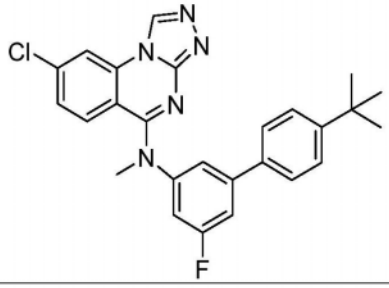
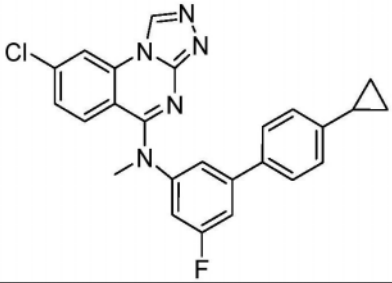
实施例	化学结构
394	
395	
396	
397	

实施例	化学结构
398	
399	
400	

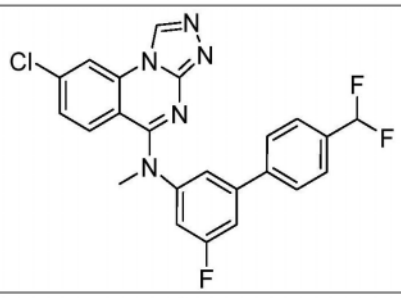
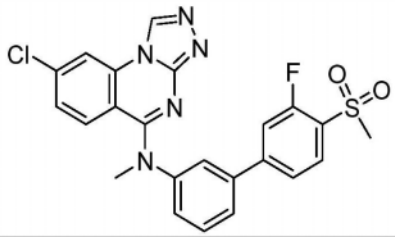
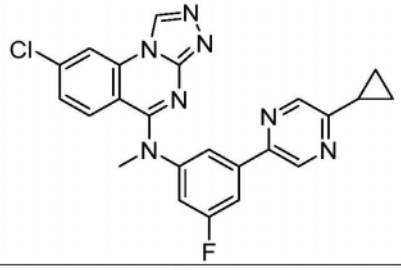
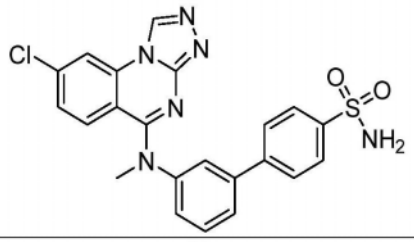
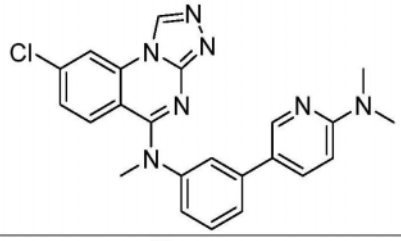
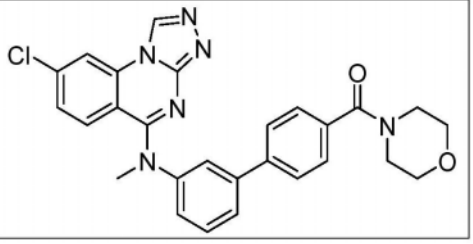
[0527] 表2G:化合物

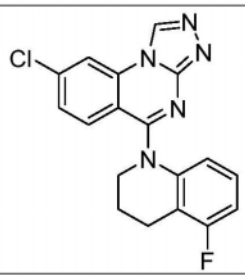
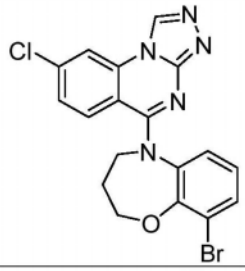
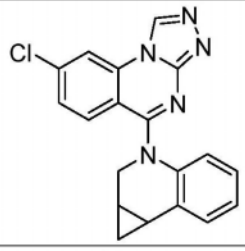
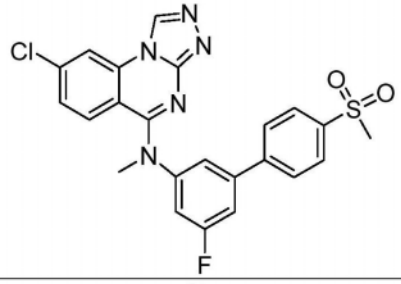
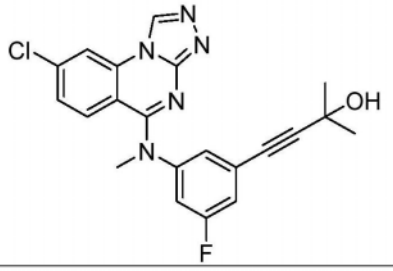
[0528]

实施例	化学结构
401	
402	
403	
404	
405	

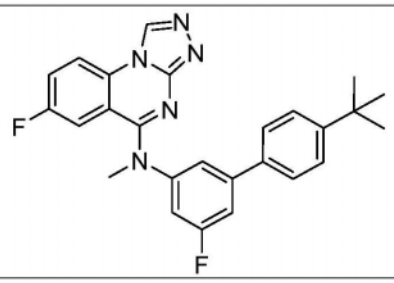
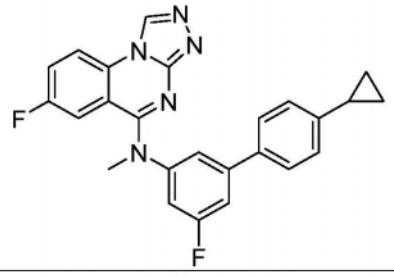
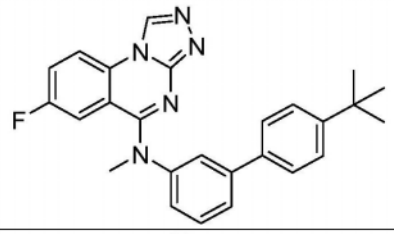
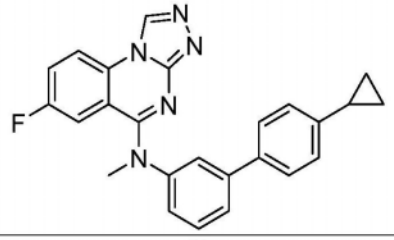
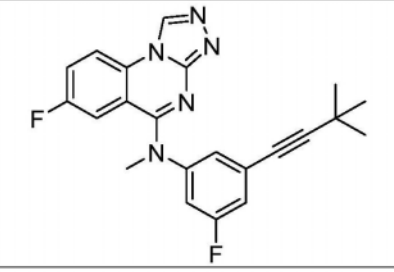
实施例	化学结构
406	
407	
408	
409	
410	

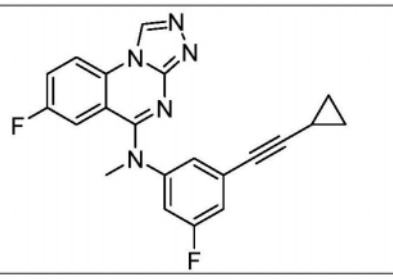
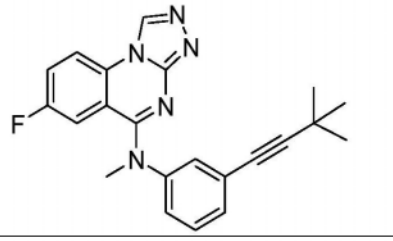
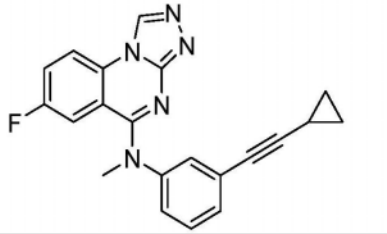
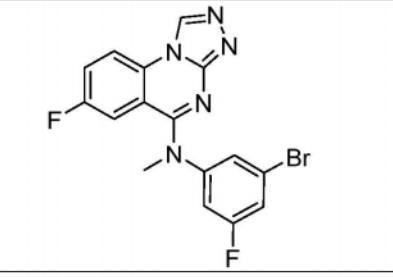
[0529]

实施例	化学结构
411	
412	
413	
414	
415	
416	

实施例	化学结构
417	
418	
419	
420	
421	

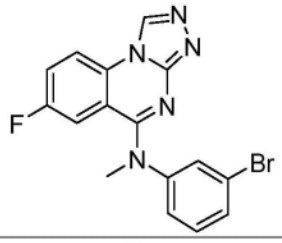
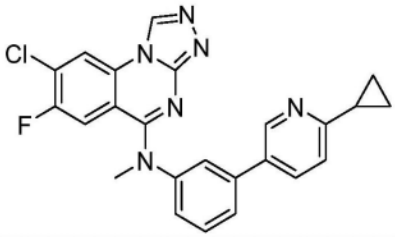
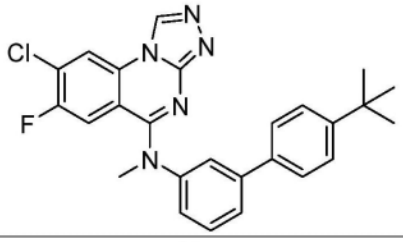
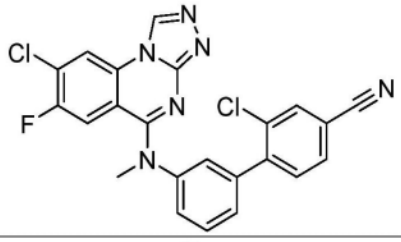
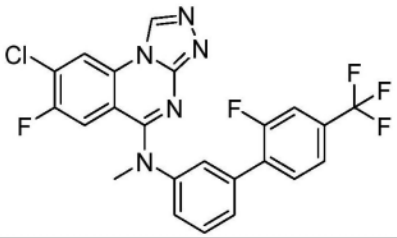
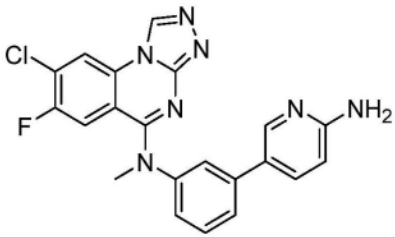
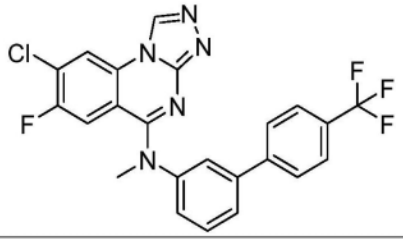
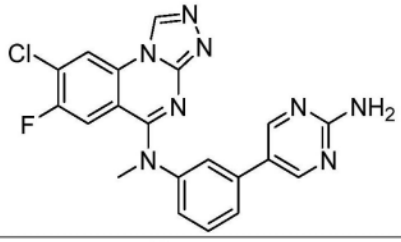
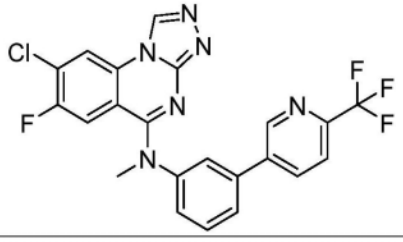
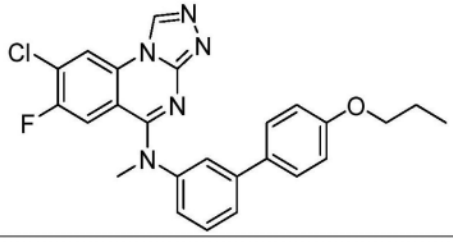
[0530]

实施例	化学结构
422	
423	
424	
425	
426	

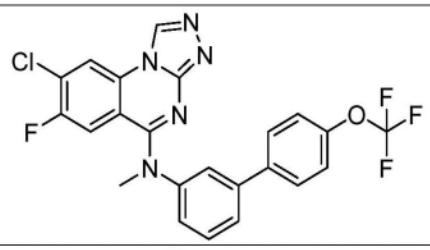
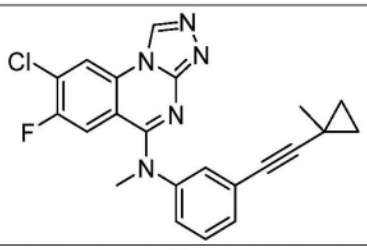
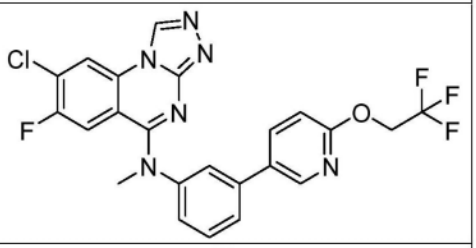
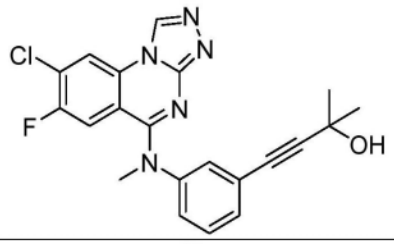
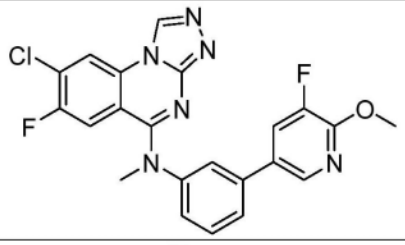
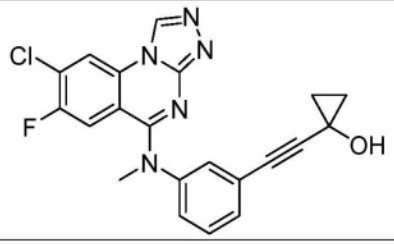
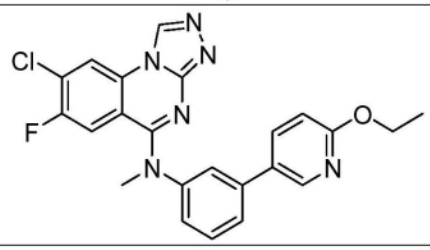
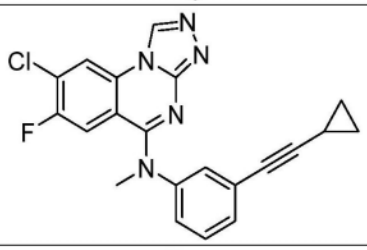
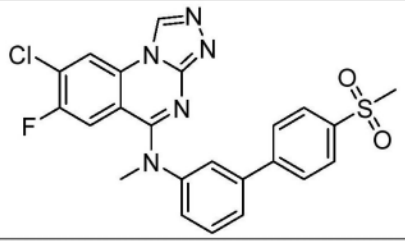
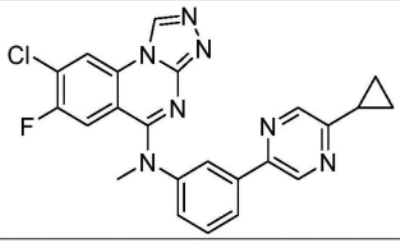
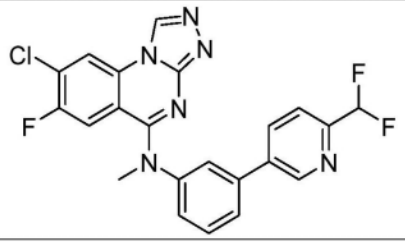
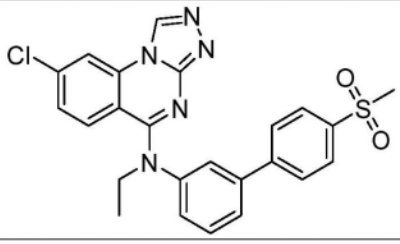
实施例	化学结构
427	
428	
429	
430	

[0531] 表2H:化合物

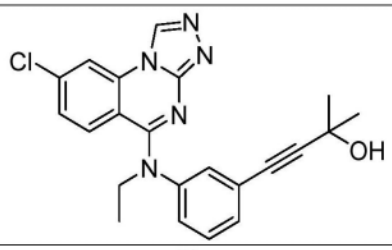
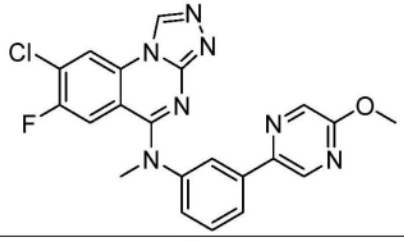
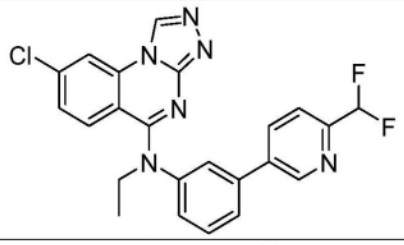
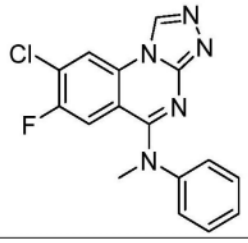
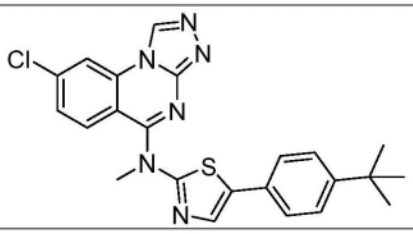
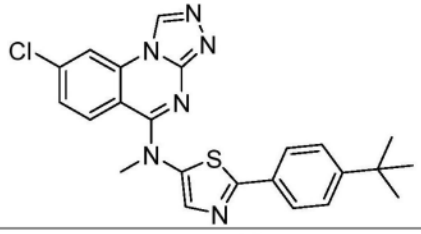
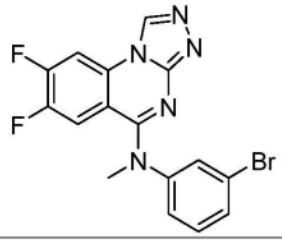
[0532]

实施例	化学结构	实施例	化学结构
431		436	
432		437	
433		438	
434		439	
435		440	

[0533]

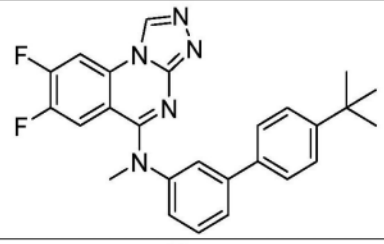
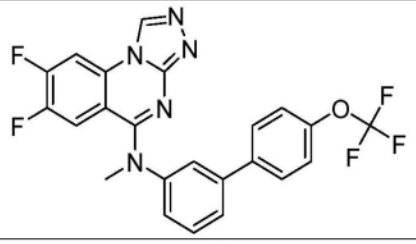
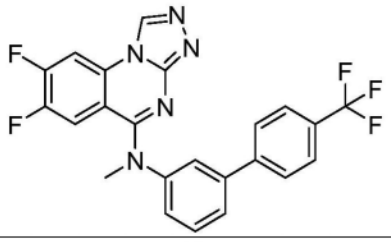
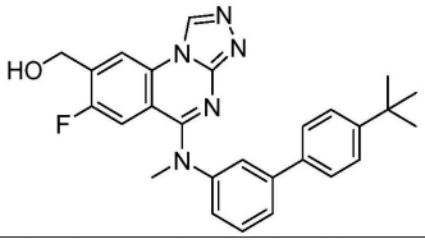
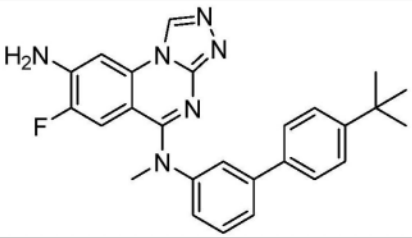
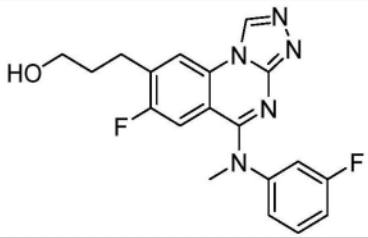
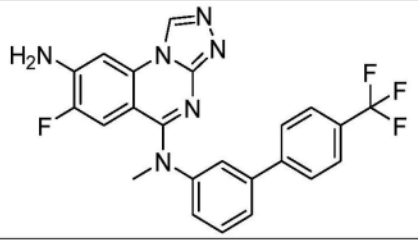
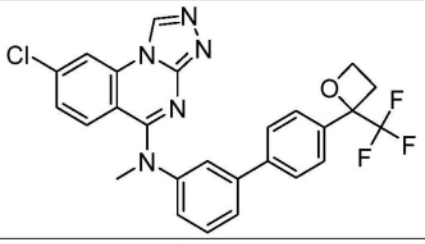
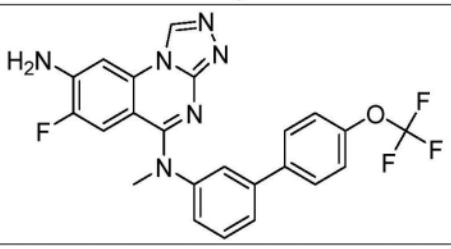
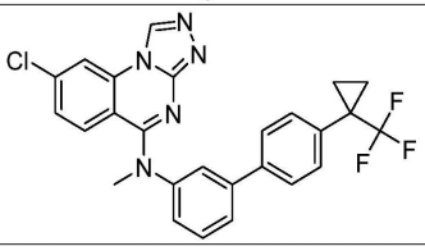
实施例	化学结构	实施例	化学结构
441		447	
442		448	
443		449	
444		450	
445		451	
446		452	

[0534]

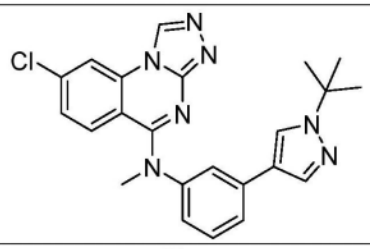
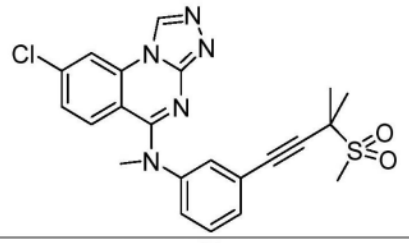
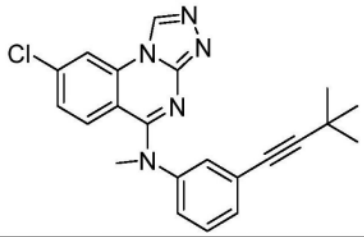
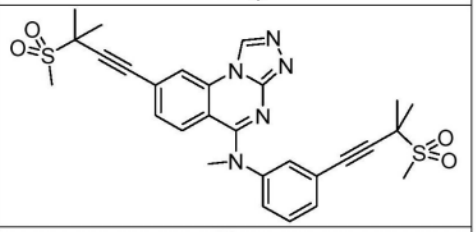
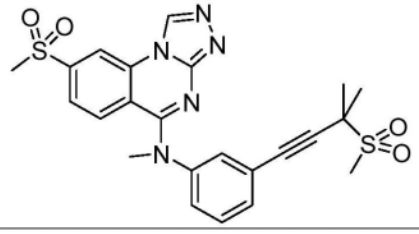
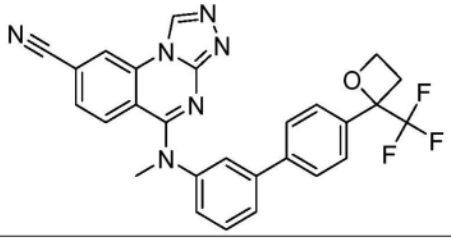
实施例	化学结构
453	
454	
455	
456	
457	
458	
459	

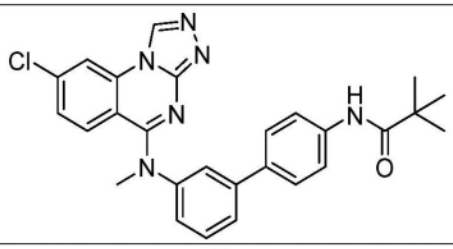
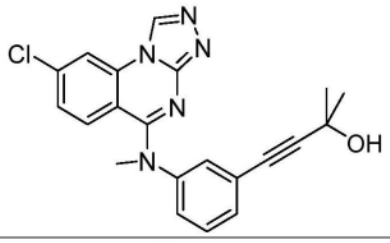
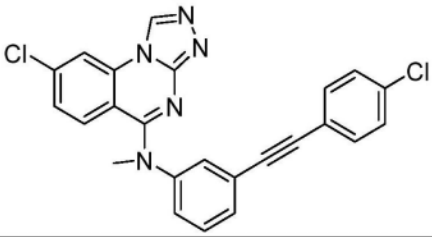
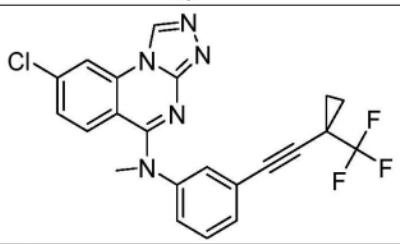
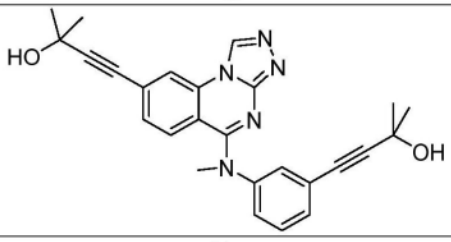
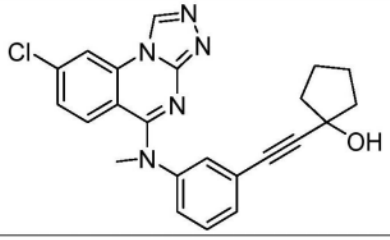
[0535] 表2I:化合物

[0536]

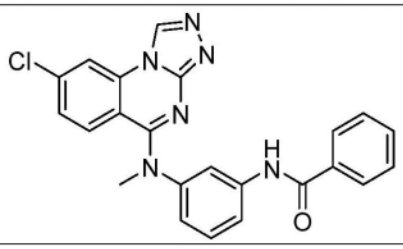
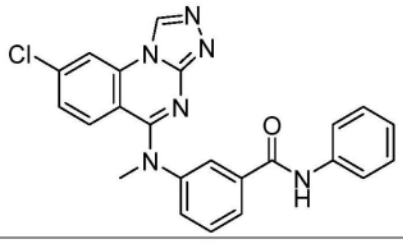
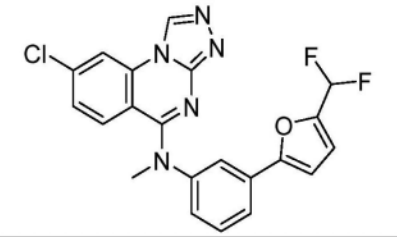
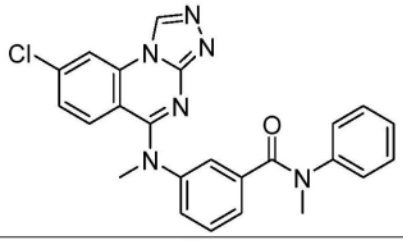
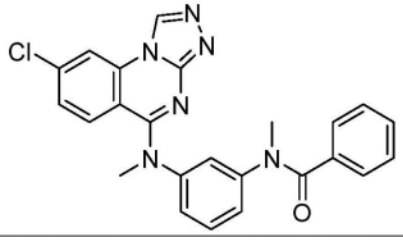
实施例	化学结构	实施例	化学结构
460		465	
461		466	
462		467	
463		468	
464		469	

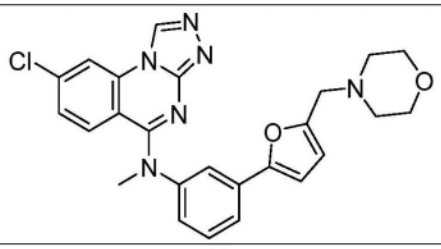
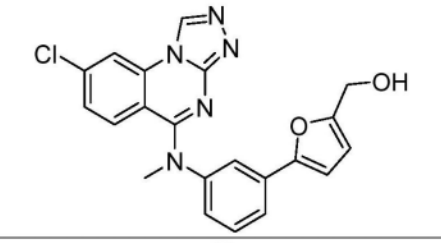
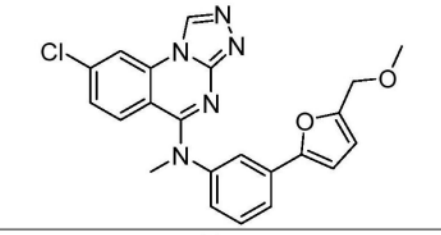
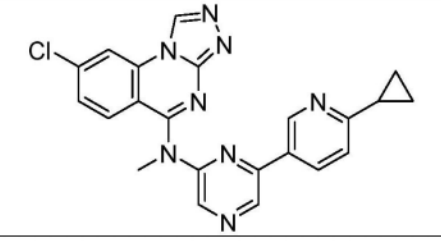
[0537]

实施例	化学结构
470	
471	
472	
473	
474	
475	

实施例	化学结构
476	
477	
478	
479	
480	
481	

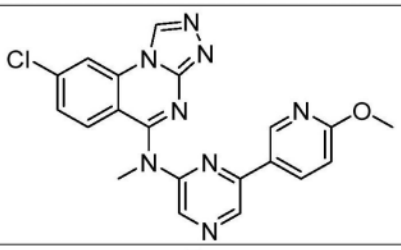
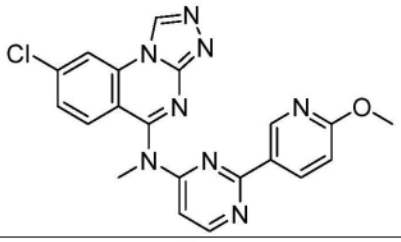
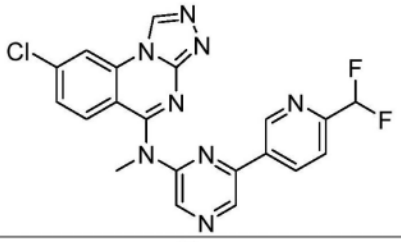
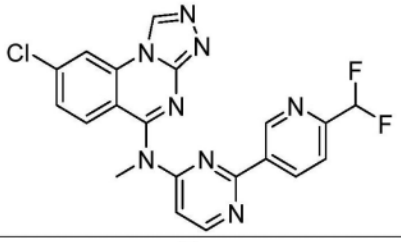
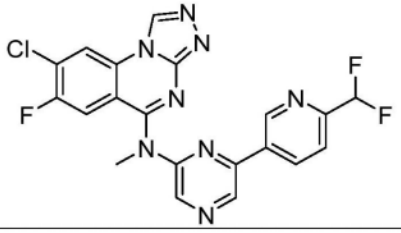
[0538]

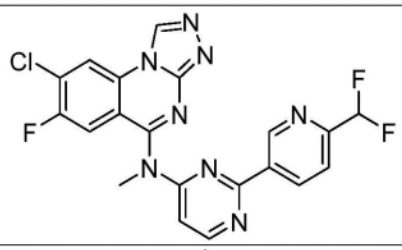
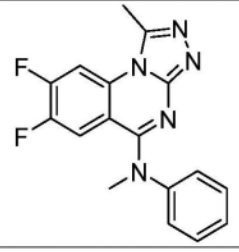
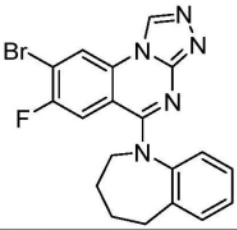
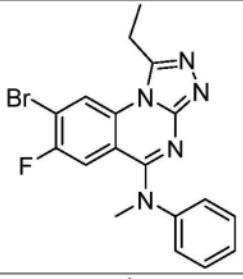
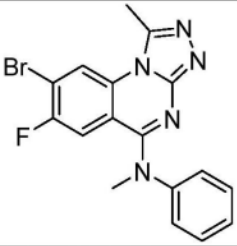
实施例	化学结构
482	
483	
484	
485	
486	

实施例	化学结构
487	
488	
489	
490	

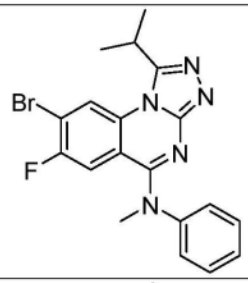
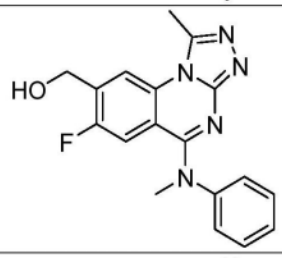
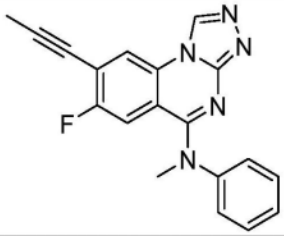
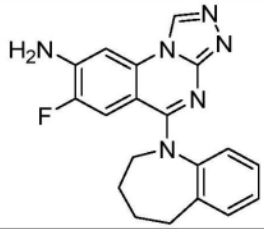
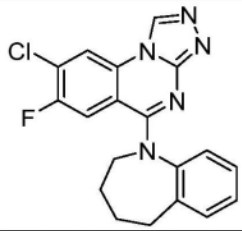
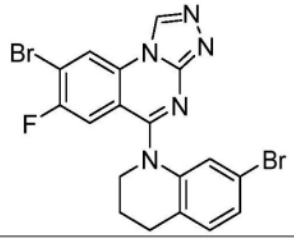
[0539] 表2J:化合物

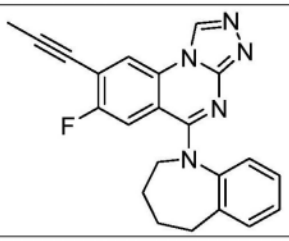
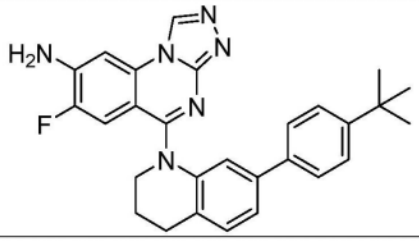
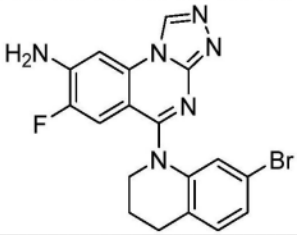
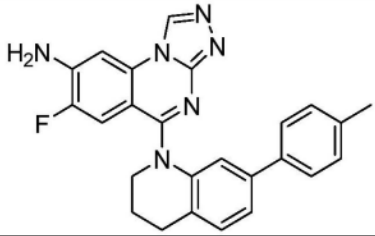
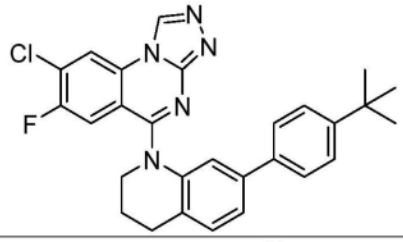
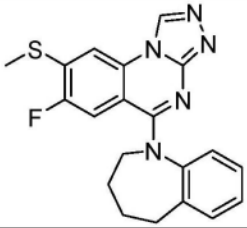
[0540]

实施例	化学结构
491	
492	
493	
494	
495	

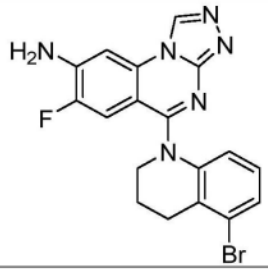
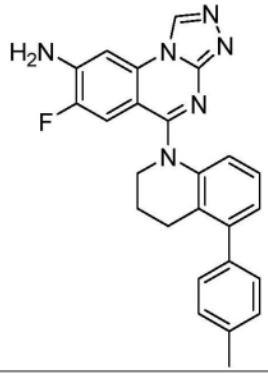
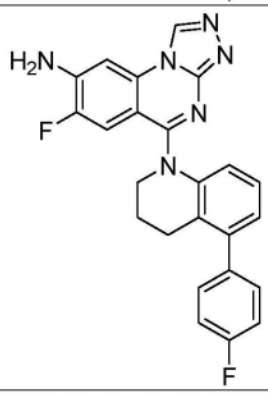
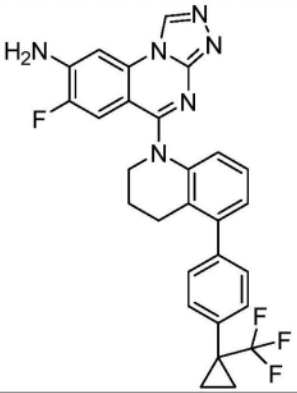
实施例	化学结构
496	
497	
498	
499	
500	

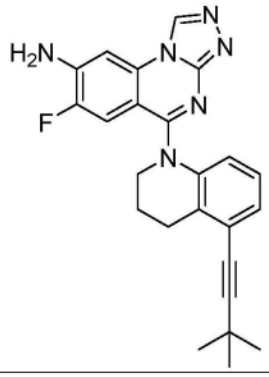
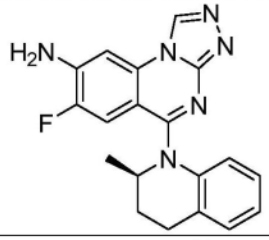
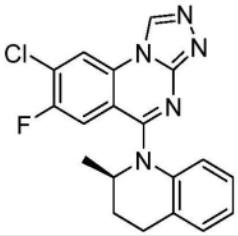
[0541]

实施例	化学结构
501	
502	
503	
504	
505	
506	

实施例	化学结构
507	
508	
509	
510	
511	
512	

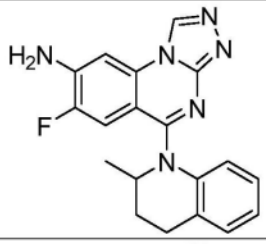
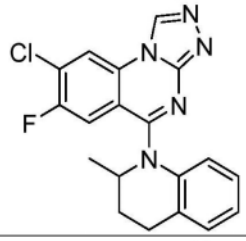
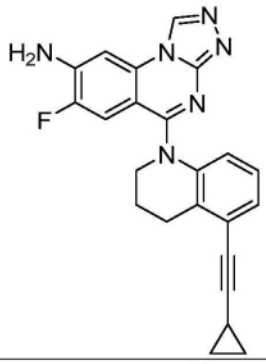
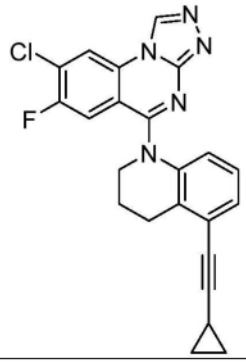
[0542]

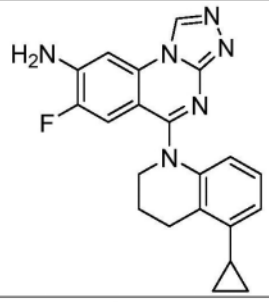
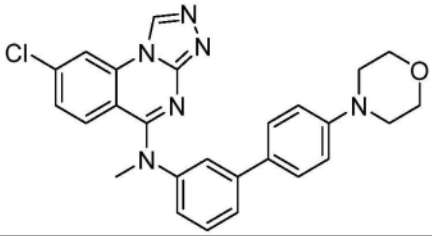
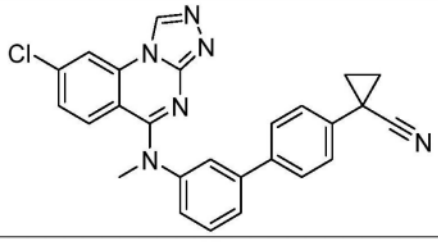
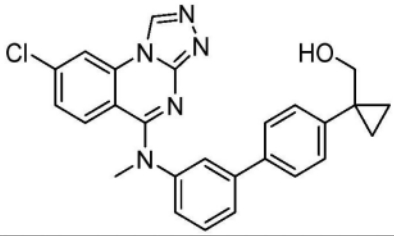
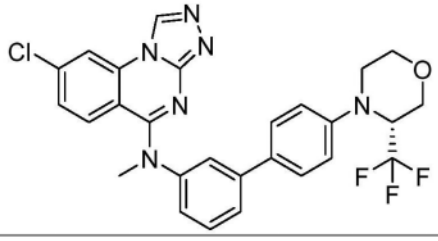
实施例	化学结构
513	
514	
515	
516	

实施例	化学结构
517	
518	
519	

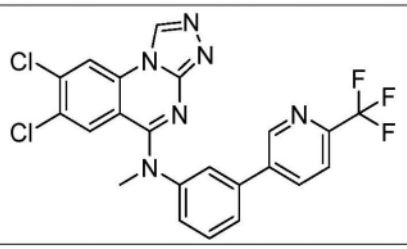
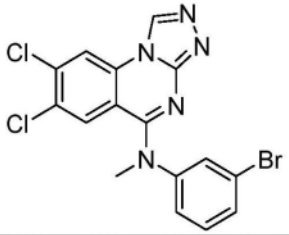
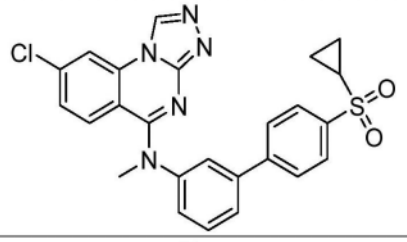
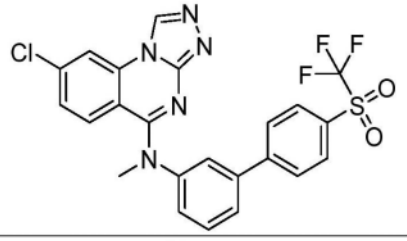
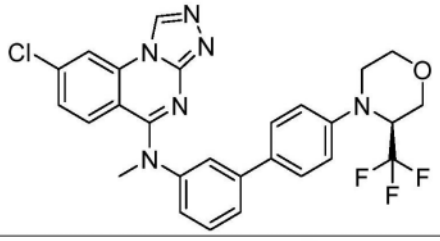
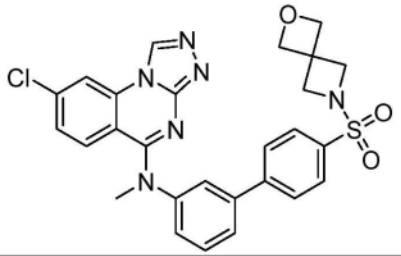
[0543] 表2K:化合物

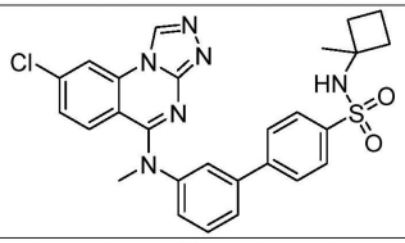
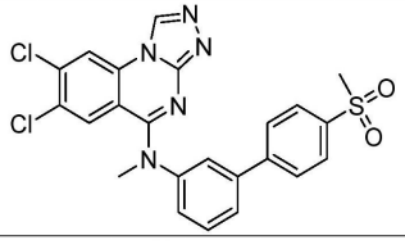
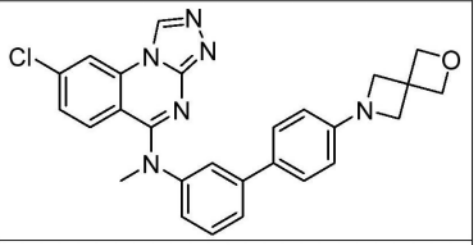
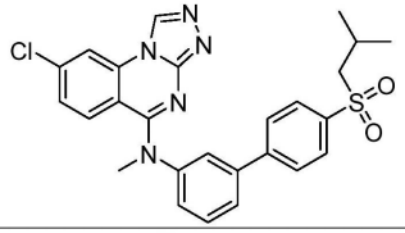
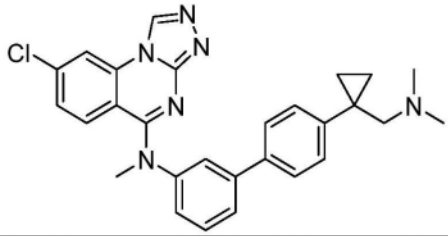
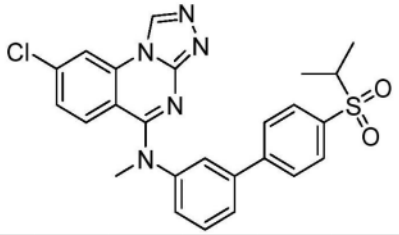
[0544]

实施例	化学结构
520	
521	
522	
523	

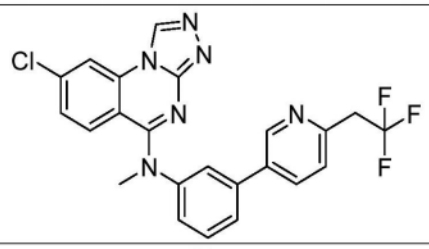
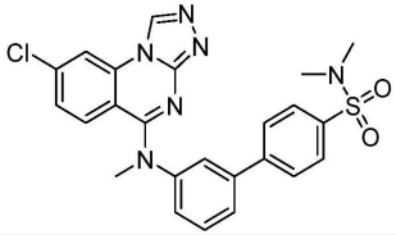
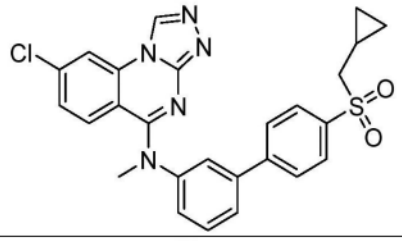
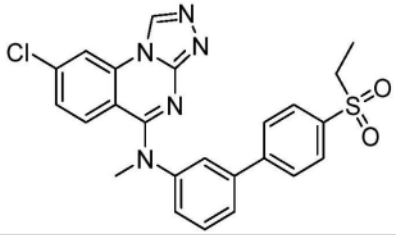
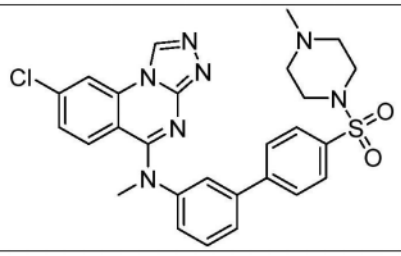
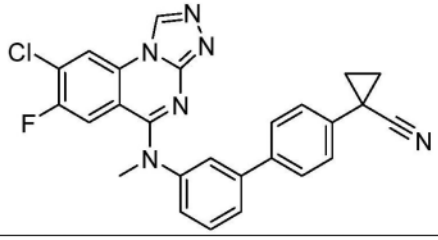
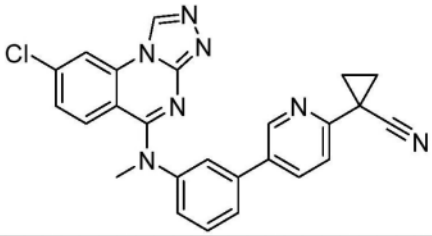
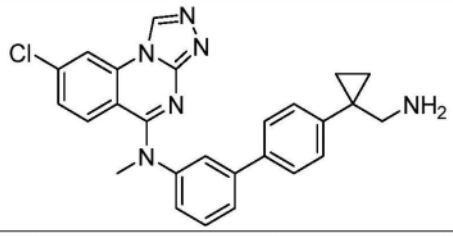
实施例	化学结构
524	
525	
526	
527	
528	

[0545]

实施例	化学结构
529	
530	
531	
532	
533	
534	

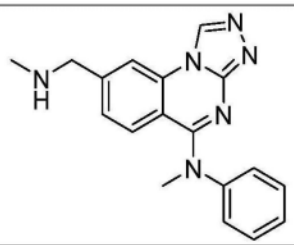
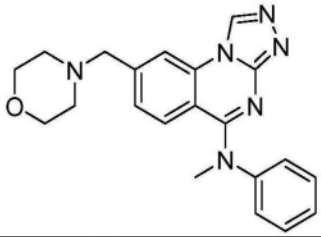
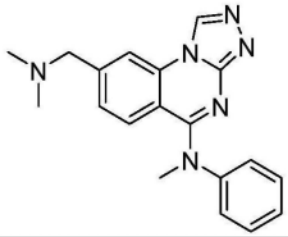
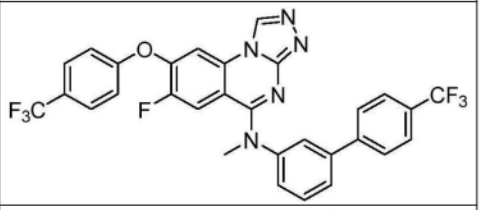
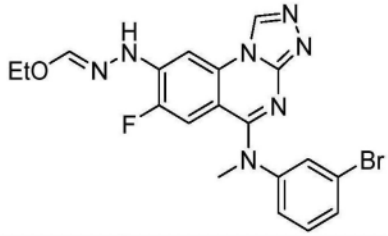
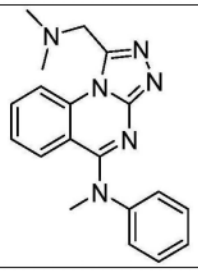
实施例	化学结构
535	
536	
537	
538	
539	
540	

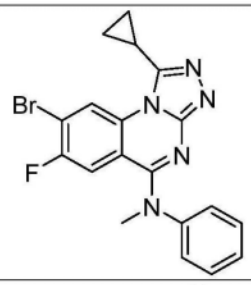
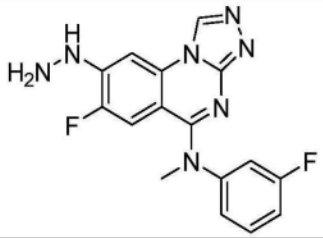
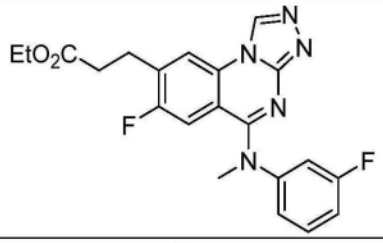
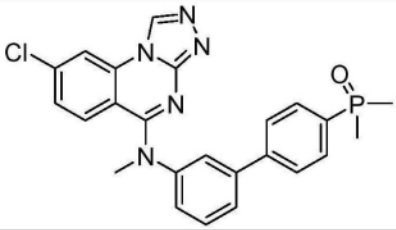
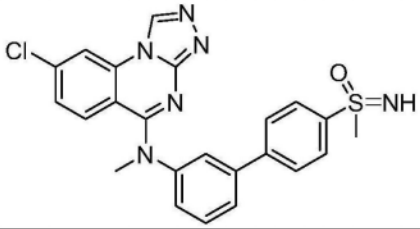
[0546]

实施例	化学结构
541	
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

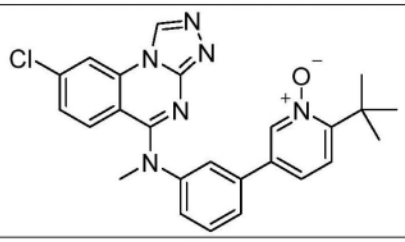
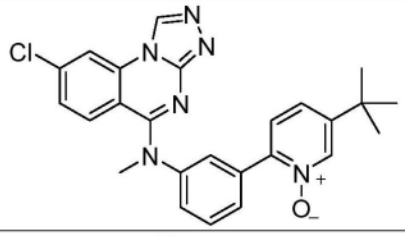
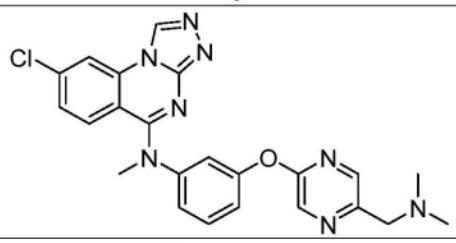
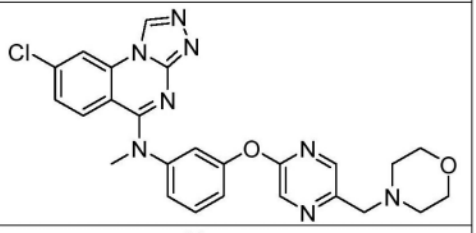
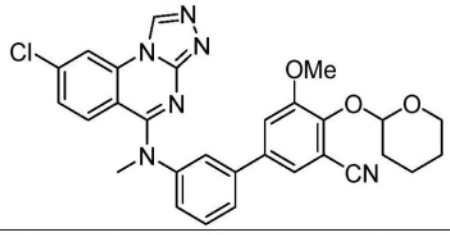
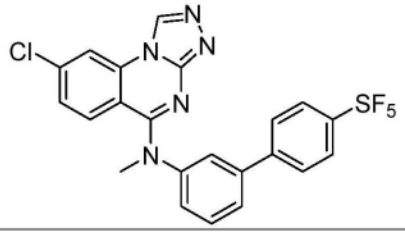
[0547] 表2L:化合物

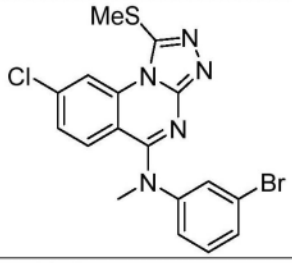
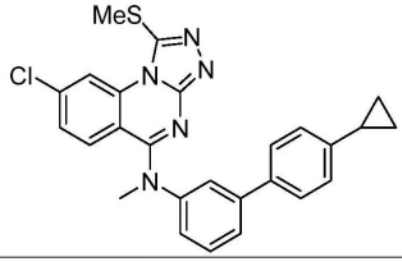
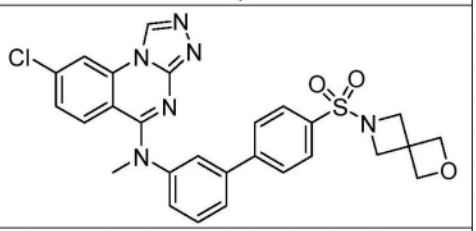
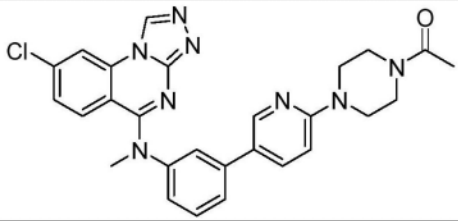
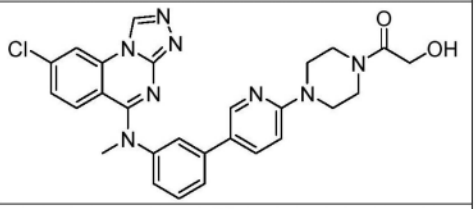
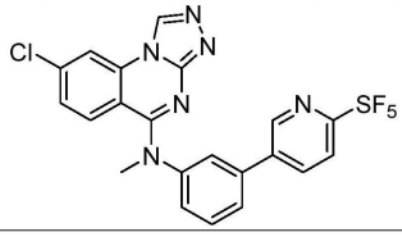
[0548]

实施例	化学结构
549	
550	
551	
552	
553	
554	

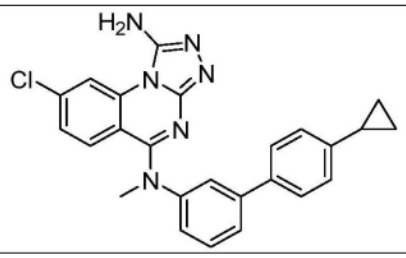
实施例	化学结构
555	
556	
557	
558	
559	

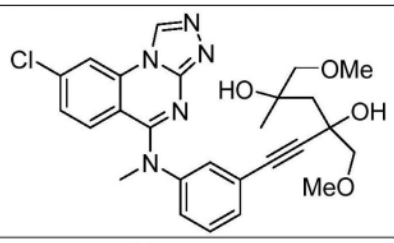
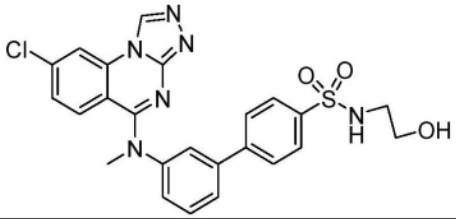
[0549]

实施例	化学结构
560	
561	
563	
564	
565	
566	

实施例	化学结构
567	
569	
570	
571	
572	
573	

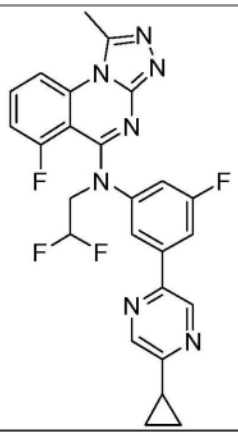
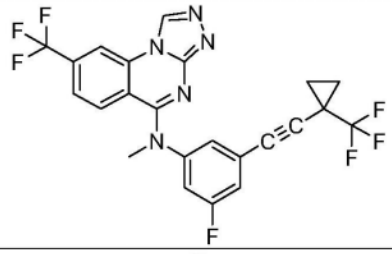
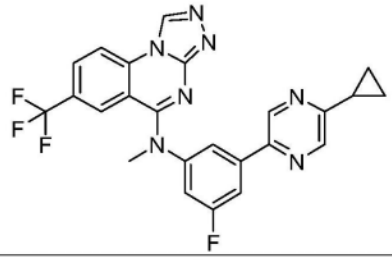
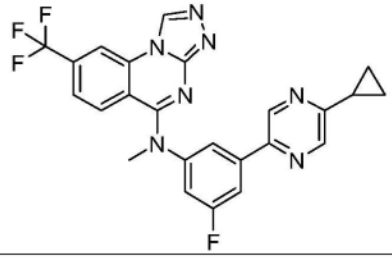
[0550]

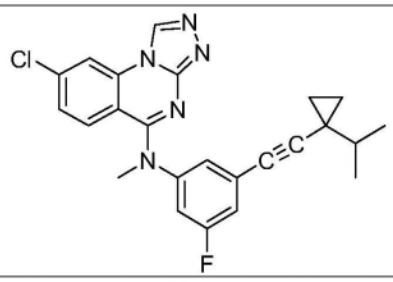
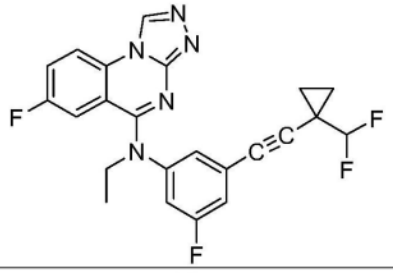
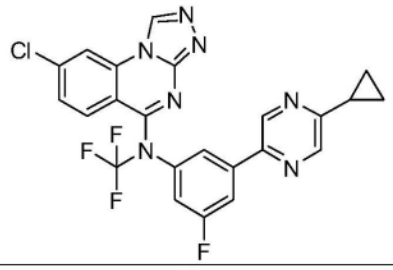
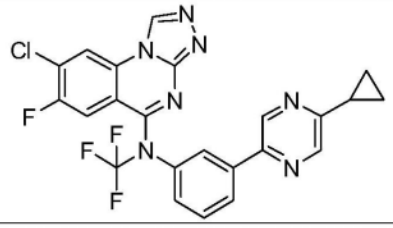
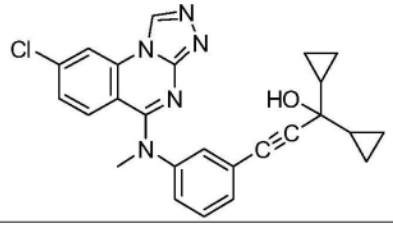
实施例	化学结构
574	

实施例	化学结构
575	
576	

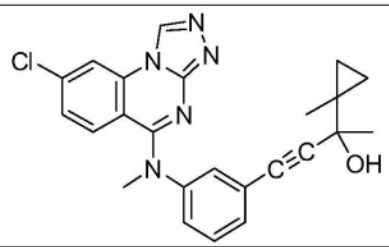
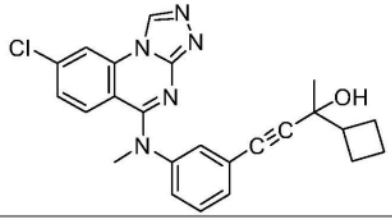
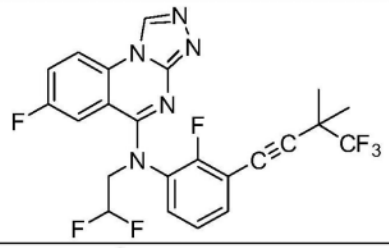
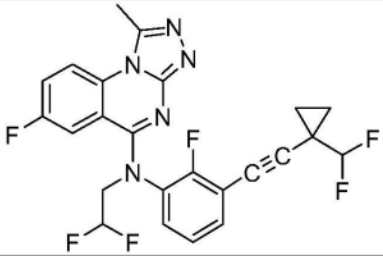
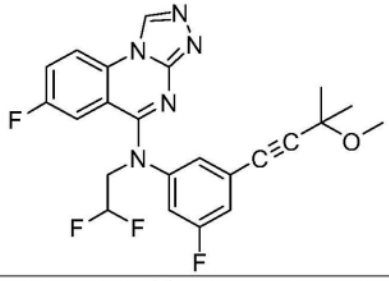
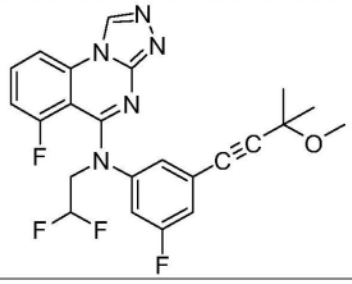
[0551] 表3A:化合物

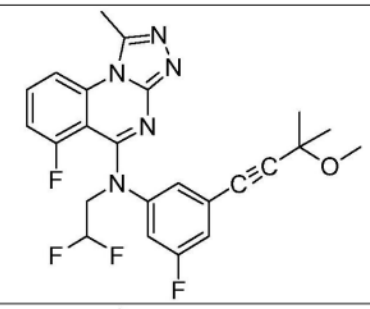
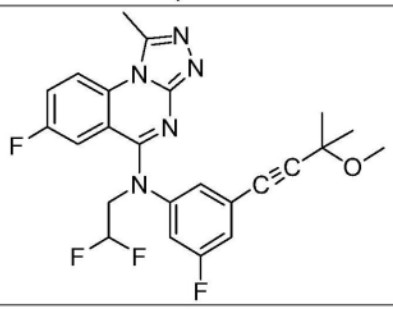
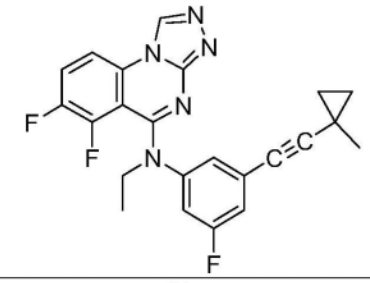
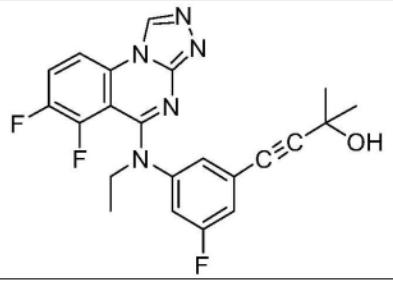
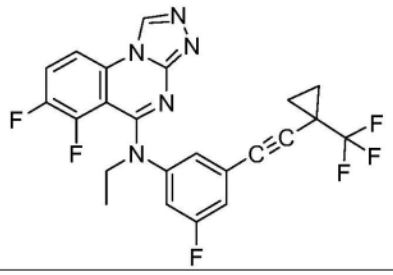
[0552]

实施例	化学结构
587	
589	
590	
591	

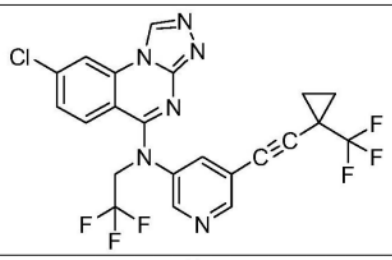
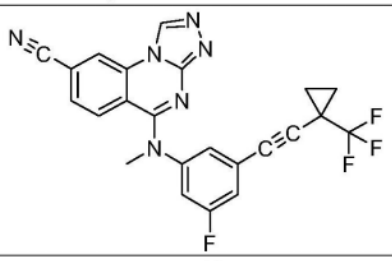
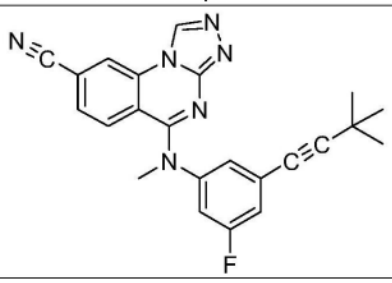
实施例	化学结构
592	
593	
594	
595	
596	

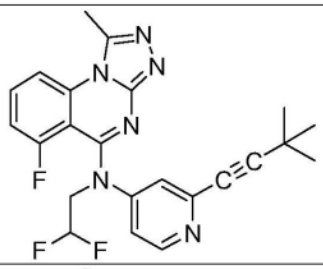
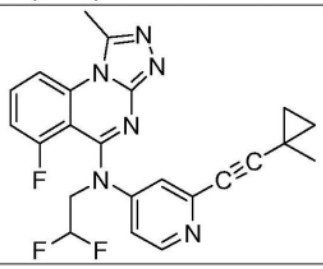
[0553]

实施例	化学结构
597	
598	
599	
600	
601	
602	

实施例	化学结构
603	
604	
606	
607	
608	

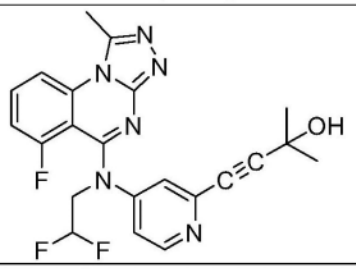
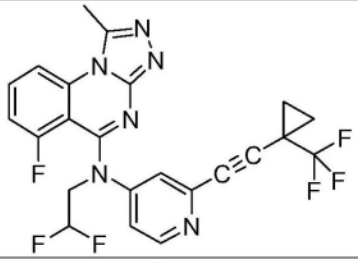
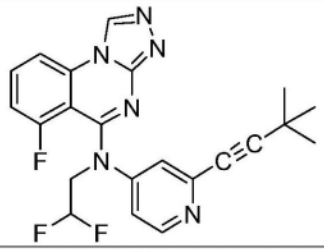
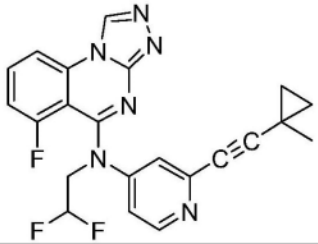
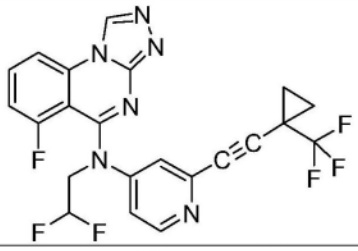
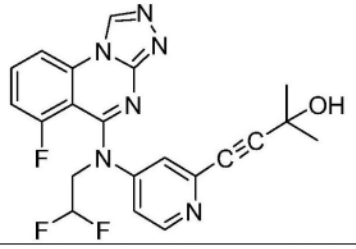
[0554]

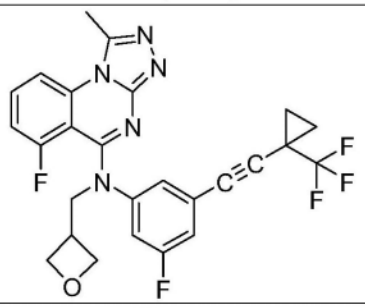
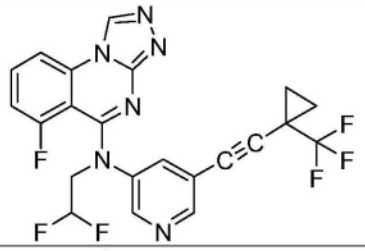
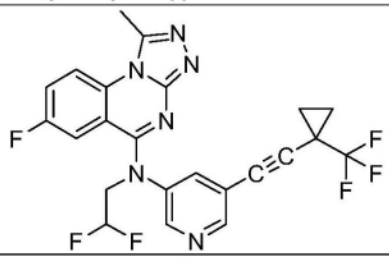
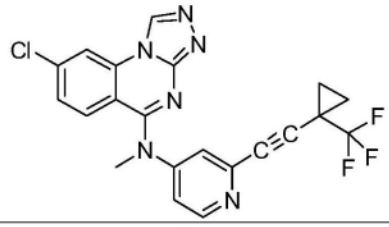
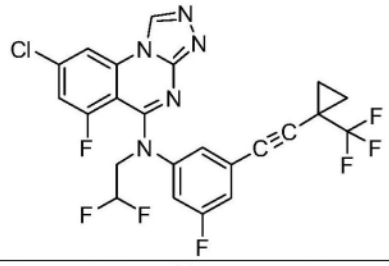
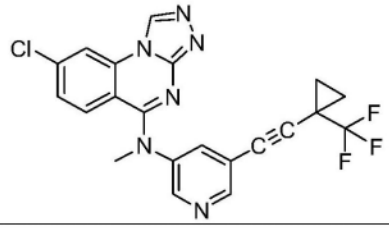
实施例	化学结构
609	
610	
611	

实施例	化学结构
612	
613	

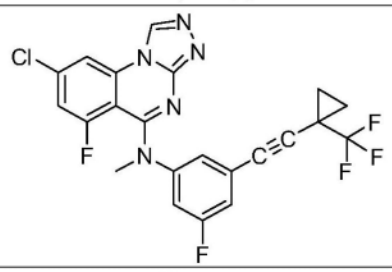
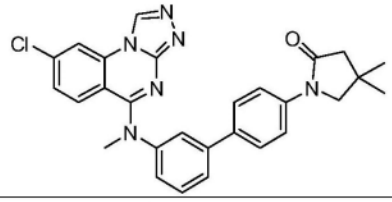
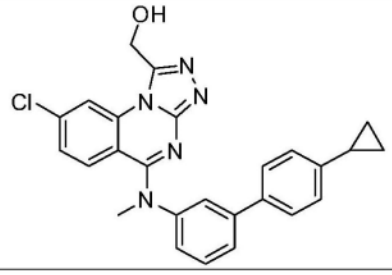
[0555] 表3B:化合物

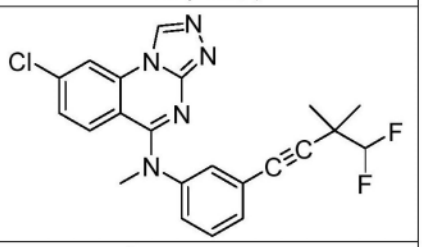
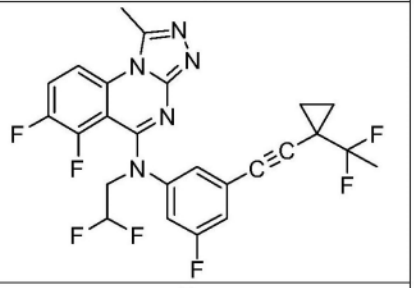
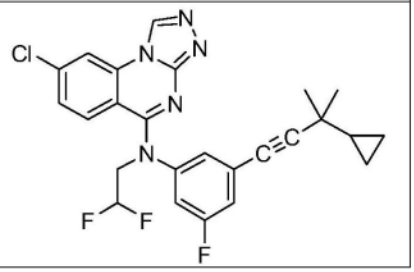
[0556]

实施例	化学结构
614	
615	
616	
617	
618	
619	

实施例	化学结构
620	
621	
622	
623	
624	
625	

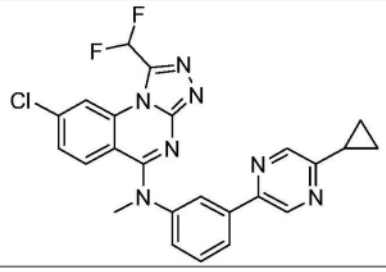
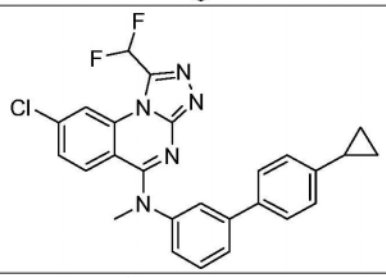
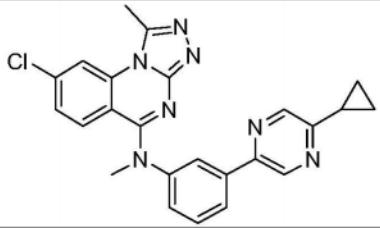
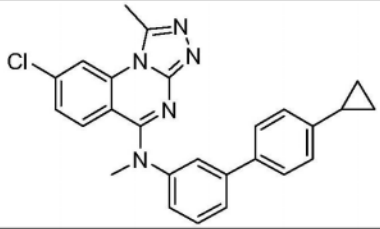
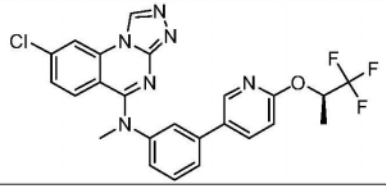
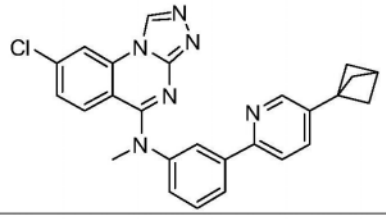
[0557]

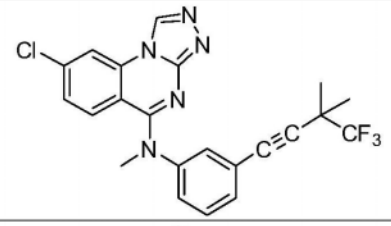
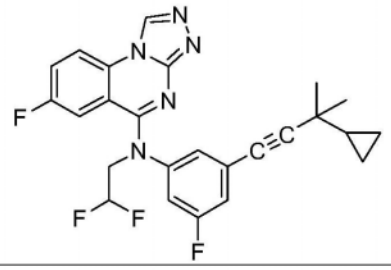
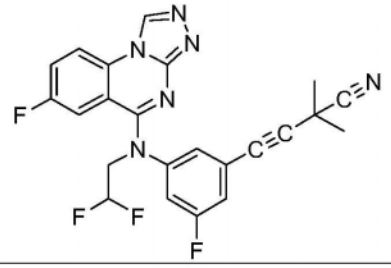
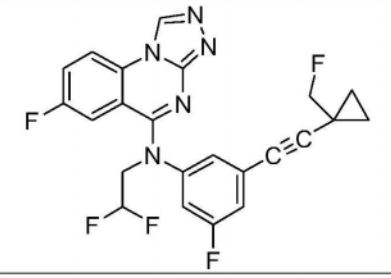
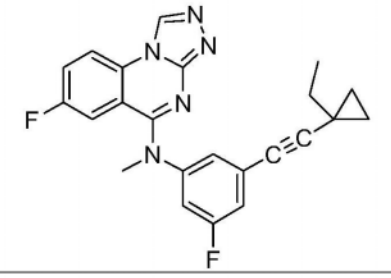
实施例	化学结构
626	
627	
628	

实施例	化学结构
785	
793	
811	

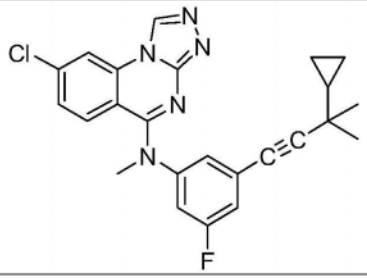
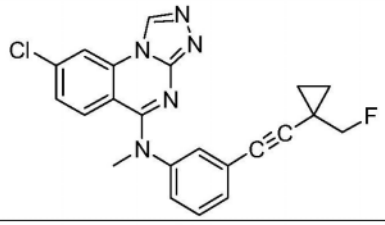
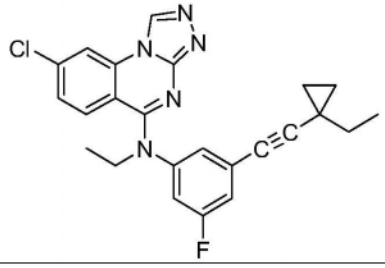
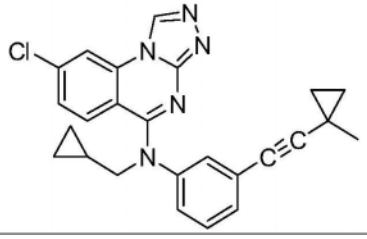
[0558] 表3C:化合物

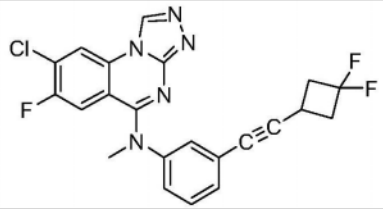
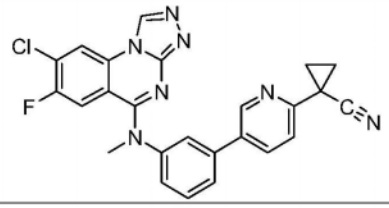
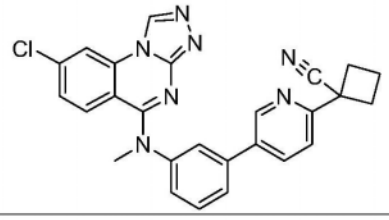
[0559]

实施例	化学结构
629	
630	
631	
632	
633	
634	

实施例	化学结构
635	
814	
815	
816	
817	

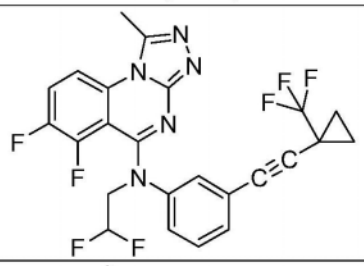
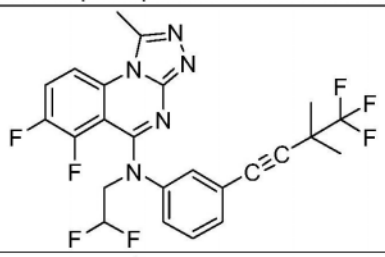
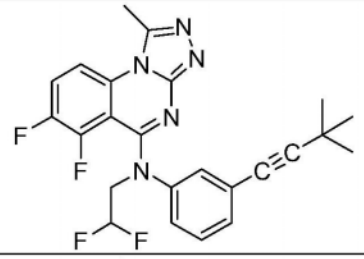
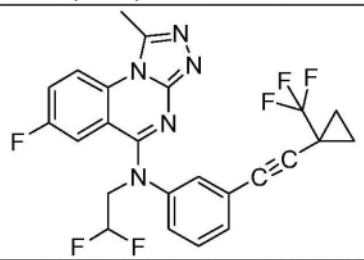
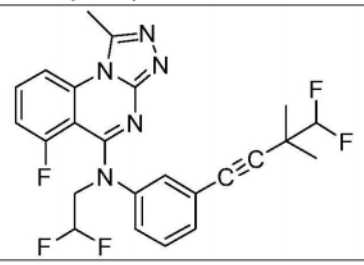
[0560]

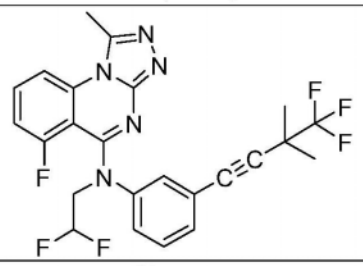
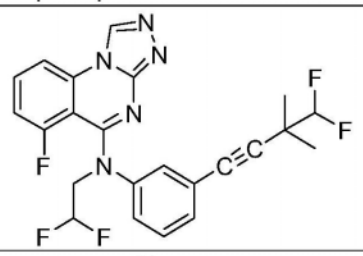
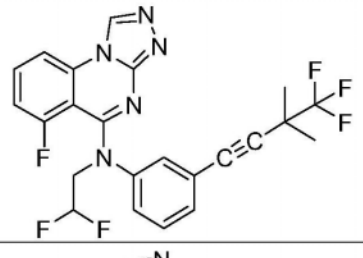
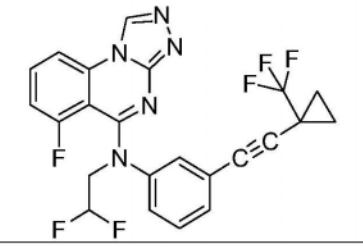
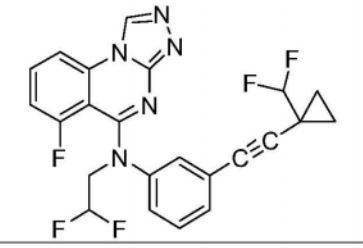
实施例	化学结构
818	
819	
820	
821	

实施例	化学结构
822	
823	
824	

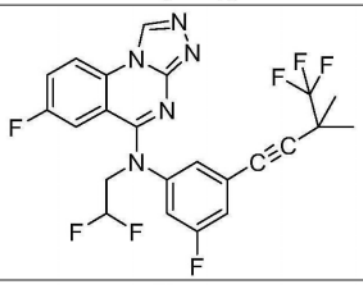
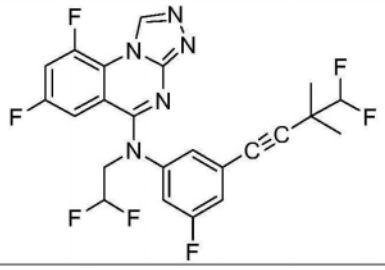
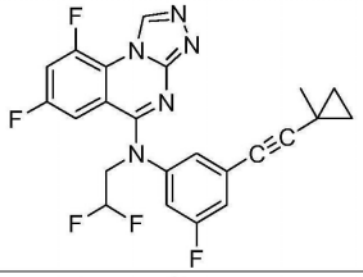
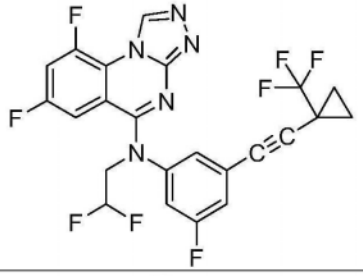
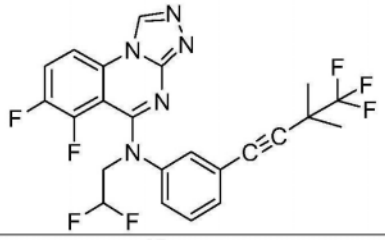
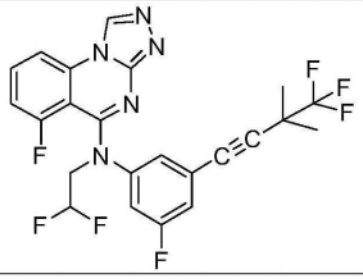
[0561] 表3D:化合物

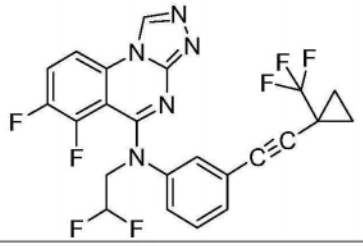
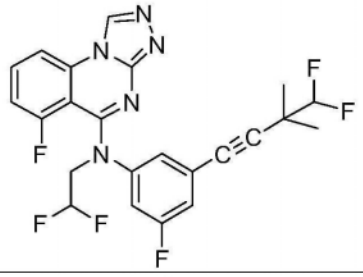
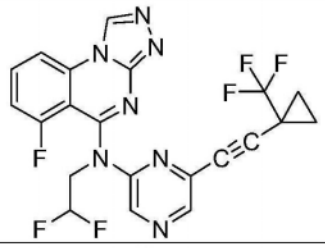
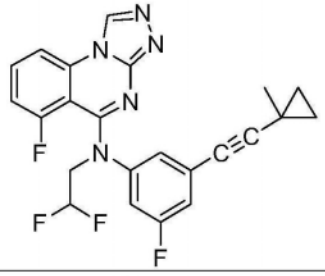
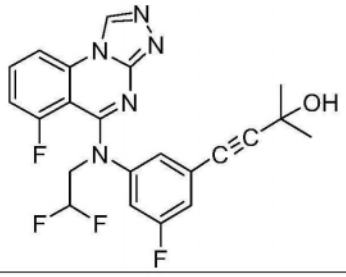
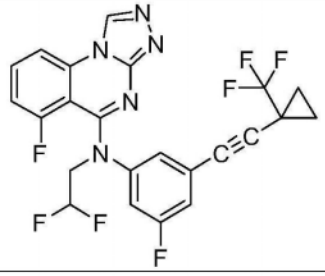
[0562]

实施例	化学结构
656	
657	
658	
659	
660	

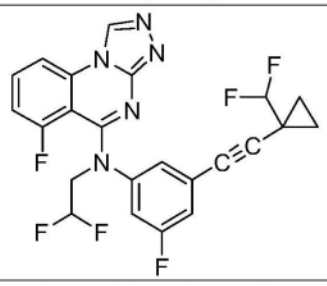
实施例	化学结构
661	
662	
663	
664	
665	

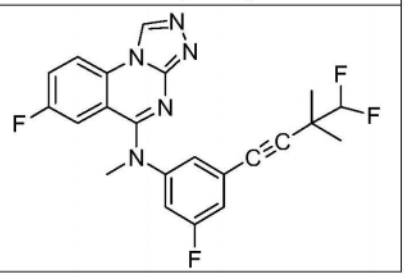
[0563]

实施例	化学结构
667	
668	
669	
670	
671	
672	

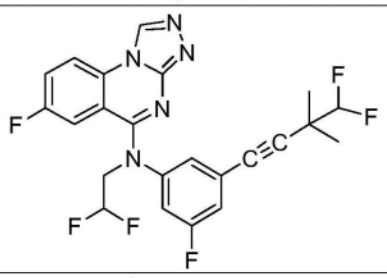
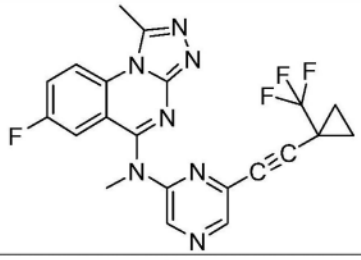
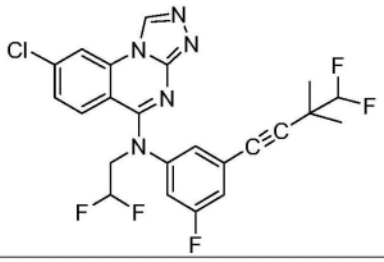
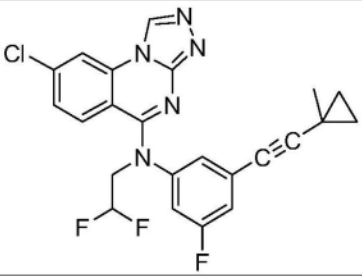
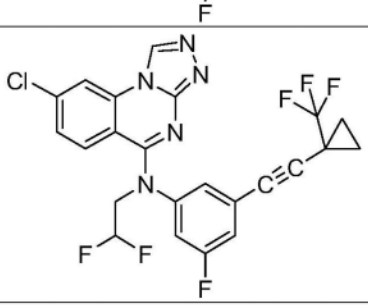
实施例	化学结构
673	
674	
675	
676	
677	
678	

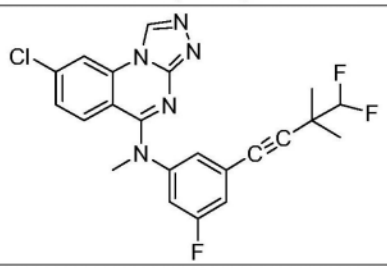
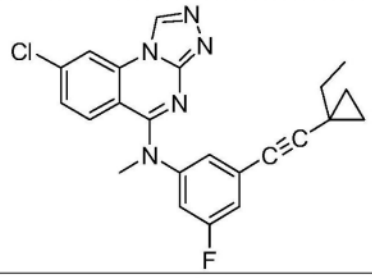
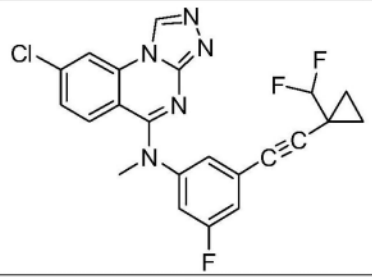
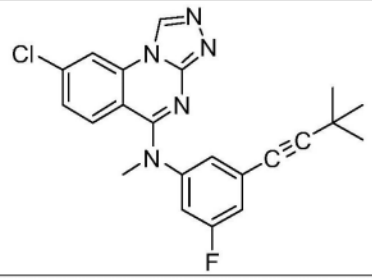
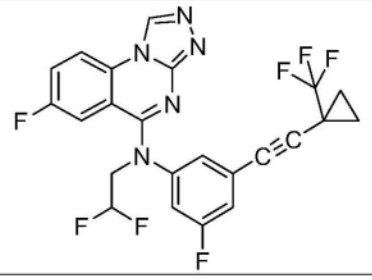
[0564]

实施例	化学结构
679	

实施例	化学结构
680	

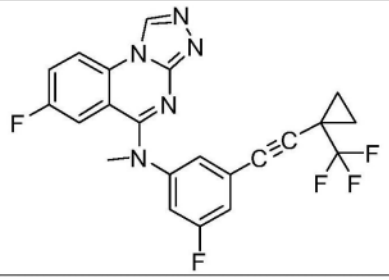
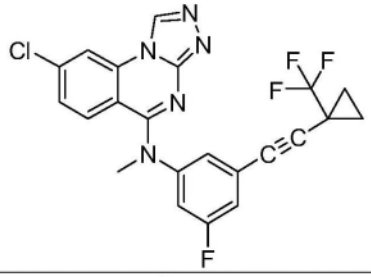
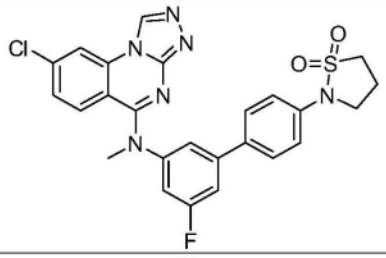
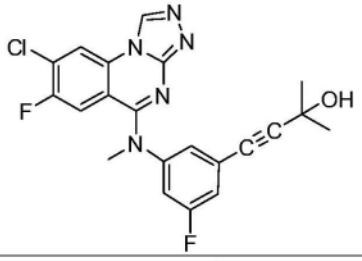
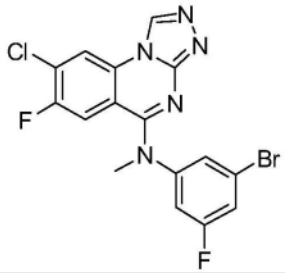
[0565] 表3E:化合物

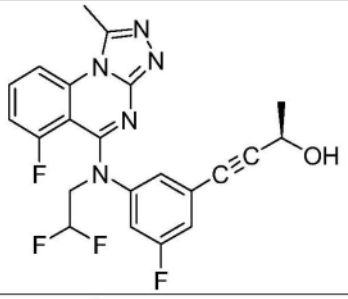
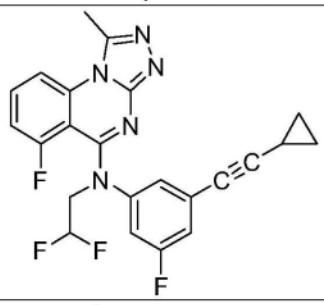
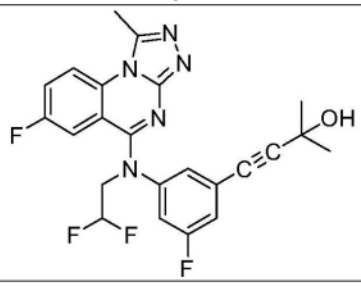
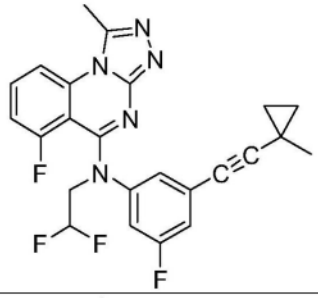
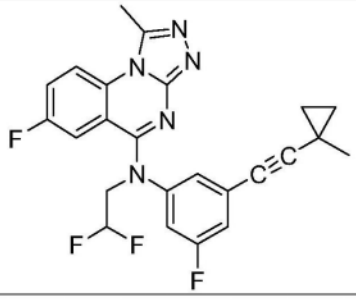
实施例	化学结构
681	
682	
683	
684	
685	

实施例	化学结构
686	
687	
688	
689	
690	

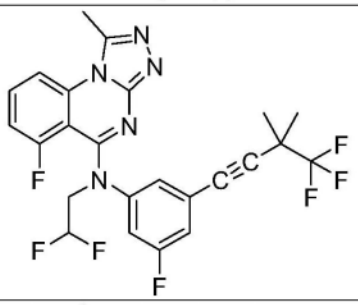
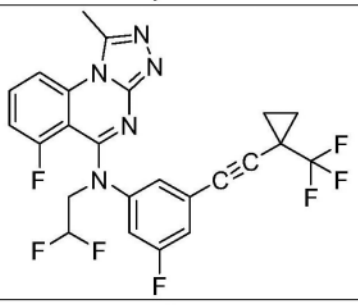
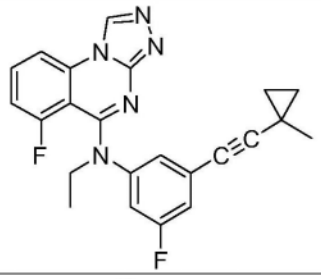
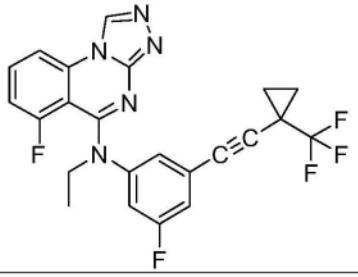
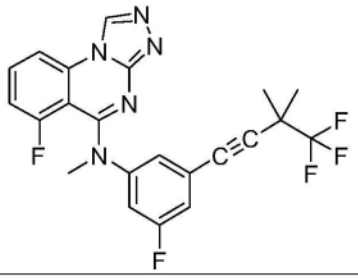
[0566]

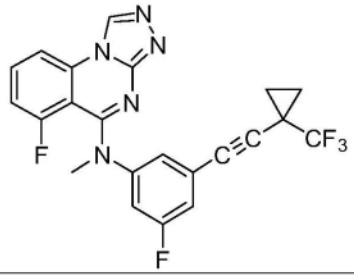
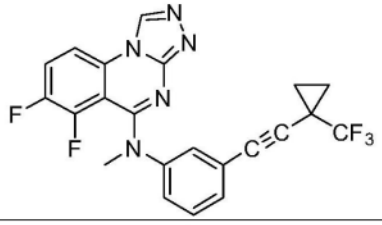
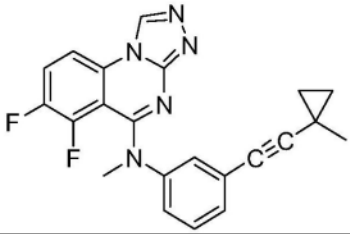
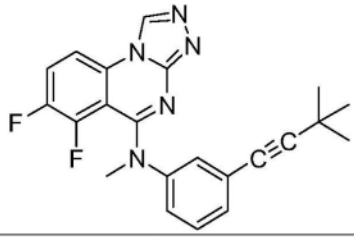
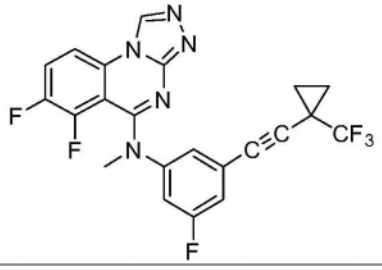
[0567]

实施例	化学结构
691	
692	
693	
694	
695	

实施例	化学结构
698	
699	
705	
706	
707	

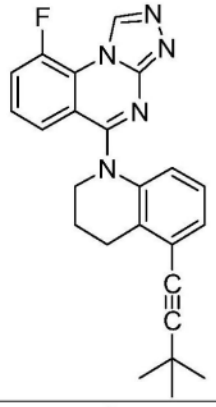
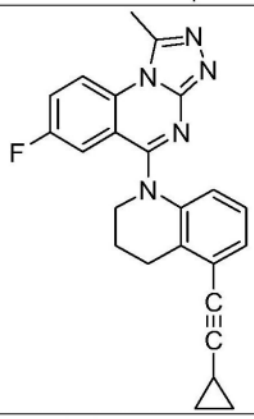
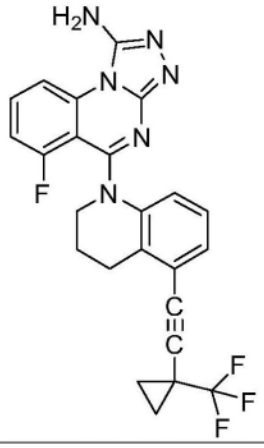
[0568]

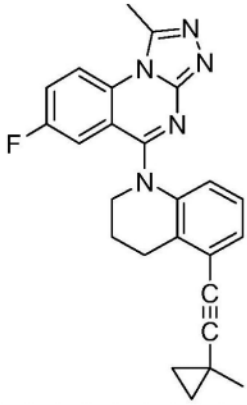
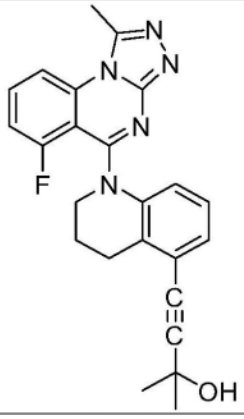
实施例	化学结构
708	
709	
731	
732	
733	

实施例	化学结构
734	
735	
736	
737	
738	

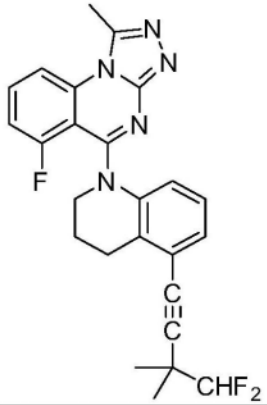
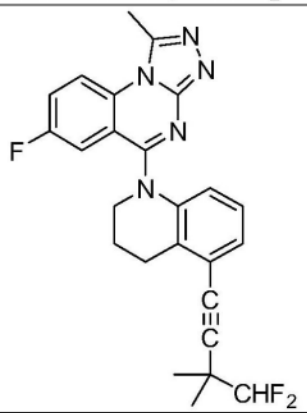
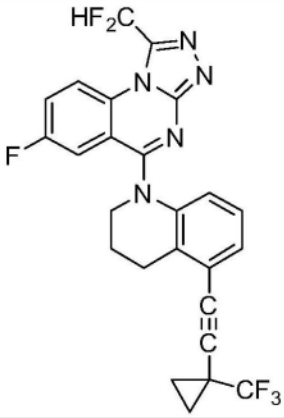
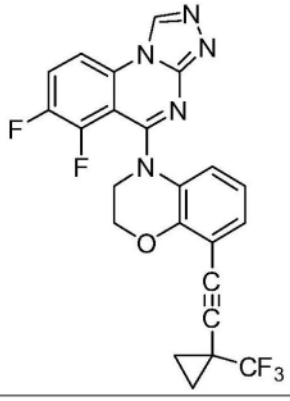
[0569] 表3F:化合物

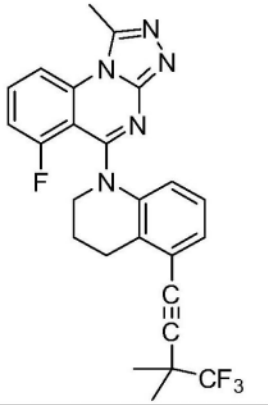
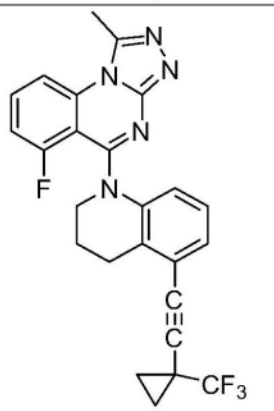
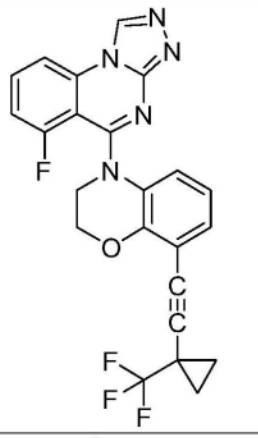
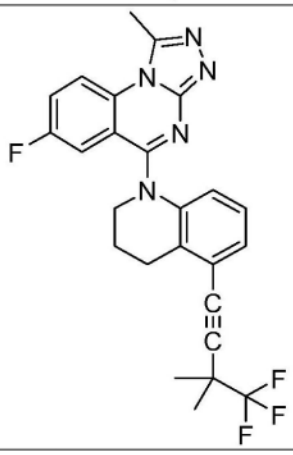
[0570]

实施例	化学结构
655	
700	
701	

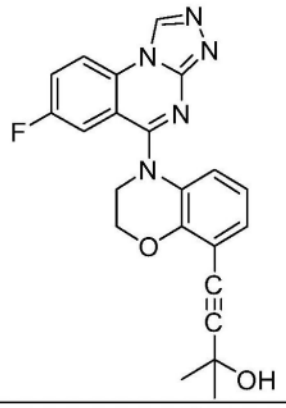
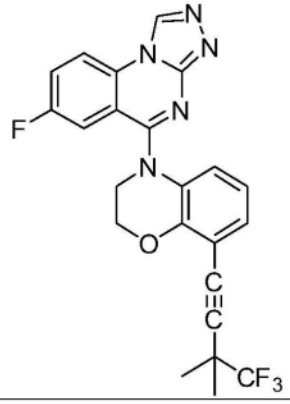
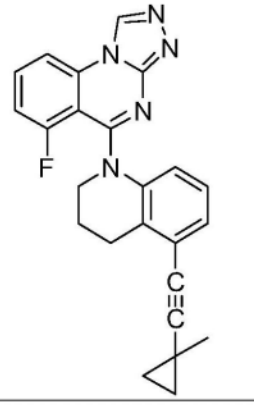
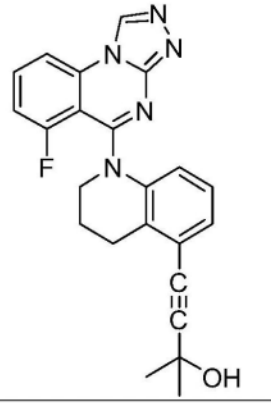
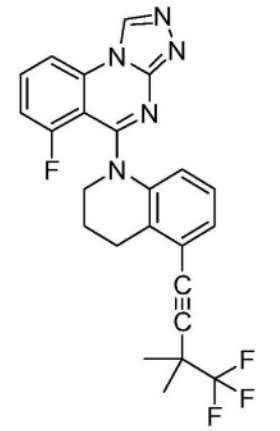
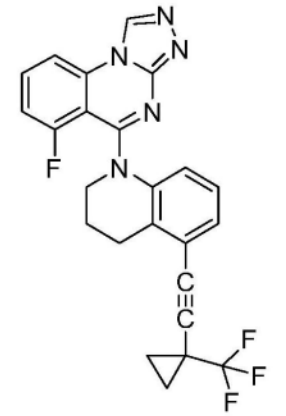
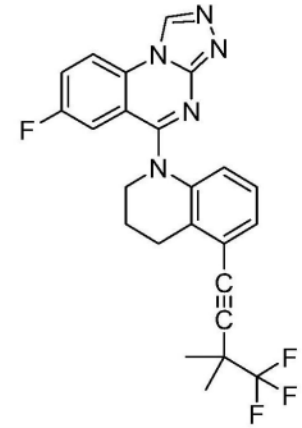
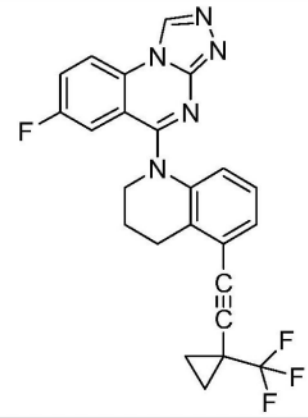
实施例	化学结构
702	
703	
710	

[0571]

实施例	化学结构
711	
712	
713	
714	

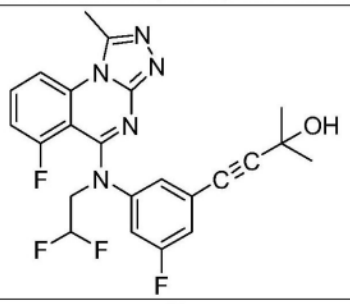
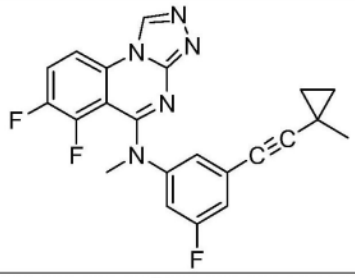
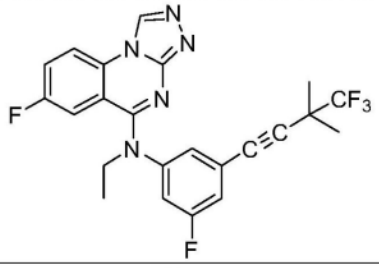
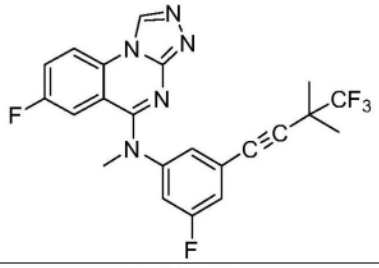
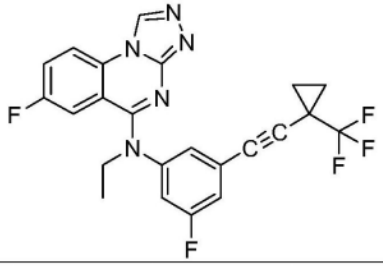
实施例	化学结构
715	
716	
717	
718	

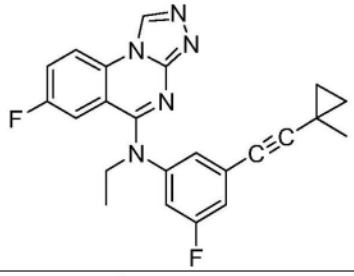
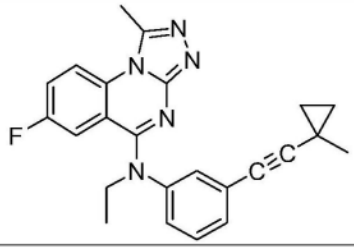
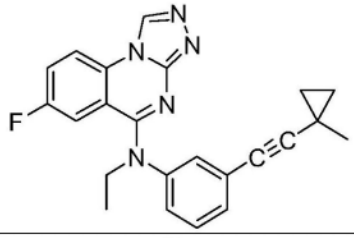
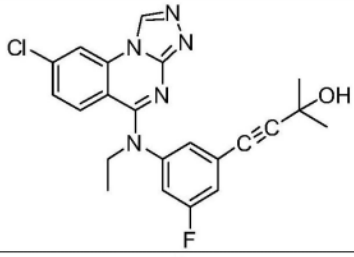
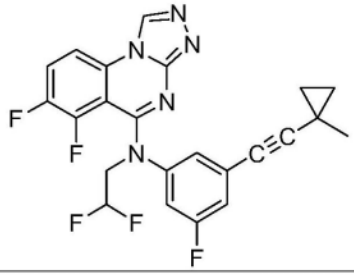
[0572]

实施例	化学结构
723	
724	
725	
726	
727	
728	
729	
730	

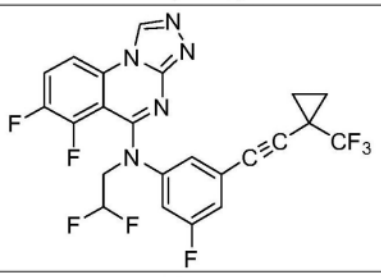
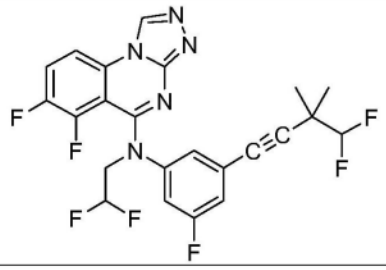
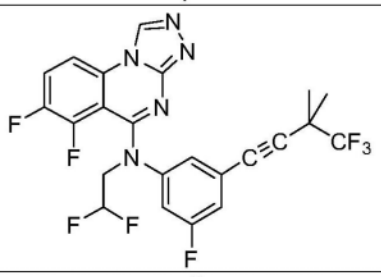
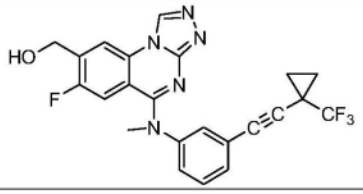
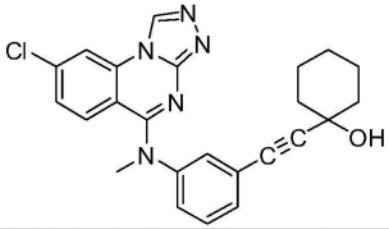
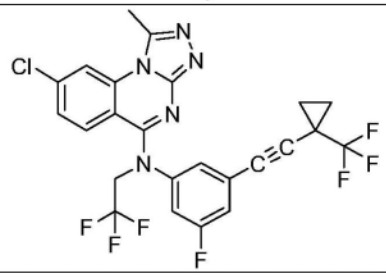
[0573] 表3G:化合物

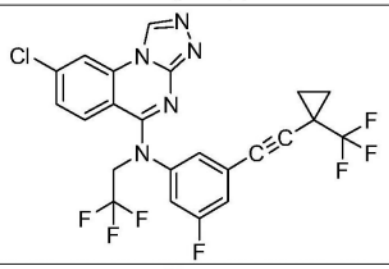
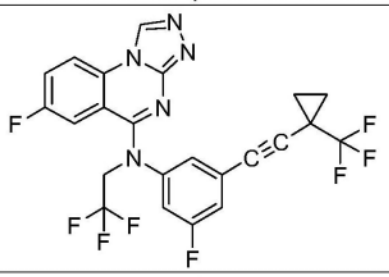
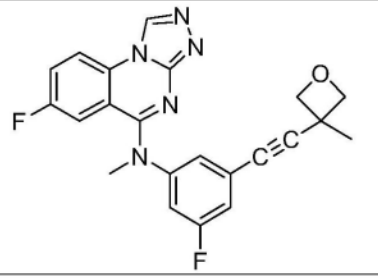
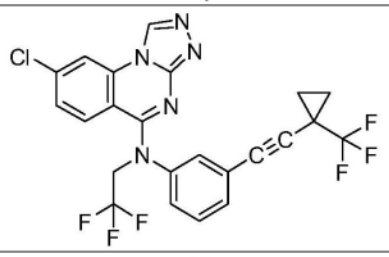
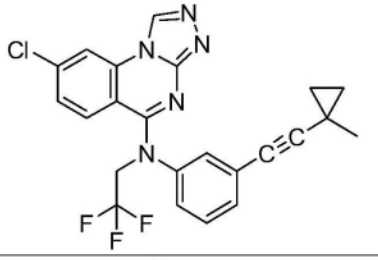
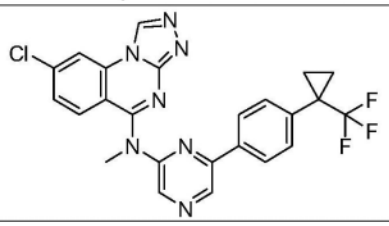
[0574]

实施例	化学结构
704	
739	
740	
741	
742	

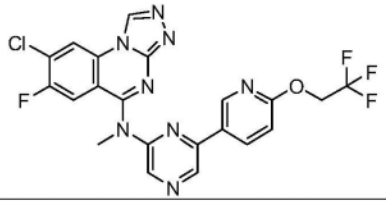
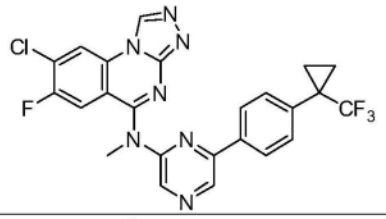
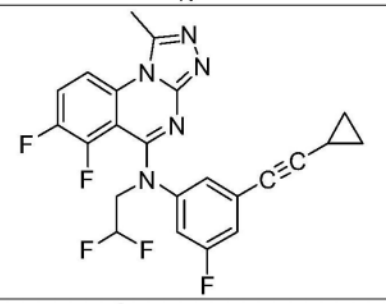
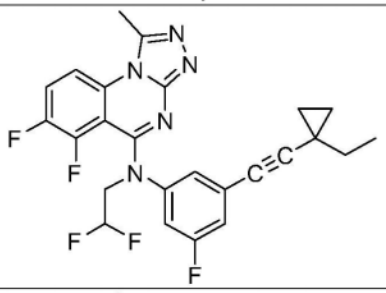
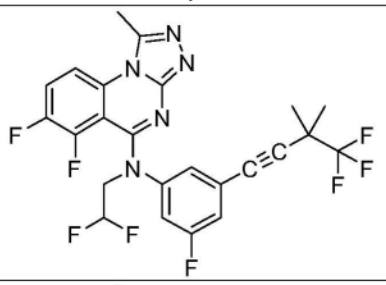
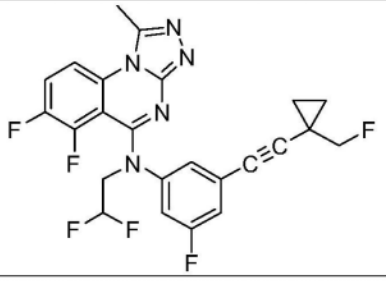
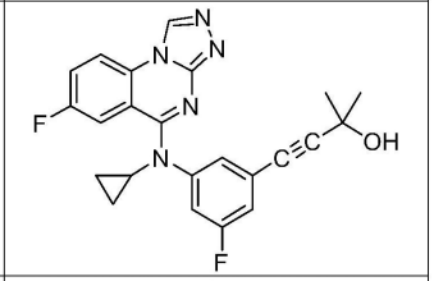
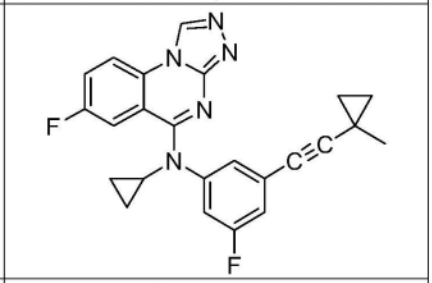
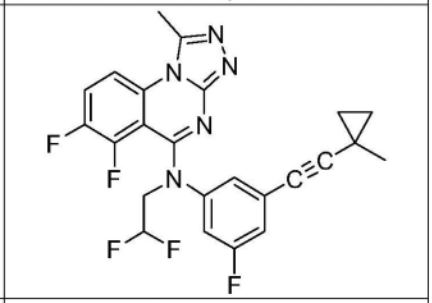
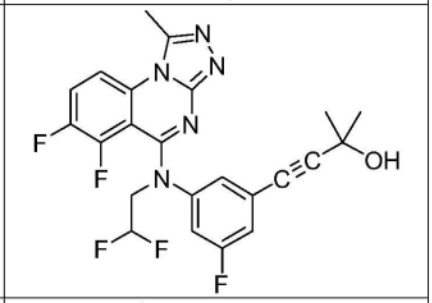
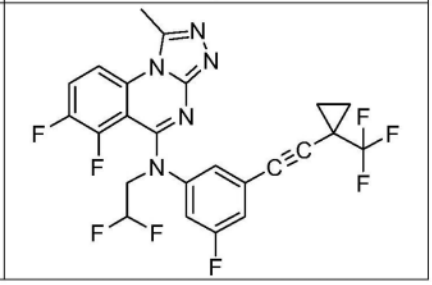
实施例	化学结构
743	
744	
745	
746	
752	

[0575]

实施例	化学结构
753	
754	
755	
756	
757	
758	

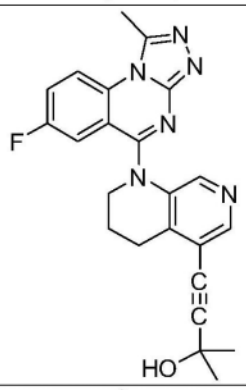
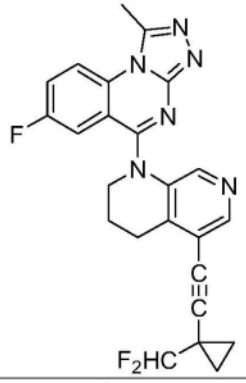
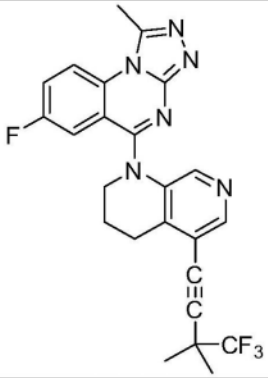
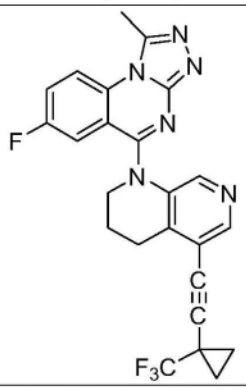
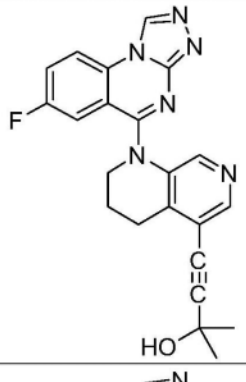
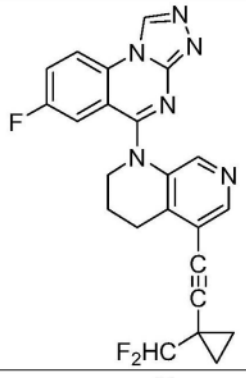
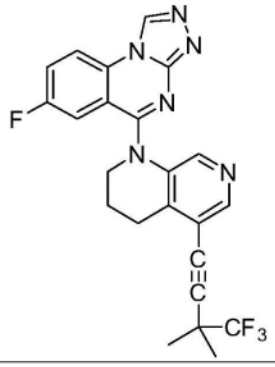
实施例	化学结构
759	
760	
761	
762	
763	
764	

[0576]

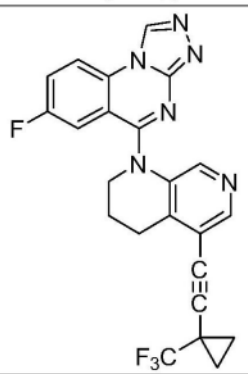
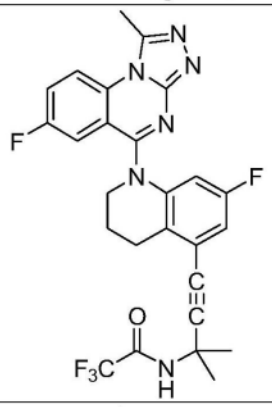
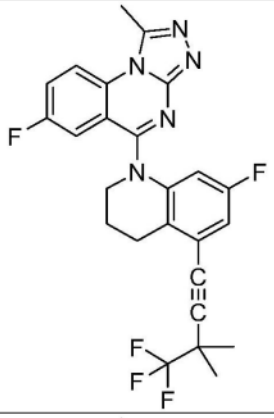
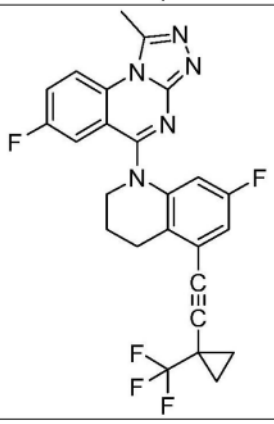
实施例	化学结构
765	
766	
788	
796	
801	
802	
803	
804	
805	
806	
807	

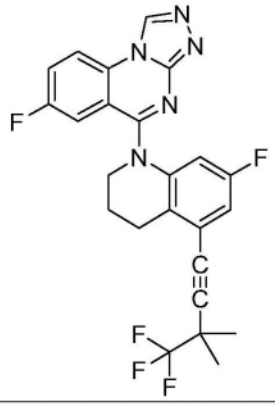
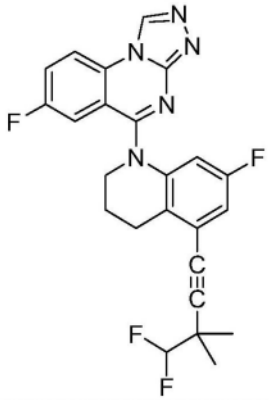
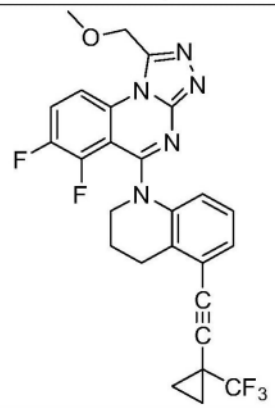
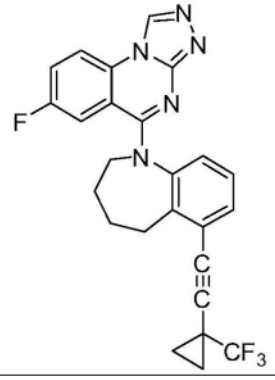
[0577] 表3H:化合物

[0578]

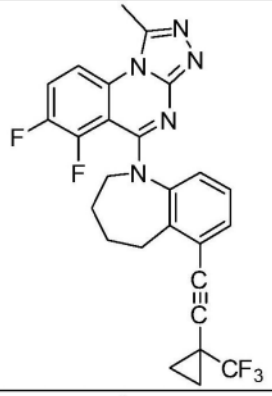
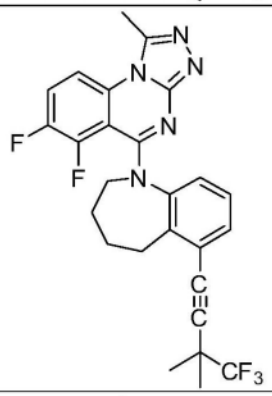
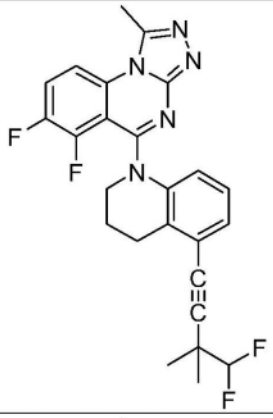
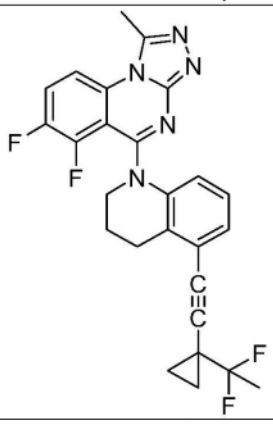
实施例	化学结构
577	
578	
579	
580	
581	
582	
583	

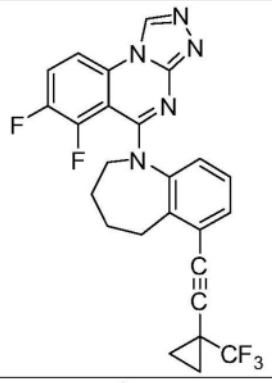
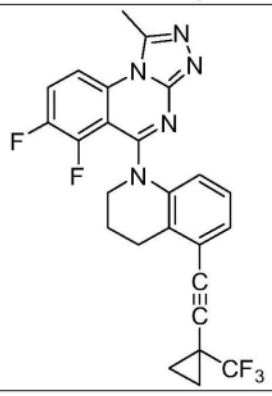
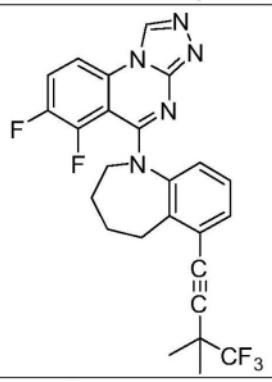
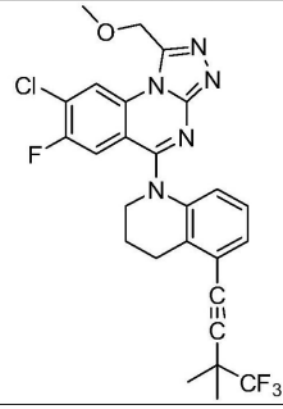
[0579]

实施例	化学结构
584	
747	
748	
749	

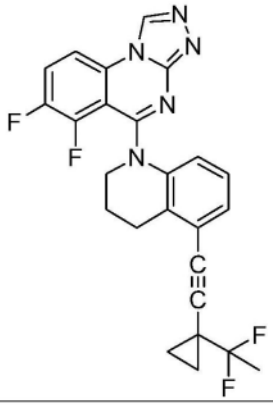
实施例	化学结构
750	
751	
767	
768	

[0580]

实施例	化学结构
769	
770	
771	
772	

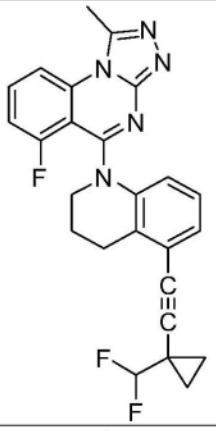
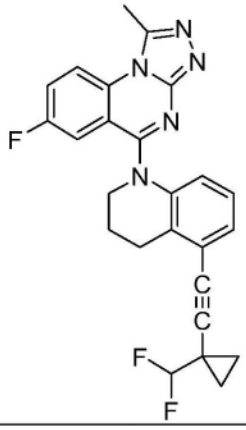
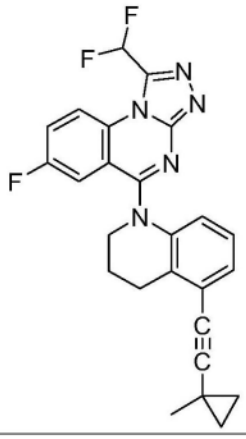
实施例	化学结构
773	
774	
775	
776	

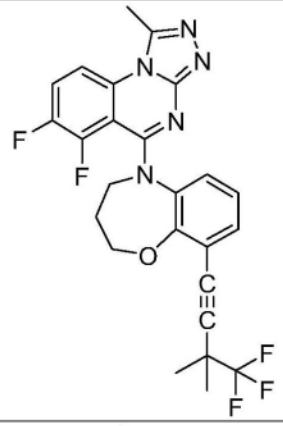
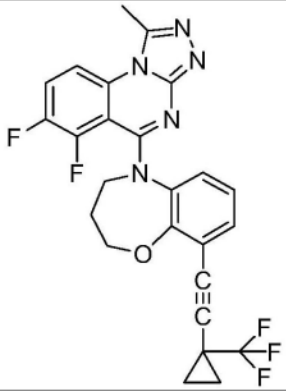
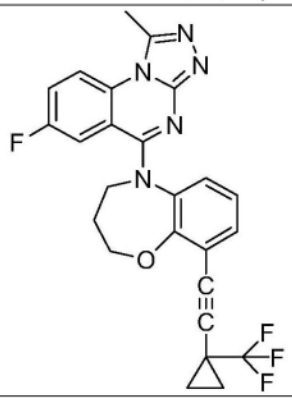
[0581]

实施例	化学结构
777	

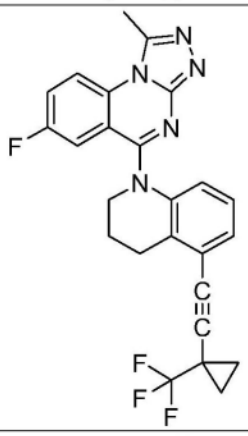
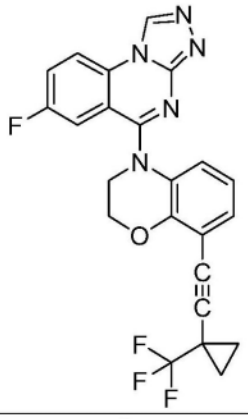
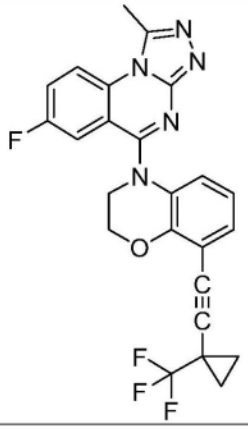
[0582] 表3I:化合物

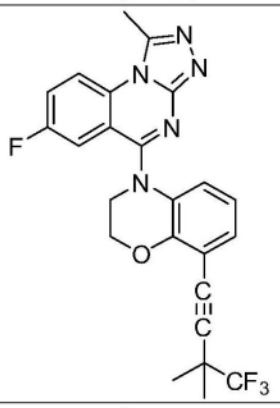
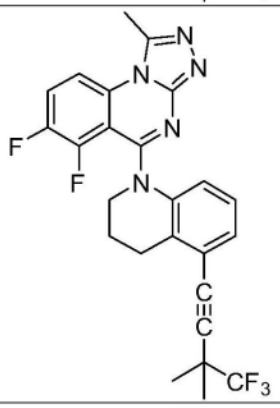
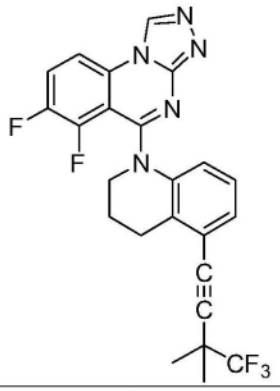
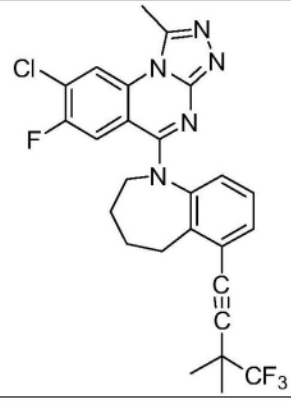
[0583]

实施例	化学结构
585	
586	
605	

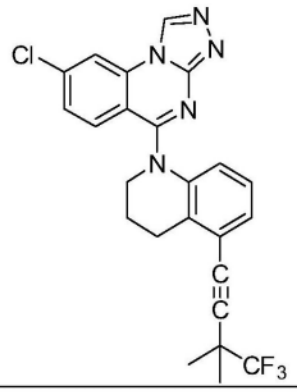
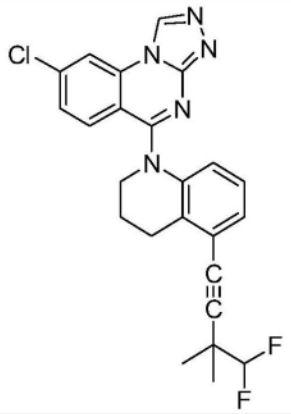
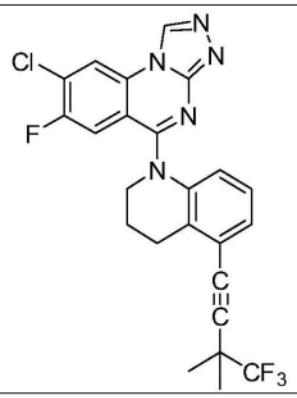
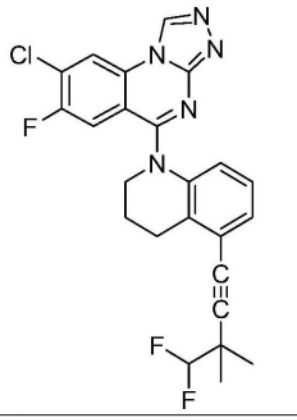
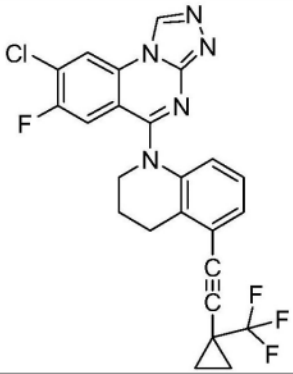
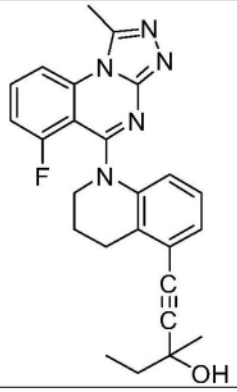
实施例	化学结构
645	
646	
666	

[0584]

实施例	化学结构
719	
720	
721	

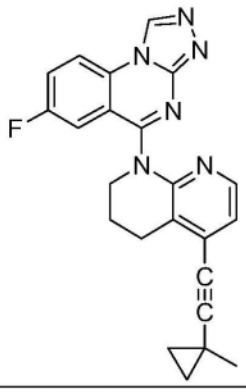
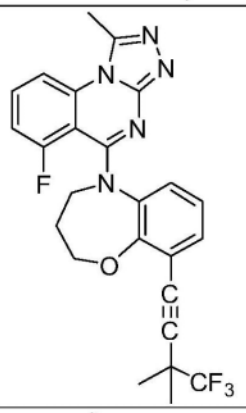
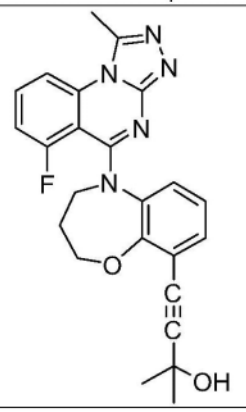
实施例	化学结构
722	
778	
779	
780	

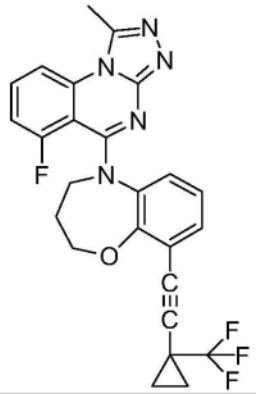
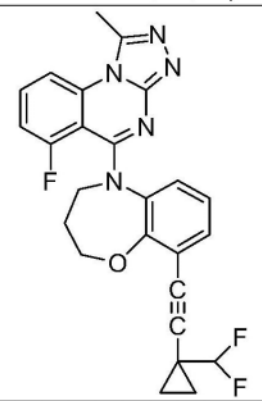
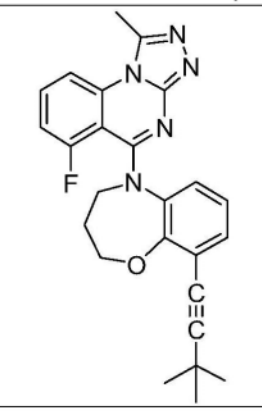
[0585]

实施例	化学结构
781	
782	
783	
784	
786	
789	

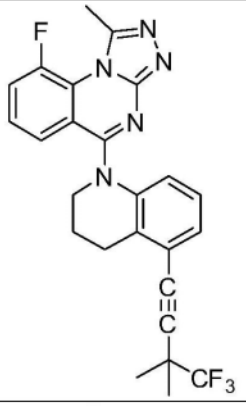
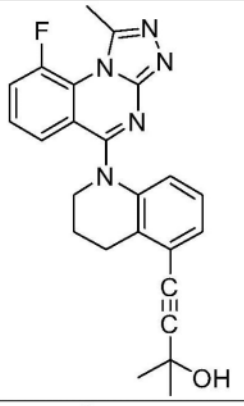
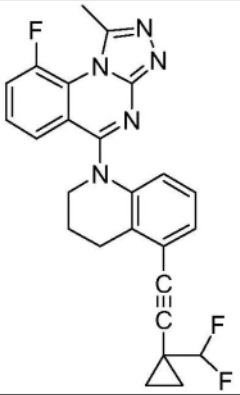
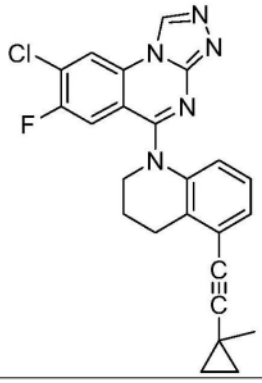
[0586] 表3J:化合物

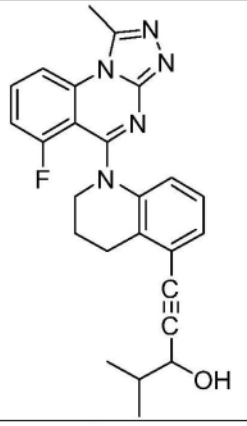
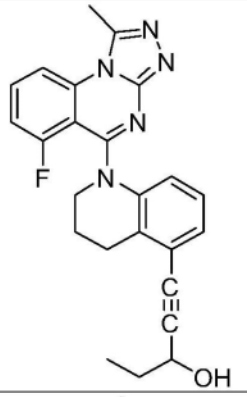
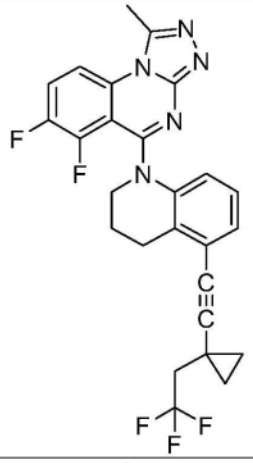
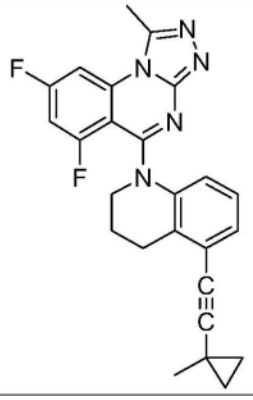
[0587]

实施例	化学结构
588	
636	
637	

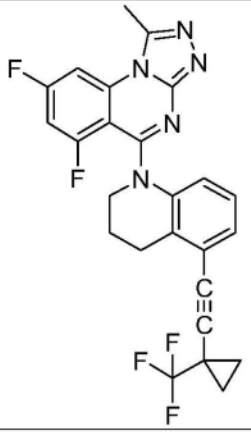
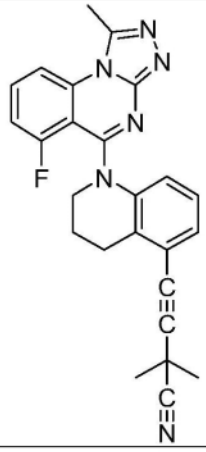
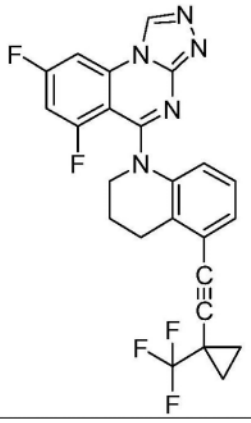
实施例	化学结构
638	
639	
640	

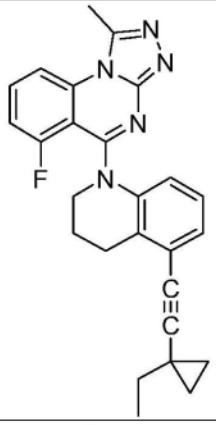
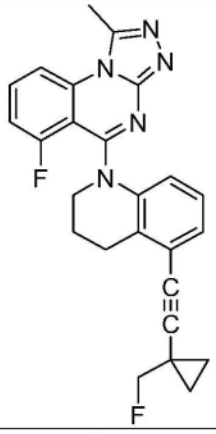
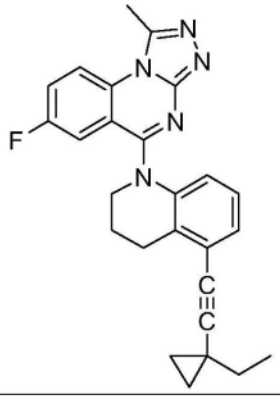
[0588]

实施例	化学结构
641	
642	
643	
787	

实施例	化学结构
790	
791	
792	
794	

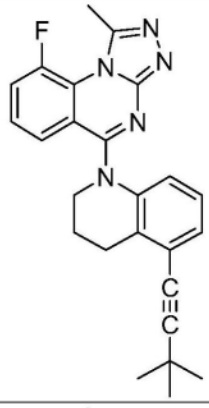
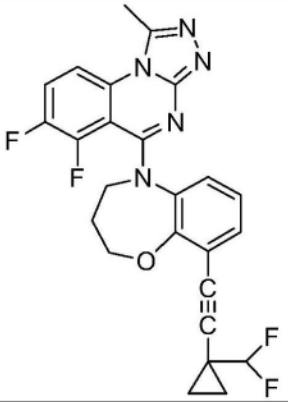
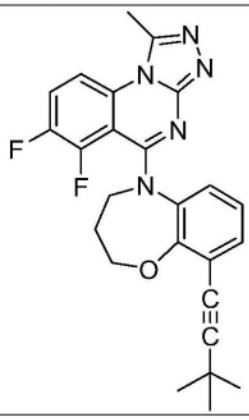
[0589]

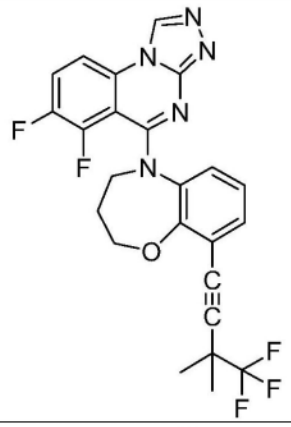
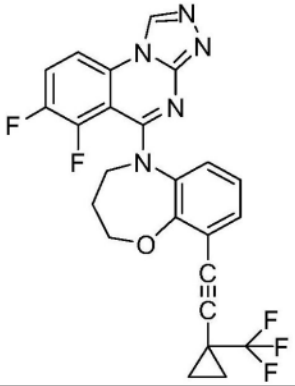
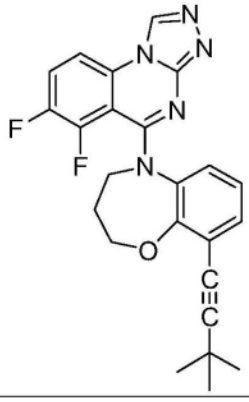
实施例	化学结构
795	
797	
798	

实施例	化学结构
799	
800	
808	

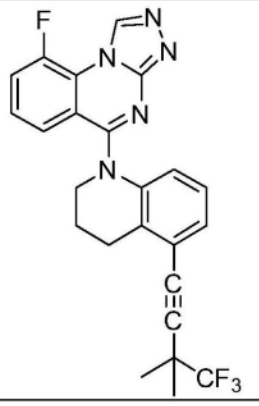
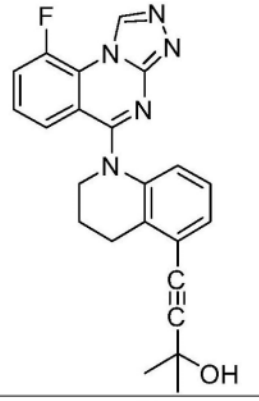
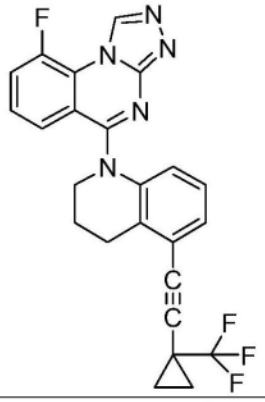
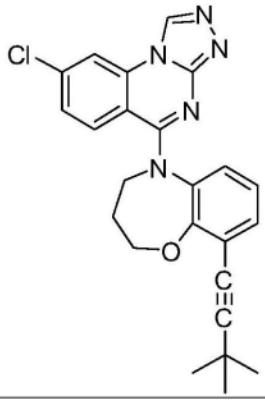
[0590] 表3K:化合物

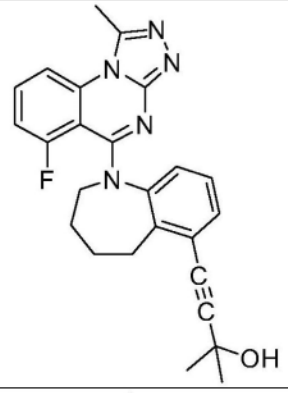
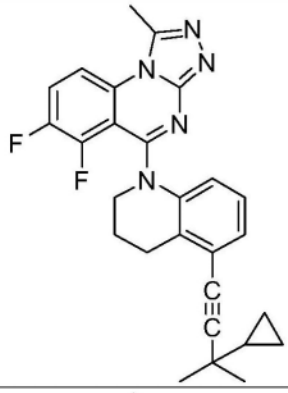
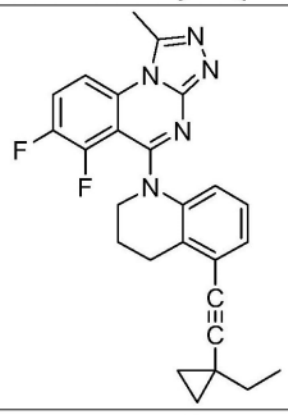
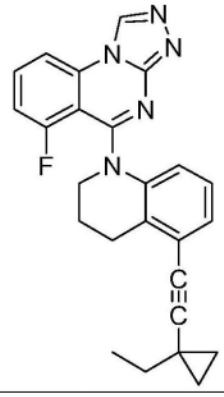
[0591]

实施例	化学结构
644	
647	
648	

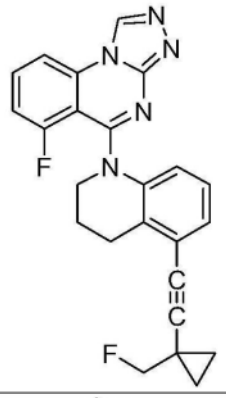
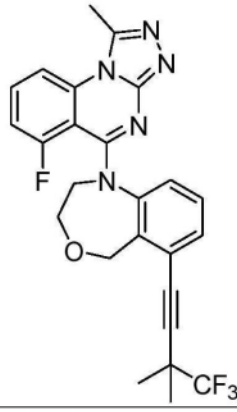
实施例	化学结构
649	
650	
651	

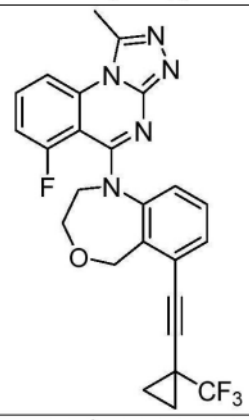
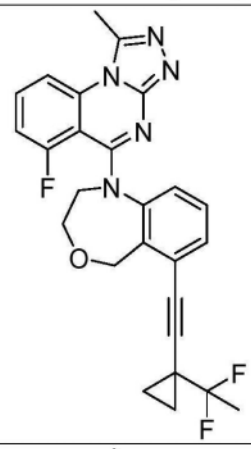
[0592]

实施例	化学结构
652	
653	
654	
696	

实施例	化学结构
697	
809	
810	
812	

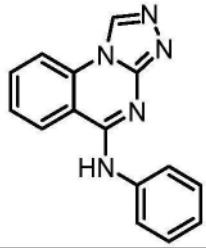
[0593]

实施例	化学结构
813	
825	
826	

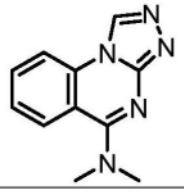
实施例	化学结构
827	
828	
829	

[0594] 表1A-1.化合物

[0595]

实施例	化学结构
3	

[0596]

实施例	化学结构
7	

[0597] 本文所述化合物的体内代谢产物也落入本文的范围内,在某种程度上,此类产物相对于现有技术是新颖的并且不明显。主要由于酶促过程,此类产物可由例如所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生。因此,包括了通过包括使化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间的方法来产生的新颖且非显然的化合物。此类产物通常通过如下步骤来鉴定:制备放射性标记(例如14C或3H)的化合物,向动物(诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人)肠胃外施用可检测剂量(例如大于约0.5mg/kg)的该放射性标记化合物,允许有足够的时间进行代谢(通常约30秒至约30小时),并且将其转化产物从尿液、血液或其他生物样本中分离出来。这些产物很容易分离,因为它们被标记(其他产物通过使用能够结合在代谢物中存活的表位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式(例如,通过MS或NMR分析)进行确定。通常,代谢物的分析以与本领域技术人员众所周知的常规药物代谢研究相同的方式进行。

[0598] 在一些实施方案中,本公开的化合物对DGKα的选择性高于对其它DGK同种型(例如β、γ、δ、ε、ζ、η、θ、ι和/或κ)中的一者或多者的选择性。选择性可以通过在对应的生物化学测定(例如,抑制DGK同种型的活性)中的相对值来测量。在一些实施方案中,化合物包含针对DGKβ、DGKγ、DGKδ、DGKε、DGKζ、DGKη、DGKθ、DGKι和/或DGKκ的活性,其中在生物化学测定中IC_{50}为大于约30μM。

[0599] 在一些实施方案中,本公开的化合物对DGKα的选择性比对一种或多种(例如2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种或9种或更多种)其它DGK同种型(包括DGKβ、DGKγ、DGKδ、DGKε、DGKζ、DGKη、DGKθ、DGKι和/或DGKκ)的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKβ和/或DGKγ的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKβ的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKγ的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000

倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKδ的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,化合物对DGKα的选择性比对DGKε的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKζ的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKη的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,化合物对DGKα的选择性比对DGKθ的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKι的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。在一些实施方案中,该化合物对DGKα的选择性比对DGKκ的选择性高了至少约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约3000倍、约4000倍、约5000或约10000倍或更多倍。

[0600] III.药物制剂

[0601] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物制剂,其包含药物有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。本文还提供了药物制剂,该药物制剂包含药物有效量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或酯、以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0602] 在一些实施方案中,该药物组合物还包含一种或多种附加治疗剂。任何合适的附加治疗剂或联合疗法都可以与式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-

8)的化合物或其药学上可接受的盐一起使用,诸如本文所述的药剂和疗法。

[0603] 在一些实施方案中,该药物组合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物和附加治疗剂,其中所述附加治疗剂是抗癌剂。在一些实施方案中,该药物组合物是其中附加治疗剂独立地是抗肿瘤剂、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、伊匹单抗、化学疗法、放射疗法或切除疗法的药物组合物。在一些实施方案中,该药物组合物是其中附加治疗剂独立地是利妥昔单抗(rituxan)、多柔比星、吉西他滨、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗或伊匹单抗的药物组合物。在一些实施方案中,该药物组合物是其中附加治疗剂是PD-1/PD-L1抑制剂的药物组合物。在一些实施方案中,该药物组合物是其中附加治疗剂是疫苗的药物组合物。

[0604] 在一些实施方案中,该药物组合物是其中附加治疗剂包含一种或多种免疫细胞(诸如自然杀伤(NK)细胞、NK-T细胞、T细胞、细胞因子诱导杀伤(CIK)细胞、巨噬细胞(MAC)细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和树突状细胞(DC))群体的药物组合物。

[0605] 在一些实施方案中,该药物组合物是其中附加治疗剂包含一种或多种嵌合抗原受体(CAR)的药物组合物。

[0606] 在一些实施方案中,药物组合物是其中附加治疗剂包含免疫疗法、免疫刺激性疗法、细胞因子疗法、趋化因子疗法、细胞疗法、基因疗法或它们的组合的药物组合物。

[0607] 在一些实施方案中,该药物组合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物和附加治疗剂,其中该附加治疗剂是针对病毒感染有效的药剂。在一些实施方案中,病毒感染是HIV。在一些实施方案中,病毒感染是乙型肝炎病毒。在一些实施方案中,该药物组合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物和附加治疗剂,其中附加治疗剂包含疫苗。

[0608] 在一些实施方案中,将该药物组合物用于治疗癌症。

[0609] 在一些实施方案中,将该药物组合物用于治疗HIV或乙型肝炎病毒感染。

[0610] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物用常规载体和赋形剂配制而成,所述载体和赋形剂将根据常规实践进行选择。片剂可以包含赋形剂、助流剂、填料、粘结剂等。水性制剂可以无菌形式制备,并且可以是等渗的,例如当旨在通过非口服施用的递送时。在一些实施方案中,制剂可任选地含有赋形剂,诸如“Handbook of Pharmaceutical Excipients”(1986年)中所述的那些赋形剂。赋形剂可包括例如抗坏血酸和其他抗氧化剂、螯合剂诸如EDTA、碳水化合物诸如葡聚糖、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸等。制剂的pH范围为约3至约11,例如约7至约10。

[0611] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物单独施用。在一些实施方案中,本文所公开的化合物以药物制剂施用。在一些实施方案中,用于兽用和/或用于人类使用的制剂包含至少一种式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或酯,连同一种或多种可接受的载体和任选的其他治疗成分,诸如那些本文论述的附加治疗成分。在一些实施方案中,载体是“可接受的”,即与制剂的其他

成分相容并且对其接受者在生理上无害。

[0612] 在一些实施方案中,本公开的制剂包括适合于前述施用途径的那些制剂。在一些实施方案中,制剂以单位剂型存在。制剂可以通过药学领域已知的方法制备。技术和制剂可见于例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”(Mack Publishing Co.,Easton,PA)。此类方法包括例如使活性成分与包含一种或多种辅助成分的载体缔合的步骤。在一些实施方案中,制剂通过使活性成分与液体载体或细分散的固体载体或两者缔合并且然后在一些实施方案中使产品成形来制备。

[0613] 适合于口服施用的制剂可以离散单元呈现,所述离散单元诸如各自含有预定量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂,该活性成分诸如式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物和/或酯;作为粉末或颗粒存在;作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液存在;或者作为水包油型液体乳液或油包水型液体乳液存在。在一些实施方案中,活性成分以大丸药、药糖剂或糊剂施用。

[0614] 片剂可通过例如任选地与一种或多种辅助成分压制或模制来制备。压缩片剂可例如通过以下方式来制备:在合适的机器中压缩自由流动形式(诸如粉末状或颗粒状)的活性成分,任选地与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可例如通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状活性成分的混合物进行模制来制备。片剂可以任选地被包衣或压痕。在一些实施方案中,将片剂配制成以便从其提供活性成分的缓慢或受控释放。

[0615] 对于眼睛或其它外部组织例如口腔和皮肤的感染,可以将制剂作为含有例如约0.075至约20%w/w(包括增量为约0.1%w/w的在约0.1%与约20%之间的范围内(诸如约0.6%w/w、约0.7%w/w等)的活性成分)、诸如约0.2%w/w至约15%w/w以及诸如约0.5%w/w至约10%w/w的量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物的局部软膏或乳膏施用。当配制成软膏时,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物可以与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。另选地,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物可以与水包油乳膏基质一起配制成乳膏。

[0616] 如果需要,乳膏基质的水相可包括例如至少约30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇诸如丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)以及它们的混合物。局部用制剂在一些实施方案中可包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透增强剂的示例包括二甲基亚砜和相关类似物。

[0617] 乳液的油相可以已知方式由已知成分构成。虽然该相可以仅包括乳化剂(或者称为乳化剂),但其可包含例如至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。在一些实施方案中,亲水性乳化剂连同充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。在一些实施方案中,乳液包括油和脂肪两者。具有或不具有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡,并

且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,该基质形成乳膏制剂的油性分散相。

[0618] 适用于制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括例如Tween®60、Span®80、鲸蜡硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、甘油单硬脂酸酯和月桂基硫酸钠。

[0619] 基于实现所需特性为制剂选择合适的油或脂肪。乳膏可以是不油腻的、不染色的和可洗涤的产品,具有合适的稠度以避免从管或其他容器泄漏。可使用直链或支链的单烷基酯或二烷基酯,诸如二异己二酸酯、异十六烷基硬脂酸酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸-2-乙基己酯或称为Crodamol CAP的支链酯的混合物。这些酯可单独或组合使用,具体取决于所需特性。另选地,可使用高熔点脂质,诸如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0620] 在一些实施方案中,本文的药物制剂包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂和任选其它治疗剂一起的组合。含有活性成分的药物制剂可以是适用于预期施用方法的任何形式。例如当用于口服用途时,可制备片剂、含片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊、溶液、糖浆或酏剂。旨在口服使用的组合物可根据本领域已知用于制造药物组合物的任何方法制备,并且此类组合物可包含一种或多种药剂,包括甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以便提供适口的制剂。含有与适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或藻酸;粘结剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯树胶;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可为未包衣的或可通过包括微胶囊化在内的已知技术来包衣,以延缓胃肠道中的崩解和吸附,从而在较长周期内提供持续作用。例如,可单独使用或与蜡一起使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0621] 用于口服使用的制剂也可作为硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如磷酸钙或高岭土)混合,或作为软明胶胶囊提供,其中活性成分与水或油介质(诸如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0622] 水性悬浮液含有与适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质。此类赋形剂包括悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;和分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七乙烯氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯或正羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0623] 可通过将活性成分悬浮在植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中,或者悬浮在矿物油(诸如液体石蜡)中配制油性悬浮液。口服悬浮液可含有增稠剂诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂(诸如上述的那些甜味剂)和矫味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂(诸如抗坏血酸)来保存。

[0624] 适用于通过添加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上文所公开的那些例示。还可以存在附加的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0625] 药物组合物还可以呈水包油型乳液的形式。油相可以是植物油(诸如橄榄油或花生油)、矿物油(诸如液体石蜡)或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶,诸如阿拉伯树胶和黄蓍胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,诸如脱水山梨糖醇单油酸酯;和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可含有甜味剂和矫味剂。糖浆和酏剂可与甜味剂诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖一起配制。此类制剂还可含有缓和剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

[0626] 药物组合物可呈无菌可注射或静脉内制剂的形式,诸如无菌可注射水性或油性悬浮液。此类悬浮液可根据已知技术使用上述已经提到的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射或静脉内制剂还可包括无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液(诸如1,3-丁二醇中的溶液),或者被制备成冻干粉末。可采用的可接受溶媒和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油通常可用作溶剂或悬浮介质。为此,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可同样用于制备注射剂。

[0627] 可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量可根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。例如,旨在用于向人口服施用的缓释制剂可含有约1mg至约1000mg的活性物质,该活性材料与适当且方便量的载体材料配混,该载体材料可以在总组合物的约5%至约95%(重量:重量)之间变化。可制备药物组合物以提供易于测量的施用量。例如,旨在用于静脉内输注的水溶液每毫升溶液可含有约3至约500μg的活性成分,以便以约30mL/hr的速率输注合适的体积。

[0628] 适于局部施用于眼睛的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体中,尤其是活性成分的水溶剂中。活性成分可以约0.5%至约20%(诸如约0.5%至约10%,例如约1.5%w/w)的浓度存在于此类制剂中。

[0629] 适用于口腔中的局部施用的制剂包括例如含片,该含片中含有调味的活性成分,诸如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶;锭剂,该锭剂中含有惰性的活性成分,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶;以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口剂。

[0630] 用于直肠施用的制剂可作为具有合适基质的栓剂提供,该基质包括例如可可脂或水杨酸盐。

[0631] 适用于肺内或鼻内施用的制剂具有例如在约0.1微米至约500微米的范围内(诸如约0.5微米、约1微米、约30微米或约35微米等)的粒径,该制剂通过鼻腔通道的快速吸入或通过吸入口腔以到达肺泡囊来施用。合适的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。适于气溶胶或干粉施用的制剂可根据常规方法制备,并且可与其他治疗剂(诸如迄今为止用于治疗如下文所述的癌症的化合物)一起递送。

[0632] 在一些实施方案中,可吸入组合物包含式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,可吸入组合物适用于治疗癌症。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是无机酸盐,包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐或磷酸盐。例如,相对于其它盐,此类盐可能导致较少的肺刺激。在一些实施方案中,可吸入组合物以气溶胶递送到支气管内空间,该气溶胶包含质量中值空气动力学直径(MMAD)介于约1μm与约5μm之间的颗粒。在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、

(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物使用雾化器、加压计量剂量吸入器(pMDI)或干粉吸入器(DPI)配制用于气溶胶递送。

[0633] 雾化器的非限制性示例包括雾化、喷射、超声波、加压、振动多孔板或等效的雾化器,包括利用自适应气溶胶递送技术的那些雾化器(Denyer,J.Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010,23增刊1,S1-S10)。喷射雾化器利用气压将液体溶液破碎成气溶胶液滴。超声波雾化器通过将液体剪切成小气溶胶液滴的压电晶体工作。加压雾化系统迫使溶液在压力下通过小孔以产生气溶胶液滴。振动多孔板装置利用快速振动将液体流剪切成适当的液滴尺寸。

[0634] 在一些实施方案中,使用能够喷雾式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物的制剂的雾化器,将用于雾化的制剂以包含MMAD主要介于约1μm与约5μm之间的颗粒的气溶胶递送到支气管内空间。为了最佳地治疗有效并且避免上呼吸道和全身副作用,大多数喷雾颗粒不应具有大于约5μm的MMAD。如果气溶胶含有大量的MMAD大于约5μm的颗粒,则颗粒沉积在上部气道中,从而减少递送到下呼吸道中的炎症和支气管收缩部位的药物量。如果气溶胶的MMAD小于约1μm,则颗粒在一些情况下可以保持悬浮在吸入空气中,并且可以随后在呼气期间呼出。

[0635] 当根据本文的方法配制和递送时,用于雾化的气溶胶制剂递送治疗有效剂量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物到治疗靶标,诸如癌症部位。可以调整所施用药物的量以反映递送治疗有效剂量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物的效率。在一些实施方案中,水性气溶胶制剂与雾化、喷射、加压、振动多孔板或超声波雾化器的组合允许式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)化合物的施用剂量的约20%至约90%(诸如约70%)递送(取决于雾化器)。在一些实施方案中,递送了约30至约50%的活性化合物。例如,可能递送了约70%至约90%的活性化合物。

[0636] 在一些实施方案中,式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐作为干燥可吸入粉末递送。化合物通常作为干粉制剂支气管内地施用,以使用干粉或计量剂量吸入器将化合物的细颗粒有效递送到支气管内空间中。对于通过DPI递送,通过研磨喷雾干燥、关键流体处理或从溶液中沉淀,将式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物加工成MMAD主要介于约1μm与约5μm之间的颗粒。介质研磨、喷射研磨和喷雾干燥装置和能够产生MMAD介于约1μm与约5μm之间的粒度的程序在本领域中是熟知的。在一些实施方案中,在加工成所需尺寸的颗粒之前,将赋形剂添加到式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物中。在

一些实施方案中,将赋形剂与所需尺寸的颗粒混合以辅助药物颗粒的分散,例如通过使用乳糖作为赋形剂。

[0637] 使用本领域熟知的装置进行粒度确定。例如,Anderson多级级联撞击器或其它合适的方法(诸如在《美国药典》第601章中特别引用的那些方法)作为计量剂量和干粉吸入器内的气溶胶的表征装置。

[0638] 在一些实施方案中,可以使用装置诸如干粉吸入器或其它干粉分散装置将式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物作为干粉递送。干粉吸入器和装置的非限制性示例包括US5,458,135中公开的那些;US5,740,794;US5775320;US5,785,049;US3,906,950;US4,013,075;US4,069,819;US4,995,385;US5,522,385;US4,668,218;US4,667,668;US4,805,811和US5,388,572。干粉吸入器有两种主要的设计。一种设计是计量装置,其中用于药物的贮存器置于装置内,并且患者将药物剂量添加到吸入室中。第二种设计是工厂计量装置,其中每个单独剂量已制造在单独的容器中。两种系统依赖将药物配制成MMAD为约1μm至约5μm的小颗粒,并且通常涉及具有较大赋形剂颗粒(诸如但不限于乳糖)的共同配制。药物粉末被放置在吸入室中(通过装置计量或通过破碎工厂计量剂量),患者的吸气流加速粉末流出装置并进入口腔。粉末路径的非层流特征导致赋形剂-药物聚集体分解,并且大赋形剂颗粒的质量导致其嵌在喉咙后面,而较小的药物颗粒深深沉积在肺中。在一些实施方案中,使用任一类型的如本文所述的干粉吸入器将式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐作为干粉递送,其中干粉(排除任何赋形剂)的MMAD主要在约1μm至约5μm的范围内。

[0639] 在一些实施方案中,使用计量剂量吸入器将式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物作为干粉递送。计量剂量吸入器和装置的非限制性示例包括在US5,261,538、US5,544,647、US5,622,163、US4,955,371、US3,565,070、US3,361,306和US6,116,234中公开的那些。在一些实施方案中,使用计量剂量吸入器将式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物或其药学上可接受的盐作为干粉递送,其中干粉(排除任何赋形剂)的MMAD主要在约1μm至约5μm的范围内。

[0640] 适于阴道施用的制剂可以子宫托、棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂的形式提供,除了活性成分外还含有本领域已知的适当载体。

[0641] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,它们可能含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,使制剂与预期接受者的血液等渗;以及可包含悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液。

[0642] 制剂存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在使用前立即加入无菌液体载体,例如注射用水。临时注射液和混悬液由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。单位剂量制剂包括含有如上所述的活性成分的日剂量或单位日亚剂量或其适当部分的制剂。

[0643] 应当理解,除了上文特别提及的成分之外,制剂可包括与所讨论的制剂类型相关

的本领域常规的其他试剂,例如那些适于口服施用的试剂可包括调味剂。

[0644] 进一步提供了包含至少一种如上定义的活性成分及其兽药载体的兽药组合物。

[0645] 兽药载体是可用于施用组合物的材料,并且可以是固体、液体或气体材料,它们在其他方面是惰性的或兽药领域可接受的并且与活性成分相容。这些兽药组合物可口服、经肠胃外或任何其他所需途径施用。

[0646] 本文的化合物用于提供含有一种或多种化合物作为活性成分的控释药物制剂("控释制剂"),其中活性成分的释放受到控制和调节,以允许以较低频率给药或改善给定活性成分的药代动力学或毒性特征。

[0647] 活性成分的有效剂量至少取决于所治疗病症的性质、毒性、递送方法和药物制剂,并且可由临床医生使用常规剂量递增研究来确定。该剂量可预期为每天约0.0001至约100mg/kg体重;典型地,为每天约0.01至约10mg/kg体重;更典型地,为每天约0.01至约5mg/kg体重;最典型地,为每天约0.05至约0.5mg/kg体重。例如,体重约70kg的成年人的日候选剂量范围可为约1mg至约1000mg,诸如在约5mg与约500mg之间,并且可采取单剂量或多剂量的形式。

[0648] IV.施用途径

[0649] 通过适合于待治疗病症的任何途径施用式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物(本文称为活性成分)中的一种或多种。合适的途径包括口服、直肠、鼻腔、肺、局部(包括颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,途径可随例如接受者的条件而改变。本文的化合物的优点是它们是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0650] 可以通过适合于待治疗病症的任何途径施用本公开的化合物(在本文中也称为活性成分)。合适的途径包括口服、直肠、鼻腔、局部(包括颊和舌下)、经皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,途径可随例如接受者的条件而改变。本文所公开的某些化合物的优点是它们是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0651] 本公开的化合物可以根据有效的给药方案向个体施用所需的时间段或持续时间,诸如至少约一个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长时间。在一些实施方案中,在个体生命期间以每日或间歇时间表施用化合物。

[0652] 本公开的化合物的剂量或给药频率可根据施用医师的判断在治疗过程中进行调整。

[0653] 可将化合物以有效的量施用于个体(例如,人)。在一些实施方案中,化合物每天施用一次。

[0654] 化合物可通过任何可用的途径和手段施用,诸如通过口服或肠胃外(例如静脉内)施用。化合物的治疗有效量可包括每天约0.00001mg/kg体重至每天约10mg/kg体重,诸如每天约0.0001mg/kg体重至每天约10mg/kg体重,或诸如每天约0.001mg/kg体重至每天约1mg/kg体重,或诸如每天约0.01mg/kg体重至每天约1mg/kg体重,或诸如每天约0.05mg/kg体重至每天约0.5mg/kg体重,或诸如每天约0.3mg至约30mg,或诸如每天约30mg至约300mg。

[0655] 可将本公开的化合物以本公开化合物的任何剂量(例如,约1mg至约1000mg化合物)与一种或多种附加治疗剂组合。治疗有效量可包括约1mg/剂量至约1000mg/剂量,诸如

约50mg/剂量至约500mg/剂量,或诸如约100mg/剂量至约400mg/剂量,或诸如约150mg/剂量至约350mg/剂量,或诸如约200mg/剂量至约300mg/剂量。本公开化合物的其它治疗有效量为每个剂量约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg或约500mg。本公开化合物的其它治疗有效量为每个剂量约100mg、或每个剂量约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg或约500mg。单剂量可每小时、每天或每周施用。例如,单剂量可每1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约6小时、约8小时、约12小时、约16小时施用一次,或约每24小时施用一次。单剂量也可每1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天施用一次,或约每7天施用一次。单剂量也可每1周、约2周、约3周施用一次,或约每4周施用一次。在一些实施方案中,可以约每周施用一次单剂量。单剂量也可约每个月施用一次。

[0656] 本公开化合物的其它治疗有效量为每个剂量约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg或约100mg。

[0657] 本公开的化合物的剂量频率可由各个患者的需求决定,并且可以是例如每天一次或者每天两次或更多次。只要治疗疾病或病症需要,化合物的施用就持续进行。例如,可将化合物施用于患有癌症的人,持续约20天至约180天的时间段,或例如约20天至约90天的时间段,或例如约30天至约60天的时间段。

[0658] 施用可以是间歇性的,在几天或更多天的时间段内患者接受每日剂量的本公开化合物,之后在几天或更多天的时间段内患者不接受每日剂量的化合物。例如,患者可以每隔一天或每周三次接受一定剂量的化合物。再次举例来说,患者可每天接受一定剂量的化合物,持续约1天至约14天的时间段,之后在约7天至约21天的时间段内患者不接受一定剂量的化合物,之后在后续时间段(例如,约1天至约14天)内患者再次接受每日剂量的化合物。根据临床需要,可重复施用化合物、之后不施用化合物的交替时间段来治疗患者。

[0659] 在一些实施方案中,提供了药物组合物,其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂的组合,以及药学上可接受的赋形剂。

[0660] 在一些实施方案中,提供了试剂盒,其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂的组合。

[0661] 在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂组合。在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种附加治疗剂组合。在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种附加治疗剂组合。在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种附加治疗剂组合。该一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂可以是选自相同类别的治疗剂的不同治疗剂,并且/或者它们可选自不同类别的治疗剂。

[0662] 在一些实施方案中,当本公开的化合物与如本文所述的一种或多种附加治疗剂组合时,组合物的组分作为同时或依序方案施用。当顺序施用时,该组合可以两次或更多次施用的方式施用。

[0663] 在一些实施方案中,将本公开的化合物与一种或多种附加治疗剂以单一剂型组合以用于同时施用于患者,例如作为固体剂型用于口服施用。

[0664] 在一些实施方案中,将本公开的化合物与一种或多种附加治疗剂一起共同施用。

[0665] 为了延长本公开的化合物的作用,通常期望减慢化合物从皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,进而又可取决于晶体大小和结晶形式。另选地,通过将化合物溶解或悬浮在油媒介物中实现以肠胃外方式施用的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物(诸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射长效形式。根据化合物与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可控制化合物释放速率。其它可生物降解的聚合物的示例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备长效可注射制剂。

[0666] V.联合疗法

[0667] 本公开的化合物和本文提供的组合物还与其它活性治疗剂组合使用。视情况而定,其它活性治疗剂可以是抗癌剂或抗病毒剂(例如抗HIV剂或抗乙型肝炎病毒剂)。

[0668] A.联合疗法

[0669] 1.癌症

[0670] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种附加治疗剂组合,所述附加治疗剂例如抑制性免疫检查点阻断剂或抑制剂、刺激性免疫检查点刺激剂、激动剂或活化剂、化学治疗剂、抗癌剂、放射性治疗剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫治疗剂、治疗性抗原结合分子(任何形式的单特异性和多特异性抗体及其片段,例如包括但不限于DARTs®、Duobodies®、BiTEs®、BiKEs、TriKEs、XmAbs®、TandAbs®、scFv、Fab、Fab衍生物)、双特异性抗体、非免疫球蛋白抗体模拟物(例如包括但不限于adnectin、亲和体分子、affilin、affimer、affitin、alphabody、anticalin、肽适配体、犰狳重复蛋白(ARM)、atrimer、avimer、设计的锚蛋白重复蛋白(DARPins®)、fynomer、knottin、Kunitz结构域肽、monobody和nanoCLAMP)、抗体-药物缀合物(ADC)、抗体-肽偶联物)、溶瘤病毒、基因修饰剂或编辑剂、包含嵌合抗原受体(CAR)的细胞(例如,包括T-细胞免疫治疗剂、NK细胞免疫治疗剂或巨噬细胞免疫治疗剂)、包含工程化T细胞受体的细胞(TCR-T),或它们的任何组合。

[0671] 例示性靶标

[0672] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂包括但不限于靶标(例如多肽或多核苷酸)的抑制剂、激动剂、拮抗剂、配体、调节剂、刺激剂、阻断剂、活化剂或阻抑剂,包括但不限于:爱柏森鼠白血病病毒癌基因同源物1基因(ABL,诸如ABL1)、乙酰辅酶A羧化酶(诸如ACC1/2)、活化的CDC激酶(ACK,诸如ACK1)、腺苷脱氨酶、腺苷受体(诸如A2BR、A2aR、A3aR)、腺苷酸环化酶、ADP核糖基环化酶-1、促肾上腺皮质激素受体(ACTH)、气单胞菌溶素、AKT1基因、Alk-5蛋白激酶、碱性磷酸酶、α1肾上腺受体、α2肾上腺受体、α-酮戊二酸脱氢酶(KGDH)、氨基肽酶N、AMP活化的蛋白激酶、间变性淋巴瘤激酶(ALK,诸如ALK1)、雄激素受体、血管生成素(诸如配体-1、配体-2)、血管紧张素原(AGT)基因、鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物1(AKT)蛋白激酶(诸如AKT1、AKT2、AKT3)、载脂蛋白A-I(APOA1)基因、凋亡诱导因子、凋亡蛋白(诸如1、2)、凋亡信号调节激酶(ASK,诸如ASK1)、精氨酸酶(I)、精氨酸脱亚氨酶、芳香酶、类固

醇同源物1(ASTE1)基因、共济失调毛细血管扩张和Rad3相关(ATR)丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、Aurora蛋白激酶(诸如1、2)、Axl酪氨酸激酶受体、4-1BB配体(CD137L)、含杆状病毒IAP重复5(BIRC5)基因、Basigin、B细胞淋巴瘤2(BCL2)基因、Bcl2结合组分3、Bcl2蛋白、BCL2L11基因、BCR(裂点簇区)蛋白和基因、β肾上腺受体、β-连环蛋白、B-淋巴细胞抗原CD19、B-淋巴细胞抗原CD20、B-淋巴细胞粘附分子、B-淋巴细胞刺激剂配体、骨形态发生蛋白-10配体、骨形态发生蛋白-9配体调节剂、Brachyury蛋白、Bradykinin受体、B-Raf原癌基因(BRAF)、Brc-Abl酪氨酸激酶、含溴结构域和外部结构域(BET)溴结构域的蛋白(诸如BRD2、BRD3、BRD4)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)、钙调蛋白、钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK,诸如CAMKII)、癌症/睾丸抗原2、癌症/睾丸抗原NY-ESO-1、癌症/睾丸抗原1B(CTAG1)基因、大麻素受体(诸如CB1、CB2)、碳酸酐酶、酪蛋白激酶(CK,诸如CKI、CKII)、胱天蛋白酶(诸如胱天蛋白酶-3、胱天蛋白酶-7、胱天蛋白酶-9)、胱天蛋白酶8凋亡相关的半胱氨酸肽酶CASP8-FADD样调节子、胱天蛋白酶募集结构域蛋白-15、组织蛋白酶G、CCR5基因、CDK活化激酶(CAK)、检查点激酶(诸如CHK1、CHK2)、趋化因子(C-C基序)受体(诸如CCR2、CCR4、CCR5、CCR8)、趋化因子(C-X-C基序)受体(诸如CXCR1、CXCR2、CXCR3和CXCR4)、趋化因子CC21配体、缩胆囊素CCK2受体、绒膜促性腺激素、c-Kit(酪氨酸-蛋白激酶Kit或CD117)、CISH(细胞因子诱导型含SH2的蛋白质)、封闭蛋白(诸如6、18)、分化簇(CD)(诸如CD4、CD27、CD29、CD30、CD33、CD37、CD40、CD40配体受体、CD40配体、CD40LG基因、CD44、CD45、CD47、CD49b、CD51、CD52、CD55、CD58、CD66e(CEACAM6)、CD70基因、CD74、CD79、CD79b、CD79B基因、CD80、CD95、CD99、CD117、CD122、CDw123、CD134、CDw137、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD223、CD276抗原);丛生蛋白(CLU)基因、丛生蛋白、c-Met(肝细胞生长因子受体(HGFR))、补体C3、结缔组织生长因子、COP9信号体亚基5、CSF-1(集落刺激因子1受体)、CSF2基因、CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞蛋白4)受体、C型凝集素结构域蛋白9A(CLEC9A)、细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白G1、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK,诸如CDK1、CDK12、CDK1B、CDK2-9)、环加氧酶(诸如COX1、COX2)、CYP2B1基因、半胱氨酸棕榈酰转移酶Porcupine、细胞色素P450 11B2、细胞色素P450 17、细胞色素P450 17A1、细胞色素P450 2D6、细胞色素P450 3A4、细胞色素P450还原酶、细胞因子信号传导1、细胞因子信号传导3、胞质异柠檬酸脱氢酶、胞嘧啶脱氨酶、胞嘧啶DNA甲基转移酶、细胞毒性T淋巴细胞蛋白4、DDR2基因、DEAD盒解旋酶6(DDX6)、死亡受体5(DR5、TRAILR2)、死亡受体4(DR4、TRAILR1)、δ样蛋白配体(诸如3、4)、脱氧核糖核酸酶、去泛素化酶(DUB)、Dickkopf-1配体、二氢叶酸还原酶(DHFR)、二氢嘧啶脱氢酶、二肽基肽酶IV、盘状结构域受体(DDR,诸如DDR1)、二酰基甘油激酶ζ(DGKZ)、DNA结合蛋白(诸如HU-β)、DNA依赖性蛋白激酶、DNA促旋酶、DNA甲基转移酶、DNA聚合酶(诸如α)、DNA引发酶、dUTP焦磷酸酶、L-多巴色素互变异构酶、E3泛素-蛋白连接酶(诸如RNF128、CBL-B)、棘皮动物微管样蛋白4、EGFR酪氨酸激酶受体、弹性蛋白酶、延伸因子1α2、延伸因子2、内皮因子、核酸内切酶、内质网氨肽酶(ERAP,诸如ERAP1、ERAP2)、内质网素、内皮唾液酸蛋白、内皮抑素、内皮缩血管肽(诸如ET-A、ET-B)、zeste增强子同源物2(EZH2)、Ephrin(EPH)酪氨酸激酶(诸如Epha3、Ephb4)、Ephrin B2配体、表皮生长因子、表皮生长因子受体(EGFR)、表皮生长因子受体(EGFR)基因、Epigen、上皮细胞粘附分子(EpCAM)、Erb-b2(v-erb-b2禽成红细胞白血病病毒癌基因同源物2)酪氨酸激酶受体、Erb-b3酪氨酸激酶受体、Erb-b4酪氨酸激酶受体、E-选择素、雌二醇17β脱氢酶、雌激素受体(诸如α、β)、雌激素相关受体、真核生物翻译起始因子5A

(EIF5A)基因、输出蛋白1、胞外信号相关激酶(诸如1、2)、胞外信号调节激酶(ERK)、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶(HIF-PH或EGLN)、因子(诸如Xa、VIIa)、法尼醇(Farnesoid)x受体(FXR)、Fas配体、脂肪酸合酶(FASN)、铁蛋白、FGF-2配体、FGF-5配体、成纤维细胞生长因子(FGF,诸如FGF1、FGF2、FGF4)、纤连蛋白、黏着斑激酶(FAK,诸如FAK2)、叶酸水解酶前列腺特异性膜抗原1(FOLH1)、叶酸受体(诸如α)、叶酸盐、叶酸转运蛋白1、FYN酪氨酸激酶、配对碱性氨基酸切割酶(FURIN)、β-葡萄糖醛酸酶、半乳糖转移酶、半乳糖凝集素3、神经节苷脂GD2、糖皮质激素、糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白GITR受体、谷氨酸羧肽酶II、谷氨酰胺酶、谷胱甘肽S-转移酶P、糖原合成酶激酶(GSK,诸如3β)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、促性腺激素释放激素(GNRH)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)受体、粒细胞集落刺激因子(GCSF)配体、生长因子受体结合蛋白2(GRB2)、Grp78(78kDa葡萄糖调节蛋白)、钙结合蛋白、分子伴侣、groEL2基因、血红素加氧酶1(HO1)、血红素加氧酶2(HO2)、热休克蛋白(诸如27、70、90α、β)、热休克蛋白基因、热稳定肠毒素受体、Hedgehog蛋白、类肝素酶、肝细胞生长因子、HERV-H LTR相关蛋白2、己糖激酶、组胺H2受体、组蛋白甲基转移酶(DOT1L)、组蛋白脱乙酰酶(HDAC,诸如1、2、3、6、10、11)、组蛋白H1、组蛋白H3、HLA I类抗原(A-2α)、HLA II类抗原、HLA I类抗原αG(HLA-G)、非经典的HLA、同源异型框蛋白质NANOG、HSPB1基因、人白细胞抗原(HLA)、人乳头瘤病毒(诸如E6、E7)蛋白、透明质酸、透明质酸酶、缺氧诱导因子-1α(HIF1α)、印迹母系表达转录物(H19)基因、丝裂原活化蛋白激酶1(MAP4K1)、酪氨酸蛋白激酶HCK、I-κB激酶(IKK,诸如IKKbe)、IL-1α、IL-1β、IL-12、IL-12基因、IL-15、IL-17、IL-2基因、IL-2受体α亚基、IL-2、IL-3受体、IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、免疫球蛋白(诸如G、G1、G2、K、M)、免疫球蛋白Fc受体、免疫球蛋白γFc受体(诸如I、III、IIIA)、吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO,诸如IDO1和IDO2等)、吲哚胺吡咯2,3-双加氧酶1抑制剂、胰岛素受体、胰岛素样生长因子(诸如1、2)、整合素α4/β1、整合素α4/β7、整合素α5/β1、整合素α-V/β3、整合素α-V/β5、整合素α-V/β6、细胞间粘附分子1(ICAM-1)、干扰素(诸如α、α2、β、γ)、黑素瘤中没有的干扰素诱导蛋白2(AIM2)、干扰素I型受体、白介素1配体、白介素13受体α2、白介素2配体、白介素1受体相关激酶4(IRAK4)、白介素2、白介素29配体、白介素35(IL-35)、异柠檬酸脱氢酶(诸如IDH1、IDH2)、Janus激酶(JAK,诸如JAK1、JAK2)、Jun N末端激酶、激肽释放酶(kallikrein)相关肽酶3(KLK3)基因、杀伤细胞Ig样受体、激酶插入结构域受体(KDR)、驱动蛋白样蛋白质KIF11、希尔斯滕(Kirsten)大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)基因、Kisspeptin(KiSS-1)受体、KIT基因、v-kit Hardy-Zuckerman 4猫肉瘤病毒癌基因同源物(KIT)酪氨酸激酶、乳铁蛋白、羊毛甾醇-14脱甲基酶、LDL受体相关蛋白1、白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B成员1(ILT2)、白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B成员2(ILT4)、白三烯A4水解酶、李斯特溶菌素(Listeriolysin)、L-选择素、黄体化激素受体、裂解酶、淋巴细胞激活基因3蛋白(LAG-3)、淋巴细胞抗原75、淋巴细胞功能抗原3受体、淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK)、淋巴细胞趋化蛋白、Lyn(Lck/Yes新型)酪氨酸激酶、赖氨酸脱甲基酶(诸如KDM1、KDM2、KDM4、KDM5、KDM6、A/B/C/D)、溶血磷脂酸酯-1受体、溶酶体相关膜蛋白家族(LAMP)基因、赖氨酰氧化酶同源物2、赖氨酰氧化酶蛋白(LOX)、5-脂氧合酶(5-LOX)、造血祖细胞激酶1(HPK1)、肝细胞生长因子受体(MET)基因、巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)配体、巨噬细胞迁移抑制因子、MAGEC1基因、MAGEC2基因、主穹窿蛋白、MAPK活化蛋白激酶(诸如MK2)、Mas相关G蛋白偶联受体、基质金属蛋白酶(MMP,诸如MMP2、MMP9)、Mcl-1分化蛋白、

Mdm2 p53结合蛋白、Mdm4蛋白、Melan-A(MART-1)黑素瘤抗原、黑素细胞蛋白Pmel 17、黑素细胞刺激激素配体、黑素瘤抗原家族A3(MAGEA3)基因、黑素瘤相关抗原(诸如1、2、3、6)、膜含铜胺氧化酶、间皮素、MET酪氨酸激酶、促代谢性谷氨酸受体1、金属还原酶STEAP1(前列腺六跨膜上皮抗原1)、Metastin、甲硫氨酸氨肽酶2、甲基转移酶、线粒体3酮酰辅酶A硫解酶、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、丝裂原活化蛋白激酶(MEK,诸如MEK1、MEK2)、mTOR(雷帕霉素的机制靶点(丝氨酸/苏氨酸激酶))、mTOR复合体(诸如1、2)、黏蛋白(诸如1、5A、16)、mut T同源物(MTH,诸如MTH1)、Myc原癌基因蛋白、骨髓细胞白血病1(MCL1)基因、十四烷基富丙氨酸蛋白激酶C底物(MARCKS)蛋白、NAD ADP核糖转移酶、钠尿肽受体C、神经细胞粘附分子1、神经激肽1(NK1)受体、神经激肽受体、神经纤毛蛋白2、NFκB激活蛋白、NIMA相关激酶9(NEK9)、一氧化氮合酶、NK细胞受体、NK3受体、NKG2 A B激活NK受体、NLRP3(NACHT LRR PYD结构域蛋白3)调节剂、去甲肾上腺素转运蛋白、Notch(诸如Notch-2受体、Notch-3受体、Notch-4受体)、核因子红细胞2相关因子2、核因子(NF)κB、核仁蛋白、核仁磷蛋白、核仁磷蛋白-间变性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)、2酮戊二酸脱氢酶、2,5-低聚腺苷酸合成酶、O-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶、阿片类受体(诸如δ)、鸟氨酸脱羧酶、乳清酸磷酸核糖基转移酶、孤儿核激素受体NR4A1、骨钙素、破骨细胞分化因子、骨桥蛋白、OX-40(肿瘤坏死因子受体超家族成员4TNFRSF4、或CD134)受体、P3蛋白、p38激酶、p38 MAP激酶、p53肿瘤抑制蛋白、甲状旁腺激素配体、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR,诸如α、δ、γ)、P-糖蛋白(诸如1)、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、磷酸次黄苷酸-3激酶(PI3K诸如α、δ、γ)、磷酸化酶激酶(PK)、PKN3基因、胎盘生长因子、血小板源生长因子(PDGF,诸如α、β)、血小板源生长因子(PDGF,诸如α、β)、多种药物耐受性转运蛋白、Plexin B1、PLK1基因、polo样激酶(PLK)、polo样激酶1、聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP,诸如PARP1、PARP2和PARP3、PARP7和单-PARP)、黑素瘤优先表达抗原(PRAME)基因、异戊二烯基结合蛋白(PrPB)、可能的转录因子PML、孕酮受体、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)、程序性细胞死亡配体1抑制剂(PD-L1)、前列腺血清酸性磷酸酶(PSAP)基因、类前列腺素受体(EP4)、前列腺素E2合酶、前列腺特异性抗原、前列腺酸性磷酸酶、蛋白酶体、蛋白质E7、蛋白法尼基转移酶、蛋白激酶(PK,诸如A、B、C)、蛋白酪氨酸激酶、蛋白酪氨酸磷酸酶β、原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PIM,诸如PIM-1、PIM-2、PIM-3)、P-选择素、嘌呤核苷磷酸化酶、嘌呤能受体P2X配体门控离子通道7(P2X7)、丙酮酸脱氢酶(PDH)、丙酮酸脱氢酶激酶、丙酮酸激酶(PYK)、5-α-还原酶、Raf蛋白激酶(诸如1、B)、RAF1基因、Ras基因、Ras GTP酶、RET基因、RET酪氨酸激酶受体、视网膜母细胞瘤相关蛋白、视黄酸受体(诸如γ)、视黄醇类X受体、Rheb(脑内富集的Ras同源物)GTP酶、Rho(Ras同源物)相关蛋白激酶2、核糖核酸酶、核糖核苷酸还原酶(诸如M2亚基)、核糖体蛋白S6激酶、RNA聚合酶(诸如I、II)、Ron(Recepteur d'Origine Nantais)酪氨酸激酶、ROS1(ROS原癌基因1、受体酪氨酸激酶)基因、Ros1酪氨酸激酶、Runt相关转录因子3、γ-分泌酶、S100钙结合蛋白A9、Sarco内质钙ATP酶、线粒体来源的第二半胱天冬酶激活因子(SMAC)蛋白、分泌型卷曲相关蛋白2、分泌型磷脂酶A2、信号素(Semaphorin)4D、丝氨酸蛋白酶、丝氨酸/苏氨酸激酶(STK)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(TBK,诸如TBK1)、信号转导和转录(STAT,诸如STAT-1、STAT-3、STAT-5)、信号传导淋巴细胞活化分子(SLAM)家族成员7、前列腺六跨膜上皮抗原(STEAP)基因、SL细胞因子配体、平滑(SMO)受体、碘化钠协同转运蛋白、磷酸钠协同转运蛋白2B、生长抑素受体(诸如1、2、3、4、5)、音感刺猬蛋白质蛋白、非七激酶子(Son of

sevenless)(SOS)、特异蛋白1(Sp1)转录因子、鞘磷脂合酶、鞘氨醇激酶(诸如1、2)、鞘氨醇1-磷酸受体1、脾脏酪氨酸激酶(SYK)、SRC基因、Src酪氨酸激酶、Stabilin-1(STAB1)、STAT3基因、类固醇硫酸酯酶、干扰素基因刺激剂(STING)受体、干扰素基因刺激剂蛋白、基质细胞衍生因子1配体、SUMO(小泛素样修饰剂)、超氧化物歧化酶、细胞因子信号传导调节剂抑制因子(SOCS)、生存苏蛋白、突触蛋白3、多配体聚糖1、突触核蛋白α、T细胞表面糖蛋白CD28、TANK结合激酶(TBK)、TATA盒结合蛋白相关因子RNA聚合酶I亚基B(TAF1B)基因、T细胞CD3糖蛋白ζ链、T细胞分化抗原CD6、T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域蛋白3(TIM-3)、T细胞表面糖蛋白CD8、Tec蛋白酪氨酸激酶、Tek酪氨酸激酶受体、端粒酶、端粒酶逆转录酶(TERT)基因、腱糖蛋白、三撇修复核酸外切酶1(TREX1)、三撇修复核酸外切酶2(TREX2)、血小板生成素受体、胸苷激酶、胸苷磷酸化酶、胸苷合酶、胸腺肽(诸如α1)、甲状腺激素受体、促甲状腺激素受体、组织因子、TNF相关凋亡诱导配体、TNFR1相关死亡结构域蛋白、TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL)受体、TNFSF11基因、TNFSF9基因、Toll样受体(TLR诸如1-13)、拓扑异构酶(诸如I、II、III)、转录因子、转移酶、转铁蛋白(TF)、转化生长因子α(TGFα)、转化生长因子β(TGFB)及其亚型、TGFβ2配体、转化生长因子TGF-β受体激酶、转谷氨酰胺酶、易位相关蛋白、跨膜糖蛋白NMB、Trop-2钙信号转导蛋白、滋养母细胞糖蛋白(TPBG)基因、滋养母细胞糖蛋白、原肌球蛋白受体激酶(Trk)受体(诸如TrkA、TrkB、TrkC)、色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)、色氨酸5-羟化酶、微管蛋白、肿瘤坏死因子(TNF,诸如α、β)、肿瘤坏死因子13C受体、肿瘤进行性基因座2(TPL2)、肿瘤蛋白53(TP53)基因、肿瘤抑制因子候选基因2(TUSC2)基因、肿瘤特异性新抗原、酪氨酸酶、酪氨酸羟化酶、酪氨酸激酶(TK)、酪氨酸激酶受体、具有免疫球蛋白样和EGF样结构域的酪氨酸激酶(TIE)受体、酪氨酸蛋白激酶ABL1抑制剂、泛素、泛素羧基水解酶同工酶L5、泛素硫酯酶14、泛素缀合酶E2I(UBE2I、UBC9)、泛素特异性加工蛋白酶7(USP7)、脲酶、尿激酶纤溶酶原激活剂、子宫珠蛋白、辣椒素VR1、血管细胞粘附蛋白1、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、T细胞活化V结构域Ig抑制因子(VISTA)、VEGF-1受体、VEGF-2受体、VEGF-3受体、VEGF-A、VEGF-B、波形蛋白、维生素D3受体、原癌基因酪氨酸蛋白激酶、Mer(Mer酪氨酸激酶受体调节剂)、YAP(Yes相关蛋白调节剂)、Wee-1蛋白激酶、维尔纳综合征RecQ样解旋酶(WRN)、Wilms肿瘤抗原1、Wilms肿瘤蛋白、含WW结构域的转录调节因子蛋白1(TAZ)、X连锁凋亡蛋白抑制因子、锌指蛋白转录因子或它们的任何组合。

[0673] 例示性作用机制

[0674] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂可按照其作用机制分类为例如以下几组:

[0675] 抗代谢物/抗癌剂,诸如嘧啶类似物氟尿苷、卡培他滨、阿糖胞苷、CPX-351(脂质体阿糖胞苷、柔红霉素)和TAS-118;

[0676] α1肾上腺素受体/α2肾上腺素受体拮抗剂,诸如盐酸酚苄明(可注射,嗜铬细胞瘤);

[0677] 雄激素受体拮抗剂,诸如尼鲁米特;

[0678] 抗钙粘蛋白抗体,诸如HKT-288;

[0679] 抗含富亮氨酸重复蛋白15(LRRC15)抗体,诸如ABBV-085、ARGX-110;

[0680] 血管紧张素受体阻断剂、一氧化氮供体;

[0681] 反义寡核苷酸,诸如AEG35156、IONIS-KRAS-2.5Rx、EZN-3042、RX-0201、IONIS-AR-

2.5Rx、BP-100(普瑞希伯森(prexigebersen))、IONIS-STAT3-2.5Rx;

[0682] 抗血管生成素(ANG)-2抗体,诸如MEDI3617和LY3127804;

[0683] 抗ANG-1/ANG-2抗体,诸如AMG-780;

[0684] 抗CSF1R抗体,诸如艾马妥珠单抗(emactuzumab)、LY3022855、AMG-820、FPA-008(卡比利珠单抗(cabiralizumab));

[0685] 抗内皮糖蛋白抗体,诸如TRC105(卡罗妥昔单抗(carotuximab));

[0686] 抗ERBB抗体,诸如CDX-3379、HLX-02、瑟瑞妥单抗(seribantumab);

[0687] 抗HER2抗体,诸如HERCEPTIN® (曲妥珠单抗)、曲妥珠单抗生物仿制药、马吉妥昔单抗、MEDI4276、BAT-8001、帕妥珠单抗(Perjeta)、RG6264、ZW25(靶向细胞外结构域2和4的双特异性HER2导向抗体;Cancer Discov.2019年1月;9(1):8;PMID:30504239);

[0688] 抗HLA-DR抗体,诸如IMMU-114;

[0689] 抗IL-3抗体,诸如JNJ-56022473;

[0690] 抗TNF受体超家族成员18(TNFRSF18、GITR;NCBI基因ID:8784)抗体,诸如MK-4166、MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323;以及例如国际专利公布号WO 2017/096179、WO 2017/096276、WO 2017/096189和WO 2018/089628中所述的那些;

[0691] 抗EphA3抗体,诸如KB-004;

[0692] 抗CD37抗体,诸如奥乐妥珠单抗(otlertuzumab)(TRU-016);

[0693] 抗FGFR-3抗体,诸如LY3076226、B-701;

[0694] 抗FGFR-2抗体,诸如GAL-F2;

[0695] 抗C5抗体,诸如ALXN-1210;

[0696] 抗EpCAM抗体,诸如VB4-845;

[0697] 抗CEA抗体,诸如RG-7813;

[0698] CD66C)抗体,诸如BAY-1834942、NEO-201(CEACAM 5/6);

[0699] 抗GD2抗体,诸如APN-301;

[0700] 抗白介素-17(IL-17)抗体,诸如CJM-112;

[0701] 抗白介素-1β抗体,诸如康纳单抗(ACZ885)、VPM087;

[0702] 抗碳酸酐酶9(CA9、CAIX)抗体,诸如TX-250;

[0703] 抗CD38抗体,诸如伊莎妥昔单抗(isatuximab)、MOR-202、TAK-079;

[0704] 抗CD38阿腾金(attenukine),诸如TAK573;

[0705] 抗粘蛋白1(MUC1)抗体,诸如伽妥珠单抗(gatipotuzumab)、Mab-AR-20.5;

[0706] 抗CD33抗体,诸如IMGN-779;

[0707] 抗KMA抗体,诸如MDX-1097;

[0708] 抗CD55抗体,诸如PAT-SC1;

[0709] 抗c-Met抗体,诸如ABBV-399;

[0710] 抗PSMA抗体,诸如ATL-101;

[0711] 抗CD100抗体,诸如VX-15;

[0712] 抗EPHA3抗体,诸如菲巴妥珠单抗(fibatuzumab);

[0713] 抗APRIL抗体,诸如BION-1301;

[0714] 抗成纤维细胞活化蛋白(FAP)/IL-2R抗体,诸如RG7461;

[0715] 抗成纤维细胞活化蛋白(FAP)/TRAIL-R2抗体,诸如RG7386;

[0716] 抗岩藻糖基-GM1抗体,诸如BMS-986012;

[0717] 抗IL-8(白介素-8)抗体,诸如HuMax-Inflam;

[0718] 抗肌抑素抑制剂,诸如兰度戈珠单抗(landogrozumab);

[0719] 抗δ样蛋白配体3(DDL3)抗体,诸如罗伐匹妥单抗替西林(rovalpituzumab tesirine);

[0720] 抗DLL4(δ样配体4)抗体,诸如地珠单抗(demcizumab);

[0721] 抗簇蛋白抗体,诸如AB-16B5;

[0722] 抗肝配蛋白A4(EFNA4)抗体,诸如PF-06647263;

[0723] 抗RANKL抗体,诸如地诺单抗(denosumab);

[0724] 抗间皮素抗体,诸如BMS-986148、抗MSLN-MMAE;

[0725] 抗磷酸钠协同转运蛋白2B(NaP2B)抗体,诸如利法妥珠单抗(lifastuzumab);

[0726] 抗TGFb抗体,诸如SAR439459;

[0727] 抗转化生长因子-β(TGF-β)抗体,诸如ABBV-151、LY3022859、NIS793、XOMA 089;

[0728] 嘌呤类似物、叶酸拮抗剂(诸如普拉曲沙)、克拉屈滨、喷司他丁、氟达拉滨和相关的抑制剂;

[0729] 抗增殖剂/抗有丝分裂剂,包括天然产物,诸如长春花生物碱(长春花碱、长春新碱);以及微管破坏剂,诸如紫杉烷(紫杉醇、多西他赛)、长春碱、诺考达唑、埃博霉素、长春瑞滨(NAVELBINE®)和表鬼臼毒素(依托泊苷、替尼泊苷);

[0730] DNA损伤剂,诸如放线菌素、安吖啶、白消安、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺(CYTOXAN®)、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、DEBDOX、表柔比星、异环磷酰胺、美法仑、氮芥(merchlorethamine)、丝裂霉素C、米托蒽醌、亚硝基脲、丙卡巴嗪、他克唑、泰素帝、替尼泊苷、依托泊苷和三乙烯硫代磷酰胺;

[0731] DNA-次甲基化剂,诸如瓜地他滨(guadecitabine)(SGI-110)、ASTX727;

[0732] 抗生素,诸如更生霉素、柔红霉素、多柔比星、伊达比星、蒽环霉素、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光神霉素);

[0733] 酶,诸如L-天冬酰胺酶,其全身性代谢L-天冬酰胺并且剥夺不具有合成其自身天冬酰胺的能力的细胞;

[0734] 靶向Bcl-2的DNAi寡核苷酸,诸如PNT2258;活化或再活化潜伏性人类免疫缺陷病毒(HIV)的药剂,诸如帕比司他和罗米地辛;

[0735] 天冬酰胺酶刺激剂,诸如克瑞他酶(crisantaspase)(Erwinase®)和GRASPA(ERY-001、ERY-ASP)、卡拉斯巴加斯聚乙二醇(calaspargase pegol)、培门冬酶;

[0736] pan-Trk、ROS1和ALK抑制剂,诸如恩曲替尼、TPX-0005;

[0737] 间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂,诸如艾乐替尼、色瑞替尼、alecensa(RG7853)、ALUNBRIG®(布格替尼);

[0738] 抗增殖/抗有丝分裂烷基化剂,诸如氮芥环磷酰胺和类似物(例如美法仑、苯丁酸氮芥、六甲嘧胺、噻替哌)、烷基亚硝基脲(例如卡莫司汀)和类似物、链脲菌素和三氮烯(例如达卡巴嗪);

[0739] 抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物,诸如叶酸类似物(甲氨蝶呤);

[0740] 铂配位络合物(例如顺铂、奥沙利铂和卡铂)、丙卡巴嗪、羟基脲、米托坦和氨格鲁米特;

[0741] 激素、激素类似物(例如雌激素、它莫西芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺和尼鲁胺)和芳香酶抑制剂(例如来曲唑和阿那曲唑);

[0742] 抗血小板剂;抗凝剂,诸如肝素、合成肝素盐和凝血酶的其他抑制剂;

[0743] 纤维蛋白溶解剂,诸如组织纤溶酶原活化剂、链激酶、尿激酶、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹啶和氯吡格雷;

[0744] 抗迁移剂;抗分泌剂(例如布雷菲德菌素(breveldin));

[0745] 免疫抑制剂,诸如他克莫司、西罗莫司、硫唑嘌呤和霉酚酸酯;

[0746] 生长因子抑制剂和血管内皮生长因子抑制剂;

[0747] 成纤维细胞生长因子抑制剂,诸如FPA14;

[0748] AMP活化蛋白激酶刺激剂,诸如盐酸二甲双胍;

[0749] ADP核糖基环化酶-1抑制剂,诸如达雷木单抗(DARZALEX®);

[0750] 胱天蛋白酶募集结构域蛋白-15刺激剂,诸如米伐木肽(脂质体);

[0751] CCR5趋化因子拮抗剂,诸如MK-7690(维克韦罗(vicriviroc));

[0752] CDC7蛋白激酶抑制剂,诸如TAK-931;

[0753] 胆固醇侧链切割酶抑制剂,诸如ODM-209;

[0754] 二氢嘧啶脱氢酶/乳清酸磷酸核糖基转移酶抑制剂,诸如Cefesone(替加氟+吉美嘧啶+氧嗪酸钾);

[0755] DNA聚合酶/核糖核苷酸还原酶抑制剂,诸如氯法拉滨;

[0756] DNA干扰寡核苷酸,诸如PNT2258、AZD-9150;

[0757] 雌激素受体调节剂,诸如巴多昔芬;

[0758] 雌激素受体激动剂/孕酮受体拮抗剂,诸如TRI-CYCLEN LO(炔诺酮+乙炔雌二醇);

[0759] HLA I类抗原A-2α调节剂,诸如FH-MCVA2TCR;

[0760] HLA I类抗原A-2α/MART-1黑素瘤抗原调节剂,诸如MART-1F5TCR工程化PBMC;

[0761] 人粒细胞集落刺激因子,诸如PF-06881894;

[0762] GNRH受体激动剂,诸如醋酸亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林缓释贮库(ATRIGEL)、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸戈舍瑞林;

[0763] GNRH受体拮抗剂,诸如噁拉戈利(elagolix)、瑞格列克(relugolix)、地加瑞克(degarelix);

[0764] 内质蛋白调节剂,诸如安罗替尼;

[0765] H+K+ATP酶抑制剂,诸如奥美拉唑、埃索美拉唑;

[0766] ICAM-1/CD55调节剂,诸如cavatak(V-937);

[0767] IL-15/IL-12调节剂,诸如SAR441000;

[0768] 白介素23A抑制剂,诸如古塞库单抗(guselkumab);

[0769] 赖氨酸特异性组蛋白脱甲基酶1抑制剂,诸如CC-90011;

[0770] IL-12Mrna,诸如MEDI1191;

[0771] RIG-I调节剂,诸如RGT-100;

[0772] NOD2调节剂,诸如SB-9200和IR-103。

[0773] 孕酮受体激动剂,诸如左炔诺孕酮;

[0774] cereblon蛋白调节剂,诸如CC-92480、CC-90009;

[0775] cereblon蛋白调节剂/DNA结合蛋白Ikaros抑制剂/锌指结合蛋白Aiolos抑制剂,诸如伊贝多胺(iberdomide);

[0776] Retinoid X受体调节剂,诸如阿利维A酸、蓓萨罗丁(口服制剂);

[0777] RIP-1激酶抑制剂,诸如GSK-3145095;

[0778] 选择性雌激素受体降解剂,诸如AZD9833;

[0779] SUMO抑制剂,诸如TAK-981;

[0780] 血小板生成素受体激动剂,诸如艾曲波帕;

[0781] 甲状腺激素受体激动剂,诸如左甲状腺素钠;

[0782] TNF激动剂,诸如他索纳明;

[0783] 酪氨酸磷酸酶底物1抑制剂,诸如CC-95251;

[0784] HER2抑制剂,诸如来那替尼、妥卡替尼(tucatinib)(ONT-380);

[0785] EGFR/ErbB2/Ephb4抑制剂,诸如特伐替尼(tesevatinib);

[0786] EGFR/HER2抑制剂,诸如TAK-788;

[0787] EGFR家族酪氨酸激酶受体抑制剂,诸如DZD-9008;

[0788] EGFR/ErbB-2抑制剂,诸如瓦里替尼;

[0789] 突变型选择性EGFR抑制剂,诸如PF-06747775、EGF816(纳扎替尼)、ASP8273、ACEA-0010、BI-1482694;

[0790] epha2抑制剂,诸如MM-310;

[0791] 多梳蛋白(EED)抑制剂,诸如MAK683;

[0792] DHFR抑制剂/叶酸转运蛋白1调节剂/叶酸受体拮抗剂,诸如普拉曲沙;

[0793] DHFR/GAR转甲酰酶/胸苷酸合酶/转移酶抑制剂,诸如培美曲塞二钠;

[0794] p38 MAP激酶抑制剂,诸如雷利美替尼(ralimetinib);

[0795] PRMT抑制剂,诸如MS203、PF-06939999、GSK3368715、GSK3326595;

[0796] 鞘氨醇激酶2(SK2)抑制剂,诸如奥帕尼布(opaganib);

[0797] 核类红细胞2相关因子2刺激剂,诸如奥马索龙(RTA-408);

[0798] 原肌球蛋白受体激酶(TRK)抑制剂,诸如LOXO-195、ONO-7579;

[0799] 粘蛋白1抑制剂,诸如GO-203-2C;

[0800] MARCKS蛋白抑制剂,诸如BIO-11006;

[0801] 叶酸拮抗剂,诸如阿夫替索林(arfolitixorin);

[0802] 半乳凝素-3抑制剂,诸如GR-MD-02;

[0803] 磷酸化P68抑制剂,诸如RX-5902;

[0804] CD95/TNF调节剂,诸如ofranergene obadenovec;

[0805] 泛PIM激酶抑制剂,诸如INCB-053914;

[0806] IL-12基因刺激剂,诸如EGEN-001、tavokinogene telseplasmid;

[0807] 热休克蛋白HSP90抑制剂,诸如TAS-116、PEN-866;

[0808] VEGF/HGF拮抗剂,诸如MP-0250;

[0809] VEGF配体抑制剂,如贝伐珠单抗生物仿制药;

[0810] VEGF受体拮抗剂/VEGF配体抑制剂,诸如雷莫卢单抗;

[0811] VEGF-1/VEGF-2/VEGF-3受体拮抗剂,诸如呋喹替尼;

[0812] VEGF-1/VEGF-2受体调节剂,诸如HLA-A2402/HLA-A0201限制性表位肽疫苗;

[0813] 胎盘生长因子配体抑制剂/VEGF-A配体抑制剂,诸如阿柏西普;

[0814] SYK酪氨酸激酶/JAK酪氨酸激酶抑制剂,诸如ASN-002;

[0815] Trk酪氨酸激酶受体抑制剂,诸如硫酸拉罗替尼;

[0816] JAK3/JAK1/TBK1激酶抑制剂,诸如CS-12912;

[0817] IL-24拮抗剂,诸如AD-IL24;

[0818] NLRP3(NACHT LRR PYD结构域蛋白3)调节剂,诸如BMS-986299;

[0819] RIG-I激动剂,诸如RGT-100;

[0820] 气单胞菌溶素刺激剂,诸如topsalysin;

[0821] P-糖蛋白1抑制剂,诸如HM-30181A;

[0822] CSF-1拮抗剂,诸如ARRY-382、BLZ-945;

[0823] CCR8抑制剂,诸如I-309、SB-649701、HG-1013、RAP-310;

[0824] 抗间皮素抗体,诸如SEL-403;

[0825] 胸苷激酶刺激剂,诸如aglatimagene besadenovec;

[0826] Polo样激酶1抑制剂,诸如PCM-075、恩万塞替尼(onvansertib);

[0827] NAE抑制剂,诸如pevonedistat(MLN-4924)、TAS-4464;

[0828] 多向途径调节剂,诸如avadomide(CC-122);

[0829] 淀粉样蛋白结合蛋白-1抑制剂/泛素连接酶调节剂,诸如培迪司他(pevonedistat);

[0830] FoxM1抑制剂,诸如硫链丝菌肽;

[0831] UBA1抑制剂,诸如TAK-243;

[0832] Src酪氨酸激酶抑制剂,诸如VAL-201;

[0833] VDAC/HK抑制剂,诸如VDA-1102;

[0834] Elf4a抑制剂,诸如罗西替布(rohinitib)、eFT226;

[0835] TP53基因刺激剂,诸如ad-p53;

[0836] 视黄酸受体激动剂,诸如维甲酸;

[0837] 视黄酸受体α(RARα)抑制剂,诸如SY-1425;

[0838] SIRT3抑制剂,诸如YC8-02;

[0839] 基质细胞衍生因子1配体抑制剂,诸如olaptesed pegol(NOX-A12);

[0840] IL-4受体调节剂,诸如MDNA-55;

[0841] 精氨酸酶-I刺激剂,诸如pegzilarginase;

[0842] 拓扑异构酶I抑制剂,诸如盐酸伊立替康、Onivyde;

[0843] 拓扑异构酶I抑制剂/低氧诱导因子-1α抑制剂,诸如PEG-SN38(firtecan pegol);

[0844] 低氧诱导因子-1α抑制剂,诸如PT-2977、PT-2385;

[0845] CD122(IL-2受体)激动剂,诸如proleukin(阿地白介素、IL-2);聚乙二醇化IL-2(例如NKTR-214);IL-2的经修饰变体(例如THOR-707);

[0846] TLR7/TLR8激动剂,诸如NKTR-262;

[0847] TLR7激动剂,诸如DS-0509、GS-9620、LHC-165、TMX-101(咪喹莫特);

[0848] p53肿瘤抑制蛋白刺激剂,诸如kevetrin;

[0849] Mdm4/Mdm2 p53结合蛋白抑制剂,诸如ALRN-6924;

[0850] 纺锤体驱动蛋白(KSP)抑制剂,诸如非那西布(filanesib)(ARRY-520);

[0851] CD80-fc融合蛋白抑制剂,诸如FPT-155;

[0852] Menin和混合谱系白血病(MLL)抑制剂,诸如KO-539;

[0853] 肝脏x受体激动剂,诸如RGX-104;

[0854] IL-10激动剂,诸如聚乙二醇化IL-10(Pegilodecakin)(AM-0010);

[0855] VEGFR/PDGFR抑制剂,诸如伏罗尼布(vorolanib);

[0856] IRAK4抑制剂,诸如CA-4948;

[0857] 抗TLR-2抗体,诸如OPN-305;

[0858] 钙调蛋白调节剂,诸如CBP-501;

[0859] 糖皮质激素受体拮抗剂,诸如瑞拉可兰(relacorilant)(CORT-125134);

[0860] 胱天蛋白酶的第二线粒体衍生活化剂(SMAC)蛋白抑制剂,诸如BI-891065;

[0861] 乳铁蛋白调节剂,诸如LTX-315;

[0862] KIT原癌基因受体酪氨酸激酶(KIT)抑制剂,诸如PLX-9486;

[0863] 血小板衍生生长因子受体α(PDGFRA)/KIT原癌基因受体酪氨酸激酶(KIT)突变体特异性拮抗剂/抑制剂,诸如BLU-285、DCC-2618;

[0864] 输出蛋白1抑制剂,诸如eltanexor;

[0865] CHST15基因抑制剂,诸如STNM-01;

[0866] 生长抑素受体拮抗剂,诸如OPS-201;

[0867] CEBPA基因刺激剂,诸如MTL-501;

[0868] DKK3基因调节剂,诸如MTG-201;

[0869] 趋化因子(CXCR1/CXCR2)抑制剂,诸如SX-682;

[0870] p70s6k抑制剂,诸如MSC2363318A;

[0871] 甲硫氨酸氨肽酶2(MetAP2)抑制剂,诸如M8891、APL-1202;

[0872] 精氨酸N-甲基转移酶5抑制剂,诸如GSK-3326595;

[0873] CD71调节剂,诸如CX-2029(ABBV-2029);

[0874] ATM(共济失调毛细血管扩张)抑制剂,诸如AZD0156、AZD1390;

[0875] CHK1抑制剂,诸如GDC-0575、LY2606368(普瑞沙替尼(prexasertib))、SRA737、RG7741(CHK1/2);

[0876] CXCR4拮抗剂,诸如BL-8040、LY2510924、布利沙福(burixafor)(TG-0054)、X4P-002、X4P-001-IO、普乐沙福;

[0877] EXH2抑制剂,诸如GSK2816126;

[0878] KDM1抑制剂,诸如ORY-1001、IMG-7289、INCB-59872、GSK-2879552;

[0879] CXCR2拮抗剂,诸如AZD-5069;

[0880] GM-CSF抗体,诸如仑兹鲁单抗(lenzilumab);

[0881] DNA依赖性蛋白激酶抑制剂,诸如MSC2490484A(尼迪西替布(nedisertib))、VX-

984、AsiDNA(DT-01);蛋白激酶C(PKC)抑制剂,诸如LXS-196、sotrastaurin;

[0882] 选择性雌激素受体下调因子(SERD),诸如氟维司群(Faslodex®)、RG6046、RG6047、RG6171、艾拉司群(RAD-1901)、SAR439859和AZD9496;

[0883] 选择性雌激素受体共价拮抗剂(SERCA),诸如H3B-6545;

[0884] 选择性雄激素受体调节剂(SARM),诸如GTX-024、达罗他胺;

[0885] 转化生长因子-β(TGF-β)激酶拮抗剂,诸如加洛尼替布、LY3200882;WO 2019/103203中描述的TGF-β抑制剂;

[0886] TGFβ受体1抑制剂,诸如PF-06952229;

[0887] 双特异性抗体,诸如ABT-165(DLL4/VEGF)、MM-141(IGF-1/ErbB3)、MM-111(Erb2/Erb3)、JNJ-64052781(CD19/CD3)、PRS-343(CD-137/HER2)、AFM26(BCMA/CD16A)、JNJ-61186372(EGFR/cMET)、AMG-211(CEA/CD3)、RG7802(CEA/CD3)、ERY-974(CD3/GPC3)vancizumab(血管生成素/VEGF)、PF-06671008(钙粘蛋白/CD3)、AFM-13(CD16/CD30)、APVO436(CD123/CD3)、氟替珠单抗(CD123/CD3)、REGN-1979(CD20/CD3)、MCLA-117(CD3/CLEC12A)、MCLA-128(HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564(CD3/血红素)、AMG-757(DLL3-CD3)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、MGD-019(PD-1/CTLA-4)、KN-046(PD-1/CTLA-4)、MEDI-5752(CTLA-4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、XmAb-20717(PD-1/CTLA-4)、AK-104(CTLA-4/PD-1)、AMG-330(CD33/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、BI-836880(VEFG/ANG2)、JNJ-63709178(CD123/CD3)、MGD-007(CD3/gpA33)、MGD-009(CD3/B7H3)、AGEN1223、IMCgp100(CD3/gp100)、AGEN-1423、ATOR-1015(CTLA-4/OX40)、LY-3415244(TIM-3/PDL1)、INHIBRX-105(4-1BB/PDL1)、法立昔单抗(faricimab)(VEGF-A/ANG-2)、FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP)、XmAb-13676(CD3/CD20)、TAK-252(PD-1/OX40L)、TG-1801(CD19/CD47)、XmAb-18087(SSTR2/CD3)、卡妥索单抗(CD3/EpCAM)、SAR-156597(IL4/IL13)、EMB-01(EGFR/cMET)、REGN-4018(MUC16/CD3)、REGN-1979(CD20/CD3)、RG-7828(CD20/CD3)、CC-93269(CD3/BCMA)、REGN-5458(CD3/BCMA)、纳维西单抗(navicixizumab)(DLL4/VEGF)、GRB-1302(CD3/Erbb2)、vanucizumab(VEGF-A/ANG-2)、GRB-1342(CD38/CD3)、GEM-333(CD3/CD33)、IMM-0306(CD47/CD20)、RG6076、MEDI5752(PD-1/CTLA-4)、LY3164530(MET/EGFR);

[0888] α-酮戊二酸脱氢酶(KGDH)抑制剂,诸如CPI-613;

[0889] XPO1抑制剂,诸如selinexor(KPT-330);

[0890] 异柠檬酸脱氢酶2(IDH2)抑制剂,诸如伊那尼布(AG-221);

[0891] IDH1抑制剂,诸如AG-120和AG-881(IDH1和IDH2)、IDH-305、BAY-1436032;

[0892] IDH1基因抑制剂,诸如艾伏尼布;

[0893] 白介素-3受体(IL-3R)调节剂,诸如SL-401;

[0894] 精氨酸脱亚氨酶刺激剂,诸如pegargiminase(ADI-PEG-20);

[0895] 封闭蛋白-18抑制剂,诸如克劳迪昔单抗(claudiximab);

[0896] β-连环蛋白抑制剂,诸如CWP-291;

[0897] 趋化因子受体2(CCR)抑制剂,诸如PF-04136309、CCX-872、BMS-813160(CCR2/CCR5);

[0898] 胸苷酸合酶抑制剂,诸如ONX-0801;

[0899] ALK/ROS1抑制剂,诸如洛拉替尼;

[0900] 端锚聚合酶抑制剂,诸如G007-LK;

[0901] Mdm2 p53结合蛋白抑制剂,诸如CMG-097、HDM-201;c-PIM抑制剂,诸如PIM447;

[0902] 鞘氨醇激酶-2(SK2)抑制剂,诸如Yeliva® (ABC294640);

[0903] DNA聚合酶抑制剂,诸如沙帕他滨;

[0904] 细胞周期/微管抑制剂,诸如甲磺酸艾瑞布林;

[0905] c-MET抑制剂,诸如AMG-337、赛沃替尼、替万替尼(ARQ-197)、卡马替尼和特泊替尼、ABT-700、AG213、AMG-208、JNJ-38877618(OMO-1)、美瑞替尼、HQP-8361;

[0906] c-Met/VEGFR抑制剂,诸如BMS-817378、TAS-115;

[0907] c-Met/RON抑制剂,诸如BMS-777607;

[0908] BCR/ABL抑制剂,诸如瑞巴司替尼、阿西替尼、帕纳替尼(ICLUSIG®);

[0909] MNK1/MNK2抑制剂,诸如eFT-508;

[0910] 细胞色素P450 11B2/细胞色素P450 17/AKT蛋白激酶抑制剂,诸如LAE-201;

[0911] 细胞色素P450 3A4刺激剂,诸如米托坦;

[0912] 赖氨酸特异性脱甲基酶-1(LSD1)抑制剂,诸如CC-90011;

[0913] CSF1R/KIT和FLT3抑制剂,诸如培西达替尼(PLX3397);

[0914] Flt3酪氨酸激酶/Kit酪氨酸激酶抑制剂和PDGF受体拮抗剂,诸如奎扎替尼二盐酸盐;

[0915] 激酶抑制剂,诸如凡德他尼;

[0916] E选择蛋白拮抗剂,诸如GMI-1271;

[0917] 分化诱导剂,诸如维甲酸;

[0918] 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,诸如奥希替尼(AZD-9291)、西妥昔单抗;

[0919] 拓扑异构酶抑制剂,诸如阿霉素、多柔比星、柔红霉素、更生霉素、DaunoXome、Caelyx、恩尼泊苷(eniposide)、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、伊立替康、米托蒽醌、匹杉琼、索布佐生、拓扑替康、伊立替康、MM-398(脂质体伊立替康)、沃沙罗辛和GPX-150、阿多柔比星、AR-67、马维替尼(mavelertinib)、AST-2818、艾维替尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(MGI-114);

[0920] 皮质类固醇,诸如可的松、地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松、泼尼松龙;

[0921] 生长因子信号转导激酶抑制剂;

[0922] 核苷类似物,诸如DFP-10917;

[0923] Axl抑制剂,诸如BGB-324(贝森替尼(bemcentinib))、SLC-0211;

[0924] Axl/Flt3抑制剂,诸如吉瑞替尼;

[0925] 溴区结构域和末端外基序(BET)蛋白的抑制剂,包括ABBV-744、BRD2(NCBI基因ID:6046)、BRD3(NCBI基因ID:8019)、BRD4(NCBI基因ID:23476)和溴区结构域睾丸特异性蛋白(BRDT;NCBI基因ID:676),诸如INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762(莫尼西布(molibresib))、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-90010、CC-95775、米维西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、GS-5829;

[0926] PARP抑制剂,诸如奥拉帕尼(MK7339)、卢卡帕尼、维利帕尼、他拉唑帕尼、ABT-767、BGB-290、氟唑帕利(SHR-3162)、尼拉帕尼(JNJ-64091742)、盐酸苯达莫司汀;

[0927] PARP/端锚聚合酶抑制剂,诸如2X-121(e-7499);

[0928] IMP-4297、SC-10914、IDX-1197、HWH-340、CK-102、西米帕尼(simmiparib);

[0929] 蛋白酶体抑制剂,诸如伊沙佐米(ixazomib)(NINLARO®)、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis®)、马里佐米(marizomib)、硼替佐米;

[0930] 谷氨酰胺抑制剂,诸如CB-839(特拉格司他(telaglenastat))、双-2-(5-苯乙酰氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚(BPTES);

[0931] 线粒体复合物I抑制剂,诸如二甲双胍、苯乙双胍;

[0932] 疫苗,诸如肽疫苗TG-01(RAS)、GALE-301、GALE-302、nelipepimut-s、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、galinpepimut-S、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131、肽亚单位疫苗(急性淋巴母细胞性白血病,图宾根大学儿童医院(University Children's Hospital Tuebingen));细菌载体疫苗,诸如CRS-207/GVAX、axalimogene filolisbac(ADXS11-001);腺病毒载体疫苗,诸如nadofaragene firadenovec;自体Gp96疫苗;树突状细胞疫苗,诸如CVactm、tapuldencel-T、eltrapuldencel-T、SL-701、BSK01TM、rocapuldencel-T(AGS-003)、DCVAC、CVactm、stapuldencel-T、eltrapuldencel-T、SL-701、BSK01TM、ADXS31-142、自体树突状细胞疫苗(转移性恶性黑素瘤,真皮内/静脉内,Universitatsklinikum Erlangen);溶瘤疫苗,诸如talimogene laherparepvec、pexastimogene devacirepvec、GL-ONC1、MG1-MA3、细小病毒H-1、ProstAtak、enadenotucirev、MG1MA3、ASN-002(TG-1042);治疗性疫苗,诸如CVAC-301、CMP-001、CreaVax-BC、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、ProscaVax™;肿瘤细胞疫苗,诸如Vigil®(IND-14205)、Oncoquest-L疫苗;活减毒的重组1型血清型脊髓灰质炎病毒疫苗,诸如PVS-RIPO;Adagloxad simolenin;MEDI-0457;DPV-001肿瘤来源的富含自噬体的癌症疫苗;RNA疫苗,诸如CV-9209、LV-305;DNA疫苗,诸如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401;表达p53的经修饰的牛痘病毒Ankara疫苗,诸如MVA-p53;DPX-Survivac;BriaVax™;GI-6301;GI-6207;GI-4000;IO-103;新抗原肽疫苗,诸如AGEN-2017、GEN-010、NeoVax、RG-6180、GEN-009、PGV-001(TLR-3激动剂)、GRANITE-001、NEO-PV-01;靶向热休克蛋白的肽疫苗,诸如PhosphoSynVax™;Vitespen(HSPPC-96-C)、含aldoxorubicin的NANT结肠直肠癌疫苗、自体肿瘤细胞疫苗+全身性CpG-B+IFN-α(癌症)、IO-120+IO-103(PD-L1/PD-L2疫苗)、HB-201、HB-202、HB-301、基于TheraT®*的疫苗;

[0933] TLR-3激动剂/干扰素诱导剂,诸如Poly-ICLC(NSC-301463);

[0934] STAT-3抑制剂,诸如那巴布卡星(BBI-608);

[0935] ATP酶p97抑制剂,诸如CB-5083;

[0936] 平滑(SMO)受体抑制剂,诸如Odomzo®(索尼吉布(sonidegib),以前称为LDE-225)、LEQ506、维斯莫吉布(vismodegib)(GDC-0449)、BMS-833923、格拉吉布(glasdegib)(PF-04449913)、LY2940680和依曲康唑;

[0937] 干扰素α配体调节剂,诸如干扰素α-2b、干扰素α-2a生物仿制药(Biogenomics)、ropeg干扰素α-2b(AOP-2014、P-1101、PEG IFNα-2b)、Multiferon(Alfanative,Viragen)、干扰素α1b、Roferon-A(Canferon,Ro-25-3036)、干扰素α-2a后续生物制剂(Biosidus)(Inmutag,Inter 2A)、干扰素α-2b后续生物制剂(Biosidus-Bioferon,Citopheron,

Ganapar,Beijing Kawin Technology-Kaferon)、Alfaferone、聚乙二醇化干扰素α-1b、聚乙二醇化干扰素α-2b后续生物制剂(Amega)、重组人干扰素α-1b、重组人干扰素α-2a、重组人干扰素α-2b、维妥珠单抗-IFNα2b偶联物、Dynavax(SD-101)和干扰素α-n1(Humoferon,SM-10500,Sumiferon)；

[0938] 干扰素γ配体调节剂,诸如干扰素γ(OH-6000、0γ100)；

[0939] IL-6受体调节剂,诸如托珠单抗(tocilizumab)、AS-101(CB-06-02、IVX-Q-101)；

[0940] 热休克蛋白抑制剂/IL-6受体拮抗剂,诸如司妥昔单抗；

[0941] 端粒酶调节剂,诸如特莫肽(tertomotide)(GV-1001,HR-2802,Riavax)和伊美司他(GRN-163,JNJ-63935937)；

[0942] DNA甲基转移酶抑制剂,诸如替莫唑胺(CCRG-81045)、地西他滨、瓜地他滨(S-110,SGI-110)、KRX-0402、RX-3117、RRx-001和氮杂胞苷(CC-486)；

[0943] DNA旋转酶抑制剂,诸如匹杉琼和索布佐生；

[0944] DNA旋转酶抑制剂/拓扑异构酶II抑制剂,诸如氨柔比星；

[0945] Bcl-2家族蛋白抑制剂,诸如ABT-263、维奈托克(ABT-199)、ABT-737、RG7601和AT-101；

[0946] Bcl-2/Bcl-XL抑制剂,诸如纳维托克；

[0947] Notch抑制剂,诸如LY3039478(克雷尼加司他(crenigacestat))、塔曲单抗(tarextumab)(抗Notch2/3)、BMS-906024；

[0948] 透明质酸酶刺激剂,诸如PEGPH-20；

[0949] Erbb2酪氨酸激酶受体抑制剂/透明质酸酶刺激剂,诸如Herceptin Hylecta；

[0950] Wnt途径抑制剂,诸如SM-04755、PRI-724、WNT-974；

[0951] γ-分泌酶抑制剂,诸如PF-03084014、MK-0752、RO-4929097；

[0952] Grb-2(生长因子受体结合蛋白-2)抑制剂,诸如BP1001；

[0953] TRAIL途径诱导化合物,诸如ONC201、ABBV-621；

[0954] TRAIL调节剂,诸如SCB-313；

[0955] 粘着斑激酶抑制剂,诸如VS-4718、地法替尼、GSK2256098；

[0956] 刺猬蛋白抑制剂,诸如萨瑞德吉布(saridegib)、索尼吉布(LDE225)、格拉吉布；

[0957] Aurora激酶抑制剂,诸如阿立塞替(MLN-8237)和AZD-2811、AMG-900、巴拉塞替、ENMD-2076；

[0958] HSPB1调节剂(热休克蛋白27,HSP27),诸如溴夫定、阿帕托森(apatorsen)；

[0959] ATR抑制剂,诸如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-970(柏唑色替)和VX-970；

[0960] Hsp90抑制剂,诸如AUY922、奥奈司匹布(onalespib)(AT13387)、SNX-2112、SNX5422；

[0961] 鼠双微体(mdm2)癌基因抑制剂,诸如DS-3032b、RG7775、AMG-232、HDM201和伊达萨努林(idasanutlin)(RG7388)；

[0962] CD137激动剂,诸如乌拉单抗(urelumab)、乌托鲁单抗(utomilumab)(PF-05082566)、AGEN2373、ADG-106、BT-7480；

[0963] STING激动剂,诸如ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、

GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、GSK3745417;

[0964] FGFR抑制剂,诸如FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、AZD4547、JNJ-42756493、LY2874455、Debio-1347;

[0965] 脂肪酸合酶(FASN)抑制剂,诸如TVB-2640;

[0966] 抗原CD19抑制剂,诸如MOR208、MEDI-551、AFM-11、依那珠单抗(inebilizumab);

[0967] CD44结合剂,诸如A6;

[0968] 蛋白磷酸酶2A(PP2A)抑制剂,诸如LB-100;

[0969] CYP17抑制剂,诸如seviteronel(VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920、乙酸阿比特龙;

[0970] RXR激动剂,诸如IRX4204;

[0971] 刺猬蛋白/平滑(hh/Smo)拮抗剂,诸如塔拉吉布(taladegib)、帕替吉布(patidegib)、维莫德吉(vismodegib);

[0972] 补体C3调节剂,诸如Imprime PGG;

[0973] IL-15激动剂,诸如ALT-803、NKTR-255、白介素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985和hetIL-15;

[0974] EZH2(zeste基因增强子同源物2)抑制剂,诸如他泽司他(tazemetostat)、CPI-1205、GSK-2816126、PF-06821497;

[0975] 溶瘤病毒,诸如pelareorep、CG-0070、MV-NIS疗法、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、tasadenoturev(DNX-2401)、vocimagene amiretrorepvec、RP-1、CVA21、Celyvir、LOAd-703、OBP-301、IMLYGIC®;

[0976] DOT1L(组蛋白甲基转移酶)抑制剂,诸如匹诺司他(EPZ-5676);

[0977] 毒素,诸如霍乱毒素、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素、百日咳博德特氏杆菌(Bordetella pertussis)腺苷酸环化酶毒素、白喉毒素和胱天蛋白酶活化剂;

[0978] DNA质粒,诸如BC-819;

[0979] PLK 1、2和3的PLK抑制剂,诸如伏拉塞替(volasertib)(PLK1);

[0980] WEE1抑制剂,诸如AZD-1775(阿达色替(adavosertib));Rho激酶(ROCK)抑制剂,诸如AT13148、KD025;

[0981] 凋亡抑制蛋白(IAP)抑制剂,诸如ASTX660、debio-1143、比瑞那帕、APG-1387、LCL-161;

[0982] RNA聚合酶抑制剂,诸如鲁比卡丁(PM-1183)、CX-5461;

[0983] 微管蛋白抑制剂,诸如PM-184、BAL-101553(利沙万布林(lisavanbulin))和OXI-4503、氟莱哌素(fluorapacin)(AC-0001)、普那布林(plinabulin)、长春氟宁;

[0984] Toll样受体4(TLR-4)激动剂,诸如G100、GSK1795091和PEPA-10;

[0985] 延长因子1α2抑制剂,诸如普利替普辛(plitidepsin);

[0986] 延伸因子2抑制剂/白介素-2配体/NAD ADP核糖基转移酶刺激剂,诸如地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox);

[0987] CD95抑制剂,诸如APG-101、APO-010、阿苏赛普(asunercept);

[0988] WT1抑制剂,诸如DSP-7888;

[0989] 剪接因子3B亚基1(SF3B1)抑制剂,诸如H3B-8800;

[0990] 类视色素Z受体γ(RORγ)激动剂,诸如LYC-55716;并且

[0991] 微生物组调节剂,诸如SER-401、EDP-1503、MRx-0518。

[0992] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种附加治疗剂共同施用,所述附加治疗剂包括以下物质的抑制剂或拮抗剂:骨髓细胞白血病序列1(MCL1)细胞凋亡调节因子(NCBI基因ID:4170);丝裂原活化蛋白激酶1(MAP4K1)(也称为造血祖细胞激酶1(HPK1),NCBI基因ID:11184);二酰基甘油激酶α(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-α;NCBI基因ID:1606);5'-胞外核苷酸酶(NT5E或CD73;NCBI基因ID:4907);胞外核苷酸三磷酸盐二磷酸水解酶1(ENTPD1或CD39;NCBI基因ID:593);转化生长因子β1(TGFB1或TGFβ;NCBI基因ID:7040);血红素加氧酶1(HMOX1、HO-1或HO1;NCBI基因ID:3162);血红素加氧酶2(HMOX2、HO-2或HO2;NCBI基因ID:3163);血管内皮生长因子A(VEGFA或VEGF;NCBI基因ID:7422);erb-b2受体酪氨酸激酶2(ERBB2、HER2、HER2/neu或CD340;NCBI基因ID:2064)、表皮生长因子受体(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1;NCBI基因ID:1956);ALK受体酪氨酸激酶(ALK、CD246;NCBI基因ID:238);聚(ADP-核糖)聚合酶1(PARP1;NCBI基因ID:142);聚(ADP-核糖)聚合酶2(PARP2;NCBI基因ID:10038);TCDD诱导型聚(ADP-核糖)聚合酶(TIPARP、PARP7;NCBI基因ID:25976);细胞周期素依赖性激酶4(CDK4;NCBI基因ID:1019);细胞周期素依赖性激酶6(CDK6;NCBI基因ID:1021);TNF受体超家族成员14(TNFRSF14、HVEM、CD270;NCBI基因ID:8764);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT;NCBI基因ID:201633);X连锁的细胞凋亡抑制剂(XIAP、BIRC4、IAP-3;NCBI基因ID:331);含杆状病毒IAP重复序列的2(BIRC2、cIAP1;NCBI基因ID:329);含杆状病毒IAP重复序列的3(BIRC3、cIAP2;NCBI基因ID:330);含杆状病毒IAP重复序列的5(BIRC5、生存素;NCBI基因ID:332);C-C基序趋化因子受体2(CCR2、CD192;NCBI基因ID:729230);C-C基序趋化因子受体5(CCR5、CD195;NCBI基因ID:1234);C-C基序趋化因子受体8(CCR8、CDw198;NCBI基因ID:1237);C-X-C基序趋化因子受体2((CXCR2、CD182;NCBI基因ID:3579);C-X-C基序趋化因子受体3(CXCR3、CD182、CD183;NCBI基因ID:2833);C-X-C基序趋化因子受体4((CXCR4、CD184;NCBI基因ID:7852);精氨酸酶(ARG1(NCBI基因ID:383)、ARG2(NCBI基因ID:384))、碳酸酐酶(CA1(NCBI基因ID:759)、CA2(NCBI基因ID:760)、CA3(NCBI基因ID:761)、CA4(NCBI基因ID:762)、CA5A(NCBI基因ID:763)、CA5B(NCBI基因ID:11238)、CA6(NCBI基因ID:765)、CA7(NCBI基因ID:766)、CA8(NCBI基因ID:767)、CA9(NCBI基因ID:768)、CA10(NCBI基因ID:56934)、CA11(NCBI基因ID:770)、CA12(NCBI基因ID:771)、CA13(NCBI基因ID:377677)、CA14(NCBI基因ID:23632))、前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1、COX-1;NCBI基因ID:5742)、前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2、COX-2;NCBI基因ID:5743)、分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合酶(PTGES、PGES;基因ID:9536)、花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5、5-LOX;NCBI基因ID:240)和/或可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2、SEH;NCBI基因ID:2053);分泌型磷脂酶A2(例如,PLA2G1B(NCBI基因ID:5319);PLA2G7(NCBI基因ID:7941)、PLA2G3(NCBI基因ID:50487)、PLA2G2A(NCBI基因ID:5320);PLA2G4A(NCBI基因ID:5321)、PLA2G12A(NCBI基因ID:81579)、PLA2G12B(NCBI基因ID:84647)、PLA2G10(NCBI基因ID:8399)、PLA2G5(NCBI基因ID:5322)、PLA2G2D(NCBI基因ID:26279)、PLA2G15(NCBI基因ID:23659));吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1;NCBI基因ID:3620);吲哚胺2,3-双加氧酶2(IDO2;NCBI基因ID:169355);低氧诱导因子1亚基α(HIF1A;NCBI基因ID:3091);血管生成素1(ANGPT1;NCBI基因ID:284);内皮TEK酪氨酸激酶(TIE-2、TEK、

CD202B;NCBI基因ID:7010);Janus激酶1(JAK1;NCBI基因ID:3716);连环蛋白β1(CTNNB1;NCBI基因ID:1499);组蛋白脱乙酰酶9(HDAC9;NCBI基因ID:9734),和/或5'-3'核糖核酸外切酶1(XRN1;NCBI基因ID:54464)。

[0993] TCR信号传导调节剂

[0994] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与T细胞受体(TCR)信号传导调节剂的一种或多种激动剂或拮抗剂组合。T细胞通过TCR活化对于胸腺细胞发育和效应T细胞功能是必需的。TCR活化促进信号传导级联反应,其通过调节细胞因子产生、细胞存活、增殖和分化最终决定细胞的命运。TCR信号传导调节剂的示例包括但不限于:CD2(分化簇2、LFA-2、T11、LFA-3受体)、CD3(分化簇3)、CD4(分化簇4)、CD8(分化簇8)、CD28(分化簇28)、CD45(PTPRC、B220、GP180)、LAT(用于活化T细胞的接头,LAT1)、Lck、LFA-1(ITGB2、CD18、LAD、LCAMB)、Src、Zap-70、SLP-76、DGKα、CBL-b、CISH、HPK1。

[0995] 可以共同施用的分化簇3(CD3)的激动剂的示例包括但不限于MGD015。

[0996] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂以及/或者与一种或多种刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、活化剂或激动剂组合。抑制性免疫检查点的阻断或抑制可以正向调节T细胞或NK细胞活化并防止肿瘤微环境内癌细胞的免疫逃逸。刺激性免疫检查点的活化或刺激可以增强免疫检查点抑制剂在癌症治疗中的效果。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节T细胞应答(例如,在Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110中综述)。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节NK细胞应答(例如,在Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688)。

[0997] 免疫检查点蛋白或受体的示例包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;CD47、CD48(SLAMF2)、含跨膜和免疫球蛋白结构域的2(TMIGD2、CD28H)、CD84(LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1(CD20)、CD244(SLAMF4);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7H6);HERV-H LTR相关2(HHLA2、B7H7);诱导型T细胞共刺激因子(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激因子配体(ICOSLG、B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF8(CD30)、TNFSF8(CD30L);TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10(TRAIL);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));TNFRSF17(BCMA、CD269)、TNFSF13B(BAFF);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);MHC I类多肽相关序列A(MICA);MHC I类多肽相关序列B(MICB);CD274(PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD-1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155);含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域4(TIMD4;TIM4);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM-3);半乳凝素9(LGALS9);淋巴细胞活化3(LAG-3、CD223);信号转导淋巴细胞活化分子家族成员1(SLAMF1、SLAM、CD150);淋巴细胞抗原9(LY9、CD229、SLAMF3);SLAM家族成员6(SLAMF6、CD352);SLAM家族成员7(SLAMF7、CD319);UL16结合蛋白1(ULBP1);

UL16结合蛋白2(ULBP2);UL16结合蛋白3(ULBP3);视黄酸早期转录物1E(RAET1E;ULBP4);视黄酸早期转录物1G(RAET1G;ULBP5);视黄酸早期转录物1L(RAET1L;ULBP6);淋巴细胞活化3(CD223);杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2、CD159c、NKG2C);杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3、NKG2E);杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4、NKG2F);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1);

[0998] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。、说明性T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD274(PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2、PD-L2、CD273);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);淋巴细胞活化3(LAG-3、CD223);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM-3);半乳凝素9(LGALS9);杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);以及杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1)。在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;诱导型T细胞共刺激因子(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激因子配体(ICOSLG、B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4)、脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155)。参见例如Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110。

[0999] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。例示性NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾区1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);和杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1、CD94)。在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD16、CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4);杀伤细胞凝集素样受

体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);SLAM家族成员7(SLAMF7)。参见例如Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54;以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688。

[1000] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物与CD47(IAP、MER6、OA3;NCBI基因ID:961;UniProt Q08722)的抑制剂组合。CD47抑制剂的示例包括但不限于抗CD47 mAb(Vx-1004)、抗人CD47 mAb(CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗体(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938、ALX-148、TTI-621、RRx-001、DSP-107、VT-1021、TTI-621、TTI-622和IMM-02SGN-CD47M。抗CD47抗体的示例包括IBI-188、TJC-4、SHR-1603、HLX-24、LQ-001、IMC-002、ZL-1201、IMM-01、B6H12、GenSci-059、TAY-018、PT-240、1F8-GMCSF、SY-102、KD-015。

[1001] 在一些实施方案中,CD47的抑制剂是靶向CD47的双特异性抗体。靶向CD47的双特异性抗体的示例包括IBI-322(CD47/PD-L1)、IMM-0306(CD47/CD20)、TJ-L1C4(CD47/PD-L1)、HX-009(CD47/PD-1)、PMC-122(CD47/PD-L1)、PT-217(CD47/DLL3)、IMM-26011(CD47/FLT3)、IMM-0207(CD47/VEGF)、IMM-2902(CD47/HER2)、BH29xx(CD47/PD-L1)、IMM-03(CD47/CD20)、IMM-2502(CD47/PD-L1)、HMBD-004B(CD47/BCMA)和HMBD-004A(CD47/CD33)。

[1002] 在一些实施方案中,抗CD47靶向剂是在专利公开号WO199727873、WO199940940、WO2002092784、WO2005044857、WO2009046541、WO2010070047、WO2011143624、WO2012170250、WO2013109752、WO2013119714、WO2014087248、WO2015191861、WO2016022971、WO2016023040、WO2016024021、WO2016081423、WO2016109415、WO2016141328、WO2016188449、WO2017027422、WO2017049251、WO2017053423、WO2017121771、WO2017194634、WO2017196793、WO2017215585、WO2018075857、WO2018075960、WO2018089508、WO2018095428、WO2018137705、WO2018233575、WO2019027903、WO2019034895、WO2019042119、WO2019042285、WO2019042470、WO2019086573、WO2019108733、WO2019138367、WO2019144895、WO2019157843、WO2019179366、WO2019184912、WO2019185717、WO2019201236、WO2019238012、WO2019241732、WO2020019135、WO2020036977、WO2020043188或WO2020009725种所述的一种抗CD47靶向剂。

[1003] 在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)或CTLA4的蛋白质(例如,抗体或其片段或抗体模拟物)抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)或CTLA4的有机小分子抑制剂。

[1004] 可以共同施用的CTLA4抑制剂的示例包括但不限于:伊匹单抗、曲美木单抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002、HBM-4003,以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)和AK-104(CTLA4/PD-1)。

[1005] 可以共同施用的PD-L1(CD274)或PD-1(PDCD1)的抑制剂/抗体的示例包括但不限于:派姆单抗、纳武单抗、西米普利单抗、匹地利珠单抗、AMG-404、AMP-224、MEDI0680(AMP-

514)、斯巴达珠单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317(替雷利珠单抗)、GEN-1046(PD-L1/4-1BB)、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001(特瑞普利单抗)、JNJ-63723283、杰诺单抗(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210(卡瑞利珠单抗)、Sym-021、ABBV-181、PD1-PIK、BAT-1306(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042(多塔利单抗)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、KN-035、IBI-308(信迪利单抗)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181,以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、RO-7247669(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)、AK-104(CTLA4/PD-1)、M7824(PD-L1/TGFβ-EC结构域)、CA-170(PD-L1/VISTA)、CDX-527(CD27/PD-L1)、LY-3415244(TIM-3/PDL1)、RG7769(PD-1/TIM-3)和INBRX-105(4-1BB/PDL1)、GNS-1480(PD-L1/EGFR)、RG-7446(Tecentriq,阿特珠单抗)、ABBV-181、纳武单抗(OPDIVO®、BMS-936558、MDX-1106)、派姆单抗(KEYTRUDA®、MK-3477、SCH-900475、兰博单抗(lambrolizumab),CAS登记号1374853--91--4)、匹地利珠单抗、PF-06801591、BGB-A317(替雷利珠单抗)、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、REGN-2810(西米普利单抗)、AGEN-2034、JS-001(特瑞普利单抗)、JNJ-63723283、杰诺单抗(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210(卡瑞利珠单抗)、Sym-021、ABBV-181、AK-105、PD1-PIK、BAT-1306、BMS-936559、阿特珠单抗(MPDL3280A)、度伐利尤单抗(MEDI-4736)、阿维鲁单抗、CK-301(MSB0010718C)、MEDI-0680、CX-072、CBT-502、PDR-001(斯巴达珠单抗)、PDR001+ Tafinlar®+Mekinist®、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、KN-035、IBI-308(信迪利单抗)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450和MDX1105-01;以及例如国际专利公布号WO2018195321、WO2020014643、WO2019160882和WO2018195321中所述的那些。

[1006] 可以共同施用的PVRIG抑制剂的示例包括但不限于COM-701。

[1007] 可以共同施用的TIGIT抑制剂的示例包括但不限于:BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307、COM-902。、

[1008] 可以共同施用的TIM-3抑制剂的示例包括但不限于:TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、LY-3415244(TIM-3/PDL1)和RG7769(PD-1/TIM-3)。

[1009] 可以共同施用的LAG-3抑制剂的示例包括但不限于:瑞拉特利单抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385、TSR-033、MGD-013(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)。

[1010] 抗杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1;KIR;NCBI基因ID:3811)单克隆抗体,诸如利瑞鲁单抗(lirilumab)(IPH-2102)、IPH-4102。

[1011] 可以共同施用的抗NKG2a抗体的示例包括但不限于:莫那利珠单抗。

[1012] 可以共同施用的抗VISTA抗体的示例包括但不限于:HMBD-002、CA-170(PD-L1/

VISTA)。

[1013] 可以共同施用的抗CD70抗体的示例包括但不限于:AMG-172。

[1014] 可以共同施用的抗CD20抗体的示例包括但不限于:奥比妥珠单抗(obinutuzumab)、IGN-002、PF-05280586。

[1015] 可以共同施用的抗ICOS抗体的示例包括但不限于:JTX-2011、GSK3359609。

[1016] 可以共同施用的ICOS激动剂的示例包括但不限于:ICOS-L.COMP(Gariepy,J.等人,第106届美国免疫学家协会年会(AAI)(2019年5月9日至13日,San Diego),摘要71.5)。

[1017] TNF受体超家族(TNFRSF)成员激动剂或激活剂

[1018] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种TNF受体超家族(TNFRSF)成员的激动剂组合,所述激动剂例如以下中的一者或多者的激动剂:TNFRSF1A(NCBI基因ID:7132)、TNFRSF1B(NCBI基因ID:7133)、TNFRSF4(OX40、CD134;NCBI基因ID:7293)、TNFRSF5(CD40;NCBI基因ID:958)、TNFRSF6(FAS,NCBI基因ID:355)、TNFRSF7(CD27,NCBI基因ID:939)、TNFRSF8(CD30,NCBI基因ID:943)、TNFRSF9(4-1BB、CD137,NCBI基因ID:3604)、TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1,NCBI基因ID:8797)、TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2,NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10C(CD263、TRAILR3,NCBI基因ID:8794)、TNFRSF10D(CD264、TRAILR4,NCBI基因ID:8793)、TNFRSF11A(CD265、RANK,NCBI基因ID:8792)、TNFRSF11B(NCBI基因ID:4982)、TNFRSF12A(CD266,NCBI基因ID:51330)、TNFRSF13B(CD267,NCBI基因ID:23495)、TNFRSF13C(CD268,NCBI基因ID:115650)、TNFRSF16(NGFR、CD271,NCBI基因ID:4804)、TNFRSF17(BCMA、CD269,NCBI基因ID:608)、TNFRSF18(GITR、CD357,NCBI基因ID:8784)、TNFRSF19(NCBI基因ID:55504)、TNFRSF21(CD358、DR6,NCBI基因ID:27242)和TNFRSF25(DR3,NCBI基因ID:8718)。

[1019] 可以共同施用的示例抗TNFRSF4(OX40)抗体包括但不限于MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562(他沃立珠单抗)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368,以及WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281和WO2018089628中所述的那些。

[1020] 可以共同施用的抗TNF受体超家族成员10b(TNFRSF10B、DR5、TRAILR2)抗体的示例包括但不限于:诸如DS-8273、CTB-006、INBRX-109、GEN-1029。

[1021] 可以共同施用的抗TNFRSF5(CD40)抗体的示例包括但不限于RG7876、SEA-CD40、APX-005M和ABBV-428、ABBV-927、JNJ-64457107。

[1022] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF7(CD27)抗体伐立鲁单抗(CDX-1127)。

[1023] 可以共同施用的示例抗TNFRSF9(4-1BB、CD137)抗体包括但不限于乌瑞鲁单抗、乌托鲁单抗(PF-05082566)、AGEN2373和ADG-106。

[1024] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF17(BCMA)抗体GSK-2857916。

[1025] 可以共同施用的示例抗TNFRSF18(GITR)抗体包括但不限于MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323,以及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中所述的那些。在一些实施方案中,共同施用共同靶向TNFRSF4(OX40)和TNFRSF18(GITR)的抗体或其片段。此类抗体例如在WO2017096179和WO2018089628中描述。

[1026] 可以共同施用的抗TRAILR1抗体、抗TRAILR2抗体、抗TRAILR3抗体、抗TRAILR4抗体

的示例包括但不限于ABBV-621。

[1027] 可以共同施用的靶向TNFRSF家族成员的双特异性抗体包括但不限于PRS-343(CD-137/HER2)、AFM26(BCMA/CD16A)、AFM-13(CD16/CD30)、REGN-1979(CD20/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、INHIBRX-105(4-1BB/PDL1)、FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP)、XmAb-13676(CD3/CD20)、RG-7828(CD20/CD3)、CC-93269(CD3/BCMA)、REGN-5458(CD3/BCMA)和IMM-0306(CD47/CD20)、AMG-424(CD38.CD3)。

[1028] 腺苷生成和信号传导

[1029] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与A1R、A2AR、A2BR、A3R、CD73、CD39、CD26的激动剂或拮抗剂组合。

[1030] 腺苷A3受体(A3R)激动剂的示例,诸如纳莫德森(namodenoson)(CF102)。

[1031] A2aR/A2bR拮抗剂的示例,诸如AB928。

[1032] 抗CD73抗体的示例,诸如MEDI-9447(奥来鲁单抗)、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930、CPI-006。

[1033] CD73抑制剂的示例,诸如AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708;以及在国际专利公开号WO19173692中所述的那些。

[1034] CD39/CD73抑制剂的示例,诸如PBF-1662。

[1035] 抗CD39抗体的示例,诸如TTX-030。

[1036] 腺苷A2A受体拮抗剂的示例,诸如CPI-444、AZD-4635、普瑞丁奈(preladenant)、PBF-509。

[1037] 腺苷脱氨酶抑制剂的示例,诸如喷司他丁、克拉屈滨。

[1038] c-kit靶向剂

[1039] 在各种实施方案中,将如本文所述的化合物与c-kit的抑制剂(PBT、SCFR、CD117、MASTC;NCBI基因ID:3815;Uniprot-P10721)组合。

[1040] c-kit抑制剂的示例包括甲磺酸伊马替尼、JSP-191、BLU-263、CD117-ADC、AZD3229(c-kit/PDGFR抑制剂)、替拉替尼(c-kit/PDGF/VEGF2抑制剂)、二盐酸奎扎替尼(quizartinib dihydrochloride)(FLT3/c-kit)、盐酸培西达替尼(pexidartinib hydrochloride)(CSF1R/FLT3/c-kit)、阿伐替尼(avapritinib)(PDGFR/c-Kit抑制剂)、vorolanib(多激酶VEGF/PDGFR/c-kit抑制剂)和瑞普替尼(ripretinib)(c-kit/PDGFRα抑制剂)。

[1041] c-kit多激酶抑制剂的示例包括达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼、索拉非尼、甲磺酸乐伐替尼(lenvatinib mesylate)、苹果酸卡博替尼(cabozantinib malate)、AL-8326、ZLJ-33、KBP-7018、苹果酸舒尼替尼、帕唑帕尼衍生物、AGX-73、rebastinib、NMS-088、盐酸德立替尼(lucitanib hydrochloride)、米哚妥林、西地尼布、度维替尼、sitravatinib、替沃扎尼(tivozanib)、马赛替尼、瑞戈非尼、HQP-1351、卡博替尼、泊那替尼和法米替尼(famitinib)L-苹果酸。抗c-kit抗体的示例包括CDX-0158、CDX-0159和FSI-174。

[1042] 在一些实施方案中,抗c-kit靶向剂是在专利公开号WO199203459、WO199221766、WO2004080462、WO2005020921、WO2006009755、WO2007078034、WO2007092403、WO2007127317、WO2008005877、WO2012154480、WO2014100620、WO2014039714、WO2015134536、WO2017167182、WO2018112136、WO2018112140、WO2019155067、WO2020076105

和专利申请号PCT/US2019/063091中所述的一种抗c-kit靶向剂。

[1043] SIRPα靶向剂

[1044] 在各种实施方案中,如本文所述的化合物与SIRPα(NCBI基因ID:140885;UniProt P78324)的抑制剂组合。

[1045] SIRPα抑制剂的示例,诸如AL-008、RRx-001和CTX-5861。

[1046] 抗SIRPα抗体的示例,诸如FSI-189、ES-004、BI765063、ADU1805和CC-95251。

[1047] 在一些实施方案中,SIRPα靶向剂是在WO200140307、WO2002092784、WO2007133811、WO2009046541、WO2010083253、WO2011076781、WO2013056352、WO2015138600、WO2016179399、WO2016205042、WO2017178653、WO2018026600、WO2018057669、WO2018107058、WO2018190719、WO2018210793、WO2019023347、WO2019042470、WO2019175218、WO2019183266、WO2020013170或WO2020068752中所述的一种SIRPα靶向剂。

[1048] 双特异性T细胞衔接物

[1049] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与双特异性T细胞衔接物(例如,不具有Fc)或抗CD3双特异性抗体(例如,具有Fc)组合。可以共同施用的说明性抗CD3双特异性抗体或BiTE包括:AMG-160(PSMA/CD3)、AMG-212(PSMA/CD3)、AMG-330(CD33/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、AMG-427(FLT3/CD3)、AMG-562(CD19/CD3)、AMG-596(EGFRvIII/CD3)、AMG-673(CD33/CD3)、AMG-701(BCMA/CD3)、AMG-757(DLL3/CD3)、JNJ-64052781(CD19/CD3)、AMG-211(CEA/CD3)、BLINCYTO® (CD19/CD3)、RG7802(CEA/CD3)、ERY-974(CD3/GPC3)、huGD2-BsAb(CD3/GD2)、PF-06671008(钙粘蛋白/CD3)、APVO436(CD123/CD3)、ERY974、氟替珠单抗(CD123/CD3)、GEM333(CD3/CD33)、GEMoab(CD3/PSCA)、REGN-1979(CD20/CD3)、REGN-5678(PSMA/CD28)、MCLA-117(CD3/CLEC12A)、JNJ-0819、JNJ-7564(CD3/血红素)、JNJ-63709178(CD123/CD3)、MGD-007(CD3/gpA33)、MGD-009(CD3/B7H3)、IMCgp100(CD3/gp100)、XmAb-14045(CD123/CD3)、XmAb-13676(CD3/CD20)、XmAb-18087(SSTR2/CD3)、卡妥索单抗(CD3/EpCAM)、REGN-4018(MUC16/CD3)、RG6026、RG6076、RG6194、RG-7828(CD20/CD3)、CC-93269(CD3/BCMA)、REGN-5458(CD3/BCMA)、GRB-1302(CD3/Erbb2)、GRB-1342(CD38/CD3)、GEM-333(CD3/CD33)、PF-06863135(BCMA/CD3)、SAR440234(CD3/CDw123)。视情况而定,抗CD3结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可以共同施用的例示性双特异性T细胞衔接物靶向CD3和如本文所述的肿瘤相关抗原,包括例如CD19(例如,博纳吐单抗);CD33(例如,AMG330);CEA(例如,MEDI-565);受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(ROR1)(Gohil等人,Oncoimmunology.2017年5月17日;6(7):e1326437);PD-L1(Horn等人,Oncotarget.2017年8月3日;8(35):57964-57980);以及EGFRvIII(Yang等人,Cancer Lett.2017年9月10日;403:224-230)。

[1050] 双特异性和三特异性自然杀伤(NK)细胞衔接物

[1051] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与双特异性NK细胞衔接物(BiKE)或三特异性NK细胞衔接物(TriKE)(例如,不具有Fc)或者抗以下项的双特异性抗体(例如,具有Fc)组合:NK细胞活化受体,例如CD16A、C型凝集素受体(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)、天然细胞毒性受体(NKp30、NKp44和NKp46)、杀伤细胞C型凝集素样受体(NKp65、NKp80)、Fc受体FcγR(其介导抗体依赖性细胞毒性)、SLAM家族受体(例如,2B4、SLAM6和SLAM7)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)(KIR-2DS和KIR-3DS)、DNAM-1和CD137(41BB)。可以共同施用的例示性抗CD16双特异性抗体、BiKE或TriKE包括AFM26(BCMA/CD16A)和AFM-13

(CD16/CD30)。视情况而定,抗CD16结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可以共同施用的例示性双特异性NK细胞衔接物靶向CD16和如本文所述的一种或多种肿瘤相关抗原,包括例如CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD123、EGFR、EpCAM、神经节苷脂GD2、HER2/neu、HLA II类和FOLR1。BiKE和TriKE例如在以下文献中描述:Felices等人,Methods Mol Biol.(2016)1441:333-346;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54。

[1052] MCL1细胞凋亡调节剂、BCL2家族成员(MCL1)抑制剂

[1053] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与MCL1细胞凋亡调节子(BCL2家族成员)(MCL1、TM;EAT;MCL1L;MCL1S;Mcl-1;BCL2L3;MCL1-ES;bcl2-L-3;mcl1/EAT;NCBI基因ID:4170)的抑制剂组合。MCL1抑制剂的示例包括AMG-176、AMG-397、S-64315和AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037以及WO2018183418、WO2016033486和WO2017147410中所述的那些。

[1054] 造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂

[1055] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1,HPK1;NCBI基因ID:11184)的抑制剂组合。造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂的示例包括但不限于WO-2018183956、WO-2018183964、WO-2018167147、WO-2018183964、WO-2016205942、WO-2018049214、WO-2018049200、WO-2018049191、WO-2018102366、WO-2018049152、WO2020092528、WO2020092621和WO-2016090300中所述的那些。

[1056] 细胞凋亡信号调节激酶(ASK)抑制剂

[1057] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与ASK抑制剂(例如丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶5(MAP3K5;ASK1、MAPKKK5、MEKK5;NCBI基因ID:4217)的抑制剂组合。ASK1抑制剂的示例包括但不限于WO 2011/008709(Gilead Sciences)和WO 2013/112741(Gilead Sciences)中所述的那些。

[1058] 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

[1059] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与布鲁顿酪氨酸激酶(BTK、AGMX1、AT、ATK、BPK、IGHD3、IMD1、PSCTK1、XLA;NCBI基因ID:695)的抑制剂组合。BTK抑制剂的示例包括但不限于:(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡替尼(ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依鲁替尼(Imbruvica)、M-2951(依武布替尼(evobrutinib))、M7583、替拉鲁替尼(tirabrutinib)(ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(CC-292)、TAK-020、维卡布替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315、Calquence+AZD6738、Calquence+danvatirsen。

[1060] 细胞周期素依赖性激酶(CDK)抑制剂

[1061] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与以下物质的抑制剂组合:细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK1、CDC2;CDC28A;P34CDC2;NCBI基因ID:983);细胞周期素依赖性激酶2(CDK2、CDKN2;p33(CDK2);NCBI基因ID:1017);细胞周期素依赖性激酶3(CDK3;NCBI基因ID:1018);细胞周期素依赖性激酶4(CDK4、CMM3;PSK-J3;NCBI基因ID:1019);细胞周期素依赖性激酶6(CDK6、MCPH12;PLSTIRE;NCBI基因ID:1021);细胞周期素依赖性激酶7(CDK7、CAK;CAK1;HCAK;MO15;STK1;CDKN7;p39MO15;NCBI基因ID:1022);细胞周期素依赖性激酶9(CDK9、TAK;C-2k;CTK1;CDC2L4;PITALRE;NCBI基因ID:1025)。CDK 1、2、3、4、6、7和/或9的抑制剂包括但不限于:阿贝西利、阿伏西地(HMR-1275,夫拉平度)、AT-7519、迪那西利、爱博新

(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博西利、瑞博西利、利戈替布(rigosertib)、selinexor、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米尔西利、曲拉西利、PF-06873600、AZD4573和TG-02。

[1062] 盘状结构域受体(DDR)抑制剂

[1063] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与以下物质的抑制剂组合:盘状结构域受体酪氨酸激酶1(DDR1、CAK、CD167、DDR、EDDR1、HGK2、MCK10、NEP、NTRK4、PTK3、PTK3A、RTK6、TRKE;NCBI基因ID:780);以及/或者盘状结构域受体酪氨酸激酶2(DDR2、MIG20a、NTRKR3、TKT、TYRO10、WRCN;NCBI基因ID:4921)。DDR抑制剂的示例包括但不限于达沙替尼以及WO2014/047624(Gilead Sciences)、US 2009-0142345(Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802(Chugai Pharmaceutical)和WO2013/034933(Imperial Innovations)中所公开的那些。

[1064] 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂

[1065] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与组蛋白脱乙酰酶例如组蛋白脱乙酰酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR;基因ID:9734)的抑制剂组合。HDAC抑制剂的示例包括但不限于:艾贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝利司他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907(非美诺司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉维司他(givinostat)、莫西司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普瑞司他(pracinostat)、奎西诺司他(quisinostat)(JNJ-26481585)、瑞米司他、利可林司他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立诺他、替莫司汀(tinostamustine)、瑞美司他(remetinostat)、恩替司他(entinostat)、罗米地辛、妥西司他(tucidinostat)。

[1066] 吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂

[1067] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1;NCBI基因ID:3620)的抑制剂组合。IDO1抑制剂的示例包括但不限于BLV-0801、艾卡哚司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌衍生物(SN-35837)、瑞米司他、SBLK-200802、BMS-986205和shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

[1068] Janus激酶(JAK)抑制剂

[1069] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与Janus激酶1(JAK1、JAK1A、JAK1B、JTK3;NCBI基因ID:3716);Janus激酶2(JAK2、JTK10、THCYT3;NCBI基因ID:3717);以及/或者Janus激酶3(JAK3、JAK-3、JAK3_HUMAN、JAKL、L-JAK、LJAK;NCBI基因ID:3718)的抑制剂组合。JAK抑制剂的示例包括但不限于AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、菲卓替尼(fedratinib)、非戈替尼(filgotinib)(GLPG0634)、甘地替尼(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110(伊他替尼(itacitinib))、来他替尼(lestaurtinib)、莫米替尼(momelotinib)(CYT0387)、NS-018、帕克替尼(pacritinib)(SB1518)、培非替尼(peficitinib)(ASP015K)、鲁索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(以前称为枸橼酸托法替尼(tasocitinib))、INCB052793和XL019。

[1070] 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂

[1071] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂组

合,所述MMP抑制剂例如以下物质的抑制剂:MMP1(NCBI基因ID:4312)、MMP2(NCBI基因ID:4313)、MMP3(NCBI基因ID:4314)、MMP7(NCBI基因ID:4316)、MMP8(NCBI基因ID:4317)、MMP9(NCBI基因ID:4318)、MMP10(NCBI基因ID:4319)、MMP11(NCBI基因ID:4320)、MMP12(NCBI基因ID:4321)、MMP13(NCBI基因ID:4322)、MMP14(NCBI基因ID:4323)、MMP15(NCBI基因ID:4324)、MMP16(NCBI基因ID:4325)、MMP17(NCBI基因ID:4326)、MMP19(NCBI基因ID:4327)、MMP20(NCBI基因ID:9313)、MMP21(NCBI基因ID:118856)、MMP24(NCBI基因ID:10893)、MMP25(NCBI基因ID:64386)、MMP26(NCBI基因ID:56547)、MMP27(NCBI基因ID:64066)和/或MMP28(NCBI基因ID:79148)。MMP9抑制剂的示例包括但不限于马立马司他(BB-2516)、西马司他(Ro 32-3555)、GS-5745(安德卡利昔单抗)以及WO 2012/027721(Gilead Biologics)中所述的那些。

[1072] RAS和RAS途径抑制剂

[1073] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与KRAS原癌基因GTP酶(KRAS;又名NS;NS3;CFC2;RALD;K-Ras;KRAS1;KRAS2;RASK2;KI-RAS;C-K-RAS;K-RAS2A;K-RAS2B;K-RAS4A;K-RAS4B;c-Ki-ras2;NCBI基因ID:3845);NRAS原癌基因GTP酶(NRAS;又名NS6;CMNS;NCMS;ALPS4;N-ras;NRAS1;NCBI基因ID:4893);HRas原癌基因GTP酶(HRAS;又名CTLO;KRAS;HAMSV;HRAS1;KRAS2;RASH1;RASK2;Ki-Ras;p21ras;C-H-RAS;c-K-ras;H-RASIDX;c-Ki-ras;C-BAS/HAS;C-HA-RAS1;NCBI基因ID:3265);。Ras抑制剂可以在多核苷酸(例如,转录抑制剂)或多肽(例如,GTP酶抑制剂)水平上抑制Ras。在一些实施方案中,抑制剂靶向Ras途径中的一种或多种蛋白质,例如抑制EGFR、Ras、Raf(A-Raf、B-Raf、C-Raf)、MEK(MEK1、MEK2)、ERK、PI3K、AKT和mTOR中的一种或多种。

[1074] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与KRAS的抑制剂组合。KRAS抑制剂的示例包括AMG-510、COTI-219、MRTX-1257、ARS-3248、ARS-853、WDB-178、BI-3406、BI-1701963、ARS-1620(G12C)、SML-8-73-1(G12C)、化合物3144(G12D)、Kobe0065/2602(Ras GTP)、RT11、MRTX-849(G12C)和K-Ras(G12D)-选择性抑制肽,包括KRpep-2(Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH_2)(SEQ ID NO:108)和KRpep-2d(Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH_2)(SEQ ID NO:109)。

[1075] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与KRAS mRNA抑制剂组合。例示性KRAS mRNA抑制剂包括抗KRAS U1适配物、AZD-4785、siG12D-LODER™和siG12D外泌体。

[1076] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与MEK抑制剂组合。可以共同施用的说明性MEK抑制剂包括比美替尼、考比替尼、PD-0325901、匹马替布、RG-7304、司美替尼、曲美替尼、司美替尼。

[1077] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与AKT的抑制剂组合。可以共同施用的说明性AKT抑制剂包括RG7440、MK-2206、伊帕曲替尼、阿富塞替尼、AZD5363、ARQ-092、卡帕塞替尼、曲西立滨、ABTL-0812(PI3K/Akt/mTOR)。

[1078] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与Raf抑制剂组合。可以共同施用的说明性Raf抑制剂包括BGB-283(Raf/EGFR)、HM-95573、LXH-254、LY-3009120、RG7304、TAK-580、达拉非尼、维莫非尼、康奈非尼(LGX818)、PLX8394、RAF-265(Raf/VEGFR)、ASN-003(Raf/PI3K)。

[1079] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与ERK抑制剂组合。可以共同施用的说

明性ERK抑制剂包括LTT-462、LY-3214996、MK-8353、拉伏替尼(ravoxertinib)、GDC-0994和优立替尼。

[1080] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与PI3K抑制剂组合。可以共同施用的说明性PI3K抑制剂包括艾德利西布(Zydelig®)、阿博利西布、布帕利西布、吡替西布(pictilisib)。可以共同施用的说明性PI3K/mTOR抑制剂包括达托利西布(dactolisib)、奥米帕西布(omipalisib)、沃塔西布(voxtalisib)、吉达利塞(gedatolisib)、GSK2141795、RG6114。

[1081] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与mTOR抑制剂组合。可以共同施用的说明性mTOR抑制剂包括:沙帕色替、维斯图替尼(vistusertib)(AZD2014)、ME-344、西罗莫司(口服纳米无定形制剂,癌症)、TYME-88(mTOR/细胞色素P450 3A4)。

[1082] 在一些实施方案中,具有CDKN2A突变的Ras驱动的癌症(例如,NSCLC)可以通过共同施用MEK抑制剂司美替尼和CDK4/6抑制剂帕博西利来抑制。参见例如Zhou等人,Cancer Lett.2017年11月1日;408:130-137。而且,K-RAS和突变体N-RAS可以通过不可逆的ERBB1/2/4抑制剂来那替尼来降低。参见例如Booth等人,Cancer Biol Ther.2018年2月1日;19(2):132-137。

[1083] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与RAS的抑制剂组合。RAS抑制剂的示例包括NEO-100、瑞格替尼。

[1084] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与EGFR的拮抗剂组合,所述EGFR拮抗剂诸如AMG-595、耐昔妥珠单抗、ABBV-221、depatuxizumab mafodotin(ABT-414)、托木妥昔单抗、ABT-806、维克替比、莫妥昔单抗、RM-1929。

[1085] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与蛋白酪氨酸磷酸酶非受体11型(PTPN11;BPTP3、CFC、JMML、METCDS、NS1、PTP-1D、PTP2C、SH-PTP2、SH-PTP3、SHP2;NCBI基因ID:5781)的抑制剂组合。SHP2抑制剂的示例包括TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630、SAR442720,以及WO2018172984和WO2017211303中所述的那些。

[1086] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与、丝裂原活化蛋白激酶7(MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4;NCBI基因ID:5609)的抑制剂组合。MEK抑制剂的示例包括:安卓奎诺尔、比美替尼(binimetinib)、CK-127、考比替尼(cobimetinib)(GDC-0973,XL-518)、MT-144、司美替尼(selumetinib)(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib)+曲美替尼、PD-0325901、匹马替布(pimasertib)、LTT462、AS703988、CC-90003、瑞法替尼(refametinib)、TAK-733、CI-1040、RG7421。

[1087] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[1088] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与以下项的抑制剂组合:磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基,例如磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α(PIK3CA、CLAPO、CLOVE、CWS5、MCAP、MCM、MCMTC、PI3K、PI3K-α、p110-α;NCBI基因ID:5290);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基β(PIK3CB、P110BETA、PI3K、PI3KBETA、PIK3C1;NCBI基因ID:5291);磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基γ(PIK3CG、PI3CG、PI3K、PI3Kγ、PIK3、p110γ、p120-PI3K;基因ID:5494);以及/或者磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基δ(PIK3CD、APDS、IMD14、P110DELTA、PI3K、p110D,NCBI基因ID:5293)。在一些实施方案中,

PI3K抑制剂是泛PI3K抑制剂。PI3K抑制剂的示例包括但不限于ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY10824391、BEZ235、布帕利西布(BKM120)、BYL719(阿博利西布)、CH5132799、科潘利西布(BAY 80-6946)、杜韦利西布、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德利西布(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞格替尼、RP5090、RP6530、SRX3177、塔塞利西布、TG100115、TGR-1202(恩布拉西布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青霉素、ZSTK474,以及WO 2005/113556(ICOS)、WO 2013/052699(Gilead Calistoga)、WO 2013/116562(Gilead Calistoga)、WO 2014/100765(Gilead Calistoga)、WO 2014/100767(Gilead Calistoga)和WO 2014/201409(Gilead Sciences)中所述的化合物。

[1089] 丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂

[1090] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与丝裂原活化蛋白激酶激酶7(MAP2K7、JNKK2、MAPKK7、MEK、MEK 7、MKK7、PRKMK7、SAPKK-4、SAPKK4;NCBI基因ID:5609)的抑制剂组合。MEK抑制剂的示例包括安卓奎诺尔、比美替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)(GDC-0973,XL-518)、MT-144、司美替尼(selumetinib)(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib)+曲美替尼、PD-0325901、匹马替布(pimasertib)、LTT462、AS703988、CC-90003、瑞法替尼(refametinib)。

[1091] 脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂

[1092] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与脾相关酪氨酸激酶(SYK,p72-Syk,基因ID:6850)的抑制剂组合。SYK抑制剂的示例包括但不限于6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、赛度替尼(cerdulatinib)(PRT-062607)、依托司替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib)(R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205AA、R112、R343、他马替尼(tamatinib)(R406),以及US 8450321(Gilead Connecticut)中所述的那些和U.S.2015/0175616中所述的那些。

[1093] Toll样受体(TLR)激动剂

[1094] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与toll样受体(TLR)的激动剂组合,所述激动剂例如TLR1(NCBI基因ID:7096)、TLR2(NCBI基因ID:7097)、TLR3(NCBI基因ID:7098)、TLR4(NCBI基因ID:7099)、TLR5(NCBI基因ID:7100)、TLR6(NCBI基因ID:10333)、TLR7(NCBI基因ID:51284)、TLR8(NCBI基因ID:51311)、TLR9(NCBI基因ID:54106)和/或TLR10(NCBI基因ID:81793)的激动剂。可以共同施用的示例TLR7激动剂包括但不限于:DS-0509、GS-9620、LHC-165、TMX-101(咪喹莫特)、GSK-2245035、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795,以及US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、

US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可以共同施用的TLR7/TLR8激动剂是NKTR-262。可以共同施用的示例TLR8激动剂包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫(motolimod)、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052,以及US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可以共同施用的示例TLR9激动剂包括但不限于AST-008、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿格托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、来非莫特(leftolimod)(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10和PUL-042。TLR3激动剂的示例包括雷他莫德、聚ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM® 、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。

[1095] TLR8抑制剂的示例包括但不限于E-6887、IMO-8400、IMO-9200和VTX-763。

[1096] TLR8激动剂的示例包括但不限于MCT-465、莫托莫德、GS-9688和VTX-1463。

[1097] TLR9抑制剂的示例包括但不限于AST-008、IMO-2055、IMO-2125、来菲特莫德(lefitolimod)、利泰莫德、MGN-1601和PUL-042。

[1098] TLR7/TLR8激动剂的示例,诸如NKTR-262、IMO-4200、MEDI-9197(替拉莫德)、瑞喹莫德。

[1099] TLR激动剂的示例包括但不限于:来菲特莫德、替索托莫德(tilsotolimod)、雷他莫德、DSP-0509、AL-034、G-100、可比托莫德(cobitolimod)、AST-008、莫托莫德、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、替拉莫德。

[1100] 在一些实施方案中,该治疗剂是干扰素基因刺激剂(STING)。在一些实施方案中,STING受体激动剂或活化剂选自由以下项组成的组:ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基呫吨酮-4-醋酸(DMXAA)、环状GAMP(cGAMP)和环状二AMP。

[1101] 吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂

[1102] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1;NCBI基因ID:3620)的抑制剂组合。IDO1抑制剂的示例包括但不限于BLV-0801、艾卡哚司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌衍生物(SN-35837)、瑞米司他、SBLK-200802、BMS-986205和shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

[1103] 在一些实施方案中,治疗剂是有机小化合物。在一些实施方案中,该治疗剂是toll样受体(TLR)或干扰素基因刺激剂(STING)的的激动剂或活化剂。在一些实施方案中,STING

受体激动剂或活化剂选自由以下项组成的组:ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基呫吨酮-4-醋酸(DMXAA)、环状GAMP(cGAMP)和环状二AMP。

[1104] 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

[1105] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与酪氨酸激酶抑制剂(TKI)组合。TKI可靶向表皮生长因子受体(EGFR)以及成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的受体。TKI的示例包括但不限于:阿西替尼、阿法替尼、ARQ-087(德拉赞替尼)、asp5878、AZD3759、AZD4547、博舒替尼、布加替尼、卡博替尼、西地尼布、克伦奥尼布、达克替尼、达沙替尼、多韦替尼、E-6201、厄达替尼、厄洛替尼、吉非替尼、吉瑞替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼、伊马替尼、KX2-391(Src)、拉帕替尼、来他替尼、乐伐替尼、米哚妥林、尼达尼布、ODM-203、奥莫替尼、奥希替尼(AZD-9291)、帕唑帕尼、帕纳替尼、波齐替尼、奎扎替尼、拉多替尼、罗西替尼、索凡替尼(HMPL-012)、舒尼替尼、L-苹果酸法米替尼(MAC-4)、替沃尼布、TH-4000、替沃尼布和MEDI-575(抗PDGFR抗体)、TAK-659、卡博替尼。

[1106] 化学治疗剂(护理标准)

[1107] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与化学治疗剂或抗肿瘤剂组合。

[1108] 如本文所用,术语“化学治疗剂”或“化学疗剂”(或在用化学治疗剂治疗的情况下的“化学疗法”)意在涵盖可用于治疗癌症的任何非蛋白质性(例如非肽性)化合物。化学治疗剂的示例包括但不限于:烷基化剂,诸如噻替哌和环磷酰胺(CYTOXAN®);烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮杂环丙烷,诸如苯佐替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺(trimemylolomelamine);内脂,例如布拉酸和布拉它辛酮;喜树碱,包括合成类似物拓扑替康;苔藓虫素、愈伤组织抑制素(callystatin);CC-1065,包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物;念珠藻素,尤其是念珠藻素1和念珠藻素8;尾海兔素;倍癌霉素,包括合成类似物KW-2189和CBI-TMI;艾榴塞洛素(eleutherobin);5-氮杂胞苷;水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥,诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、环磷酰胺、葡磷酰胺、艾伏磷酰胺、苯达莫司汀、雌莫司汀、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸氧化二氯甲基二乙胺、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素,诸如烯二炔抗生素(例如,卡奇霉素,尤其是卡奇霉素γII和卡奇霉素phiI1)、达尼霉素(包括达尼霉素A)、双膦酸盐(诸如氯膦酸盐)、埃斯帕米霉素、新抑癌素发色团和相关的发色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、更生霉素、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯并-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素(诸如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、奎那霉素、罗多比星、链霉黑素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁和佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如去甲蝶呤、甲氨蝶呤、

蝶罗呤和三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如克拉屈滨、喷司他汀、氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤和硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、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、依诺他滨和氟尿苷;雄激素,诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷和睾内酯;抗肾上腺类,诸如氨鲁米特、米托坦和曲洛司坦;叶酸补充剂,诸如亚叶酸;放射性治疗剂,诸如镭-223;单端孢霉烯,尤其是T-2毒素、疣孢菌素(verracurin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine);紫杉烷类,诸如紫杉醇(TAXOL®)、白蛋白结合型紫杉醇(abraxane)、多西他赛(TAXOTERE®)、卡巴他赛、BIND-014、替司他赛;铂类似物,诸如顺铂和卡铂、NC-6004纳米铂;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吖啶;赫布西尔(hestrabucil);比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吖醌;依氟鸟氨酸(elformthine);依利醋铵;埃博霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;甲酰四氢叶酸;氯尼达明;美登木生物碱,诸如美登素和安丝菌素;米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吖啶;喷司他丁;蛋氨氮芥;吡柔比星;洛索蒽醌;氟嘧啶;亚叶酸;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;多糖-K(PSK);雷佐生;根霉素;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;曲贝替定、三亚胺醌;2,2',2"-三氯三甲胺;氨基甲酸酯;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;苯丁酸氮芥;吉西他滨(GEMZAR®);6-硫鸟嘌呤;巯嘌呤;甲氨蝶呤;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨(NAVELBINE®);诺消灵;替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨喋呤;昔洛达(xeoloda);伊班膦酸盐;CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DFMO);类视色素,诸如视黄酸;卡培他滨;NUC-1031;FOLFOX(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂);FOLFIRI(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康);FOLFOXIRI(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)、FOLFIRINOX(亚叶酸、5-氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂)以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。此类试剂可以缀合到抗体或本文所述的任何靶向剂上,以形成抗体-药物缀合物(ADC)或靶向药物缀合物。

[1109] 抗激素剂

[1110] "化学治疗剂"的定义中还包括抗激素剂,诸如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)、芳香酶抑制剂、抗雄激素以及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物,其用于调节或抑制激素对肿瘤的作用。

[1111] 抗雌激素和SERM的示例包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEXTM)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬盐酸盐、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(FARESTON®)。

[1112] 芳香酶的抑制剂调节肾上腺中雌激素的产生。示例包括4(5)-咪唑、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦、福美司坦、法倔唑、伏氯唑(RIVISOR®)、来曲唑(FEMARA®)和阿那曲唑(ARIMIDEX®)。

[1113] 抗雄激素的示例包括阿帕鲁胺、阿比特龙、恩杂鲁胺、氟他胺、加来特龙、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204。

[1114] 孕酮受体拮抗剂的示例包括奥那司酮。

[1115] 抗血管生成剂

[1116] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与抗血管生成剂组合。可以共施用的

抗血管生成剂包括但不限于视黄酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼、尼古帕尼、苏拉明、角鲨胺、金属蛋白酶-1的组织抑制剂、金属蛋白酶-2的组织抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-1、纤溶酶原激活物抑制剂-2、软骨来源的抑制剂、紫杉醇(纳布-紫杉醇)、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸化甲壳素衍生物(由雪蟹壳制备)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星形孢菌素、基质代谢调节剂(包括脯氨酸类似物,诸如1-氮杂环丁烷-2-羧酸(LACA)、顺式羟基脯氨酸、d,I-3,4-脱氢脯氨酸、硫代脯氨酸)、α,α'-联吡啶、β-氨基丙腈延胡索酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮、甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2巨球蛋白-血清、鸡金属蛋白酶-3的抑制剂(ChIMP-3)、糜蛋白酶抑素、β-环糊精十四硫酸盐、依泊霉素、夫马菌素、硫代苹果酸金钠、右旋青霉胺、β-1-抗胶原酶-血清、α-2-抗纤溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、n-2-羧基苯基-4-氯蒽酮酸二钠或"CCA"、沙利度胺、血管抑制性类固醇、羧基氨基咪唑、金属蛋白酶抑制剂(诸如BB-94)、S100A9的抑制剂(诸如他喹莫德)。其他抗血管新生剂包括抗体,例如针对这些血管生成生长因子的单克隆抗体:β-FGF、α-FGF、FGF-5、VEGF同种型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。

[1117] 抗纤维化剂

[1118] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与抗纤维化剂组合。可以共同施用的抗纤维化剂包括但不限于诸如β-氨基丙腈(BAPN)的化合物,以及US 4965288中公开的涉及赖氨酰氧化酶抑制剂及其在治疗与胶原异常沉积相关的疾病和病症中的用途和US 4997854中公开的涉及抑制LOX以治疗各种病理纤维化状态的化合物的化合物,这些专利以引用方式并入本文。另外的示例性抑制剂在涉及诸如2-异丁基-3-氟-、氯-或溴-烯丙胺的化合物的US 4943593、涉及2-(1-萘氧基甲基)-3-氟烯丙胺的US 5021456、US 5059714、US 5120764、US 5182297、US 5252608以及US 2004-0248871中描述,这些专利以引用方式并入本文。

[1119] 示例性抗纤维化剂还包括与赖氨酰氧化酶的活性位点的羰基基团反应的伯胺,并且更具体地,与羰基结合后产生通过共振稳定的产物的那些,诸如以下伯胺:乙二胺、肼、苯肼以及它们的衍生物;氨基脲和脲衍生物;氨基腈,诸如BAPN或2-硝基乙胺;不饱和或饱和的卤代胺,诸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺和对卤代苄胺;以及硒高半胱氨酸内酯。

[1120] 其他抗纤维化剂是渗入或不渗入细胞的铜螯合剂。示例性化合物包括间接抑制剂,其阻断源自赖氨酰氧化酶对赖氨酰和羟基赖氨酰残基氧化脱氨基的醛衍生物。示例包括硫醇胺(特别是D-青霉胺)及其类似物,诸如2-氨基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-氨基-3-甲基-3-((2-乙酰氨基乙基)二硫代)丁酸、p-2-氨基-3-甲基-3-((2-氨基乙基)二硫代)丁酸、4-((p-1-二甲基-2-氨基-2-羧基乙基)二硫代)丁烷硫酸钠、2-乙酰氨基乙基-2-乙酰氨基乙硫醇硫酸盐和4-巯基丁烷亚磺酸钠三水合物。

[1121] 抗炎剂

[1122] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与抗炎剂组合。示例抗炎剂包括但不限于以下项中的一种或多种的抑制剂:精氨酸酶(ARG1(NCBI基因ID:383)、ARG2(NCBI基因ID:384))、碳酸酐酶(CA1(NCBI基因ID:759)、CA2(NCBI基因ID:760)、CA3(NCBI基因ID:761)、CA4(NCBI基因ID:762)、CA5A(NCBI基因ID:763)、CA5B(NCBI基因ID:11238)、CA6(NCBI基因ID:765)、CA7(NCBI基因ID:766)、CA8(NCBI基因ID:767)、CA9(NCBI基因ID:768)、CA10

(NCBI基因ID:56934)、CA11(NCBI基因ID:770)、CA12(NCBI基因ID:771)、CA13(NCBI基因ID:377677)、CA14(NCBI基因ID:23632))、前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1、COX-1;NCBI基因ID:5742)、前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2、COX-2;NCBI基因ID:5743)、分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合酶(PTGES、PGES;基因ID:9536)、花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5、5-LOX;NCBI基因ID:240)、可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2、SEH;NCBI基因ID:2053)和/或丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶8(MAP3K8、TPL2;NCBI基因ID:1326)。在一些实施方案中,抑制剂是双抑制剂,例如COX-2/COX-1、COX-2/SEH、COX-2/CA、COX-2/5-LOX的双抑制剂。

[1123] 可以共同施用的前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1、COX-1;NCBI基因ID:5742)的抑制剂的示例包括但不限于莫苯唑酸、GLY-230和TRK-700。

[1124] 可以共同施用的前列腺素-内过氧化物合酶2(PTGS2、COX-2;NCBI基因ID:5743)的抑制剂的示例包括但不限于:双氯芬酸、美洛昔康、帕瑞昔布、依托昔布、AP-101、塞来昔布、AXS-06、双氯芬酸钾、DRGT-46、AAT-076、美索舒利、罗美昔布、美洛昔康、伐地昔布、扎托洛芬、尼美舒利、阿尼扎芬、阿利考昔、西米考昔、地拉考昔、氟鲁咪唑、非罗昔布、马伐昔布、NS-398、帕米格雷、帕瑞昔布、罗贝昔布、罗非昔布、吴茱萸次碱、替莫昔布和扎托洛芬。可以共同施用的双COX1/COX2抑制剂的示例包括但不限于HP-5000、氯诺昔康、酮咯酸氨丁三醇、溴芬酸钠、ATB-346、HP-5000。可以共同施用的双COX-2/碳酸酐酶(CA)抑制剂的示例包括但不限于波马昔布和艾瑞昔布。

[1125] 可以共同施用的分泌型磷脂酶A2、前列腺素E合酶(PTGES、PGES;基因ID:9536)的抑制剂的示例包括但不限于LY3023703、GRC27864,以及WO2015158204、WO2013024898、WO2006063466、WO2007059610、WO2007124589、WO2010100249、WO2010034796、WO2010034797、WO2012022793、WO2012076673、WO2012076672、WO2010034798、WO2010034799、WO2012022792、WO2009103778、WO2011048004、WO2012087771、WO2012161965、WO2013118071、WO2013072825、WO2014167444、WO2009138376、WO2011023812、WO2012110860、WO2013153535、WO2009130242、WO2009146696、WO2013186692、WO2015059618、WO2016069376、WO2016069374、WO2009117985、WO2009064250、WO2009064251、WO2009082347、WO2009117987和WO2008071173中所述的化合物。还发现二甲双胍可抑制COX2/PGE2/STAT3轴,并且可以共同施用二甲双胍。参见例如Tong等人,Cancer Lett.(2017)389:23-32;以及Liu等人,Oncotarget.(2016)7(19):28235-46。

[1126] 可以共同施用的碳酸酐酶(例如,CA1(NCBI基因ID:759)、CA2(NCBI基因ID:760)、CA3(NCBI基因ID:761)、CA4(NCBI基因ID:762)、CA5A(NCBI基因ID:763)、CA5B(NCBI基因ID:11238)、CA6(NCBI基因ID:765)、CA7(NCBI基因ID:766)、CA8(NCBI基因ID:767)、CA9(NCBI基因ID:768)、CA10(NCBI基因ID:56934)、CA11(NCBI基因ID:770)、CA12(NCBI基因ID:771)、CA13(NCBI基因ID:377677)、CA14(NCBI基因ID:23632)中的一种或多种)的抑制剂的示例包括但不限于乙酰唑胺、甲醋唑胺、多佐胺、唑尼沙胺、布林佐胺和二氯苯磺胺。可以共同施用的双COX-2/CA1/CA2抑制剂包括CG100649。

[1127] 可以共同施用的花生四烯酸5-脂氧合酶(ALOX5、5-LOX;NCBI基因ID:240)的抑制剂的示例包括但不限于甲氯芬那酸钠、齐留通(zileuton)。

[1128] 可以共同施用的可溶性环氧化物水解酶2(EPHX2、SEH;NCBI基因ID:2053)的抑制

剂的示例包括但不限于WO2015148954中所述的化合物。可以共同施用的COX-2/SEH的双抑制剂包括WO2012082647中所述的化合物。可以共同施用的SEH和脂肪酸酰胺水解酶(FAAH;NCBI基因ID:2166)的双抑制剂包括WO2017160861中所述的化合物。

[1129] 可以共同施用的丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶8(MAP3K8、肿瘤进展基因座-2、TPL2;NCBI基因ID:1326)的抑制剂的示例包括但不限于GS-4875、GS-5290、BHM-078,以及例如以下文献中所述的那些:WO2006124944、WO2006124692、WO2014064215、WO2018005435;Teli等人,J Enzyme Inhib Med Chem.(2012)27(4):558-70;Gangwall等人,Curr Top Med Chem.(2013)13(9):1015-35;Wu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2009)19(13):3485-8;Kaila等人,Bioorg Med Chem.(2007)15(19):6425-42;以及Hu等人,Bioorg Med Chem Lett.(2011)21(16):4758-61。

[1130] 肿瘤氧合剂

[1131] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与促进或增加肿瘤氧合或再氧合、或者防止或减少肿瘤缺氧的药剂组合。可以共同施用的例示性药剂包括例如低氧诱导因子1α(HIF-1α)抑制剂,诸如PT-2977、PT-2385;VEGF抑制剂,诸如贝伐单抗(bevasizumab)、IMC-3C5、GNR-011、替尼比鲁单抗、LYN-00101、ABT-165;以及/或者氧载体蛋白(例如,血红素一氧化氮和/或氧结合蛋白(HNOX)),诸如WO 2007/137767、WO 2007/139791、WO 2014/107171和WO 2016/149562中所述的OMX-302和HNOX蛋白。

[1132] 免疫治疗剂

[1133] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与免疫治疗剂组合。可以共同施用的示例性免疫治疗剂包括但不限于阿巴伏单抗(abagovomab)、ABP-980、阿德木单抗(adecatumumab)、阿夫土珠(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿妥莫单抗(altumomab)、阿麦妥单抗(amatuximab)、安那莫单抗(anatumomab)、阿西莫单抗(arcitumomab)、巴威单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、比瓦妥珠单抗(bivatuzumab)、博纳吐单抗(blinatumomab)、本妥昔单抗(brentuximab)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、卡妥索单抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔单抗(cetuximab)、西他土珠单抗(citatuzumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、克利妥珠单抗(clivatuzumab)、可那木单抗(conatumumab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、达洛珠单抗(dalotuzumab)、达雷木单抗(daratumumab)、地莫单抗(detumomab)、迪妥昔单抗(dinutuximab)、曲齐妥单抗(drozitumab)、度利戈妥单抗(duligotumab)、杜西格单抗(dusigitumab)、埃克莫昔单抗(ecromeximab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、依米妥单抗(emibetuzumab)、恩司昔单抗(ensituximab)、厄妥索单抗(ertumaxomab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、法妥珠单抗(farletuzumab)、非拉妥珠单抗(ficlatuzumab)、芬妥木单抗(figitumumab)、弗兰妥他单抗(flanvotumab)、氟妥昔单抗(futuximab)、加尼单抗(ganitumab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、吉妥昔单抗(girentuximab)、格伦巴单抗(glembatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、伊戈单抗(igovomab)、伊马曲单抗(imgatuzumab)、英达妥昔单抗(indatuximab)、奥英妥珠单抗(inotuzumab)、英妥木单抗(intetumumab)、伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016和MDX-101)、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、洛尔妥珠单抗(lorvotuzumab)、卢卡木单抗(lucatumumab)、马帕木单

抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉妥珠(milatuzumab)、明瑞莫单抗(minretumomab)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫格利珠单抗(mogamulizumab)、莫西妥单抗(moxetumomab)、那普妥莫单抗(naptumomab)、那呐妥单抗(narnatumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、诺非妥莫单抗(nofetumomab)、OBI-833、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡妥珠单抗(ocaratuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olaratumab)、奥纳妥珠单抗(onartuzumab)、莫妥组单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕萨妥珠单抗(parsatuzumab)、假单康(pasudotox)、帕曲妥单抗(patritumab)、培妥莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、平妥莫单抗(pintumomab)、普林木单抗(pritumumab)、雷克图玛单抗(racotumomab)、雷曲妥单抗(radretumab)、雷莫卢单抗(ramucirumab)(Cyramza®)、利妥木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、罗妥木单抗(robatumumab)、萨马利珠单抗(samalizumab)、沙妥莫单抗(satumomab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、索洛他单抗(solitomab)、辛妥珠单抗(simtuzumab)、替组单抗(tacatuzumab)、塔普妥单抗(taplitumomab)、特那妥单抗(tenatumomab)、替妥木单抗(teprotumumab)、替加妥珠单抗(tigatuzumab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、土考妥珠单抗(tucotuzumab)、乌布妥昔单抗(ubilituximab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、沃瑟妥珠单抗(vorsetuzumab)、伏妥莫单抗(votumumab)、扎芦木单抗(zalutumumab)和3F8。利妥昔单抗可用于治疗惰性B细胞癌症,包括边缘区淋巴瘤、WM、CLL和小淋巴细胞淋巴瘤。利妥昔单抗和化学治疗剂的组合是特别有效的。

[1134] 可进一步对例示的治疗抗体进行标记,或将其与放射性同位素颗粒(诸如铟-111、钇-90(90Y-克利妥珠单抗)或碘-131)组合。

[1135] 在一些实施方案中,免疫治疗剂是抗体-药物缀合物(ADC)。可以共同施用的例示性ADC包括但不限于药物缀合的抗体、其片段或靶向上文和本文列出的蛋白质或抗原的抗体模拟物。可以共同施用的示例ADC包括但不限于吉妥单抗、本妥昔单抗、曲妥珠单抗、奥英妥珠单抗、格伦巴单抗、阿奈妥单抗、米韦妥昔单抗、迪妥昔珠单抗、罗伐匹妥单抗、伐达妥昔单抗、拉贝珠单抗、赛妥珠单抗、利法妥珠单抗、英度妥珠单抗、泊洛妥珠单抗、匹那妥珠单抗、考妥昔单抗、英达妥昔单抗、米拉妥珠单抗、罗伐匹妥单抗、ABBV-399、AGS-16C3F、ASG-22ME、AGS67E、AMG172、AMG575、BAY1129980、BAY1187982、BAY94-9343、GSK2857916、Humax-TF-ADC、IMGN289、IMGN529、IMGN853、LOP628、PCA062、MDX-1203(BMS936561)、MEDI-547、PF-06263507、PF-06647020、PF-06647263、PF-06664178、RG7450、RG7458、RG7598、SAR566658、SGN-CD19A、SGN-CD33A、SGN-CD70A、SGN-LIV1A和SYD985。可以共同施用的ADC例如在Lambert等人,Adv Ther(2017)34:1015-1035以及de Goeij,Current Opinion in Immunology(2016)40:14-23中描述。

[1136] 可以与药物缀合的抗体、其片段或抗体模拟物缀合的例示性治疗剂(例如,抗癌剂或抗肿瘤剂)包括但不限于一甲基瑞奥西汀E(MMAE)、一甲基瑞奥西汀F(MMAF)、卡奇霉素、安丝菌素、美登素或其类似物(例如,美坦新(mertansine)/恩坦新(emtansine)(DM1)、瑞维坦新(ravtansine)/索维坦新(soravtansine)(DM4))、蒽环类(例如,多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星)、吡咯并苯二氮杂卓(PBD)DNA交联剂SC-DR002(D6.5)、倍癌霉素、微管抑制剂(MTI)(例如,紫杉烷、长春花生物碱、埃博霉素)、吡咯并苯并二氮杂卓(PBD)或其二

聚体、倍癌霉素(A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065)以及本文所述的其他抗癌剂或抗肿瘤剂。

[1137] 癌症基因疗法和细胞疗法

[1138] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与癌症基因疗法和细胞疗法组合。癌症基因疗法和细胞疗法包括将正常基因插入癌细胞中以替换突变或改变的基因;沉默突变基因的遗传修饰;直接杀死癌细胞的遗传方法;包括免疫细胞的输注,所述免疫细胞被设计成替换大部分患者自身的免疫系统以增强对癌细胞的免疫应答,或激活患者自身的免疫系统(T细胞或自然杀伤细胞)以杀死癌细胞,或找到并杀死癌细胞;改变细胞活性以进一步改变针对癌症的内源性免疫应答的遗传方法。

[1139] 细胞疗法

[1140] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与一种或多种细胞疗法组合。说明性的细胞疗法包括但不限于共同施用一种或多种免疫细胞群。在一些实施方案中,免疫细胞是自然杀伤(NK)细胞、NK-T细胞、T细胞、γδT细胞、B细胞、细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞、巨噬细胞(MAC)、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、粒细胞、先天淋巴样细胞、巨核细胞、单核细胞、巨噬细胞、血小板、胸腺细胞、骨髓细胞和/或树突状细胞(DC)。在一些实施方案中,细胞疗法需要T细胞疗法,例如共同施用α/βTCR T细胞、γ/δTCR T细胞、调节T(Treg)细胞和/或TRuC™T细胞的群体。在一些实施方案中,细胞疗法需要NK细胞疗法,例如共同施用NK-92细胞。视情况而定,细胞疗法可能需要共同施用对受试者而言是自体的、同基因的或同种异体的细胞。

[1141] 在一些实施方案中,细胞疗法需要共施用经工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)或T细胞受体(TCR)TCR的免疫细胞。在特定实施方案中,免疫细胞群经工程改造以表达CAR,其中CAR包含肿瘤抗原结合结构域。在其他实施方案中,免疫细胞群经工程改造以表达经工程改造以靶向在肿瘤细胞表面上呈递的肿瘤衍生肽的T细胞受体(TCR)。在一个实施方案中,经工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)或T细胞受体(TCR)TCR的免疫细胞是T细胞。在另一个实施方案中,经工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)或T细胞受体(TCR)TCR的免疫细胞是NK细胞。

[1142] 就CAR的结构而言,在一些实施方案中,CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域和胞内信号结构域。在一些实施方案中,胞内结构域包含初级信号结构域、共刺激结构域或初级信号结构域和共刺激结构域两者。在一些实施方案中,初级信号结构域包含选自由以下项组成的组的一种或多种蛋白质的功能信号结构域:CD3ζ、CD3γ、CD3δ、CD3ε、常见FcRγ(FCERIG)、FcRβ(FcεR1b)、CD79a、CD79b、FcγRIIa、DAP10和DAP12 4-1BB/CD137、激活NK细胞受体、免疫球蛋白、B7-H3、BAFFR、BLAME(SLAMF8)、BTLA、CD100(SEMA4D)、CD103、CD160(BY55)、CD18、CD19、CD19a、CD2、CD247、CD27、CD276(B7-H3)、CD28、CD29、CD3δ、CD3ε、CD3γ、CD30、CD4、CD40、CD49a、CD49D、CD49f、CD69、CD7、CD84、CD8α、CD8β、CD96(Tactile)、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CDS、CEACAM1、CRTAM、细胞因子受体、DAP-10、DNAM1(CD226)、Fcγ受体、GADS、GITR、HVEM(LIGHTR)、IA4、ICAM-1、ICAM-1、Igα(CD79a)、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、诱导型T细胞共刺激因子(ICOS)、整联蛋白、ITGA4、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB2、ITGB7、ITGB1、KIRDS2、LAT、LFA-1、LFA-1、与CD83结合的配体、LIGHT、LIGHT、LTBR、Ly9(CD229)、Ly108、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1;CD1-1a/CD18)、MHC 1类分子、NKG2C、NKG2D、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80(KLRF1)、OX-40、PAG/Cbp、程序性死亡-1

(PD-1)、PSGL1、SELPLG(CD162)、信号淋巴细胞活化分子(SLAM蛋白)、SLAM(SLAMF1;CD150;IPO-3)、SLAMF4(CD244;2B4)、SLAMF6(NTB-A、SLAMF7、SLP-76、TNF受体蛋白、TNFR2、TNFSF14、Toll配体受体、TRANCE/RANKL、VLA1或VLA-6,或它们的片段、截短形式或组合。

[1143] 在一些实施方案中,共刺激结构域包含选自由以下项组成的组的一种或多种蛋白质的功能结构域:CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)、MYD88、B7-H3、与CD83特异性结合的配体、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1A(NCBI基因ID:909)、CD1B(NCBI基因ID:910)、CD1C(NCBI基因ID:911)、CD1D(NCBI基因ID:912)、CD1E(NCBI基因ID:913)、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(CD18、LFA-1)、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46和NKG2D。

[1144] 在一些实施方案中,跨膜结构域包含来源于选自由以下项组成的组的蛋白质的跨膜结构域:T-细胞受体的α、β或ζ链、CD28、CD3ε、CD3δ、CD3γ、CD45、CD4、CD5、CD7、CD8α、CD8β、CD9、CD11a、CD11b、CD11c、CD11d、CD16、CD18、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、CD19、CD19a、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1A、CD1B、CD1C、CD1D、CD1E、ITGAE、CD103、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、ITGB2、ITGB7、CD29、ITGB2(LFA-1、CD18)、ITGB7、TNFR2、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(TACTILE)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D和NKG2C激活NK细胞受体、免疫球蛋白、BTLA、CD247、CD276(B7-H3)、CD30、CD84、CDS、细胞因子受体、Fcγ受体、GADS、ICAM-1、Igα(CD79a)、整联蛋白、LAT、与CD83结合的配体、LIGHT、MHC 1类分子、PAG/Cbp、TNFSF14、Toll配体受体、TRANCE/RANKL,或它们的片段、截短形式或组合。

[1145] 在一些实施方案中,CAR包含铰链结构域。铰链结构域可来源于选自由以下项组成的组的蛋白质:CD2、CD3δ、CD3ε、CD3γ、CD4、CD7、CD8.α、CD8.β、CD11a(ITGAL)、CD11b(ITGAM)、CD11c(ITGAX)、CD11d(ITGAD)、CD18(ITGB2)、CD19(B4)、CD27(TNFRSF7)、CD28、CD28T、CD29(ITGB1)、CD30(TNFRSF8)、CD40(TNFRSF5)、CD48(SLAMF2)、CD49a(ITGA1)、CD49d(ITGA4)、CD49f(ITGA6)、CD66a(CEACAM1)、CD66b(CEACAM8)、CD66c(CEACAM6)、CD66d(CEACAM3)、CD66e(CEACAM5)、CD69(CLEC2)、CD79A(B细胞抗原受体复合物相关α链)、CD79B(B细胞抗原受体复合物相关β链)、CD84(SLAMF5)、CD96(Tactile)、CD100(SEMA4D)、CD103(ITGAE)、CD134(OX40)、CD137(4-1BB)、CD150(SLAMF1)、CD158A(KIR2DL1)、CD158B1(KIR2DL2)、CD158B2(KIR2DL3)、CD158C(KIR3DP1)、CD158D(KIRDL4)、CD158F1(KIR2DL5A)、CD158F2(KIR2DL5B)、CD158K(KIR3DL2)、CD160(BY55)、CD162(SELPLG)、CD226(DNAM1)、CD229(SLAMF3)、CD244(SLAMF4)、CD247(CD3-zeta)、CD258(LIGHT)、CD268(BAFFR)、CD270(TNFSF14)、CD272(BTLA)、CD276(B7-H3)、CD279(PD-1)、CD314(NKG2D)、CD319(SLAMF7)、

CD335(NK-p46)、CD336(NK-p44)、CD337(NK-p30)、CD352(SLAMF6)、CD353(SLAMF8)、CD355(CRTAM)、CD357(TNFRSF18)、诱导型T细胞共刺激因子(ICOS)、LFA-1(CD11a/CD18)、NKG2C、DAP-10、ICAM-1、NKp80(KLRF1)、IL-2Rβ、IL-2Rγ、IL-7Rα、LFA-1、SLAMF9、LAT、GADS(GrpL)、SLP-76(LCP2)、PAG1/CBP、CD83配体、FcγR受体、MHC 1类分子、MHC 2类分子、TNF受体蛋白、免疫球蛋白、细胞因子受体、整联蛋白、激活NK细胞受体或Toll配体受体、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE、IgM,或它们片段或组合。

[1146] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂包括免疫疗法、免疫刺激性疗法、细胞因子疗法、趋化因子疗法、细胞疗法、基因疗法以及它们的组合。在一些实施方案中,免疫疗法包括共同施用一种或多种抗体或它们的抗原结合抗体片段或它们的抗体-药物缀合物、靶向CD3的多特异性分子、靶向CD16的多特异性分子或非免疫球蛋白抗原结合结构域或针对一种或多种靶标或肿瘤相关抗原(TAA)的抗体模拟蛋白。

[1147] 在一些实施方案中,TCR或CAR抗原结合结构域或本文所述的免疫治疗剂(例如,单特异性或多特异性抗体或其抗原结合片段或抗体模拟物)结合肿瘤相关抗原(TAA)。在一些实施方案中,肿瘤相关的抗原选自由以下项组成的组:CD19;CD123;CD22;CD30;CD171;CS-1(也称为CD2子集1、CRACC、SLAMF7、CD319和19A24);C型凝集素样分子-1(CLL-1或CLECLI);CD33;表皮生长因子受体变体III(EGFRvlll);神经节苷脂G2(GD2);神经节苷脂GD3(αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer);神经节苷脂GM3(αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer);GM-CSF受体;TNF受体超家族成员17(TNFRSF17、BCMA);B-淋巴细胞细胞粘附分子;Tn抗原((Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr));前列腺特异性膜抗原(PSMA);受体酪氨酸激酶样孤儿受体1(RORI);肿瘤相关糖蛋白72(TAG72);CD38;CD44v6;癌胚抗原(CEA);上皮细胞粘附分子(EPCAM);B7H3(CD276);KIT(CD117);白介素-13受体亚基α-2(IL-13Ra2或CD213A2);间皮素;白介素11受体α(IL-11Ra);前列腺干细胞抗原(PSCA);蛋白酶丝氨酸21(Testisin或PRSS21);血管内皮生长因子受体2(VEGFR2);HLA I类抗原A-2α;HLA抗原;Lewis(Y)抗原;CD24;血小板衍生生长因子受体β(PDGFR-β);阶段特异性胚胎抗原-4(SSEA-4);CD20;δ样3(DLL3);叶酸受体α;叶酸受体β、GDNFα4受体、受体酪氨酸蛋白激酶、ERBB2(Her2/neu);细胞表面相关粘蛋白1(MUC1);APRIL受体;ADP核糖基环化酶-1;Ephb4酪氨酸激酶受体、DCAMKL1丝氨酸苏氨酸激酶、天冬氨酸β-羟化酶、表皮生长因子受体(EGFR);神经细胞粘附分子(NCAM);前列腺酶;前列腺酸磷酸酶(PAP);突变的延伸因子2(ELF2M);肝配蛋白B2;成纤维细胞活化蛋白α(FAP);胰岛素样生长因子1受体(IGF-I受体)、碳酸酐酶IX(CAIX);蛋白酶体(Prosome、Macropain)亚基β型9(LMP2);糖蛋白100(gp100);由裂点簇区(BCR)和Abelson鼠白血病病毒癌基因同源物1(Abl)(bcr-abl)组成的癌基因融合蛋白;酪氨酸酶;肝配蛋白A型受体2(EphA2);肝配蛋白A型受体3(EphA3)、岩藻糖基GM1;唾液酸化Lewis粘附分子(sLe);转谷氨酰胺酶5(TGS5);高分子量黑素瘤相关抗原(HMWMAA);邻乙酰基-GD2神经节苷脂(OAcGD2);叶酸受体β;肿瘤内皮标志物1(TEM1/CD248);肿瘤内皮标志物7相关(TEM7R);前列腺六跨膜上皮抗原I(STEAP1);封闭蛋白6(CLDN6);甲状腺刺激激素受体(TSHR);G蛋白偶联受体C类5组成员D(GPRCSD);IL-15受体(IL-15);染色体X开放阅读框61(CXORF61);CD97;CD179a;间变性淋巴瘤激酶(ALK);聚唾液酸;胎盘特异性1(PLAC1);globoH糖神经酰胺的六糖部分(GloboH);乳腺分化抗原(NY-BR-1);尿母细胞蛋白(uroplakin)2(UPK2);甲型肝炎病毒细胞受体1(HAVCR1);肾上腺受体β3

(ADRB3);泛连接蛋白3(PANX3);G蛋白偶联受体20(GPR20);淋巴细胞抗原6复合物,基因座K9(LY6K);嗅觉受体51E2(ORS IE2);TCRγ交替阅读框蛋白(TARP);Wilms肿瘤蛋白(WT1);癌症/睾丸抗原1(NY-ESO-1);癌症/睾丸抗原2(LAGE-1a);黑素瘤相关抗原1(MAGE-A1);黑素瘤相关抗原3(MAGE-A3);黑素瘤相关抗原4(MAGE-A4);T细胞受体β2链C;位于染色体12p上的ETS易位变体基因6(ETV6-AML);精子蛋白17(SPA17);X抗原家族成员1A(XAGE1);促血管生成素结合细胞表面受体2(Tie 2);黑素瘤癌睾丸抗原-1(MADCT-1);黑素瘤癌睾丸抗原-2(MAD-CT-2);Fos相关抗原1;肿瘤蛋白p53(p53);p53突变体;prostein;生存素;端粒酶;前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1或半乳凝素8)、被T细胞1识别的黑素瘤抗原(MelanA或MARTI);大鼠肉瘤(Ras)突变体;人端粒酶逆转录酶(hTERT);肉瘤易位断点;黑素瘤细胞凋亡抑制剂(ML-IAP);ERG(跨膜蛋白酶、丝氨酸2(TMPRSS2)ETS融合基因);N-乙酰基葡糖胺转移酶V(NA17);配对盒蛋白Pax-3(PAX3);雄激素受体;细胞周期素A1;细胞周期素B1;v-myc禽骨髓细胞瘤病毒癌基因成神经细胞瘤衍生的同源物(MYCN);Ras同源物家族成员C(RhoC);酪氨酸酶相关蛋白2(TRP-2);细胞色素P450 1B1(CYP IBI);CCCTC结合因子(锌指蛋白)样(BORIS或印记位点调节物兄弟因子)、被T细胞识别的鳞状细胞癌抗原3(SART3);配对盒蛋白Pax-5(PAX5);前顶体素结合蛋白sp32(OY-TES I);淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK);A激酶锚定蛋白4(AKAP-4);肽聚糖识别蛋白、滑膜肉瘤、X断点2(SSX2);终期糖化终产物的受体(RAGE-I);肾遍在蛋白1(RUI);肾遍在蛋白2(RU2);豆荚蛋白;人乳头状瘤病毒E6(HPV E6);人乳头状瘤病毒E7(HPV E7);肠羧基酯酶;突变的热休克蛋白70-2(mut hsp70-2);CD79a;CD79b;CD72;白细胞相关免疫球蛋白样受体1(LAIRI);IgA受体的Fc片段(FCAR或CD89);白细胞免疫球蛋白样受体亚家族A成员2(LILRA2);CD300分子样家族成员f(CD300LF);C型凝集素结构域家族12成员A(CLEC12A);骨髓基质细胞抗原2(BST2);含有粘蛋白样激素受体样的EGF样模块2(EMR2);淋巴细胞抗原75(LY75);磷脂酰肌醇聚糖-2(GPC2);磷脂酰肌醇聚糖-3(GPC3);Fc受体样5(FCRL5);以及免疫球蛋白λ样多肽1(IGLL1)。在一些实施方案中,靶标是在MHC中呈递的肿瘤相关抗原的表位。

[1148] 在一些实施方案中,肿瘤抗原选自CD150、5T4、ActRIIA、B7、TNF受体超家族成员17(TNFRSF17、BCMA)、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纤粘蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、HER1-HER2组合、HER2-HER3组合、HERV-K、HIV-1包膜糖蛋白gp120、HIV-1包膜糖蛋白gp41、HLA-DR、HLA I类抗原αG、HM1.24、K-Ras GTP酶、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11Rα、IL-13R-α2、IL-2、IL-22R-α、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1细胞粘附分子、Lewis Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配体、NKG2D配体、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶联受体、α胎蛋白(AFP)、血管生成因子、外源同源结合分子(ExoCBM)、癌基因产物、抗叶酸受体、c-Met、癌胚抗原(CEA)、细胞周期素(D1)、肝配蛋白B2、上皮肿瘤抗原、雌激素受体、胎儿乙酰胆碱e受体、叶酸结合蛋白、gp100、乙型肝炎表面抗原、Epstein-Barr核抗原1、潜伏膜蛋白1、分泌蛋白BARF1、P2X7嘌呤受体、Syndecan-1、κ链、κ轻链、kdr、λ链、活素、黑素瘤相关抗原、间皮素、小鼠双分钟2同源物(MDM2)、粘蛋白16

(MUC16)、突变p53、突变ras、坏死抗原、癌胚胎抗原、ROR2、孕酮受体、前列腺特异性抗原、tEGFR、腱生蛋白、P2-Microgiobuiin、Fc受体样5(FcRL5)。

[1149] 细胞疗法的示例包括但不限于:AMG-119、Algenpantucel-L、ALOFISEL®、Sipuleucel-T、(BPX-501)rivogenlecleucel US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、活化的同种异体自然杀伤细胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血干细胞、Imilecleucel-T、baltaleucel-T、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、经FT-1050处理的骨髓干细胞疗法、CD4CARNK-92细胞、SNK-01、NEXI-001、CryoStim、AlloStim、慢病毒转导的huCART内消旋细胞、CART-22细胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T细胞、自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、CSG-005、LAAP T细胞疗法、PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC)、抗MUC1 CAR T细胞疗法(食管癌/NSCLC)、抗MUC1 CAR T细胞疗法+PD-1敲除T细胞疗法(食管癌/NSCLC)、抗KRAS G12D mTCR PBL、抗CD123 CAR T细胞疗法、抗突变新抗原TCR T细胞疗法、肿瘤裂解物/MUC1/生存素加载PepTivator的树突状细胞疫苗、自体树突状细胞疫苗(转移性恶性黑素瘤,真皮内/静脉内)、抗LeY-scFv-CD28-ζCAR T细胞、PRGN-3005、iC9-GD2-CAR-IL-15T细胞、HSC-100、ATL-DC-101、MIDRIX4-LUNG、MIDRIXNEO、FCR-001、PLX干细胞疗法、MDR-101、GeniusVac-Mel4、ilixadencel、同种异体间充质干细胞疗法、romyelocel L、CYNK-001、ProTrans、ECT-100、MSCTRAIL、dilanubicel、FT-516、ASTVAC-2、E-CEL UVEC、CK-0801、同种异体α/βCD3+T细胞和CD19+B细胞耗尽的干细胞(血液病,TBX-1400、HLCN-061、脐带衍生的Hu-PHEC细胞(血液恶性肿瘤/再生障碍性贫血)、AP-011、apceth-201、apceth-301、SENTI-101、干细胞疗法(胰腺癌)、ICOVIR15-cBiTE、CD33HSC/CD33 CAR-T、PLX-免疫、SUBCUVAX、基于CRISPR同种异体γ-δT细胞的基因疗法(癌症)、基于离体CRISPR同种异体健康供体NK细胞的基因疗法(癌症)、基于离体同种异体诱导的多能干细胞衍生的NK细胞的基因疗法(实体瘤)和抗CD20 CAR T细胞疗法(非霍奇金氏淋巴瘤)。

[1150] 用于靶向肿瘤的另外的药剂包括但不限于:

[1151] α胎儿蛋白,诸如ET-1402和AFP-TCR;

[1152] 炭疽毒素受体1,诸如抗TEM8 CAR T-细胞疗法;

[1153] TNF受体超家族成员17(TNFRSF17、BCMA),诸如bb-2121(ide-cel)、bb-21217、JCARH125、UCART-BCMA、ET-140、KITE-585、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、ET-140、P-BCMA-101、AUTO-2(APRIL-CAR)、JNJ-68284528;

[1154] 抗CLL-1抗体,诸如KITE-796;参见例如PCT/US2017/025573;

[1155] 抗PD-L1-CAR靶向活化自然杀伤细胞疗法,诸如KD-045;

[1156] 抗PD-L1 t-haNK,诸如PD-L1 t-haNK;

[1157] 抗CD45抗体,诸如131I-BC8(lomab-B);

[1158] 抗HER3抗体,诸如LJM716、GSK2849330;

[1159] 抗CD52抗体,诸如阿仑单抗(alemtuzumab);

[1160] APRIL受体调节剂,诸如抗BCMA CAR T细胞疗法、Descartes-011;

[1161] ADP核糖基环化酶-1/APRIL受体调节剂,诸如双重抗BCMA/抗CD38CAR T细胞疗法;

CART-ddBCMA;

[1162] B7同源物6,诸如CAR-NKp30和CAR-B7H6;

[1163] B淋巴细胞抗原CD19,诸如TBI-1501、CTL-119huCART-19T细胞、liso-cel、JCAR-015US7446190、JCAR-014、JCAR-017(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、axicabtagene ciloleucel(KTE-C19、Yescarta®)、KTE-X19、US7741465、US6319494、UCART-19、EBV-CTL、T tisagenlecleucel-T(CTL019)、WO2012079000、WO2017049166、表达CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的T细胞、装甲CD19/4-1BBL的CAR T细胞疗法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζT细胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、IM19 CAR-T、TC-110;抗CD19 CAR T细胞疗法(B细胞急性成淋巴细胞性白血病,Universiti Kebangsaan Malaysia);抗CD19 CAR T细胞疗法(急性成淋巴细胞性白血病/非霍奇金淋巴瘤,University Hospital Heidelberg)、抗CD19 CAR T细胞疗法(IL-6表达沉默,癌症,Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology)、MB-CART2019.1(CD19/CD20)、GC-197(CD19/CD7)、CLIC-1901、ET-019003、抗CD19-STAR-T细胞、AVA-001、BCMA-CD19 cCAR(CD19/APRIL)、ICG-134、ICG-132(CD19/CD20)、CTA-101、WZTL-002、双重抗CD19/抗CD20 CAR T细胞(慢性淋巴细胞性白血病/B细胞淋巴瘤)、HY-001、ET-019002、YTB-323、GC-012(CD19/APRIL)、GC-022(CD19/CD22)、表达CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt的Tn/mem;UCAR-011、ICTCAR-014、GC-007F、PTG-01、CC-97540;

[1164] 同种异体抗CD19 CART细胞,诸如GC-007G;

[1165] 表达CD20 CAR的同种异体T细胞,诸如LB-1905;

[1166] APRIL受体调节剂;SLAM家族成员7调节剂BCMA-CS1 cCAR;

[1167] 自体树突状细胞肿瘤抗原(ADCTA),诸如ADCTA-SSI-G;

[1168] B-淋巴细胞抗原CD20,诸如ACTR707 ATTCK-20、PBCAR-20A;

[1169] B-淋巴细胞抗原CD19/B-淋巴细胞抗原22,诸如TC-310;

[1170] B-淋巴细胞抗原22细胞粘附,诸如UCART-22、JCAR-018WO2016090190;

[1171] NY-ESO-1调节剂,诸如GSK-3377794、TBI-1301、GSK3537142;

[1172] 碳酸酐酶,诸如DC-Ad-GMCAIX;

[1173] 半胱天冬酶9自杀基因,诸如CaspaCIDe DLI、BPX-501;

[1174] CCR5,诸如SB-728;

[1175] CCR5基因抑制剂/TAT基因/TRIM5基因刺激因子,诸如慢病毒载体CCR5 shRNA/TRIM5α/TAR诱饵转导的自体CD34阳性造血祖细胞;

[1176] CDw123,诸如MB-102、IM-23、JEZ-567、UCART-123;

[1177] CD4,诸如ICG-122;

[1178] CD5调节剂,诸如CD5.28z CART细胞;

[1179] 抗CD22,诸如抗CD22 CART;

[1180] 抗CD30,诸如TT-11;

[1181] CD33,诸如CIK-CAR.CD33、CD33CART;

[1182] 双重抗CD33/抗CLL1,诸如LB-1910;

[1183] CD38,诸如T-007、UCART-38;

[1184] CD40配体,诸如BPX-201、MEDI5083;

[1185] CD56,诸如同种异体CD56阳性CD3阴性自然杀伤细胞(骨髓恶性肿瘤);

[1186] CD19/CD7调节剂,诸如GC-197;

[1187] T细胞抗原CD7调节剂,诸如抗CD7 CAR T细胞疗法(CD7阳性血液恶性肿瘤);

[1188] CD123调节剂,诸如UniCAR02-T-CD123;

[1189] 抗CD276,诸如抗CD276 CART;

[1190] CEACAM蛋白5调节剂,诸如MG7-CART;

[1191] 封闭蛋白6,诸如CSG-002;

[1192] 封闭蛋白18.2,诸如LB-1904;

[1193] 氯毒素,诸如CLTX-CART;

[1194] 靶向EBV,诸如CMD-003;

[1195] MUC16EGFR,诸如自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞;

[1196] 内切核酸酶,诸如PGN-514、PGN-201;

[1197] Epstein-Barr病毒特异性T淋巴细胞,诸如TT-10;

[1198] Epstein-Barr核抗原1/潜伏膜蛋白1/分泌蛋白BARF1调节剂,诸如TT-10X;

[1199] Erbb2,诸如CST-102、CIDeCAR;

[1200] 神经节苷脂(GD2),诸如4SCAR-GD2;

[1201] γδT细胞,诸如ICS-200;

[1202] 叶酸水解酶1(FOLH1、谷氨酸羧肽酶II、PSMA;NCBI基因ID:2346),诸如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGFβRDN、P-PSMA-101;

[1203] 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3),诸如TT-16、GLYCAR;

[1204] 血红蛋白,诸如PGN-236;

[1205] 肝细胞生长因子受体,诸如抗cMet RNA CAR T;

[1206] HLA I类抗原A-2α调节剂,诸如FH-MCVA2TCR;

[1207] HLA I类抗原A-2α/黑素瘤相关抗原4调节剂,诸如ADP-A2M4CD8;

[1208] HLA抗原调节剂,诸如FIT-001、NeoTCR-P1;

[1209] 人乳头瘤病毒E7蛋白,诸如KITE-439。参见例如PCT/US2015/033129;

[1210] ICAM-1调节剂,诸如AIC-100;

[1211] 免疫球蛋白γFc受体III,诸如ACTR087;

[1212] IL-12,诸如DC-RTS-IL-12;

[1213] IL-12激动剂/粘蛋白16,诸如JCAR-020;

[1214] IL-13α2,诸如MB-101;

[1215] IL-15受体激动剂,诸如PRGN-3006、ALT-803;白介素-15/Fc融合蛋白(例如XmAb24306);重组白介素-15(例如AM0015、NIZ-985);聚乙二醇化IL-15(例如NKTR-255);

[1216] IL-2,诸如CST-101;

[1217] 干扰素α配体,诸如自体肿瘤细胞疫苗+系统性CpG-B+IFN-α(癌症);

[1218] K-Ras GTP酶,诸如抗KRAS G12V mTCR细胞疗法;

[1219] 神经细胞粘附分子L1 L1CAM(CD171),诸如JCAR-023;

[1220] 潜伏膜蛋白1/潜伏膜蛋白2,诸如Ad5f35-LMPd1-2转导的自体树突状细胞;

[1221] MART-1黑素瘤抗原调节剂,诸如MART-1F5 TCR工程改造的PBMC;

[1222] 黑素瘤相关抗原10,诸如MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;

[1223] 黑素瘤相关抗原3/黑素瘤相关抗原6(MAGE A3/A6),诸如KITE-718(参见例如PCT/US2013/059608);

[1224] 间皮素,诸如CSG-MESO、TC-210;

[1225] 粘蛋白1调节剂,诸如ICTCAR-052、Tn MUC-1CAR-T、ICTCAR-053;

[1226] 抗MICA/MICB,诸如CYAD-02;

[1227] NKG2D,诸如NKR-2;

[1228] Ntrkr1酪氨酸激酶受体,诸如JCAR-024;

[1229] PRAMET细胞受体,诸如BPX-701;

[1230] 前列腺干细胞抗原调节剂,诸如MB-105;

[1231] 环岛同源物1调节剂,诸如ATCG-427;

[1232] 肽聚糖识别蛋白调节剂,诸如Tag-7基因修饰的自体肿瘤细胞疫苗;

[1233] PSMA,诸如PSMA-CAR T细胞疗法(慢病毒载体、去势抵抗性前列腺癌);

[1234] SLAM家族成员7调节剂,诸如IC9-Luc90-CD828Z;

[1235] TGFβ受体调节剂,诸如DNR.NPC T细胞;

[1236] T-淋巴细胞,诸如TT-12;

[1237] T-淋巴细胞刺激剂,诸如ATL-001;

[1238] TSH受体调节剂,诸如ICTCAR-051;

[1239] 肿瘤浸润性淋巴细胞,诸如LN-144、LN-145;并且/或者

[1240] Wilms肿瘤蛋白,诸如JTCR-016、WT1-CTL。

[1241] fms相关受体酪氨酸激酶3(FLT3)的激动剂

[1242] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与fms相关受体酪氨酸激酶3(FLT3);FLK2;STK1;CD135;FLK-2;NCBI基因ID:2322)的激动剂组合。FLT3激动剂的示例包括CDX-301和GS-3583。

[1243] MCL1细胞凋亡调节剂、BCL2家族成员(MCL1)抑制剂

[1244] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与MCL1细胞凋亡调节子(BCL2家族成员)(MCL1、TM;EAT;MCL1L;MCL1S;Mcl-1;BCL2L3;MCL1-ES;bcl2-L-3;mcl1/EAT;NCBI基因ID:4170)的抑制剂组合。MCL1抑制剂的示例包括AMG-176、AMG-397、S-64315和AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037,以及WO2018183418、WO2016033486、WO2019222112和WO2017147410中所述的那些。

[1245] 含细胞因子诱导型SH2的蛋白(CISH)抑制剂

[1246] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与含细胞因子诱导型SH2的蛋白(CISH;CIS;G18;SOCS;CIS-1;BACTS2;NCBI基因ID:1154)的抑制剂组合。CISH抑制剂的示例包括WO2017100861、WO2018075664和WO2019213610中所述的那些。

[1247] 基因编辑器

[1248] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与基因编辑器组合。可以共同施用的例示性基因编辑系统包括但不限于CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢内切核酸酶系统(例如ARCUS)和归巢大范围核酸酶系统。

[1249] 具有未指定靶标的其他药物

[1250] 在一些实施方案中,将如本文所述的化合物与以下物质组合:人免疫球蛋白(10%液体制剂)、Cuvitru(人免疫球蛋白(20%溶液))、左亚叶酸二钠、IMSA-101、BMS-986288、IMUNO BGC Moreau RJ、R-OKY-034F、GP-2250、AR-23、左亚叶酸钙、叶吩姆钠、RG6160、ABBV-155、CC-99282、以聚苯丙生20为载体的卡莫司汀植入膜剂(具有卡莫司汀的聚苯丙生(polifeprosan)20)、Veregen、钆塞酸二钠、钆布醇、钆特酸葡甲胺、钆特醇、99mTc-司他比、泊马度胺、pacibanil或戊柔比星。

[1251] 2.人免疫缺陷病毒(HIV)

[1252] 在一些实施方案中,附加治疗剂可以是抗HIV剂。在一些情况下,附加治疗剂可以是HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶的HIV非核苷或非核苷酸抑制剂、逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或别构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑器(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、防御素调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗以及它们的组合。

[1253] 在一些实施方案中,附加治疗剂选自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或别构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白以及它们的组合。

[1254] 3.乙型肝炎病毒

[1255] 在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂组合,所述附加治疗剂选自HBV组合药物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制剂、免疫调节剂、toll样受体(TLR)调节剂、干扰素α受体配体、透明质酸酶抑制剂、乙型肝炎核心抗原(HBcAg)抑制剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、亲环蛋白抑制剂、HBV病毒进入抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、短干扰RNA(siRNA)和ddRNAi、内切核酸酶调节剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、HBV E抗原抑制剂、共价闭环DNA(cccDNA)抑制剂、法尼醇X受体激动剂、STING激动剂、抗HBV抗体、CCR2趋化因子拮抗剂、胸腺素激动剂、细胞因子、核蛋白调节剂、视黄酸诱导基因1刺激剂、NOD2刺激剂、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、吲哚胺-2,3-加双氧酶(IDO)途径抑制剂、

PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、重组胸腺素α-1、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、KDM抑制剂、HBV复制抑制剂、精氨酸酶抑制剂、基因疗法和细胞疗法、基因编辑器、CAR-T细胞疗法、TCR-T细胞疗法和其他HBV药物。

[1256] 在一些实施方案中,可将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下项中的一种或多种一起使用或组合:化学治疗剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、治疗抗体、治疗疫苗、双特异性抗体和"抗体样"治疗蛋白(诸如DARPins®、抗pMHC TCR样抗体、DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗体-药物缀合物(ADC)、基因修饰剂或基因编辑器(诸如CRISPR Cas9、锌指核酸酶、归巢内切核酸酶、归巢大范围核酸酶(例如ARCUS)、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法诸如CAR-T(嵌合抗原受体T细胞)和TCR-T(工程化T细胞受体)剂或它们的任何组合。

[1257] 在一些实施方案中,如本文所述的药剂与一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂组合,所述附加治疗剂例如为3-双加氧酶(IDO)抑制剂、载脂蛋白A1调节剂、精氨酸酶抑制剂、B和T淋巴细胞衰减子抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、CCR2趋化因子拮抗剂、CD137抑制剂、CD160抑制剂、CD305抑制剂、CD4激动剂和调节剂、靶向乙型肝炎核心抗原(HBcAg)的化合物、核心蛋白别构调节剂、共价闭环DNA(cccDNA)抑制剂、亲环蛋白抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、内切核酸酶调节剂、表观遗传修饰剂、法尼醇X受体(FXR)激动剂、HBV DNA聚合酶抑制剂、HBV复制抑制剂、HBV RNA酶抑制剂、HBV病毒进入抑制剂、HBx抑制剂、乙型肝炎大包膜蛋白调节剂、乙型肝炎大包膜蛋白刺激剂、乙型肝炎结构蛋白调节剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂、乙型肝炎病毒E抗原抑制剂、乙型肝炎病毒复制抑制剂、肝炎病毒结构蛋白抑制剂、HIV-1逆转录酶抑制剂、透明质酸酶抑制剂、凋亡抑制蛋白家族蛋白(IAP)抑制剂、IL-2激动剂、IL-7激动剂、免疫调节剂、吲哚胺-2抑制剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、白介素2配体、ipi4抑制剂、赖氨酸脱甲基酶抑制剂、组蛋白脱甲基酶抑制剂、KDM1抑制剂、KDM5抑制剂、杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂、淋巴细胞活化基因3抑制剂、淋巴毒素β受体活化剂、Axl的调节剂、B7-H3的调节剂、B7-H4的调节剂、CD160的调节剂、CD161的调节剂、CD27的调节剂、CD47的调节剂、CD70调节剂、GITR的调节剂、HEVEM的调节剂、ICOS的调节剂、Mer的调节剂、NKG2A的调节剂、NKG2D的调节剂、OX40的调节剂、SIRPα的调节剂、TIGIT的调节剂、Tim-4的调节剂、Tyro的调节剂、Na+-牛磺胆酸盐共转运多肽(NTCP)抑制剂、自然杀伤细胞受体2B4抑制剂、NOD2基因刺激剂、核蛋白抑制剂、核蛋白调节剂、OX-40受体激动剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、肽基脯氨酰异构酶抑制剂、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂、视黄酸诱导基因1刺激剂、逆转录酶抑制剂、核糖核酸酶抑制剂、RNA DNA聚合酶抑制剂、SLC10A1基因抑制剂、SMAC模拟物、Src酪氨酸激酶抑制剂、干扰素基因刺激因子(STING)激动剂、NOD1的刺激剂、T细胞表面糖蛋白CD28抑制剂、T细胞表面糖蛋白CD8调节剂、胸腺素激动剂、胸腺素α1配体、Tim-3抑制剂、TLR-3激动剂、TLR-7激动剂、TLR-9激动剂、TLR9激动剂或基因刺激剂、toll样受体(TLR)调节剂、病毒核糖核苷酸还原酶抑制剂以及它们的组合。

[1258] B.例示性联合疗法

[1259] 1.癌症

[1260] 淋巴瘤或白血病联合疗法

[1261] 一些化学治疗剂适用于治疗淋巴瘤或白血病。这些药剂包括阿地白介素、阿伏昔地、阿米福汀三水合物、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、β-阿理新(alethine)、BMS-345541硼替佐米(VELCADE®、PS-341)、苔藓虫素1、布舒凡(bulsulfan)、坎帕斯(campath)-1H、卡铂、卡非佐米(Kyprolis®)、卡莫司汀、醋酸卡泊芬净、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、姜黄素、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、地尼白介素(denileukin diftitox)、地塞米松、多西他赛、尾海兔素10、多柔比星、盐酸多柔比星、DT-PACE(地塞米松、沙利度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷)、恩扎妥林、阿法依泊汀、依托泊苷、依维莫司(RAD001)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗)、芬维A胺、非格司亭、夫拉平度(flavopiridol)、氟达拉滨、FR(氟达拉滨和利妥昔单抗)、格尔德霉素(17AAG)、hyperCVAD(高分次环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤和阿糖胞苷)、ICE(异磷酰胺、卡铂和依托泊苷)、异环磷酰胺、盐酸伊立替康、干扰素α-2b、伊沙匹隆、来那度胺(REVLIMID®、CC-5013)、泊马度胺(POMALYST®/IMNOVID®)、淋巴因子活化的杀伤细胞、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥和泼尼松龙)、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、莫特沙芬钆、麦考酚酸莫酯、奈拉滨、奥巴克拉(obatoclax)(GX15-070)、奥利默森(oblimersen)、醋酸奥曲肽、ω-3脂肪酸、Omr-IgG-am(WNIG、Omrix)、奥沙利铂、紫杉醇、帕博西尼(PD0332991)、培非格司亭、PEG化脂质体盐酸多柔比星、派瑞弗辛(perifosin)、泼尼松龙、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素α、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、R-CHOP(利妥昔单抗和CHOP)、R-CVP(利妥昔单抗和CVP)、R-FCM(利妥昔单抗和FCM)、R-ICE(利妥昔单抗和ICE)和R MCP(利妥昔单抗和MCP)、R-罗斯科维汀(R-roscovitine)(塞利西利布(seliciclib)、CYC202)、沙格司亭、柠檬酸西地那非、辛伐他汀、西罗莫司、苯乙烯基砜、他克莫司、坦螺旋霉素、替西罗莫司(CCI-779)、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替哌、替吡法尼、长春新碱、硫酸长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、SAHA(辛二酸胺异羟肟酸或辛二酰、苯胺和异羟肟酸)、维莫非尼(Zelboraf®)、维奈托克(ABT-199)。

[1262] 一种改良方法是放射免疫疗法,其中单克隆抗体与放射性同位素颗粒(诸如铟-111、钇-90和碘-131)组合。联合疗法的示例包括但不限于碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)、钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)和BEXXAR®与CHOP。

[1263] 可将上述疗法用干细胞移植或治疗补充或者与干细胞移植或治疗组合。治疗程序包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身辐照、干细胞输注、具有干细胞支持的骨髓消融、体外处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60γ射线疗法、博来霉素、常规外科手术、放射疗法和非清髓性异基因造血干细胞移植。

[1264] 非霍奇金淋巴瘤联合疗法

[1265] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)(尤其是B细胞来源的那些)的治疗包括使用单克隆抗体、标准化学疗法方法(例如CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥、泼尼松

龙),所有任选地包括利妥昔单抗(R)等)、放射免疫疗法以及它们的组合,尤其是抗体疗法与化学疗法的整合。

[1266] 用于治疗NHL/B细胞癌症的未缀合单克隆抗体的示例包括利妥昔单抗、阿仑单抗、人或人源化抗CD20抗体、鲁米昔单抗(lumiliximab)、抗TNF相关细胞凋亡诱导配体(抗TRAIL)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、加利昔单抗(galiximab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、SGN-40和抗CD74。

[1267] 用于治疗NHL/B细胞癌症的实验抗体药剂的示例包括奥法木单抗(ofatumumab)、ha20、PRO131921、阿仑单抗、加利昔单抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠单抗、鲁米昔单抗、阿泊珠单抗(apolizumab)、米拉妥珠单抗(milatuzumab)和贝伐珠单抗。

[1268] NHL/B细胞癌症的化学疗法的标准方案的示例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、R-FCM、R-CVP和R MCP。

[1269] NHL/B细胞癌症的放射免疫疗法的示例包括钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)和碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)。

[1270] 套细胞淋巴瘤联合疗法

[1271] 套细胞淋巴瘤(MCL)的治疗性治疗包括组合化学疗法,诸如CHOP、hyperCVAD和FCM。这些方案也可以用单克隆抗体利妥昔单抗补充以形成联合疗法R-CHOP、hyperCVAD-R和R-FCM。上述疗法中的任一种可与干细胞移植或ICE组合以治疗MCL。

[1272] 治疗MCL的替代方法是免疫疗法。一种免疫疗法使用单克隆抗体如利妥昔单抗。另一种使用癌症疫苗,诸如GTOP-99,这些癌症疫苗基于个体患者肿瘤的基因构成。

[1273] 治疗MCL的改良方法是放射免疫疗法,其中将单克隆抗体与放射性同位素颗粒(诸如碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)和钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)组合。在另一个示例中,BEXXAR®用于与CHOP顺序治疗。

[1274] 治疗MCL的其他方法包括自体干细胞移植联合高剂量化学疗法、施用蛋白酶体抑制剂诸如硼替佐米(VELCADE®或PS-341)或施用抗血管生成剂诸如沙利度胺,尤其是与利妥昔单抗组合。

[1275] 另一种治疗方法是与其他化学治疗剂组合施用导致Bcl-2蛋白降解并增加癌细胞对化学疗法(诸如奥利默森)的敏感性的药物。

[1276] 另一种治疗方法包括施用可以导致对细胞生长的抑制甚至细胞死亡的mTOR抑制剂。非限制性示例为西罗莫司、替西罗莫司(TORISEL®、CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309(比拉利西布(bimiralisib))、沃塔西布(voxtalisib)、GSK-2126458以及与RITUXAN®、VELCADE®或其他化学治疗剂组合的替西罗莫司。

[1277] 已经公开了其他最近的MCL疗法。此类示例包括夫拉平度、帕博西尼(PD0332991)、R-罗斯科维汀(塞利西利布、CYC202)、苯乙烯基砜、奥巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受体DR4和DR5抗体、替西罗莫司(TORISEL®、CCl-779)、依维莫司(RAD001)、BMS-345541、姜黄素、SAHA、沙利度胺、来那度胺(REVLIMID®、CC-5013)和格尔德霉素(17AAG)。

[1278] Waldenstrom巨球蛋白血症联合疗法

[1279] 用于治疗华氏巨球蛋白血症(WM)的治疗剂包括阿地白介素、阿仑单抗、阿伏昔地、阿米福汀三水合物、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、自体人肿瘤来源的HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、β-阿理新、硼替佐米(VELCADE®)、苔藓虫素1、布舒凡、坎帕斯-1H、卡铂、卡莫司汀、醋酸卡泊芬净、CC-5103、顺铂、氯法拉滨、环磷酰胺、环孢霉素、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、多西他塞、尾海兔素10、盐酸多柔比星、DT-PACE、恩扎妥林、阿法依泊汀、依帕珠单抗(hLL2-抗-CD22人源化抗体)、依托泊苷、依维莫司、芬维A胺、非格司亭、氟达拉滨、依鲁替尼、异磷酰胺、铟-111单克隆抗体MN-14、碘-131托西莫单抗、盐酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴因子活化的杀伤细胞、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、单克隆抗体CD19(诸如tisagenlecleucel-T、CART-19、CTL-019)、单克隆抗体CD20、莫特沙芬钆、麦考酚酸莫酯、奈拉滨、奥利默森、醋酸奥曲肽、Ω-3脂肪酸、奥沙利铂、紫杉醇、培非格司亭、PEG化脂质体盐酸多柔比星、喷司他丁、派瑞弗辛、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素α、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、沙格司亭、柠檬酸西地那非(VIAGRA®)、辛伐他汀、西罗莫司、他克莫司、坦螺旋霉素、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替哌、替吡法尼、托西莫单抗、优库路单抗(ulocuplumab)、维妥珠单抗(veltuzumab)、硫酸长春新碱、二酒石酸长春瑞滨、伏立诺他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1类似肽疫苗、钇-90替伊莫单抗、钇-90人源化依帕珠单抗以及它们的任何组合。

[1280] 用于治疗WM的治疗程序的示例包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身辐照、干细胞输注、干细胞支持下进行骨髓消融、经体外处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60γ射线疗法、博来霉素、常规外科手术、放射疗法和非骨髓消融性同种异体造血干细胞移植。

[1281] 弥漫性大B细胞淋巴瘤联合疗法

[1282] 用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的治疗剂包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、抗CD20单克隆抗体、依托泊苷、博来霉素、针对WM列出的许多药剂以及它们的任何组合,诸如ICE和R ICE。

[1283] 慢性淋巴细胞白血病联合疗法

[1284] 用于治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)的治疗剂的示例包括苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氟达拉滨、喷司他丁、克拉屈滨、多柔比星、长春新碱、泼尼松、泼尼松龙、阿仑单抗、针对WM列出的许多药剂以及组合化学疗法和化学免疫疗法,包括以下常见组合方案:CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR和FR。

[1285] 骨髓纤维化联合疗法

[1286] 骨髓纤维化抑制剂包括但不限于刺猬蛋白(hedgehog)抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。刺猬蛋白抑制剂的非限制性示例为萨瑞德吉(saridegib)和维斯莫吉布(vismodegib)。HDAC抑制剂的示例包括但不限于普西司他(pracinostat)和帕比司他(panobinostat)。酪氨酸激酶抑制剂的非限制性示例为来他替尼、博舒替尼、伊马替尼、雷多替尼和卡博替尼。

[1287] 过度增生性障碍联合疗法

[1288] 吉西他滨、纳布-紫杉醇和吉西他滨/纳布-紫杉醇可与JAK抑制剂和/或PI3Kδ抑制

剂一起使用以治疗过度增生性障碍。

[1289] 膀胱癌联合疗法

[1290] 用于治疗膀胱癌的治疗剂包括阿特珠单抗(atezolizumab)、卡铂、顺铂、多西他赛、多柔比星、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、伊多米德(idosfamide)、干扰素α-2b、甲氨蝶呤、丝裂霉素、纳布-紫杉醇、紫杉醇、培美曲塞、噻替哌、长春碱以及它们的任何组合。

[1291] 乳腺癌联合疗法

[1292] 用于治疗乳腺癌的治疗剂包括白蛋白结合的紫杉醇、阿那曲唑、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、伊沙匹隆、拉帕替尼、来曲唑、甲氨蝶呤、米托蒽醌、紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星、帕妥珠单抗(pertuzumab)、他莫昔芬、托瑞米芬、曲妥珠单抗(trastuzumab)、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[1293] 三阴性乳腺癌联合疗法

[1294] 用于治疗三阴性乳腺癌的治疗剂包括环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、氟尿嘧啶、紫杉醇以及它们的组合。

[1295] 结直肠癌联合疗法

[1296] 用于治疗结肠直肠癌的治疗剂包括贝伐珠单抗、卡培他滨、西妥昔单抗(cetuximab)、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、帕尼单抗(panitumumab)、阿柏西普以及它们的任何组合。

[1297] 去势抵抗性前列腺癌联合疗法

[1298] 用于治疗去势抵抗性前列腺癌的治疗剂包括阿比特龙、卡巴他赛、多西他赛、恩杂鲁胺、泼尼松、西普鲁塞-T以及它们的任何组合。

[1299] 食管和食管胃连接癌联合疗法

[1300] 用于治疗食管和食管胃连接部癌的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗(ramucirumab)、曲妥珠单抗以及它们的任何组合。

[1301] 胃癌联合疗法

[1302] 用于治疗胃癌的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗、曲妥珠单抗以及它们的任何组合。

[1303] 头颈癌联合疗法

[1304] 用于治疗头颈癌的治疗剂包括阿法替尼、博来霉素、卡培他滨、卡铂、西妥昔单抗、顺铂、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、纳武单抗(nivolumab)、紫杉醇、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[1305] 肝胆管癌联合疗法

[1306] 用于治疗肝胆癌的治疗剂包括卡培他滨、顺铂、氟嘧啶、5-氟尿苷、吉西他滨、奥沙利铂、索拉非尼以及它们的任何组合。

[1307] 肝细胞癌联合疗法

[1308] 用于治疗肝细胞癌的治疗剂包括卡培他滨、多柔比星、吉西他滨、索拉非尼以及它们的任何组合。

[1309] 非小细胞肺癌联合疗法

[1310] 用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗剂包括阿法替尼、白蛋白结合的紫杉醇、艾乐替尼、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗、卡博替尼、卡铂、顺铂、克唑替尼、达拉菲尼、多西他赛、埃罗替尼、依托泊苷、吉西他滨、纳武单抗、紫杉醇、帕博利珠单抗、培美曲塞、雷莫芦单抗、曲美替尼、曲妥珠单抗、凡德他尼、维莫非尼、长春花碱、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[1311] 小细胞肺癌联合疗法

[1312] 用于治疗小细胞肺癌(SCLC)的治疗剂包括苯达莫司汀、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、吉西他滨、伊匹单抗、伊立替康、纳武单抗、紫杉醇、替莫唑胺、拓扑替康、长春新碱、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[1313] 黑素瘤联合疗法

[1314] 用于治疗黑素瘤癌的治疗剂包括白蛋白结合的紫杉醇、卡铂、顺铂、克比替尼(cobiemtinib)、达拉菲尼、达卡巴嗪、IL-2、伊马替尼、干扰素α-2b、伊匹单抗、亚硝基脲、纳武单抗、紫杉醇、帕博利珠单抗、易普利单抗(ipilimumab)、替莫唑胺、曲美替尼、维莫非尼、长春碱以及它们的任何组合。

[1315] 卵巢癌联合疗法

[1316] 用于治疗卵巢癌的治疗剂包括5-氟尿嘧啶、白蛋白结合的紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、贝伐珠单抗、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、依西美坦、吉西他滨、异磷酰胺、伊立替康、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、脂质体多柔比星、醋酸甲地孕酮、美法仑、奥拉帕尼、奥沙利铂、紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、他莫昔芬、拓扑替康、长春瑞滨以及它们的任何组合。

[1317] 胰腺癌联合疗法

[1318] 用于治疗胰腺癌的治疗剂包括5-氟尿嘧啶、白蛋白结合的紫杉醇、卡培他滨、顺铂、多西他赛、埃罗替尼、氟嘧啶、吉西他滨、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇以及它们的任何组合。

[1319] 肾细胞癌联合疗法

[1320] 用于治疗肾细胞癌的治疗剂包括阿昔替尼、贝伐珠单抗、卡博替尼、埃罗替尼、依维莫司、乐伐替尼(levantinib)、纳武单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司以及它们的任何组合。

[1321] 延长血清半衰期的Fc突变

[1322] 在一些实施方案中,定向抗体的Fc区或Fc结构域包含促进抗结合分子的血清半衰期延长的氨基酸修饰。已经描述了增加抗体的半衰期的突变。在一个实施方案中,CD3靶向重链和HIV抗原靶向重链中的一者或两者的Fc区或Fc结构域包含位置252(EU编号)处的甲硫氨酸至酪氨酸置换、位置254(EU编号)处的丝氨酸至苏氨酸置换以及位置256(EU编号)处的苏氨酸至谷氨酸置换。参见例如美国专利号7,658,921。这种类型的突变体(命名为“YTE突变体”)相对于相同抗体的野生型型式表现出四倍增加的半衰期(Dall'Acqua等人,J Biol Chem,281:23514-24(2006);Robbie等人,Antimicrob Agents Chemotherap.,57(12):6147-6153(2013))。在某些实施方案中,CD3靶向重链和HIV抗原靶向重链中的一者或两者的Fc区或Fc结构域包含IgG恒定结构域,该IgG恒定结构域包含位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436(EU编号)处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸

置换。另选地,M428L和N434S("LS")置换可以增加多特异性抗原结合分子的药代动力学半衰期。在其他实施方案中,CD3靶向重链和HIV抗原靶向重链中的一者或两者的Fc区或Fc结构域包含M428L和N434S置换(EU编号)。在其他实施方案中,CD3靶向重链和HIV抗原靶向重链中的一者或两者的Fc区或Fc结构域包含T250Q和M428L(EU编号)突变。在其他实施方案中,CD3靶向重链和HIV抗原靶向重链中的一者或两者的Fc区或Fc结构域包含H433K和N434F(EU编号)突变。

[1323] 增强效应子的Fc突变

[1324] 在一些实施方案中,该抗体的Fc区或Fc结构域包含增加效应子活性(例如,具有改善的Fcγ IIIa结合和增加的抗体依赖性细胞毒性(ADCC))的翻译后修饰和/或氨基酸修饰。在一些实施方案中,该抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DE修饰(即,按EU编号的S239D和I332E)。在一些实施方案中,该抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DEL修饰(即,按EU编号的S239D、I332E和A330L)。在一些实施方案中,该抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DEA修饰(即,按EU编号的S239D、I332E和G236A)。在一些实施方案中,该抗体的Fc区或Fc结构域在Fc区中包含DEAL修饰(即,按EU编号的S239D、I332E、G236A和A330L)。参见例如美国专利号7,317,091、7,662,925、8,039,592、8,093,357、8,093,359、8,383,109、8,388,955、8,735,545、8,858,937、8,937,158、9,040,041、9,353,187、10,184,000和10,584,176。增加效应子活性(例如,具有改善的Fcγ IIIa结合和增加的抗体依赖性细胞毒性(ADCC))的附加氨基酸修饰包括但不限于(EU编号)第一Fc结构域上的F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L;S298A/E333A/K334A;或L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A以及第二Fc结构域上的D270E/K326D/A330M/K334E。增加C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC)的氨基酸突变包括但不限于(EU编号)S267E/H268F/S324T或K326W/E333S。增强效应子活性的Fc区突变综述于例如Wang等人,Protein Cell(2018)9(1):63-73;和Saunders,Front Immunol.(2019)10:1296中。

[1325] 在其他实施方案中,该抗体或其抗原结合片段具有经修饰的糖基化,其例如可以在翻译后引入或通过基因工程引入。在一些实施方案中,该抗体或其抗原结合片段例如在该抗体或其抗原结合片段中存在的糖基化位点处被无岩藻糖基化。大多数批准的单克隆抗体具有IgG1同种型,其中两个N连接的双分枝复合物型低聚糖结合到Fc区。Fc区通过其与FcγR家族的白细胞受体的相互作用来发挥ADCC的效应子功能。无岩藻糖基化单克隆抗体是经工程改造使得抗体Fc区中的低聚糖不具有任何岩藻糖单位的单克隆抗体。

[1326] 2.人免疫缺陷病毒(HIV)

[1327] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV组合药物组合。可以与本公开的药剂一起使用的组合药物的示例包括ATRIPLA®(依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨);COMPLERA®(EVIPLERA®;利匹韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨);STRIBILD®(埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨);TRUVADA®(富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨;TDF+FTC);DESCOVY®(替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨);ODEFSEY®(替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林);GENVOYA®(替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦);地瑞拉韦、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和可比司他;依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯;拉米夫定和富马酸

替诺福韦二吡呋酯;替诺福韦和拉米夫定;替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和艾维雷韦;COMBIVIR®(齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM®(LIVEXA®;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);KALETRA®(ALUVIA®;洛匹那韦和利托那韦);TRIUMEQ®(度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定);BIKTARVY(比卡格韦+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺)、DOVATO、TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和利托那韦;地瑞拉韦和可比司他;度鲁特韦和利匹韦林;度鲁特韦和盐酸利匹韦林;度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定;雷特格韦和拉米夫定;多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯;多拉韦林、拉米夫定和替诺福韦二吡呋酯;度鲁特韦+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定、拉米夫定+阿巴卡韦、拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平、洛匹那韦+利托那韦、洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定、洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定、替诺福韦+拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+盐酸利匹韦林、洛匹那韦、利托那韦、齐多夫定和拉米夫定;卡博特韦+利匹韦林;尔必达(elsulfavirine;VM-1500;VM-1500A)结合并通过该激酶激活信号传导。

[1328] 可与本公开的药剂组合的用于治疗HIV的其他药物的示例包括乙酰吗喃、阿拉泊韦、BanLec、去铁酮、Gamimune、米特法林、纳曲酮、α1-蛋白酶抑制剂(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎尼酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因疗法、MazF基因疗法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040(PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo和VIR-576。

[1329] HIV蛋白酶抑制剂

[1330] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV蛋白酶抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的HIV蛋白酶抑制剂的示例包括安普那韦、阿扎那韦、贝卡那韦、地瑞拉韦、膦沙那韦、膦沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、DG-17、TMB-657(PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607和TMC-310911。

[1331] HIV逆转录酶抑制剂

[1332] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与非核苷或非核苷酸抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的逆转录酶的HIV非核苷或非核苷酸抑制剂的示例包括达匹韦林、地拉韦定、甲磺酸地拉韦定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林、香菇多糖(lentinan)、奈韦拉平、利匹韦林、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005和依斯沙韦林(VM-1500)。

[1333] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂的示例包括阿德福韦、阿德福韦双特戊酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福

韦二吡呋酯、VIDEX®和VIDEX EC®(地达诺新,ddl)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛夫定、阿立他滨、西那夫定、地达诺新、艾夫他滨、非替那韦、磷夫定替酯、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、乳清酸替诺福韦二吡呋酯、福齐夫定替酯、拉米夫定、叠氮膦、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、罗瓦福韦-依他拉芬酰胺(GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-8583、VM-2500和KP-1461。

[1334] HIV整合酶抑制剂

[1335] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV整合酶抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的HIV整合酶抑制剂的示例包括艾维雷韦、姜黄素、姜黄素的衍生物、菊苣酸、菊苣酸的衍生物、3,5-二咖啡酰奎尼酸、3,5-二咖啡酰奎尼酸的衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸的衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯的衍生物、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂的衍生物、槲皮素、槲皮素的衍生物、雷特格韦、度鲁特韦、JTK-351、比克替拉韦、AVX-15567、卡博特韦(长效注射型)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、莱金(ledgins)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169、VM-3500和卡博特韦。

[1336] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂(NCINI)组合。可以与本公开的药剂组合的HIV非催化位点或别构整合酶抑制剂(NCINI)的示例包括CX-05045、CX-05168和CX-14442。

[1337] HIV进入抑制剂

[1338] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV进入抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的HIV进入(融合)抑制剂的示例包括赛尼克韦罗、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂、gp120抑制剂和CXCR4抑制剂。

[1339] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与CCR5抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的CCR5抑制剂的示例包括阿普拉韦罗、维克韦罗、马拉韦罗、赛尼克韦罗、勒罗利单抗(leronlimab)(PRO-140)、阿达他韦(RAP-101)、尼非韦罗(TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680和vMIP(Haimipu)。

[1340] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与gp41抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的gp41抑制剂的示例包括艾博卫泰、恩夫韦肽、BMS-986197、恩夫韦肽生物改良药、恩夫韦肽生物仿制药、HIV-1融合抑制剂(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚物和西夫韦肽。

[1341] 在一些实施方案中,将所述药剂与CD4连接抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的CD4附接抑制剂的示例包括依巴利珠单抗(ibalizumab)和CADA类似物。

[1342] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与gp120抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的gp120抑制剂的示例包括Radha-108(受体醇)3B3-PE38、BanLec、基于膨润土的纳米医学、福斯特沙韦氨丁三醇、IQP-0831和BMS-663068。

[1343] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与CXCR4抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的CXCR4抑制剂的示例包括普乐沙福、ALT-1188、N15肽和vMIP(Haimipu)。

[1344] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV成熟抑制剂组合。可以与本公开的药剂组合的HIV成熟抑制剂的示例包括BMS-955176、GSK-3640254和GSK-2838232。

[1345] 延迟逆转剂

[1346] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与潜伏逆转剂(LRA)组合。可与本公开的药剂组合的潜伏逆转剂的示例包括toll样受体(TLR)激动剂(包括TLR7激动剂,例如GS-9620)、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂、蛋白酶体抑制剂(诸如万珂)、蛋白激酶C(PKC)活化剂、Smyd2抑制剂、BET-溴结构域4(BRD4)抑制剂、离子霉素、IAP拮抗剂(细胞凋亡蛋白的抑制剂,诸如APG-1387、LBW-242)、SMAC模拟物(包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406)、PMA、SAHA(辛二酸胺异羟肟酸或辛二酰、苯胺和异羟肟酸)、NIZ-985、IL-15调节抗体(包括IL-15、IL-15融合蛋白和IL-15受体激动剂)、JQ1、双硫仑、两性霉素B和泛素抑制剂(诸如拉格唑拉类似物、APH-0812、GSK-343)。PKC活化剂的示例包括吲哚内酰胺、prostratin、巨大戟醇B和DAG-内酯。

[1347] 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂

[1348] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与组蛋白脱乙酰酶例如组蛋白脱乙酰酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR;基因ID:9734)的抑制剂组合。HDAC抑制剂的示例包括但不限于艾贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝利司他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907(非美诺司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉维司他(givinostat)、莫西司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普瑞司他(pracinostat)、奎西诺司他(quisinostat)(JNJ-26481585)、瑞米司他、利可林司他(ricolinostat)、罗米地辛、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立诺他、替莫司汀(tinostamustine)、瑞美司他(remetinostat)、恩替司他(entinostat)。

[1349] 衣壳抑制剂

[1350] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与衣壳抑制剂组合。可与本公开的药剂组合的衣壳抑制剂的示例包括衣壳聚合抑制剂或衣壳破坏化合物、HIV核衣壳p7(NCp7)抑制剂(诸如偶氮二甲酰胺)、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、GS-6207、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301和AVI-CAN1-15系列以及本专利(GSK WO2019/087016)中所述的化合物。

[1351] 免疫检查点调节剂

[1352] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂以及/或者与一种或多种刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、活化剂或激动剂组合。抑制性免疫检查点的阻断或抑制可正向调节T细胞或NK细胞活化并防止感染细胞的免疫逃逸。刺激免疫检查点的活化或刺激可以增强免疫检查点抑制剂在感染性治疗中的效果。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节T细胞应答(例如,在Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110中综述)。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节NK细胞应答(例如,在Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688)。

[1353] 免疫检查点蛋白或受体的示例包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;CD47、CD48(SLAMF2)、含跨膜和免疫球蛋白结构域的2(TMIGD2、CD28H)、CD84(LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1(CD20)、CD244(SLAMF4);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7H6);HERV-H LTR相关2(HHLA2、B7H7);诱导型T细胞共刺激因子(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激因子配体

(ICOSLG、B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF8(CD30)、TNFSF8(CD30L);TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10(TRAIL);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));TNFRSF17(BCMA、CD269)、TNFSF13B(BAFF);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);MHC I类多肽相关序列A(MICA);MHC I类多肽相关序列B(MICB);CD274(CD274、PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155);含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域4(TIMD4;TIM4);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3);半乳凝素9(LGALS9);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223);信号转导淋巴细胞活化分子家族成员1(SLAMF1、SLAM、CD150);淋巴细胞抗原9(LY9、CD229、SLAMF3);SLAM家族成员6(SLAMF6、CD352);SLAM家族成员7(SLAMF7、CD319);UL16结合蛋白1(ULBP1);UL16结合蛋白2(ULBP2);UL16结合蛋白3(ULBP3);视黄酸早期转录物1E(RAET1E;ULBP4);视黄酸早期转录物1G(RAET1G;ULBP5);视黄酸早期转录物1L(RAET1L;ULBP6);淋巴细胞活化3(CD223);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2、CD159c、NKG2C);杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3、NKG2E);杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4、NKG2F);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1);以及SLAM家族成员7(SLAMF7)。

[1354] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。例示性T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD274(CD274、PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2、PD-L2、CD273);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3);半乳凝素9(LGALS9);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);以及杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1)。在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;诱导型T细胞共刺激因子(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激因子配体(ICOSLG、

B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4)、脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155)。参见例如Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110。

[1355] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。例示性NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾区1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);和杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1、CD94)。在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD16、CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);SLAM家族成员7(SLAMF7)。参见例如Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54;以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688。

[1356] 在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)或CTLA4的蛋白质(例如,抗体或其片段或抗体模拟物)抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)或CTLA4的有机小分子抑制剂。在一些实施方案中,CD274或PDCD1的小分子抑制剂选自由GS-4224、GS-4416、INCB086550和MAX10181组成的组。在一些实施方案中,CTLA4的小分子抑制剂包括BPI-002。

[1357] 可以共同施用的CTLA4抑制剂的示例包括但不限于:伊匹单抗、曲美木单抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002,以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)和AK-104(CTLA4/PD-1)。

[1358] 可以共同施用的PD-L1(CD274)或PD-1(PDCD1)抑制剂的示例包括但不限于派姆单抗、纳武单抗、西米单抗、匹地利珠单抗、AMP-224、MEDI0680(AMP-514)、斯巴达珠单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317(替雷利珠单抗)、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001(特瑞普利单抗)、JNJ-63723283、杰诺单抗(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210(卡瑞利珠单抗)、Sym-021、ABBV-181、PD1-PIK、BAT-1306(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042(多塔利单抗)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、KN-035、IBI-308(信迪利单抗)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181,以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-

06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)、AK-104(CTLA4/PD-1)、M7824(PD-L1/TGFβ-EC结构域)、CA-170(PD-L1/VISTA)、CDX-527(CD27/PD-L1)、LY-3415244(TIM3/PDL1)和INBRX-105(4-1BB/PDL1)。

[1359] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与抗TIGIT抗体(诸如BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307)组合。

[1360] TNF受体超家族(TNFRSF)成员激动剂或激活剂

[1361] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种TNF受体超家族(TNFRSF)成员的激动剂组合,所述激动剂例如以下中的一者或多者的激动剂:TNFRSF1A(NCBI基因ID:7132)、TNFRSF1B(NCBI基因ID:7133)、TNFRSF4(OX40、CD134;NCBI基因ID:7293)、TNFRSF5(CD40;NCBI基因ID:958)、TNFRSF6(FAS,NCBI基因ID:355)、TNFRSF7(CD27,NCBI基因ID:939)、TNFRSF8(CD30,NCBI基因ID:943)、TNFRSF9(4-1BB、CD137,NCBI基因ID:3604)、TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1,NCBI基因ID:8797)、TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2,NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10C(CD263、TRAILR3,NCBI基因ID:8794)、TNFRSF10D(CD264、TRAILR4,NCBI基因ID:8793)、TNFRSF11A(CD265、RANK,NCBI基因ID:8792)、TNFRSF11B(NCBI基因ID:4982)、TNFRSF12A(CD266,NCBI基因ID:51330)、TNFRSF13B(CD267,NCBI基因ID:23495)、TNFRSF13C(CD268,NCBI基因ID:115650)、TNFRSF16(NGFR、CD271,NCBI基因ID:4804)、TNFRSF17(BCMA、CD269,NCBI基因ID:608)、TNFRSF18(GITR、CD357,NCBI基因ID:8784)、TNFRSF19(NCBI基因ID:55504)、TNFRSF21(CD358、DR6,NCBI基因ID:27242)和TNFRSF25(DR3,NCBI基因ID:8718)。

[1362] 可以共同施用的示例抗TNFRSF4(OX40)抗体包括但不限于MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562(他沃立珠单抗)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368,以及WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281和WO2018089628中所述的那些。

[1363] 可以共同施用的示例抗TNFRSF5(CD40)抗体包括但不限于RG7876、SEA-CD40、APX-005M和ABBV-428。

[1364] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF7(CD27)抗体伐立鲁单抗(CDX-1127)。

[1365] 可以共同施用的示例抗TNFRSF9(4-1BB、CD137)抗体包括但不限于乌瑞鲁单抗、乌托鲁单抗(PF-05082566)、AGEN2373和ADG-106。

[1366] 可以共同施用的示例抗TNFRSF18(GITR)抗体包括但不限于MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323,以及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中所述的那些。在一些实施方案中,共同施用共同靶向TNFRSF4(OX40)和TNFRSF18(GITR)的抗体或其片段。此类抗体例如在WO2017096179和WO2018089628中描述。

[1367] 双特异性和三特异性自然杀伤(NK)细胞衔接物

[1368] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与双特异性NK细胞衔接物(BiKE)或三特异性NK细胞衔接物(TriKE)(例如,不具有Fc)或者抗以下项的双特异性抗体(例如,具有Fc)组合:NK细胞活化受体,例如CD16A、C型凝集素受体(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)、天然细胞毒性受体(NKp30、NKp44和NKp46)、杀伤细胞C型凝集素样受体(NKp65、NKp80)、Fc

受体Fc γ R(其介导抗体依赖性细胞毒性)、SLAM家族受体(例如,2B4、SLAM6和SLAM7)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)(KIR-2DS和KIR-3DS)、DNAM-1和CD137(41BB)。视情况而定,抗CD16结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可以共同施用的例示性双特异性NK细胞衔接物靶向CD16和一种或多种如本文所述的HIV相关抗原。BiKE和TriKE例如在以下文献中描述:Felices等人,Methods Mol Biol.(2016)1441:333-346;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54。三特异性NK细胞衔接物(TRiKE)的示例包括OXS-3550和CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

[1369] 吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂

[1370] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1;NCBI基因ID:3620)的抑制剂组合。IDO1抑制剂的示例包括但不限于BLV-0801、艾卡哚司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌衍生物(SN-35837)、瑞米司他、SBLK-200802、BMS-986205和shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

[1371] Toll样受体(TLR)激动剂

[1372] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与toll样受体(TLR)的激动剂组合,所述激动剂例如TLR1(NCBI基因ID:7096)、TLR2(NCBI基因ID:7097)、TLR3(NCBI基因ID:7098)、TLR4(NCBI基因ID:7099)、TLR5(NCBI基因ID:7100)、TLR6(NCBI基因ID:10333)、TLR7(NCBI基因ID:51284)、TLR8(NCBI基因ID:51311)、TLR9(NCBI基因ID:54106)和/或TLR10(NCBI基因ID:81793)的激动剂。可以共同施用的示例TLR7激动剂包括但不限于AL-034、DSP-0509、GS-9620(维沙莫特)、LHC-165、TMX-101(咪喹莫特)、GSK-2245035、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795,以及US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)、and US20090047249(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可以共同施用的TLR7/TLR8激动剂是NKTR-262、特拉莫德和BDB-001。可以共同施用的示例TLR8激动剂包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫(motolimod)、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052,以及US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167

(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。可以共同施用的示例TLR9激动剂包括但不限于AST-008、可比托莫特(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿格托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、来非莫特(lefitolimod)(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索托利莫特(tilsotolimod)和PUL-042。TLR3激动剂的示例包括雷他莫德、聚ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。TLR4激动剂的示例包括G-100和GSK-1795091。

[1373] STING激动剂、RIG-I和NOD2调节剂

[1374] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与干扰素基因刺激剂(STING)组合。在一些实施方案中,STING受体激动剂或活化剂选自由ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基呫吨酮-4-醋酸(DMXAA)、环状GAMP(cGAMP)和环状二AMP组成的组。在一些实施方案中,将本文所述的药剂与RIG-I调节剂(诸如RGT-100)或NOD2调节剂(诸如SB-9200和IR-103)组合。

[1375] LAG-3和TIM-3抑制剂

[1376] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与抗TIM-3抗体(诸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390)组合。

[1377] 在一些实施方案中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与抗LAG-3(淋巴细胞活化)抗体(诸如瑞拉利单抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385)组合。

[1378] 白介素激动剂

[1379] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与以下物质组合:白介素激动剂(诸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12)激动剂;IL-2激动剂的示例,诸如proleukin(阿地白介素、IL-2);聚乙二醇化IL-2(例如NKTR-214);IL-2的修饰变体(例如,THOR-707)、贝培阿地白介素、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15;IL-15激动剂的示例,诸如ALT-803、NKTR-255和hetIL-15、白介素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15Synthorin(聚乙二醇化I1-15)、P-22339和IL-15-PD-1融合蛋白N-809;IL-7的示例包括CYT-107。

[1380] 可以与本公开的药剂组合的另外的基于免疫的疗法的示例包括干扰素α;干扰素α-2b;干扰素α-n3;聚乙二醇化干扰素α;干扰素γ;Flt3激动剂;gepon;诺姆福隆、聚乙二醇干扰素α-2a、聚乙二醇干扰素α-2b、RPI-MN。

[1381] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[1382] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与PI3K抑制剂组合。可与本公开的药剂组合的PI3K抑制剂的示例包括艾德利西布(idelalisib)、阿博利西布(alpelisib)、布帕利西布(buparlisib)、乳清酸CAI、科潘利西布(copanlisib)、杜韦利西布(duvelisib)、格达利西布(gedatolisib)、来那替尼、帕努利西布(panulisib)、哌立福辛、伊达利西布(pictilisib)、匹拉利西布(pilaralisib)、甲磺酸普口奎替尼、瑞格替尼、瑞格替尼钠、索诺利西布(sonolisib)、塔塞利西布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、

SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765和ZSTK-474。

[1383] α-4/β-7拮抗剂

[1384] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与α-4/β-7拮抗剂组合。可以与本公开的药剂组合的整联蛋白α-4/β-7拮抗剂的示例包括PTG-100、TRK-170、阿利鲁单抗(abrilumab)、依曲利珠单抗(etrolizumab)、甲基卡罗格拉斯(carotegrast methyl)和维多珠单抗(vedolizumab)。

[1385] HIV靶向抗体

[1386] 可以与本公开的药剂组合的HIV抗体、双特异性抗体和"抗体样"治疗蛋白的示例包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bNAb(广谱中和HIV-1抗体)、TMB-360以及靶向HIV gp120或gp41的那些抗体、靶向HIV的抗体募集分子、抗CD63单克隆抗体、抗GB病毒C抗体、抗GP120/CD4、CCR5双特异性抗体、抗Nef单结构域抗体、抗Rev抗体、骆驼科来源的抗CD18抗体、骆驼科来源的抗ICAM-1抗体、DCVax-001、gp140靶向抗体、基于gp41的HIV治疗抗体、人重组mAb(PGT-121)、依巴利珠单抗、Immuglo、MB-66。

[1387] 各种bNAb是本领域已知的,并且可用于本发明。示例包括但不限于美国专利号8673307、9,493,549、9,783,594、WO2014/063059、WO2012/158948、WO2015/117008和PCT/US2015/41272以及WO2017/096221,包括抗体12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195。8ANC196、10-259、10-303、10-410、10-847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369和10-1074GM。另外的示例包括在以下文献中所述的那些:Klein等人,Nature,492(7427):118-22(2012);Horwitz等人,Proc Natl Acad Sci U S A,110(41):16538-43(2013);Scheid等人,Science,333:1633-1637(2011);Scheid等人,Nature,458:636-640(2009);Eroshkin等人,Nucleic Acids Res.,42(Database issue):Dl 133-9(2014);Mascola等人,Immunol Rev.,254(l):225-44(2013),诸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81(它们所有都结合gp41的MPER);PG9、PG16、CH01-04(它们所有都结合V1V2-聚糖)、2G12(其与外部结构域聚糖结合);b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176和8ANC131(它们所有都与CD4结合位点结合)。

[1388] 可用作联合疗法中的第二治疗剂的另外的广泛中和抗体描述于例如美国专利号8,673,307、9,493,549、9,783,594,以及WO 2012/154312、WO2012/158948、WO 2013/086533、WO 2013/142324、WO2014/063059、WO 2014/089152、WO 2015/048462、WO 2015/103549、WO 2015/117008、WO2016/014484、WO 2016/154003、WO 2016/196975、WO 2016/149710、WO2017/096221、WO 2017/133639、WO 2017/133640中,这些文献出于所有目的据此全文以引用方式并入本文。另外的示例包括在以下文献中描述的那些:Sajadi等人,Cell.(2018)173(7):1783-1795;Sajadi等人,J Infect Dis.(2016)213(1):156-64;Klein等人,Nature,492(7427):118-22(2012);Horwitz等人,Proc Natl Acad Sci U S A,110(41):16538-43(2013);Scheid等人,Science,333:1633-1637(2011);Scheid等人,Nature,458:636-640(2009);Eroshkin等人,Nucleic Acids Res.,42(Database issue):Dl 133-9(2014);Mascola等人,Immunol Rev.,254(l):225-44(2013),诸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2和LN01(它们所有都结合gp41的MPER)。

[1389] 另外的抗体的示例包括巴威单抗(bavituximab)、UB-421、BF520.1、CH01、CH59、C2F5、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、DH270.1、DH270.6、D1D2、10-1074-LS、GS-9722、DH411-2、BG18、PGT145、PGT121、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-151、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、MDX010(伊匹单抗)、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGDM1400、PGDM12、PGDM21、PCDN-33A、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010(伊匹单抗)、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC24、VRC41.01、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7,VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12、VRC07、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、VRC29.03、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E和VRC38.01、PGT-151、CAP248-2B、35O22、ACS202、VRC34和VRC34.01、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2和LN01。

[1390] HIV双特异性和三特异性抗体的示例包括MGD014、B12BiTe、TMB-双特异性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。

[1391] 体内递送的bNAb的示例包括诸如AAV8-VRC07;编码抗HIV抗体VRC01的mRNA;以及编码3BNC117的工程化B细胞(Hartweger等人,J.Exp.Med.2019,1301)。

[1392] 药代动力学增强剂

[1393] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与药代动力学增强剂组合。可以与本公开的药剂组合的药代动力学增强剂的示例包括可比司他和利托那韦。

[1394] 附加治疗剂

[1395] 可与本公开的药剂组合的另外的HIV治疗剂的示例包括WO 2004/096286(Gilead Sciences)、WO 2006/015261(Gilead Sciences)、WO 2006/110157(Gilead Sciences)、WO 2012/003497(Gilead Sciences)、WO 2012/003498(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2014/100323(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(宾夕法尼亚大学(University of Pennsylvania))、US 2014/0221378(Japan Tobacco)、US 2014/0221380(Japan Tobacco)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、US 20140221356(Gilead Sciences)、US 20100143301(Gilead Sciences)和WO 2013/091096(Boehringer Ingelheim)中公开的化合物。

[1396] HIV疫苗

[1397] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与HIV疫苗组合。可以与本公开的药剂组合的HIV疫苗的示例包括肽疫苗、重组亚基蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、CD4来源的肽疫苗、疫苗组合、腺病毒载体疫苗(腺病毒载体,诸如Ad5、Ad26或Ad35)、猴腺病毒(黑猩猩、大猩猩、恒河猴,即rhAd)、腺相关病毒载体疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗(例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9)、基于柯萨奇病毒的疫苗、基于肠病毒的疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基于慢病毒载体的疫苗、沙粒病毒疫苗(诸如

LCMV、皮秦德)、基于双分段或三分段的沙粒病毒的疫苗、基于麻疹病毒的疫苗、基于黄病毒载体的疫苗、基于烟草花叶病毒载体的疫苗、基于水痘带状疱疹病毒的疫苗、基于人副流感病毒3(PIV3)的疫苗、基于痘病毒的疫苗(修饰的牛痘病毒安卡拉(Ankara)(MVA)、正痘病毒来源的NYVAC和禽痘病毒来源的ALVAC(金丝雀痘病毒)毒株);基于鸡痘病毒的疫苗、基于弹状病毒的疫苗,诸如VSV和马拉巴病毒;基于重组人CMV(rhCMV)的疫苗、基于甲病毒的疫苗,诸如西门利克森林病毒、委内瑞拉马脑炎病毒和辛德毕斯病毒;(参见Lauer,Clinical and Vaccine Immunology,2017,DOI:10.1128/CVI.00298-16);LNP配制的基于mRNA的治疗疫苗;LNP配制的自复制RNA/自扩增RNA疫苗。

[1398] 疫苗的示例包括:rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、单体gp120 HIV-1C亚型疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多级DNA重组腺病毒-5(rAd5)、rAd5gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、poly-ICLC佐剂疫苗s、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV+MVA镶嵌疫苗+gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001和病毒样颗粒疫苗(诸如假病毒疫苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合多肽疫苗、树突状细胞疫苗(诸如DermaVir)、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐剂)、i-key/MHC II类表位杂合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多级Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI和MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP+VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980;基于eOD-GT8 60聚体的疫苗、PD-201401、env(A、B、C、A/E)/gag(C)DNA疫苗、gp120(A、B、C、A/E)蛋白质疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗(GLA-SE佐剂)、HIV p24gag原始-加强质粒DNA疫苗、基于沙粒病毒载体的疫苗(Vaxwave、TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、UBI HIV gp120、基于mRNA的预防性疫苗和TBL-1203HI。

[1399] 出生控制(避孕药)联合疗法

[1400] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与节育或避孕方案组合。可以与本公开的药剂组合的用于节育(避孕)的治疗剂包括醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔雌二醇、炔诺醇、依托孕烯、左旋甲基四氢叶酸、左炔诺孕酮、利奈孕酮、醋酸甲羟孕酮、炔雌醇甲醚、米非司酮、米索前列醇、醋酸诺美孕酮、去甲孕酮、异炔诺酮、诺孕酯、奥美昔芬、醋酸西格索尼、醋酸乌利司他以及它们的任何组合。

[1401] 在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与选自以下项的

一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂组合：ATRIPLA®（依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨）；STRIBILD®（埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨）；TRUVADA®（富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨；TDF+FTC）；DESCOVY®（替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨）；ODEFSEY®（替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林）；GENVOYA®（替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦）；BIKTARVY(比卡格韦+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺)，阿德福韦；阿德福韦双特戊酯；可比司他；恩曲他滨；替诺福韦；替诺福韦二吡呋酯；富马酸替诺福韦二吡呋酯；替诺福韦艾拉酚胺；半富马酸替诺福韦艾拉酚胺；TRIUMEQ®（度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定）；度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定；雷特格韦；雷特格韦和拉米夫定；马拉韦罗；恩夫韦肽；ALUVIA®（KALETRA®；洛匹那韦和利托那韦）；COMBIVIR®（齐多夫定和拉米夫定；AZT+3TC）；EPZICOM®（LIVEXA®；硫酸阿巴卡韦和拉米夫定；ABC+3TC）；TRIZIVIR®（硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定；ABC+AZT+3TC）；利匹韦林；盐酸利匹韦林；硫酸阿扎那韦和可比司他；阿扎那韦和可比司他；地瑞拉韦和可比司他；阿扎那韦；硫酸阿扎那韦；度鲁特韦；埃替拉韦；利托那韦；硫酸阿扎那韦和利托那韦；地瑞拉韦；拉米夫定；普拉汀；福沙那韦；福沙那韦钙依法韦仑；依曲韦林；奈非那韦；甲磺酸奈非那韦；干扰素；地达诺新；司他夫定；茚地那韦；硫酸茚地那韦；替诺福韦和拉米夫定；齐多夫定；奈韦拉平；沙喹那韦；甲磺酸沙喹那韦；阿地白介素；扎西他滨；替拉那韦；安普那韦；地拉夫定；甲磺酸地拉夫定；Radha-108(受体醇)；拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯；依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯；叠氮膦；拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定；阿巴卡韦；和硫酸阿巴卡韦。

[1402] 在一些实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂和逆转录酶的HIV非核苷抑制剂组合。在另一个具体实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂和HIV蛋白酶抑制化合物组合。在另外的实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂、逆转录酶的HIV非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在一些实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的至少一种HIV核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂组合。在一些实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的两种HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。

[1403] 在一些实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺或半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组合。

[1404] 在一些实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组合。

[1405] 在一些实施方案中，将本文所公开的药剂或其药物组合物与第一附加治疗剂和第二附加治疗剂组合，该第一附加治疗剂选自由硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组成的组，

该第二附加治疗剂选自由恩曲他滨和拉米夫定组成的组。

[1406] 在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药物组合物与第一附加治疗剂和第二附加治疗剂组合,该第一附加治疗剂选自由替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组成的组,其中该第二附加治疗剂为恩曲他滨。

[1407] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂或其药物组合物与第一附加治疗剂(避孕剂)组合,该第一附加治疗剂选自由以下项组成的组:醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔雌二醇、炔诺醇、依托孕烯、左旋甲基四氢叶酸、左炔诺孕酮、利奈孕酮、醋酸甲羟孕酮、炔雌醇甲醚、米非司酮、米索前列醇、醋酸诺美孕酮、去甲孕酮、异炔诺酮、诺孕酯、奥美昔芬、醋酸西格索尼、醋酸乌利司他以及它们的任何组合。

[1408] 基因疗法和细胞疗法

[1409] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与基因疗法或细胞疗法方案组合。基因疗法和细胞疗法包括但不限于使基因沉默的基因修饰;直接杀伤感染细胞的基因方法;免疫细胞的输注,所述免疫细胞被设计成替换大部分患者自身的免疫系统以增强对被感染细胞的免疫应答,或激活患者自身的免疫系统以杀死被感染细胞,或找到并杀死被感染细胞;修饰细胞活性的基因方法,以进一步改变针对感染的内源性免疫应答。树突状细胞疗法的示例包括AGS-004。CCR5基因编辑剂包括SB-728T。CCR5基因抑制剂包括Cal-1。在一些实施方案中,将表达C34-CCR5/C34-CXCR4的CD4阳性T细胞与一种或多种多特异性抗原结合分子共同施用。在一些实施方案中,将本文所述的药剂与AGT-103转导的自体T细胞疗法或AAV-eCD4-Ig基因疗法共同施用。

[1410] 基因编辑器

[1411] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与基因编辑器(例如,HIV靶向基因编辑器)组合。在一些实施方案中,基因组编辑系统可以选自由以下项组成的组:CRISPR/Cas9复合物、锌指核酸酶复合物、TALEN复合物、归巢内切核酸酶复合物和大范围核酸酶复合物。例示性HIV靶向CRISPR/Cas9系统包括但不限于EBT-101。

[1412] CAR-T细胞疗法

[1413] 在一些实施方案中,可以将本文所述的药剂与经工程化以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群体共同施用,其中CAR包含HIV抗原结合结构域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上的CD4结合位点、gp120上的CD4诱导的结合位点、gp120上的N聚糖、gp120的V2、gp41上的膜近侧区域。免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+ T细胞、CD8+ T细胞或它们的组合。细胞可以是自体的或同种异体的。HIV CAR-T的示例包括VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗CD4 CART细胞疗法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T细胞、经遗传工程化以表达CD4 CAR和C46肽的自体造血干细胞。

[1414] TCR-T细胞疗法

[1415] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与TCR-T细胞群组合。TCR-T细胞被工程化以靶向病毒感染细胞表面上存在的HIV来源的肽,例如ImmTAV。

[1416] B细胞疗法

[1417] 在一些实施方案中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与经基因修饰以表达广泛中和抗体的B细胞群组合,所述广泛中和抗体诸如3BNC117(Hartweger等人,J.Exp.Med.2019,

1301;Moffett等人,Sci.Immunol.4,eaax0644(2019),2019年5月17日)。

[1418] 3.乙型肝炎病毒

[1419] 用于治疗HBV的其他药物的示例包括α-羟基托酚酮、氨多索韦、安卓奎诺尔(antroquinonol)、β-羟基胞嘧啶核苷、ARB-199、CCC-0975、ccc-R08、艾夫他滨、依泽替米贝、环孢素A、龙胆苷(龙胆苦苷)、HH-003、贺普拉肽(hepalatide)、JNJ-56136379、硝唑尼特、比瑞那帕、NJK14047、NOV-205(molixan,BAM-205)、寡核苷酸、米伏替酯、feron、GST-HG-131、左旋咪唑、Ka Shu Ning、alloferon、WS-007、Y-101(Ti Fen Tai)、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、石竹素、HepB-nRNA、cTP-5(rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、DasKloster 0014-01、ISA-204、Jiangantai(Ganxikang)、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黄连苷、DasKloster-0039、hepulantai、IMB-2613、TCM-800B、还原型谷胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、QL-007索非布韦、雷迪帕韦、UB-551和ZH-2N,以及US20150210682(Roche)、US 2016/0122344(Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A(Roche)、WO16128335A1(Roche)、WO16120186A1(Roche)、US2016237090A(Roche)、WO16107833A1(Roche)、WO16107832A1(Roche)、US2016176899A(Roche)、WO16102438A1(Roche)、WO16012470A1(Roche)、US2016220586A(Roche)和US2015031687A(Roche)中公开的化合物。

[1420] HBV疫苗

[1421] HBV疫苗包括预防性疫苗和治疗性疫苗两者。HBV预防性疫苗的示例包括Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M(LBVP-0101;LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、乙型肝炎预防疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B®、重组乙型肝炎疫苗(肌内注射,Kangtai Biological Products)、重组乙型肝炎疫苗(多形汉逊(Hansenual polymorpha)酵母,肌内注射,Hualan Biological Engineering)、重组乙型肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、CARG-101、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五价疫苗、LBVD、Infanrix HeXa、YS-HBV-001和DTaP-rHB-Hib疫苗。

[1422] HBV治疗性疫苗的示例包括HBsAG-HBIG复合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB(静脉内)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(εPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC(NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2(HepTcell)、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L-佐剂疫苗、HepB-v、RG7944(INO-1800)、重组基于VLP的治疗性疫苗(HBV感染,VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050、VVX-001、GSK-3528869A(ChAd155-hli-HBV+MVA-HBV+Hbc-HBs/AS01B-4)、VBI-2601、VTP-300(ChAdOx1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh prime和MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh boost)、MVA-BN和Lm HBV。HBV沙粒病毒疫苗例如在WO2017076988和WO2017198726中描述。

[1423] HBV DNA聚合酶抑制剂

[1424] HBV DNA聚合酶抑制剂的示例包括阿德福韦(HEPSERA®)、恩曲他滨(EMTRIVA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦双特戊酯、富马酸替诺福韦双特戊酯、替诺福韦十八烷氧基乙酯、CMX-157、替诺福韦艾克立德(tenofovir exalidex)、贝西福韦、恩替卡韦(BARACLUDE®)、马来酸恩替卡韦、替比夫定(TYZEKA®)、非洛西韦、普拉德福韦、克拉夫定、利巴韦林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、叠氮膦、泛昔洛韦、富沙林(fusolin)、美他卡韦、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬氨酸替诺福韦二吡呋酯、乳清酸替诺福韦二吡呋酯和HS-10234。

[1425] 免疫调节剂

[1426] 免疫调节剂的示例包括雷他莫德、盐酸艾咪朵尔、ingaron、德马韦(dermaVir)、必赖克痿(羟基氯喹)、普留净、羟基脲、麦考酚酸莫酯(MPA)及其酯衍生物麦考酚酸莫酯(MMF)、JNJ-440、WF-10、AB-452、利巴韦林、IL-12、INO-9112、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、CRV-431、JNJ-0535、TG-1050、ABI-H2158、BMS-936559、GS-9688、RO-7011785、RG-7854、RO-6871765、AIC-649和IR-103。

[1427] Toll样受体(TLR)激动剂

[1428] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与toll样受体(TLR)的激动剂组合,所述激动剂例如TLR1(NCBI基因ID:7096)、TLR2(NCBI基因ID:7097)、TLR3(NCBI基因ID:7098)、TLR4(NCBI基因ID:7099)、TLR5(NCBI基因ID:7100)、TLR6(NCBI基因ID:10333)、TLR7(NCBI基因ID:51284)、TLR8(NCBI基因ID:51311)、TLR9(NCBI基因ID:54106)和/或TLR10(NCBI基因ID:81793)、TLR11、TLR12和TLR13的激动剂。

[1429] TLR3调节剂的示例包括雷他莫德、聚ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。

[1430] TLR4激动剂的示例包括G-100和GSK-1795091。

[1431] 可以共同施用的示例TLR7激动剂包括但不限于AL-034、DSP-0509、GS-9620(维沙莫特)、LHC-165、TMX-101(咪喹莫特)、GSK-2245035、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795,以及US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)、and US20090047249(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中所公开的化合物。

[1432] 可以共同施用的TLR7/TLR8激动剂是NKTR-262、特拉莫德和BDB-001。

[1433] 可以共同施用的示例TLR8激动剂包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫(motolimod)、瑞喹莫德、塞加莫德(selgantolimod)(GS-

9688)、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052、ZG-170607,以及在US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)、US专利号9670205(Gilead Sciences,Inc.)、US20160289229(Gilead Sciences,Inc.)、WO2017/048727(Gilead Sciences,Inc.)、US20180065938(Gilead Sciences,Inc.)和US20180086755(Gilead Sciences,Inc.)中所公开的化合物。

[1434] 可以共同施用的示例TLR9激动剂包括但不限于AST-008、可比托莫特(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿格托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、来非莫特(lefitolimod)(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索托利莫特(tilsotolimod)和PUL-042。

[1435] TLR7、TLR8和TLR9调节剂的示例包括WO2017047769(Teika Seiyaku)、WO2015014815(Janssen)、WO2018045150(Gilead Sciences Inc)、WO2018045144(Gilead Sciences Inc)、WO2015162075(Roche)、WO2017034986(堪萨斯大学(University of Kansas))、WO2018095426(Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd)、WO2016091698(Roche)、WO2016075661(GlaxoSmithKline Biologicals)、WO2016180743(Roche)、WO2018089695(Dynavax Technologies)、WO2016055553(Roche)、WO2015168279(Novartis)、WO2016107536(Medshine Discovery)、WO2018086593(Livo(上海)Pharmaceutical)、WO2017106607(Merck)、WO2017061532(Sumitomo Dainippon Pharma)、WO2016023511(Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017076346(Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、WO2017046112(Roche)、WO2018078149(Roche)、WO2017040233(3M Co)、WO2016141092(Gilead Sciences)、WO2018049089(BristolMyers Squibb)、WO2015057655(Eisai Co Ltd)、WO2017001307(Roche)、WO2018005586(BristolMyers Squibb)、WO201704023(3MCo)、WO2017163264(Council of Scientific and Industrial Research(印度))、WO2018046460(GlaxoSmithKline Biologicals)、WO2018047081(Novartis)、WO2016142250(Roche)、WO2015168269(Novartis)、WO201804163(Roche)、WO2018038877(3M Co)、WO2015057659(Eisai Co Ltd)、WO2017202704(Roche)、WO2018026620(BristolMyers Squibb)、WO2016029077(Janus Biotherapeutics)、WO201803143(Merck)、WO2016096778(Roche)、WO2017190669(Shanghai De Novo Pharmatech)、US09884866(明尼苏达大学(University of Minnesota))、WO2017219931(Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical)、WO2018002319(Janssen Sciences)、WO2017216054(Roche)、WO2017202703(Roche)、WO2017184735(IFM Therapeutics)、WO2017184746(IFM Therapeutics)、WO2015088045(Takeda Pharmaceutical)、WO2017038909(Takeda Pharmaceutical)、WO2015095780(堪萨斯大学)、WO2015023958(堪萨斯大学)中公开的化合

物。

[1436] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与TLR7、TLR8或TLR9激动剂共同施用。

[1437] 干扰素α受体配体

[1438] 干扰素α受体配体的示例包括干扰素α-2b(INTRON A®)、聚乙二醇化干扰素α-2a(PEGASYS®)、聚乙二醇化干扰素α-1b、干扰素α-1b(HAPGEN®)、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-干扰素α-2a(YPEG-rhIFNα-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron(干扰素γ)、rSIFN-co(重组超化合物干扰素)、Ypeg干扰素α-2b(YPEG-rhIFNα-2b)、MOR-22、聚乙二醇化干扰素α-2b(PEG-INTRON®)、Bioferon、Novaferon、Inmutag(Inferon)、MULTIFERON®、干扰素α-n1(HUMOFERON®)、干扰素β-1a(AVONEX®)、Shaferon、干扰素α-2b(Axxo)、Alfaferone、干扰素α-2b(BioGeneric Pharma)、干扰素-α2(CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermaxα、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、干扰素α-2b(IFN,Laboratorios Bioprofarma)、α干扰素a 2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干扰素α2b(Zydus-Cadila)、干扰素α2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干扰素α-2b(Amega)、干扰素α-2b(Virchow)、ropeg干扰素α-2b、rHSA-IFNα-2a(重组人血清白蛋白干扰素α2a融合蛋白)、PEG-IFN-α、rHSA-IFNα2b、重组人干扰素α-(1b、2a、2b)、聚乙二醇化干扰素α-2b(Amega)、聚乙二醇化干扰素α-2a、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素α-2b(Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNα-2b、SFR-9216和Interapo(Interapa)。

[1439] 透明质酸酶抑制剂

[1440] 透明质酸酶抑制剂的示例包括astodrimer。

[1441] 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂

[1442] HBsAg抑制剂的示例包括AK-074、HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031、REP-006和REP-9AC′。

[1443] HBsAg分泌抑制剂的示例包括BM601、GST-HG-131、AB-452。

[1444] 细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂

[1445] 细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂的示例包括AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹鲁单抗(ipilumimab)、贝拉西普、PSI-001、PRS-010、Probody单克隆抗体、替西木单抗(tremelimumab)和JHL-1155。

[1446] 亲环蛋白抑制剂

[1447] 亲环蛋白抑制剂的示例包括CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175,以及US8513184(Gilead Sciences)、US20140030221(Gilead Sciences)、US20130344030(Gilead Sciences)和US20130344029(Gilead Sciences)中公开的化合物。

[1448] HBV病毒进入抑制剂

[1449] HBV病毒进入抑制剂的示例包括Myrcludex B。

[1450] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸

[1451] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸的示例包括ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-HBV-LRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404和RG-6004。

[1452] 短干扰RNA(siRNA)和ddRNAi

[1453] siRNA的示例包括TKM-HBV(TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA、ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467、AB-729、DCR-HBVS、RG-6084(PD-L1)、RG-6217、ALN-HBV-02、JNJ-3989(ARO-HBV)、STSG-0002、ALG-010133、ALG-ASO、LUNAR-HBV和DCR-HBVS(DCR-S219)。

[1454] DNA指导的RNA干扰(ddRNAi)的示例包括BB-HB-331。

[1455] 内切核酸酶调节剂

[1456] 内切核酸酶调节剂的示例包括PGN-514。

[1457] 核糖核苷酸还原酶抑制剂

[1458] 核糖核苷酸还原酶抑制剂的示例包括Trimidox。

[1459] 非核苷逆转录酶抑制剂

[1460] 非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)的示例包括在WO2018118826(Merck)、WO2018080903(Merck)、WO2018119013(Merck)、WO2017100108(Idenix)、WO2017027434(Merck)、WO2017007701(Merck)、WO2008005555(Gilead)中公开的化合物。

[1461] HBV复制抑制剂

[1462] 乙型肝炎病毒复制抑制剂的示例包括GP-31502、异噻氟啶、IQP-HBV、RM-5038和Xingantie。

[1463] 共价闭环DNA(cccDNA)抑制剂

[1464] cccDNA抑制剂的示例包括BSBI-25、ccc-R08和CHR-101。

[1465] 法尼醇X受体激动剂

[1466] 法尼醇x受体激动剂的示例包括例如EYP-001、GS-9674、EDP-305、MET-409、Tropifexor、AKN-083、RDX-023、BWD-100、LMB-763、INV-3、NTX-023-1、EP-024297和GS-8670。

[1467] 附加HBV抗体

[1468] 靶向乙型肝炎病毒的表面抗原的HBV抗体的示例包括冷维单抗(lenvervimab)(GC-1102)、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN、VIR-3434和完全人源单克隆抗体疗法(乙型肝炎病毒感染,Humabs BioMed)。

[1469] HBV抗体(包括单克隆抗体和多克隆抗体)的示例包括Zutectra、上生甘迪、Uman Big(乙型肝炎超免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、乙型肝炎免疫球蛋白(静脉内,pH4,HBV感染,上海RAAS血液产品)和Fovepta(BT-088)。

[1470] 完全人源单克隆抗体的示例包括HBC-34。

[1471] 针对HBV病毒肽/主要组织相容性复合物(MHC)I类(pMHC)复合物的抗体例如在Sastry等人,J Virol.2011年3月;85(5):1935-42和WO2011062562中有所描述。

[1472] CCR2趋化因子拮抗剂

[1473] CCR2趋化因子拮抗剂的示例包括丙帕锗。

[1474] 胸腺素激动剂

[1475] 胸腺素激动剂的示例包括胸腺法新和重组胸腺素α1(GeneScience)。

[1476] 细胞因子

[1477] 细胞因子的示例包括重组IL-7、CYT-107、白介素-2(IL-2,Immunex)、重组人白介素-2(Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24和西莫白介素。

[1478] 白介素激动剂

[1479] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与以下物质组合:白介素激动剂(诸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12)激动剂;IL-2激动剂的示例,诸如proleukin(阿地白介素、IL-2);聚乙二醇化IL-2(例如NKTR-214);IL-2的修饰变体(例如,THOR-707)、贝培阿地白介素、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15;IL-15激动剂的示例,诸如ALT-803、NKTR-255和hetIL-15、白介素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15Synthorin(聚乙二醇化Il-15)、P-22339和IL-15-PD-1融合蛋白N-809;IL-7的示例包括CYT-107。

[1480] 核蛋白调节剂

[1481] 核蛋白调节剂可以是HBV核心蛋白或衣壳蛋白抑制剂。核蛋白调节剂的示例包括GS-4882、AB-423、AT-130、ALG-001075、ALG-001024、ALG-000184、EDP-514、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、AL-3778、BAY41-4109、甲磺酸莫非赛定、ARB-168786、ARB-880、ARB-1820、GST-HG-141、JNJ-379、JNJ-632、RG-7907、GST-HG-141、HEC-72702、KL-060332、AB-506、ABI-H0731、ABI-H3733、JNJ-440、ABI-H2158、CB-HBV-001和DVR-23。

[1482] 衣壳抑制剂的示例包括以下专利中公开的化合物:US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics)、US20140343032(Roche)、WO2014037480(Roche)、US20130267517(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176(Janssen)、WO2014033170(Janssen)、WO2014033167(Janssen)、WO2015/059212(Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281(Janssen)、WO2014184365(Janssen)、WO2014184350(Janssen)、WO2014161888(Janssen)、WO2013096744(Novira)、US20150225355(Novira)、US20140178337(Novira)、US20150315159(Novira)、US20150197533(Novira)、US20150274652(Novira)、US20150259324(Novira)、US20150132258(Novira)、US9181288(Novira)、WO2014184350(Janssen)、WO2013144129(Roche)、WO2017198744(Roche)、US 20170334882(Novira)、US 20170334898(Roche)、WO2017202798(Roche)、WO2017214395(Enanta)、WO2018001944(Roche)、WO2018001952(Roche)、WO2018005881(Novira)、WO2018005883(Novira)、WO2018011100(Roche)、WO2018011160(Roche)、WO2018011162(Roche)、WO2018011163(Roche)、WO2018036941(Roche)、WO2018043747(Kyoto Univ)、US20180065929(Janssen)、WO2016168619(Indiana University)、WO2016195982(The Penn State Foundation)、WO2017001655(Janssen)、WO2017048950(Assembly Biosciences)、WO2017048954(Assembly Biosciences)、WO2017048962(Assembly Biosciences)、US20170121328(Novira)、US20170121329(Novira)。

[1483] 转录物抑制剂的示例包括以下专利中公开的化合物:WO2017013046(Roche)、WO2017016960(Roche)、WO2017017042(Roche)、WO2017017043(Roche)、WO2017061466(Toyoma chemicals)、WO2016177655(Roche)、WO2016161268(Enanta)、WO2017001853(Redex Pharma)、WO2017211791(Roche)、WO2017216685(Novartis)、WO2017216686(Novartis)、WO2018019297(Ginkgo Pharma)、WO2018022282(Newave Pharma)、

US20180030053(Novartis)、WO2018045911(Zhejiang Pharma)。

[1484] STING激动剂、RIG-I和NOD2调节剂

[1485] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与干扰素基因刺激剂(STING)组合。在一些实施方案中,STING受体激动剂或活化剂选自由ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、STINGVAX、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基呫吨酮-4-醋酸(DMXAA)、环状GAMP(cGAMP)和环状二AMP组成的组。在一些实施方案中,将本文所述的药剂与RIG-I调节剂(诸如RGT-100)或NOD2调节剂(诸如SB-9200和IR-103)组合。

[1486] STING激动剂的示例包括以下专利中公开的化合物:WO 2018065360("Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH,德国)、WO 2018009466(Aduro Biotech)、WO 2017186711(InvivoGen)、WO 2017161349(Immune Sensor)、WO 2017106740(Aduro Biotech)、US 20170158724(Glaxo Smithkline)、WO 2017075477(Aduro Biotech)、US 20170044206(Merck)、WO 2014179760(加利福尼亚大学(University of California))、WO2018098203(Janssen)、WO2018118665(Merck)、WO2018118664(Merck)、WO2018100558(Takeda)、WO2018067423(Merck)、WO2018060323(Boehringer)。

[1487] 视黄酸诱导基因1刺激剂

[1488] 视黄酸诱导基因1的刺激剂的示例包括索那吉韦(inarigivir soproxil)(SB-9200)、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198、ORI-7170和RGT-100。

[1489] NOD2刺激剂

[1490] NOD2的刺激剂的示例包括索那吉韦(SB-9200)。

[1491] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[1492] PI3K抑制剂的示例包括艾德利西布、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕利西布、CDZ-173、CLR-457、伊达利西布、来那替尼、瑞格替尼、瑞格替尼钠、EN-3342、TGR-1202、阿博利西布、杜韦利西布、IPI-549、UCB-5857、塔塞利西布、XL-765、格达利西布、ME-401、VS-5584、科潘利西布、乳清酸CAI、哌立福辛、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努利西布、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、匹拉利西布、BAY-1082439、甲磺酸普口奎替尼、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索诺利西布、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、替拉西布(tenalisib)、沃托西布(voxtalisib)和CLR-1401。

[1493] 免疫检查点调节剂

[1494] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂以及/或者与一种或多种刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、活化剂或激动剂组合。抑制性免疫检查点的阻断或抑制可正向调节T细胞或NK细胞活化并防止感染细胞的免疫逃逸。刺激免疫检查点的活化或刺激可以增强免疫检查点抑制剂在感染性治疗中的效果。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节T细胞应答(例如,在Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110中综述)。在一些实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节NK细胞应答(例如,在Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688)。

[1495] 免疫检查点蛋白或受体的示例包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;CD47、CD48(SLAMF2)、含跨膜和免疫球蛋白结构域的2(TMIGD2、CD28H)、CD84(LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1(CD20)、CD244(SLAMF4);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7H6);HERV-H LTR相关2(HHLA2、B7H7);诱导型T细胞共刺激因子(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激因子配体(ICOSLG、B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF8(CD30)、TNFSF8(CD30L);TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10(TRAIL);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));TNFRSF17(BCMA、CD269)、TNFSF13B(BAFF);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);MHC I类多肽相关序列A(MICA);MHC I类多肽相关序列B(MICB);CD274(CD274、PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155);含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域4(TIMD4;TIM4);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3);半乳凝素9(LGALS9);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223);信号转导淋巴细胞活化分子家族成员1(SLAMF1、SLAM、CD150);淋巴细胞抗原9(LY9、CD229、SLAMF3);SLAM家族成员6(SLAMF6、CD352);SLAM家族成员7(SLAMF7、CD319);UL16结合蛋白1(ULBP1);UL16结合蛋白2(ULBP2);UL16结合蛋白3(ULBP3);视黄酸早期转录物1E(RAET1E;ULBP4);视黄酸早期转录物1G(RAET1G;ULBP5);视黄酸早期转录物1L(RAET1L;ULBP6);淋巴细胞活化3(CD223);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2、CD159c、NKG2C);杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3、NKG2E);杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4、NKG2F);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1);以及SLAM家族成员7(SLAMF7)。

[1496] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。例示性T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD274(CD274、PDL1、PD-L1);程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2、PD-L2、CD273);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1、PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CD152);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);TNFRSF14(HVEM、CD270)、TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));含PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG、CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);淋巴细胞活化3(LAG3、CD223);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2、TIMD3、TIM3);半乳凝素9(LGALS9);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、

两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);以及杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1)。在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;诱导型T细胞共刺激因子(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激因子配体(ICOSLG、B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4、OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4、OX40L);TNFRSF9(CD137)、TNFSF9(CD137L);TNFRSF18(GITR)、TNFSF18(GITRL);CD80(B7-1)、CD28;nectin细胞粘附分子2(NECTIN2、CD112);CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4)、脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR、CD155)。参见例如Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110。

[1497] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。例示性NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾区1(KIR、CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1、NKG2A、CD159A);和杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1、CD94)。在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD16、CD226(DNAM-1);CD244(2B4、SLAMF4);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1、NKG2D、CD314);SLAM家族成员7(SLAMF7)。参见例如Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54;以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688。

[1498] 在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)或CTLA4的蛋白质(例如,抗体或其片段或抗体模拟物)抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)或CTLA4的有机小分子抑制剂。在一些实施方案中,CD274或PDCD1的小分子抑制剂选自由GS-4224、GS-4416、INCB086550和MAX10181组成的组。在一些实施方案中,CTLA4的小分子抑制剂包括BPI-002。

[1499] 可以共同施用的CTLA4抑制剂的示例包括但不限于:伊匹单抗、曲美木单抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002,以及多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)和AK-104(CTLA4/PD-1)。

[1500] 可以共同施用的PD-L1(CD274)或PD-1(PDCD1)的抑制剂的示例包括但不限于派姆单抗、纳武单抗、西米单抗、匹地利珠单抗、AMP-224、MEDI0680(AMP-514)、斯巴达珠单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、ALN-PDL、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-108、BGB-A317(替雷利珠单抗)、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、GB-226、AK-105、CS-

1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、PDR-001、AGEN-2034、JS-001(特瑞普利单抗)、JNJ-63723283、杰诺单抗(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210(卡瑞利珠单抗)、Sym-021、ABBV-181、PD1-PIK、BAT-1306、RO-6084(PD-L1反义寡核苷酸)、STI-1110、GX-P2、RG-7446、mDX-400、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042(多塔利单抗)、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155)、MEDI-0680、恩沃利单抗(envafolimab)(KN-035)、KD-033、KY-1003、IBI-308(信迪利单抗)、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、MSB-0010718C、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181,以及双特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308(PD-1/CTLA4)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)MGD-019(PD-1/CTLA4)、KN-046(PD-1/CTLA4)、MEDI-5752(CTLA4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、XmAb-20717(PD-1/CTLA4)、AK-104(CTLA4/PD-1)、M7824(PD-L1/TGFβ-EC结构域)、CA-170(PD-L1/VISTA)、CDX-527(CD27/PD-L1)、LY-3415244(TIM3/PDL1)、GNS-1480(表皮生长因子受体拮抗剂;程序性细胞死亡配体1抑制剂)、M-7824(PD-L1/TGF-β双功能融合蛋白)和INBRX-105(4-1BB/PDL1)。

[1501] PD-1抑制剂的示例包括以下专利中公开的化合物:WO2017112730(Incyte Corp)、WO2017087777(Incyte Corp)、WO2017017624、WO2014151634(BristolMyers Squibb Co)、WO201317322(BristolMyers Squibb Co)、WO2018119286(Incyte Corp)、WO2018119266(Incyte Corp)、WO2018119263(Incyte Corp)、WO2018119236(Incyte Corp)、WO2018119221(Incyte Corp)、WO2018118848(BristolMyers Squibb Co)、WO20161266460(BristolMyers Squibb Co)、WO2017087678(BristolMyers Squibb Co)、WO2016149351(BristolMyers Squibb Co)、WO2015033299(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015179615(Eisai Co Ltd;Eisai Research Institute)、WO2017066227(BristolMyers Squibb Co)、WO2016142886(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016142852(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016142835(Aurigene Discovery Technologies Ltd;Individual)、WO2016142833(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018085750(BristolMyers Squibb Co)、WO2015033303(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2017205464(Incyte Corp)、WO2016019232(3M Co;Individual;Texas A&M University System)、WO2015160641(BristolMyers Squibb Co)、WO2017079669(Incyte Corp)、WO2015033301(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015034820(BristolMyers Squibb Co)、WO2018073754(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2016077518(BristolMyers Squibb Co)、WO2016057624(BristolMyers Squibb Co)、WO2018044783(Incyte Corp)、WO2016100608(BristolMyers Squibb Co)、WO2016100285(BristolMyers Squibb Co)、WO2016039749(BristolMyers Squibb Co)、WO2015019284(Cambridge Enterprise Ltd)、WO2016142894(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015134605(BristolMyers Squibb Co)、WO2018051255(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018051254(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2017222976(Incyte Corp)、WO2017070089(Incyte Corp)、WO2018044963(BristolMyers Squibb Co)、WO2013144704(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018013789(Incyte Corp)、WO2017176608(BristolMyers Squibb

Co)、WO2018009505(BristolMyers Squibb Co)、WO2011161699(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015119944(Incyte Corp;Merck Sharp&Dohme Corp)、WO2017192961(Incyte Corp)、WO2017106634(Incyte Corp)、WO2013132317(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2012168944(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2015036927(Aurigene Discovery Technologies Ltd),WO2015044900(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、WO2018026971(Arising International)。

[1502] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与抗TIGIT抗体(诸如BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307)组合。

[1503] TNF受体超家族(TNFRSF)成员激动剂或激活剂

[1504] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与一种或多种TNF受体超家族(TNFRSF)成员的激动剂组合,所述激动剂例如以下中的一者或多者的激动剂:TNFRSF1A(NCBI基因ID:7132)、TNFRSF1B(NCBI基因ID:7133)、TNFRSF4(OX40、CD134;NCBI基因ID:7293)、TNFRSF5(CD40;NCBI基因ID:958)、TNFRSF6(FAS,NCBI基因ID:355)、TNFRSF7(CD27,NCBI基因ID:939)、TNFRSF8(CD30,NCBI基因ID:943)、TNFRSF9(4-1BB、CD137,NCBI基因ID:3604)、TNFRSF10A(CD261、DR4、TRAILR1,NCBI基因ID:8797)、TNFRSF10B(CD262、DR5、TRAILR2,NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10C(CD263、TRAILR3,NCBI基因ID:8794)、TNFRSF10D(CD264、TRAILR4,NCBI基因ID:8793)、TNFRSF11A(CD265、RANK,NCBI基因ID:8792)、TNFRSF11B(NCBI基因ID:4982)、TNFRSF12A(CD266,NCBI基因ID:51330)、TNFRSF13B(CD267,NCBI基因ID:23495)、TNFRSF13C(CD268,NCBI基因ID:115650)、TNFRSF16(NGFR、CD271,NCBI基因ID:4804)、TNFRSF17(BCMA、CD269,NCBI基因ID:608)、TNFRSF18(GITR、CD357,NCBI基因ID:8784)、TNFRSF19(NCBI基因ID:55504)、TNFRSF21(CD358、DR6,NCBI基因ID:27242)和TNFRSF25(DR3,NCBI基因ID:8718)。

[1505] 可以共同施用的示例抗TNFRSF4(OX40)抗体包括但不限于MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562(他沃立珠单抗)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368、IBI-101,以及在WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281和WO2018089628中所述的那些。

[1506] 可以共同施用的示例抗TNFRSF5(CD40)抗体包括但不限于RG7876、SEA-CD40、APX-005M和ABBV-428。

[1507] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF7(CD27)抗体伐立鲁单抗(CDX-1127)。

[1508] 可以共同施用的示例抗TNFRSF9(4-1BB、CD137)抗体包括但不限于乌瑞鲁单抗、乌托鲁单抗(PF-05082566)、AGEN2373和ADG-106。

[1509] 可以共同施用的示例抗TNFRSF18(GITR)抗体包括但不限于MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323,以及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中所述的那些。在一些实施方案中,共同施用共同靶向TNFRSF4(OX40)和TNFRSF18(GITR)的抗体或其片段。此类抗体例如在WO2017096179和WO2018089628中描述。

[1510] 吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂

[1511] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1;NCBI基因ID:3620)的抑制剂组合。IDO1抑制剂的示例包括但不限于BLV-0801、艾帕卡得司他

(epacadostat)、瑞明司他(resminostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌衍生物(SN-35837)、SBLK-200802、BMS-986205和shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916,以及US20100015178(Incyte)、US2016137652(Flexus Biosciences,Inc.)、WO2014073738(Flexus Biosciences,Inc.)和WO2015188085(Flexus Biosciences,Inc.)中公开的化合物。

[1512] LAG-3和TIM-3抑制剂

[1513] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与抗TIM-3抗体(诸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390)组合。

[1514] 在一些实施方案中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与抗LAG-3(淋巴细胞活化)抗体(诸如瑞拉利单抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385)组合。

[1515] 可以与本公开的药剂组合的另外的基于免疫的疗法的示例包括干扰素α;干扰素α-2b;干扰素α-n3;聚乙二醇化干扰素α;干扰素γ;Flt3激动剂;gepon;诺姆福隆、聚乙二醇干扰素α-2a、聚乙二醇干扰素α-2b、RPI-MN。

[1516] 凋亡抑制蛋白家族蛋白(IAP)

[1517] IAP抑制剂的示例包括APG-1387。

[1518] 重组胸腺素α-1

[1519] 重组胸腺素α-1的示例包括NL-004和聚乙二醇化胸腺素α-1。

[1520] 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

[1521] BTK抑制剂的示例包括ABBV-105、阿卡替尼(ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、达沙替尼、依鲁替尼、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、司培替尼、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025,以及US20140330015(Ono Pharmaceutical)、US20130079327(Ono Pharmaceutical)和US20130217880(Ono Pharmaceutical)中公开的化合物。

[1522] KDM抑制剂

[1523] KDM5抑制剂的示例包括在WO2016057924(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195(Epitherapeutics)、US20140371214(Epitherapeutics)、US20160102096(Epitherapeutics)、US20140194469(Quanticel)、US20140171432、US20140213591(Quanticel)、US20160039808(Quanticel)、US20140275084(Quanticel)和WO2014164708(Quanticel)中公开的化合物。

[1524] KDM1抑制剂的示例包括US9186337B2(Oryzon Genomics)中所公开的化合物、GSK-2879552、RG-6016和ORY-2001。

[1525] 精氨酸酶抑制剂

[1526] 精氨酸酶抑制剂的示例包括CB-1158、C-201和Resminostat。

[1527] 双特异性和三特异性自然杀伤(NK)细胞衔接物

[1528] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与双特异性NK细胞衔接物(BiKE)或三特

异性NK细胞衔接物(TriKE)(例如,不具有Fc)或者抗以下项的双特异性抗体(例如,具有Fc)组合:NK细胞活化受体,例如CD16A、C型凝集素受体(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)、天然细胞毒性受体(NKp30、NKp44和NKp46)、杀伤细胞C型凝集素样受体(NKp65、NKp80)、Fc受体Fcγ R(其介导抗体依赖性细胞毒性)、SLAM家族受体(例如,2B4、SLAM6和SLAM7)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)(KIR-2DS和KIR-3DS)、DNAM-1和CD137(41BB)。视情况而定,抗CD16结合双特异性分子可具有或可不具有Fc。可以共同施用的例示性双特异性NK细胞衔接物靶向CD16和一种或多种如本文所述的HBV相关抗原。BiKE和TriKE例如在以下文献中描述:Felices等人,Methods Mol Biol.(2016)1441:333-346;Fang等人,Semin Immunol.(2017)31:37-54。

[1529] 长效治疗

[1530] 长效恩替卡韦(皮下贮库)、长效替诺福韦(TFD和TAF)植入物(装置)或皮下贮库。长效恩替卡韦的示例在Exploration of long-acting implant formulations of hepatitis B drug entecavir.,Eur J Pharm Sci.2019年8月1日;136:104958中有所描述。

[1531] 基因疗法和细胞疗法

[1532] 在一些实施方案中,将本文所述的药剂与基因疗法或细胞疗法方案组合。基因疗法和细胞疗法包括但不限于使基因沉默的基因修饰;直接杀伤感染细胞的基因方法;免疫细胞的输注,所述免疫细胞被设计成替换大部分患者自身的免疫系统以增强对被感染细胞的免疫应答,或激活患者自身的免疫系统以杀死被感染细胞,或找到并杀死被感染细胞;修饰细胞活性的基因方法,以进一步改变针对感染的内源性免疫应答。

[1533] 基因编辑器

[1534] 基因组编辑系统选自由以下项组成的组:CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢内切核酸酶系统和大范围核酸酶系统(例如,ARCUS系统);例如,经由靶向裂解进行cccDNA消除以及改变乙型肝炎病毒(HBV)病毒基因中的一种或多种。改变(例如,敲除和/或敲低)PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因是指(1)减少或消除PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因表达,(2)干扰前核心、核心、X蛋白、长表面蛋白、中间表面蛋白、S蛋白(也称为HBs抗原和HBsAg)、聚合酶蛋白和/或乙型肝炎剪接蛋白功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol和/或HBSP,或者(3)减少或消除HBe、HBc、HBx、LHB、MHB、SHB、Pol和/或HBSP蛋白的细胞内、血清和/或实质内水平。PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P和/或SP基因中的一种或多种的敲低通过靶向HBV cccDNA和/或整合HBV DNA内的这些基因来进行。

[1535] 基因疗法的示例诸如肝靶向抗HBV基因疗法(使用ARCUS技术)或使用CRISPR/Cas9基因编辑技术或EBT-106(LNP递送的CRISPR/CasX核酸酶)。

[1536] CAR-T细胞疗法

[1537] CAR-T细胞疗法包括经工程化以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群,其中CAR包括HBV抗原结合结构域。在一些实施方案中,抗原结合结构域是本文所公开的结构域。在一些实施方案中,抗原结合结构域不同于本文所公开的结构域。在一些实施方案中,抗原是HBsAg(即HbsAg-CART)。免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、NK细胞或它们的组合。细胞可以是自体的或同种异体的。针对HBV的CART的示例在Cytotherapy.2018年5月;20(5):697-705.doi:10.1016/j.jcyt.2018.02中

描述。

[1538] TCR-T细胞疗法

[1539] TCR-T细胞疗法包括表达HBV特异性T细胞受体的T细胞。TCR-T细胞经工程化以靶向被病毒感染细胞的表面上存在的HBV来源的肽。针对HBV的TCR的示例在Wisskirchen,K.等人T cell receptor grafting allows virological control of hepatitis B virus infection.J Clin Invest.2019;129(7):2932-2945。

[1540] TCR-T细胞疗法包括表达HBV表面抗原(HBsAg)特异性TCR的T细胞。

[1541] TCR-T细胞疗法包括针对治疗HBV的TCR-T疗法,诸如LTCR-H2-1。

[1542] 在另一个具体实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂、选自由以下项组成的组的一种或多种附加治疗剂组合:免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV治疗疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒的表面抗原的HBV抗体)和双特异性抗体和"抗体样"治疗蛋白(诸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体)、亲环蛋白抑制剂、视黄酸诱导基因1的刺激剂、RIG-I样受体的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂和NOD2的刺激剂,以及选自由以下项组成的组的一种或多种附加治疗剂:HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒的表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心蛋白或衣壳蛋白调节剂)。

[1543] 在另一个具体实施方案中,将如本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与选自由以下项组成的组的至少第二附加治疗剂组合:HBV DNA聚合酶抑制剂、免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBV治疗疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒的表面抗原的HBV抗体)和双特异性抗体和"抗体样"治疗蛋白(诸如DARPins®、抗pMHC TCR样抗体、DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体)、亲环蛋白抑制剂、视黄酸诱导基因1的刺激剂、RIG-I样受体的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂和NOD2的刺激剂。

[1544] 在另一个具体实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与选自由以下项组成的组的至少第二附加治疗剂组合:HBV DNA聚合酶抑制剂、HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒的表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心蛋白或衣壳蛋白调节剂)。

[1545] 在特定的实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与如下化合物和其它用于治疗HBV的药物以及它们的组合进行组合,所述化合物诸如为以下文献中公开的那些化合物:美国公开号2010/0143301(Gilead Sciences)、美国公开号2011/0098248(Gilead Sciences)、美国公开号2009/0047249(Gilead Sciences)、美国专利号8722054(Gilead Sciences)、美国公开号2014/0045849(Janssen)、美国公开号2014/0073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、美国公开号2014/0350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、美国公开号2008/0234251(Array Biopharma)、美国公开号2008/0306050(Array Biopharma)、美国公开号2010/0029585(Ventirx Pharma)、美国公开号2011/0092485(Ventirx Pharma)、

US2011/0118235(Ventirx Pharma)、美国公开号2012/0082658(Ventirx Pharma)、美国公开号2012/0219615(Ventirx Pharma)、美国公开号2014/0066432(Ventirx Pharma)、美国公开号2014/0088085(Ventirx Pharma)、美国公开号2014/0275167(Novira Therapeutics)、美国公开号2013/0251673(Novira Therapeutics)、美国专利号8513184(Gilead Sciences)、美国公开号2014/0030221(Gilead Sciences)、美国公开号2013/0344030(Gilead Sciences)、美国公开号2013/0344029(Gilead Sciences)、US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics)、美国公开号2014/0343032(Roche)、WO2014037480(Roche)、美国公开号2013/0267517(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176(Janssen)、WO2014033170(Janssen)、WO2014033167(Janssen)、WO2015/059212(Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281(Janssen)、WO2014184365(Janssen)、WO2014184350(Janssen)、WO2014161888(Janssen)、WO2013096744(Novira)、US20150225355(Novira)、US20140178337(Novira)、US20150315159(Novira)、US20150197533(Novira)、US20150274652(Novira)、US20150259324(Novira)、US20150132258(Novira)、US9181288(Novira)、WO2014184350(Janssen)、WO2013144129(Roche)、US20100015178(Incyte)、US2016137652(Flexus Biosciences,Inc.)、WO2014073738(Flexus Biosciences,Inc.)、WO2015188085(Flexus Biosciences,Inc.)、美国公开号2014/0330015(Ono Pharmaceutical)、美国公开号2013/0079327(Ono Pharmaceutical)、美国公开号2013/0217880(Ono pharmaceutical)、WO2016057924(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195(Epitherapeutics)和US20140371214(Epitherapeutics)。US20160102096(Epitherapeutics)、US20140194469(Quanticel)、US20140171432、US20140213591(Quanticel)、US20160039808(Quanticel)、US20140275084(Quanticel)、WO2014164708(Quanticel)、US9186337B2(Oryzon Genomics)。

[1546] 在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与5mg-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组合。在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与5mg-10mg、5mg-15mg、5mg-20mg、5mg-25mg、25mg-30mg、20mg-30mg、15mg-30mg、或10mg-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组合。在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与10mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组合。在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与25mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组合。可将如本文所公开的药剂以任何剂量的化合物(例如,50mg至500mg的化合物)与本文所提供的药剂组合,如同具体地和单独地列出剂量的每种组合一样。

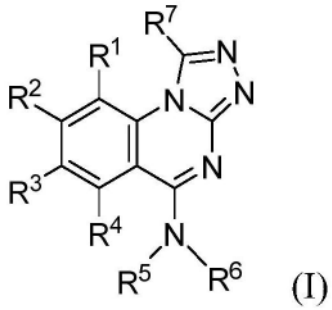
[1547] 在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与100-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与100mg-150mg、100mg-200mg、100mg-250mg、100mg-300mg、100mg-350mg、150mg-200mg、150mg-250mg、150mg-300mg、150mg-350mg、150mg-400mg、200mg-250mg、200mg-300mg、200mg-350mg、200mg-400mg、

250mg-350mg、250mg-400mg、350mg-400mg或300mg-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与300mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药学上可接受的盐与250mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在一些实施方案中,将本文的药剂或其药学上可接受的盐与150mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。可将如本文所公开的药剂以任何剂量的化合物(例如,50mg至500mg的化合物)与本文所提供的药剂组合,如同具体地和单独地列出剂量的每种组合一样。

[1548] VI.治疗方法

[1549] 在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制有需要的受试者的DGKα的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或者本公开的药物组合物。在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制有需要的受试者的DGKα的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物(例如式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物)或其药学上可接受的盐或者本公开的药物组合物。

[1550] 在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制有需要的受试者的DGKα的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物:

[1551] 

(I)

[1552] 或其药学上可接受的盐,其中

[1553] R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[1554] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$、$-S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$烷基-$C_{3-10}$环烷基、$C_{6-12}$芳基、$C_{1-6}$烷基-$C_{6-12}$芳基、杂环烷基、$C_{1-6}$烷基-(杂环烷基)、杂芳基或$C_{1-6}$烷基-(杂芳基),其中每个烷基、烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,每个环烷基任选地被1个至3个R^{2e}基团取代,每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代,每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{2g}基团取代,并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{2h}基团取代;

[1555] 每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述芳基或杂芳基任选地被1个至3个R^{2j}取代;

[1556] 另选地,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[1557] 每个R^{2d}独立地是-CN、-C(O)R^{2d1}、-C(O)OR^{2d1}、-OC(O)R^{2d1}、-C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})、-N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}、-OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})、-N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}、-N(R^{2d1})(R^{2d2})、=O、-OR^{2d1}、-SR^{2d1}、-S(O)R^{2d1}、-S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})、-S(O)$_2R^{2d1}$、-S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})、-N(R^{2d1})S(O)$_2R^{2d2}$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基);

[1558] 每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[1559] 每个R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}和R^{2h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN或-OH;

[1560] 每个R^{2j}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基;

[1561] R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、-NO_2、-C(O)R^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-OC(O)R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)R^{3b}、-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}、-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})、-N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})、-N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})、-OR^{3a}、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-S(O)(NR^{3a})(R^{3b})、-S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})、-S(O)$_2R^{3a}$、-S(O)$_2$N(R^{3a})(R^{3b})、-N(R^{3a})S(O)$_2$(R^{3b})、-P(R^{3a})(R^{3b})、-P(O)(R^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})、-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代,每个环烷基任选地被1个至3个R^{3e}基团取代,每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代,每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{3g}基团取代,并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{3h}基团取代;

[1562] 每个R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[1563] 另选地,R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[1564] 每个R^{3d}独立地是-N(R^{3d1})(R^{3d2})、-OR^{3d1}、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[1565] 每个R^{3d1}和R^{3d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基);

[1566] 每个R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}和R^{3h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基;

[1567] R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[1568] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、

C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述烷基任选地被R^{5a}取代;

[1569] R^{5a}是-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3});

[1570] R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-6}烷基;并且

[1571] R^{6}是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-12}芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6a}取代;

[1572] 每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6b}、-C(O)OR^{6b}、-OC(O)R^{6b}、-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})C(O)R^{6c}、-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})、-N(R^{6b})(R^{6c})、-OR^{6b}、-SR^{6b}、-S(O)R^{6b}、-S(O)$_2R^{6b}$、-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}、-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})、-S(O)$_2$N(R^{6b})(R^{6c})、-N(R^{6b})S(O)$_2$(R^{6c})、-P(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(R^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})、-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代,所述烷基任选地被R^{6f}取代,并且所述炔基任选地被1个至4个R^{6j}取代;

[1573] 每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6k}取代;

[1574] 每个R^{6k}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基);

[1575] 每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、-C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}、-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})、-N(R^{6e1})(R^{6e2})、=O、-OR^{6e1}、-SR^{6e1}、-S(O)R^{6e1}、-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})、-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})、-S(O)$_2R^{6e1}$、-S(O)$_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-SF_5、-N(R^{6e1})S(O)$_2$(R^{6e2})、-P(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})、-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})、-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-杂环烷基、杂芳基或C_{1-6}烷基-杂芳基,其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6h}取代,并且所述烷基任选地被1个至3个R^{6m}取代;

[1576] 每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基),其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6n}取代;

[1577] 每个R^{6n}是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6n1}、-C(O)OR^{6n1}、-OC(O)R^{6n1}、-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}、-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})、-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}、-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})、-N(R^{6n1})(R^{6n2})、=O、-OH、-SR^{6n1}、-S(O)R^{6n1}、-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}、-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})、-S(O)$_2R^{6n1}$、-S(O)$_2$N(R^{6n1})(R^{6n2})或-N(R^{6n1})S(O)$_2$(R^{6n2});

[1578] 每个R^{6n1}、R^{6n2}和R^{6n3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[1579] 每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}、-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、=O、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}、-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})、-S(O)$_2R^{6h1}$、-S(O)$_2$N(R^{6h1})(R^{6h2})、-N(R^{6h1})S(O)$_2$(R^{6h2})、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基)；

[1580] 每个R^{6h1}、R^{6h2}和R^{6h3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[1581] 每个R^{6m}独立地是卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6m1}、-C(O)OR^{6m1}、-OC(O)R^{6m1}、-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}、-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}、-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})、-N(R^{6m1})(R^{6m2})、=O、-OH、-SR^{6m1}、-S(O)R^{6m1}、-S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}、-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})、-S(O)$_2R^{6m1}$、-S(O)$_2$N(R^{6m1})(R^{6m2})或-N(R^{6m3})S(O)$_2$(R^{6m2})；

[1582] 每个R^{6m1}、R^{6m2}和R^{6m3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[1583] R^{6f}是-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})；

[1584] R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[1585] 每个R^{6j}独立地是C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6j1}、-C(O)OR^{6j1}、-OC(O)R^{6j1}、-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}、-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}、-C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})(R^{6j2})、=O、-OR^{6j1}、-SR^{6j1}、-S(O)R^{6j1}、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})、-S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}、-S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})、-S(O)$_2R^{6j1}$、-S(O)$_2$N(R^{6j1})(R^{6j2})、-N(R^{6j1})S(O)$_2$(R^{6j2})、-Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基任选地被1个至3个R^{6p}取代；

[1586] 每个R^{6j1}、R^{6j2}和R^{6j3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[1587] 每个R^{6p}独立地是C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-C(O)R^{6p1}、-C(O)OR^{6p1}、-OC(O)R^{6p1}、-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}、-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}、-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})、-N(R^{6p1})(R^{6p2})、=O、-OH、-SR^{6p1}、-S(O)R^{6p1}、-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}、-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})、-S(O)$_2R^{6p1}$、-S(O)$_2$N(R^{6p1})(R^{6p2})或-N(R^{6p1})S(O)$_2$(R^{6p2})；

[1588] 每个R^{6p1}、R^{6p2}和R^{6p3}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)；

[1589] 或者R^5和一个R^{6a}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，任选地被1个至3个R^{6g}取

代;

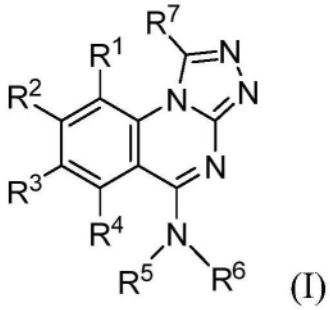
[1590] 每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[1591] R^7是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}氨基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}烷基硫代、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN,-OH、$-NH_2$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、杂环烷基或C_{1-6}烷基-(杂环烷基);

[1592] 每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至20元环;并且

[1593] 每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至18元环。

[1594] 在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制有需要的受试者的DGKα的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物:

[1595] 

(I)

[1596] 或其药学上可接受的盐,其中

[1597] R^1是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[1598] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{2a}$、

[1599] $-C(O)OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$、$-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$、

[1600] $-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$、$-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$、$-N(R^{2a})(R^{2b})$、$-OR^{2a}$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、

[1601] $-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$、$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$、$-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$、$-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$、

[1602] $-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、

[1603] C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{2d}基团取代,每个环烷基任选地被1个至3个R^{2e}基团取代,每个芳基任选地被1个至3个R^{2f}基团取代,每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{2g}基团取代,并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{2h}基团取代;

[1604] 每个R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、

[1605] C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[1606] 另选地,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基;

[1607] 每个R^{2d}独立地是$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$、$-OR^{2d1}$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[1608] 每个R^{2d1}和R^{2d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

[1609] 每个R^{2e}、R^{2f}、R^{2g}和R^{2h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基；

[1610] R^3是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO、$-NO_2$、$-C(O)R^{3a}$、

[1611] $-C(O)OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$、$-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$、

[1612] $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$、$-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$、$-N(R^{3a})(R^{3b})$、$-OR^{3a}$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、

[1613] $-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$、$-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$、$-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$、$-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$、

[1614] $-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、

[1615] C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基，其中每个烯基或炔基独立地任选地被1个至3个R^{3d}基团取代，每个环烷基任选地被1个至3个R^{3e}基团取代，每个芳基任选地被1个至3个R^{3f}基团取代，每个杂环烷基任选地被1个至3个R^{3g}基团取代，并且每个杂芳基任选地被1个至3个R^{3h}基团取代；

[1616] 每个R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、

[1617] C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基；

[1618] 另选地，R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}当连接到同一原子时可以与它们所连接的原子组合以形成杂环烷基；

[1619] 每个R^{3d}独立地是$-N(R^{3d1})(R^{3d2})$、$-OR^{3d1}$、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基；

[1620] 每个R^{3d1}和R^{3d2}独立地是氢、C_{1-6}烷基或-C(O)O-(C_{1-6}烷基)；

[1621] 每个R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}和R^{3h}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基；

[1622] R^4是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN；

[1623] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基、C_{1-6}烷基-(杂环烷基)、杂芳基或C_{1-6}烷基-(杂芳基)，其中所述烷基任选地被R^{5a}取代；

[1624] R^{5a}是$-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$；

[1625] R^{5a1}、R^{5a2}和R^{5a3}各自独立地是C_{1-6}烷基；并且

[1626] R^6是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{6-12}芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6a}取代；

[1627] 每个R^{6a}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、$-NO_2$、$-C(O)R^{6b}$、

[1628] $-C(O)OR^{6b}$、$-OC(O)R^{6b}$、$-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$、$-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$、

[1629] $-N(R^{6b})(R^{6c})$、$-OR^{6b}$、$-SR^{6b}$、$-S(O)R^{6b}$、$-S(O)_2R^{6b}$、$-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$、$-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6e}取代，并且所述烷基任选地被R^{6f}取代；

[1630] 或者R^5和一个R^{6a}与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,任选地被1个至3个R^{6g}取代;

[1631] 每个R^{6b}、R^{6c}和R^{6d}独立地是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-10}环烷基、C_{1-6}烷基-C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基;

[1632] 每个R^{6e}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}羟基烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-NO_2、-C(O)R^{6e1}、

[1633] -C(O)OR^{6e1}、-OC(O)R^{6e1}、-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}、

[1634] -C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})、-N(R^{6e1})(R^{6e2})、-OR^{6e1}、-SR^{6e1}、-S(O)R^{6e1}、-S(O)$_2R^{6e1}$、

[1635] -S(O)$_2$N(R^{6e1})(R^{6e2})、-N(R^{6e1})S(O)$_2$(R^{6e2})、C_{3-10}环烷基、C_{6-12}芳基、杂环烷基或杂芳基,其中所述环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基各自任选地被1个至3个R^{6h}取代;

[1636] 每个R^{6e1}、R^{6e2}和R^{6e3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;

[1637] R^{6f}是-OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3});

[1638] R^{6f1}、R^{6f2}和R^{6f3}各自独立地是C_{1-6}烷基;

[1639] 每个R^{6g}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基或-CN;

[1640] 每个R^{6h}独立地是C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-C(O)R^{6h1}、-C(O)OR^{6h1}、-OC(O)R^{6h1}、-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})、

[1641] -N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}、-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})、-N(R^{6h1})(R^{6h2})、-OH、-SR^{6h1}、-S(O)R^{6h1}、

[1642] -S(O)$_2R^{6h1}$、-S(O)$_2$N(R^{6h1})(R^{6h2})或-N(R^{6h1})S(O)$_2$(R^{6h2});

[1643] 每个R^{6h1}、R^{6h2}和R^{6h3}独立地是氢或C_{1-6}烷基;

[1644] R^7是氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、-CN或-OH;

[1645] 每个杂环烷基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的3元至10元环;并且

[1646] 每个杂芳基是具有1个至4个各自独立地为N、O或S的杂原子的5元至10元环。

[1647] 在一些实施方案中,抑制有需要的受试者的DGKα的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的具有在表1A、表1B、表1C、表1D、表1E、表1F、表1G、表1H、表1I、表1J、表2A、表2B、表2C、表2D、表2E、表2F、表2G、表2H、表2I、表2J、表2K、表2L、表3A、表3B、表3C、表3D、表3E、表3F、表3G、表3H、表3I、表3J或表3K中化合物的结构的化合物、或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些实施方案中,抑制有需要的受试者的DGKα的方法包括向所述受试者施用治疗有效量的具有在表3F、表3H、表3I、表3J或表3K中化合物的结构的化合物、或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[1648] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[1649] 在一些实施方案中,癌症是胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、食管癌、头颈癌、黑素瘤、神经内分泌癌、CNS癌症、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或结肠癌。在一些实施方案中,癌症是急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓样白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、骨髓增生性异常综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性髓样白血病

(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症(WM)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施方案中,癌症是脑(神经胶质瘤)、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、多形性胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、Cowden疾病、Lhermitte-Duclos疾病、乳腺、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺、腺癌、导管腺癌、腺鳞状癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤或甲状腺癌。

[1650] 在一些实施方案中,癌症是实体瘤、血液癌或转移性病变。在一些实施方案中,实体瘤是肉瘤、纤维化肉瘤、癌或腺癌。在一些实施方案中,血液癌是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

[1651] 在一些实施方案中,癌症是肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、肛门癌、胃-食管癌、间皮瘤、鼻咽癌、甲状腺癌、宫颈癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴组织增生病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、毛细胞白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤、生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、复发的非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤、复发滤泡性非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤或结节外边缘区淋巴瘤。

[1652] 在一些实施方案中,癌症是上皮肿瘤(例如,癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、鳞状上皮内瘤形成)、腺肿瘤(例如,腺癌、腺瘤、腺肌瘤)、间充质或软组织肿瘤(例如,肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、皮肤纤维肉瘤、神经纤维肉瘤、纤维组织细胞瘤、血管肉瘤、血管粘液瘤、平滑肌瘤、软骨瘤、软骨肉瘤、肺泡软质部分肉瘤、上皮样血管内皮瘤、Spitz肿瘤、滑膜肉瘤)或淋巴瘤。

[1653] 在一些实施方案中,癌症是选自由以下项组成的组的组织或器官中或者源自选自由以下项组成的组的组织或器官的实体瘤:骨骼(例如,釉质瘤、动脉瘤样骨囊肿、血管肉瘤、软骨母细胞瘤、软骨瘤、软骨粘液样纤维瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、去分化软骨肉瘤、内生软骨瘤、上皮样血管内皮瘤、骨纤维结构不良、骨巨细胞瘤、血管瘤和相关病变、成骨细胞瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、骨样骨瘤、骨瘤、骨膜软骨瘤、硬纤维瘤、尤文肉瘤);嘴唇和口腔(例如,牙源性成釉细胞瘤、口腔白斑、口腔鳞状细胞癌、原发性口腔黏膜黑素瘤);唾液腺(例如,多形性唾液腺腺瘤、唾液腺腺样囊性癌、唾液腺粘液表皮样癌、唾液腺沃辛瘤);食道(例如,巴雷特食道症、发育异常和腺癌);胃肠道,包括胃(例如,胃腺癌、原发性胃淋巴瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、转移沉积、胃癌、胃肉瘤、神经内分泌癌、胃原发性鳞状细胞癌、胃腺棘皮癌)、肠和平滑肌(例如,静脉内平滑肌瘤)、结肠(例如,结直肠腺癌)、直肠、肛门;胰腺(例如,浆液性肿瘤,包括微囊或大囊浆液性囊腺瘤、实体浆液性囊腺瘤、Von Hippel-Landau(VHL)相关浆液性囊性肿瘤、浆液性囊腺瘤、粘液性囊性肿瘤(MCN)、导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)、导管内嗜酸瘤细胞乳头状肿瘤(IOPN)、导管内管状肿瘤、囊性腺泡肿瘤(包括腺泡细胞囊腺瘤、腺泡细胞囊腺癌)、胰腺癌、浸润性胰腺导管腺癌(包括管状腺癌、腺鳞癌)、胶样癌、髓样癌、肝样癌、印戒细胞癌、未分化癌、具有破骨细胞样巨细胞的未分化癌、腺泡细胞癌、神经内分泌肿瘤、神经内分泌微腺瘤、神经内分泌肿瘤(NET)、神经内分泌癌(NEC)(包

括小细胞或大细胞NEC)、胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血清素产生NET、生长抑素瘤、VIPoma、实性假乳头状瘤(SPN)、胰母细胞瘤);胆囊(例如,胆囊癌和肝外胆管、肝内胆管癌);神经内分泌腺(例如,肾上腺皮质腺癌、类癌、嗜铬细胞瘤、垂体腺瘤);甲状腺(例如,间变性(未分化)癌、髓样癌、嗜酸瘤细胞肿瘤、乳头状癌、腺癌);肝(例如,腺瘤、组合肝细胞和胆管上皮癌、纤维层癌、肝母细胞瘤、肝细胞癌、间充质、嵌套间质上皮肿瘤、未分化癌、肝细胞癌、肝内胆管上皮癌、胆管囊腺癌、上皮样细胞内皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、横纹肌肉瘤、孤立性纤维瘤、畸胎瘤、York囊肿瘤、癌肉瘤、杆状瘤);肾(例如,ALK重排肾细胞癌、嫌色肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌、透明细胞肉瘤、后肾腺瘤、后肾腺纤维瘤、粘液管状和梭形细胞癌、肾瘤、肾胚细胞瘤(Wilms瘤)、乳头状腺瘤、乳头状肾细胞癌、肾嗜酸细胞瘤、肾细胞癌、琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌、集合管癌);乳腺(例如浸润性导管癌,包括但不限于腺泡细胞癌、腺样囊性癌、大汗腺癌、筛状癌、富含糖原的/透明细胞炎性癌、富含脂质的癌、髓样癌、化生性癌、微乳头状癌、粘液癌、神经内分泌癌、嗜酸细胞癌、乳头状癌、皮脂腺癌、分泌乳腺癌、小管癌、小叶癌(包括但不限于多形性癌、印戒细胞癌)、腹膜(例如,间皮瘤、原发性腹膜癌);女性性器官组织,包括卵巢(例如,绒毛膜癌、上皮细胞瘤、生殖细胞瘤、性索-间质肿瘤)、输卵管(例如,浆液性腺癌、粘液性腺癌、子宫内膜样腺癌、透明细胞腺癌、移行细胞癌、鳞状细胞癌、未分化癌、müllerian肿瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖细胞瘤、绒毛膜癌、滋养叶瘤)、子宫(例如,宫颈癌、子宫内膜息肉、子宫内膜增生、上皮内癌(EIC)、子宫内膜癌(例如,子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、粘液癌、鳞状细胞癌、移行癌、小细胞癌、未分化癌、间充质瘤)、平滑肌瘤(例如,子宫内膜间质结节、平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤(ESS)、间充质肿瘤)、混合上皮和间充质肿瘤(例如,腺纤维瘤、癌纤维瘤、腺肉瘤、癌肉瘤(恶性混合中胚层肉瘤-MMMT)、子宫内膜基质肿瘤、子宫内膜恶性米勒氏混合肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤(部分水泡状胎块、完全水泡状胎块、侵袭性水泡状胎块、胎盘部位肿瘤))、外阴、阴道;男性性器官组织,包括前列腺、睾丸(例如,生殖细胞肿瘤、精母细胞性精原细胞瘤)、阴茎;膀胱(例如,鳞状细胞癌、尿路上皮癌、膀胱尿路上皮癌);脑(例如,胶质瘤(例如星形细胞瘤(包括非浸润性、低级、间变性)、成胶质细胞瘤;少突神经胶质细胞瘤、室管膜细胞瘤)、脑膜瘤、神经节神经胶质瘤、神经鞘瘤(schwannomas/neurilemmomas)、颅咽管瘤、脊索瘤、非霍奇金淋巴瘤、垂体瘤;眼睛(例如,视网膜细胞瘤、视网膜母细胞瘤、眼黑素瘤、脉络膜恶性黑素瘤、虹膜错构瘤);头颈(例如,鼻咽癌、内淋巴囊肿瘤(ELST)、表皮样癌、喉癌(包括鳞状细胞癌(SCC)(例如,声门癌、声门上喉癌、声门下喉癌、贯声门癌)、原位癌、疣状血管瘤、梭形细胞和基底细胞SCC、未分化癌、喉腺癌、腺样囊性癌、神经内分泌癌、喉肿瘤)、头颈副神经节瘤(例如,颈动脉体瘤、颈鼓室瘤、迷走神经瘤);胸腺(例如,胸腺瘤);心脏(例如,心脏粘液瘤);肺(例如,小细胞癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)(包括鳞状细胞癌(SCC)、腺癌和大细胞癌)、类癌(典型或非典型)、癌肉瘤、肺母细胞瘤、巨细胞癌、梭形细胞癌、胸膜肺母细胞瘤);淋巴(例如,淋巴瘤,包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、Epstein-Barr病毒(EBV)相关淋巴细胞增生病,包括B细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、无痛B细胞淋巴瘤、低级B细胞淋巴瘤、纤维蛋白相关弥漫性大细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;浆母细胞性淋巴瘤;鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤;滤泡性T细胞淋巴瘤;系统性T细胞淋巴瘤)、淋巴管平滑肌瘤病);中枢神经系统

(CNS)(例如胶质瘤(包括星形细胞肿瘤(例如毛细胞性星形细胞瘤、液样星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、胖细胞型星形细胞瘤、原生质星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤)、胶质母细胞瘤(例如巨细胞胶质母细胞瘤、胶质肉瘤、多形性成胶质细胞瘤)和脑胶质瘤病)、少突胶质细胞肿瘤(例如少突胶质细胞瘤、间变性少枝胶质细胞瘤)、少突星形细胞肿瘤(例如少突星形细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤)、室管膜肿瘤(例如室下膜瘤、黏液乳头型室管膜瘤、室管膜瘤(例如细胞型、乳头状型、透明细胞型、伸长细胞型)、间变性室管膜瘤)、视神经胶质瘤和非胶质瘤(例如脉络丛肿瘤、神经元和混合神经元-胶质肿瘤、松果体区肿瘤、胚胎性肿瘤、成神经管细胞瘤、脑膜肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、垂体腺瘤、颅骨和椎旁神经肿瘤、星状区肿瘤)、神经纤维瘤、脑膜瘤、周围神经鞘瘤、周围神经母细胞肿瘤(包括但不限于神经母细胞瘤、神经节成神经细胞瘤、神经节瘤)、三体性19室管膜瘤);神经内分泌组织(例如,副神经节系统,包括肾上腺髓质素(嗜铬细胞瘤)和肾上腺外副神经节((肾上腺外)副神经节瘤);皮肤(例如,透明细胞汗腺瘤、皮肤良性纤维组织细胞瘤、圆柱瘤、汗腺瘤、黑素瘤(包括皮肤黑素瘤、粘膜黑素瘤)、毛母质瘤、Spitz肿瘤);以及软组织(例如,侵袭性血管粘液瘤、肺泡横纹肌肉瘤、肺泡软质部分肉瘤、血管纤维瘤、血管瘤样纤维性组织细胞瘤、滑膜肉瘤、双相滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤、隆突性皮纤维肉瘤、硬纤维型纤维瘤、小圆细胞性肿瘤、促结缔织增生小圆细胞性肿瘤、弹性纤维瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、尤文肿瘤/原始神经外胚层肿瘤(PNET)、骨外黏液样软骨肉瘤、骨外骨肉瘤、椎旁肉瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、脂肪肉瘤、脂肪瘤、软骨样脂肪瘤、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤肿瘤、脂肪肉瘤、粘液样脂肪肉瘤、纤维黏液样肉瘤、淋巴血管平滑肌瘤、恶性肌上皮瘤、软质部分的恶性黑素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、黏液炎性纤维母细胞肉瘤、未分化肉瘤、周皮细胞瘤、横纹肌肉瘤、非横纹肌肉瘤软组织肉瘤(NRSTS)、软组织平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、分化良好型脂肪肉瘤。

[1654] 在一些实施方案中,癌症是黑素瘤、胃癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、直肠腺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鳞状细胞癌(SCC)、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、泌尿道上皮膀胱癌、胶质母细胞瘤(GBM)、脑膜瘤、肾上腺癌或子宫内膜癌。

[1655] 在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用一种或多种附加治疗剂。附加治疗剂可以包括上文所述的用于联合疗法的任何治疗剂。在一些实施方案中,附加治疗剂独立地是抗肿瘤剂、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、伊匹单抗、化学疗法、放射疗法或切除疗法。在一些实施方案中,附加治疗剂独立地是利妥昔单抗(rituxan)、多柔比星、吉西他滨、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗或伊匹单抗。

[1656] 在一些实施方案中,所述方法包括一种或多种附加治疗剂,其中所述附加治疗剂是PD-1/PD-L1抑制剂。

[1657] 在一些实施方案中,抗肿瘤剂是抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素或激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成剂、抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、细胞周期信号传导抑制剂、蛋白酶体抑制剂、癌症代谢抑制剂、抗PD-L1剂、PD-1拮抗剂、免疫调节剂、STING调节化合物、CD39抑制剂、A2a和A2a腺苷拮抗剂、TLR4拮抗剂、抗ICOS抗体或OX40。

[1658] 在一些实施方案中,化合物或药物组合物与一种或多种附加治疗剂共同施用,所

述附加治疗剂包括fms相关酪氨酸激酶3(FLT3;CD135)受体、toll样受体(TLR)或干扰素基因刺激剂(STING)受体的活化剂或激动剂。

[1659] 在一些实施方案中,TLR激动剂或活化剂是TLR2激动剂、TLR3激动剂、TLR7激动剂、TLR8激动剂和TLR9激动剂。

[1660] 在一些实施方案中,STING受体激动剂或活化剂是ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基呫吨酮-4-醋酸(DMXAA)、环状GAMP(cGAMP)和环状二AMP。

[1661] 在一些实施方案中,将化合物或药物组合物与一种或多种附加治疗剂一起共同施用,所述一种或多种附加治疗剂包含以下的抑制剂或拮抗剂:蛋白酪氨酸磷酸酶、非受体11型(PTPN11或SHP2)、骨髓细胞白血病序列1(MCL1)细胞凋亡调节剂;丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)(也称为造血祖细胞激酶1(HPK1)),二酰基甘油激酶α(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-α);5'-外切核苷酸酶(NT5E或CD73;转化生长因子β1(TGFB1或TGF);血红素加氧酶1(HMOX1、HO-1或HO1);血管内皮生长因子A(VEGFA或VEGF);erb-b2受体酪氨酸激酶2(ERBB2、HER2、HER2/neu或CD340);表皮生长因子受体(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1),ALK受体酪氨酸激酶(ALK、CD246);聚(ADP-核糖)聚合酶1(PARP1或PARP);细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4);细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6);C-C基序趋化因子受体8(CCR8、CDw198);CD274分子(CD274、PDL1或PD-L1);程序性细胞死亡蛋白1(PDCD1、PD1或PD-1);和/或细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CTLA-4、CD 152);

[1662] 在一些实施方案中,抑制剂包含抗原结合分子、抗体或其抗原结合片段。

[1663] 在一些实施方案中,MCL1的抑制剂是AMG-176、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A1210477、UMI-77或JKY-5-037。

[1664] 在一些实施方案中,PTPN11或SHP2的抑制剂是TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068和RMC-4630。

[1665] 在一些实施方案中,附加治疗剂是化学治疗剂、抗肿瘤剂、放射疗法剂或检查点靶向剂。在一些实施方案中,一种或多种抗肿瘤剂或化学治疗剂是核苷类似物(例如,5-氟尿嘧啶、吉西他滨、阿糖胞苷)、紫杉烷(例如,紫杉醇、纳布-紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛)、铂配位络合物(顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、吡铂、赛特铂、双环铂、依铂、洛铂、米铂)、二氢叶酸还原酶(DHFR)抑制剂(例如,甲氨蝶呤、曲美沙特、培美曲塞)、拓扑异构酶抑制剂(例如,多柔比星、柔红霉素、放线菌素、恩尼泊苷(eniposide)、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、伊立替康、米托蒽醌、匹克生琼、索布佐生、拓扑替康、伊立替康、MM-398(脂质体伊立替康)、伏沙罗辛(vosaroxin)和GPX-150、阿柔比星(aldoxorubicin)、AR-67、马韦替尼(mavelertinib)、AST-2818、艾维替尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(MGI-114))、烷化剂(例如,氮芥子气(例如,环磷酰胺、氮芥、乌拉莫司汀或尿嘧啶氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、苯达莫司汀、替莫唑胺、卡莫司汀)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀、链脲菌素)、烷基磺酸盐(例如,白消安))或它们的混合物。

[1666] 在一些实施方案中,检查点靶向剂是拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗GITR抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、激动剂抗CD137抗体或激动剂抗OX40抗体。

[1667] 在一些实施方案中,附加治疗剂包含一种或多种细胞疗法。在一些实施方案中,细胞疗法包含自然杀伤(NK)细胞、NK-T细胞、T细胞、细胞因子诱导杀伤(CIK)细胞、巨噬细胞(MAC)细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和/或树突细胞(DC)群体中的一种或多种。在一些实施方案中,细胞疗法需要T细胞疗法,例如共同施用α/βTCR T细胞、γ/δTCR T细胞、调节T(Treg)细胞和/或TRuC™T细胞的群体。在一些实施方案中,细胞疗法需要NK细胞疗法,例如共同施用NK-92细胞。细胞疗法可能需要共同施用对受试者而言是自体的、同基因的或同种异体的细胞。在一些实施方案中,一种或多种免疫细胞群包含一种或多种嵌合抗原受体(CAR)。

[1668] 在一些实施方案中,附加治疗剂包括抗体或其抗原结合片段或其抗体-药物缀合物、CD3靶向多特异性分子、CD16靶向多特异性分子、非免疫球蛋白抗原结合分子或抗体模拟蛋白。

[1669] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂包括免疫疗法、免疫刺激性疗法、细胞因子疗法、趋化因子疗法、细胞疗法、基因疗法以及它们的组合。在一些实施方案中,免疫疗法包括共同施用一种或多种抗体或它们的抗原结合抗体片段或它们的抗体-药物缀合物、靶向CD3的多特异性分子、靶向CD16的多特异性分子或非免疫球蛋白抗原结合结构域或针对一种或多种靶标或肿瘤相关抗原(TAA)的抗体模拟蛋白。

[1670] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的HIV或乙型肝炎病毒感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或者其药物组合物。在一些实施方案中,将化合物或药物组合物与一种或多种附加治疗剂一起共同施用。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂包括疫苗。

[1671] 在一些实施方案中,用于制造用于治疗有需要的受试者的癌症的药物的方法特征在于使用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[1672] 在一些实施方案中,用于制造用于抑制有需要的受试者的癌症转移的药物的方法特征在于使用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[1673] 在一些实施方案中,用于制造用于治疗有需要的受试者的HIV或乙型肝炎病毒感染的药物的方法特征在于使用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[1674] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐的用途是用于制造用于治疗受试者的癌症的药物。

[1675] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐的用途是用于制造用于抑制受试者的癌症转移的药物。

[1676] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐的用途是用于制造用于治疗受试者的HIV或乙型肝炎感染的药物。

[1677] 在一些实施方案中,本公开的化合物用于疗法。在一些实施方案中,化合物用于治疗有需要的受试者的癌症。在一些实施方案中,化合物用于抑制有需要的受试者的癌症转移。在一些实施方案中,化合物用于治疗有需要的受试者的HIV或乙型肝炎病毒感染。

[1678] VII.合成方法

[1679] 缩写。某些缩写和首字母缩略词用于描述实验细节。尽管本领域技术人员将理解这些中的大多数,但是表4包含许多这些缩写和首字母缩略词的列表。

[1680] 表4.缩写和缩略语列表

[1681]

缩写	含义
Ac	乙酰基
AcOEt	乙酸乙酯（也为 EtOAc）
ACN	乙腈
Bn	苄基
Boc	叔丁氧羰基
BOP	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐
BroP	溴三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐
Bu	丁基
nBuLi	正丁基锂
$CDCl_3$	氯仿-*d*

[1682]

缩写	含义
dba	二亚苄基丙酮
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲基亚砜
DMF	二甲基甲酰胺
dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
iBu	异丁基
IPA	异丙醇
iPr	异丙基
LC	液相色谱法
LDA	二异丙基氨基锂
Me	甲基
m/z	质荷比
MS 或 ms	质谱
NMP	*N*-甲基-2-吡咯烷酮
Ph	苯基
Ph_3P	三苯基膦
制备型 HPLC	制备型高效液相色谱法（也为 prep-HPLC）
RT	室温
SEM	2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基
SEM-Cl	2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物
Si-柱	硅胶柱
tBu	叔丁基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
δ	每百万份是指残留的非氘化溶剂峰值

[1683] 通用合成程序

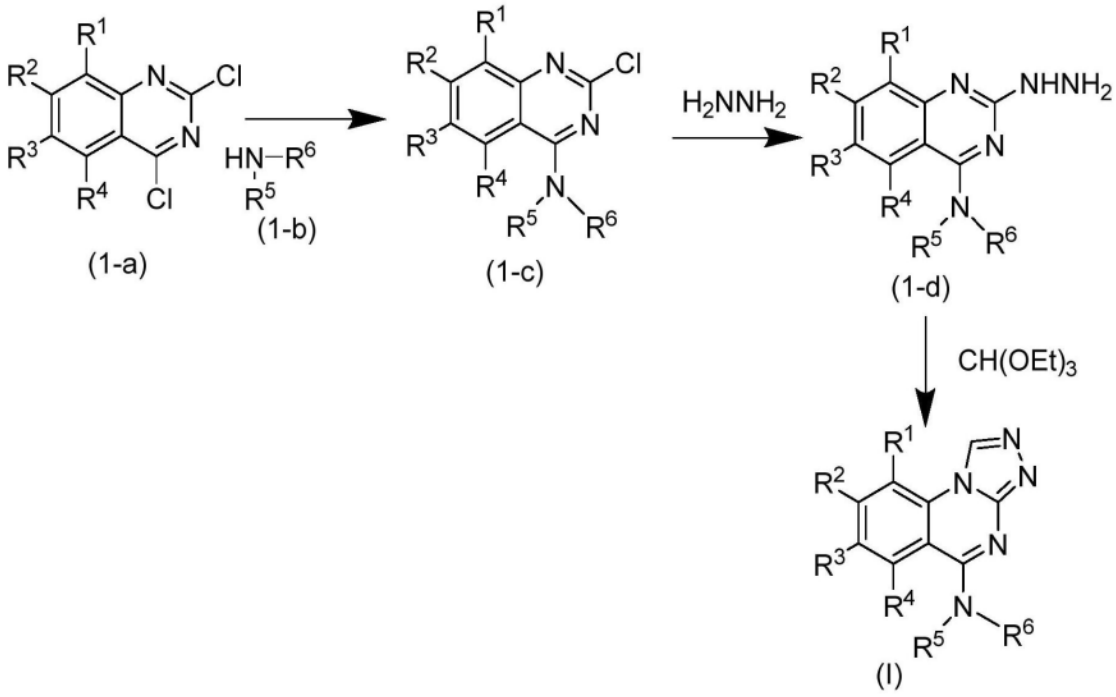
[1684] 可以例如根据以下方案制备本公开的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物。在用于制备主题化合物的任何方法期间,可能需要和/或期望保护在任何所关注分子上的敏感性或反应性基团。这可以借助于如标准著作(诸如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis,"第4版,Wiley,纽约2006年)中所述的常规保护基团来实现。例如,在一些实施方案中,保护包括苄氧基羰基或叔丁氧基羰基作为氨基保护基团和/或叔丁基甲基硅烷基等作为羟基保护基团。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段去除保护基团。

[1685] 现在将通过参考说明性合成方案进行本文的一般制备和随后的具体实施例来描述可用于实施方案的方法中的示例性化学实体。技术人员将认识到,为了获得本文的各种化合物,可适当地选择起始物质,使得将通过视情况而定进行或不进行保护的反应方案携带最终所需的取代基以产生所需的产物。另选地,可能需要或期望代替最终所需的取代基而使用合适的基团,该合适的基团可以通过反应方案携带并且视情况而定被所需的取代基替换。此外,本领域技术人员将认识到,以下方案中所示的转换可以与特定侧基的功能性相容的任何顺序执行。除非另有说明,否则在一般方案中描绘的反应中的每一个反应都可在从约0℃至所使用有机溶剂的回流温度的温度下运行。以下方案中所公开的每个可变位点适用于本公开提供的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的每个官能团。

[1686] 实施方案还涉及可用于制备主题化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

[1687] 一般方案1

[1688]



[1689] 式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物可根据一般合成方案1制备,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如上文所述。

[1690] 根据一般合成方案1,式(1-a)的化合物可与式(1-b)的化合物在溶剂中反应以产生式(1-c)的化合物。预期任何合适的非反应性溶剂都可用于该反应,诸如DMF。该反应可在适合于产生所需量的式(1-c)化合物的时间和温度下(例如在从室温至100℃范围内的温度下并且在数分钟至数小时范围内的时间,例如在室温下持续一小时)进行。

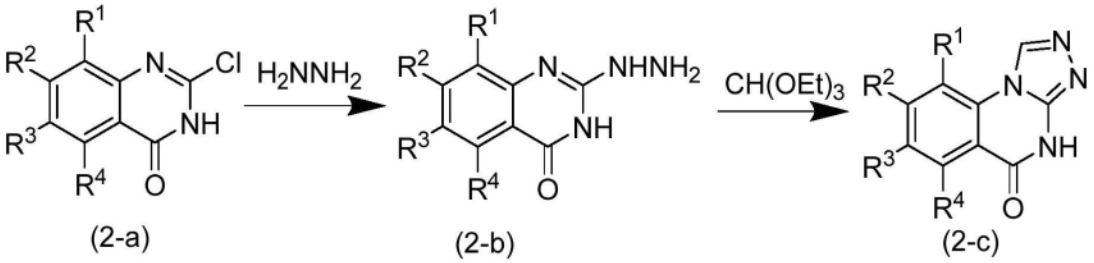
[1691] 式(1-a)的化合物可购买或者通过本领域技术人员已知的方法(诸如在J.Med.Chem.2014,57,5141-5156中所描述的方法或类似方法)容易地合成。式(1-b)的化合物可商购获得,或者可由本领域技术人员根据已知方法容易地制备。

[1692] 式(1-c)的化合物可与肼在合适的溶剂(诸如醇)中组合以产生式(1-d)的化合物。合适的溶剂可包括非反应性溶剂,并且该反应可在适合于产生所需量的式(1-d)化合物的时间和温度下(例如从室温至100℃范围内的温度和数分钟至数小时范围内的时间)进行。例如,该反应可在低于50℃的温度下在乙醇溶剂中进行一小时。

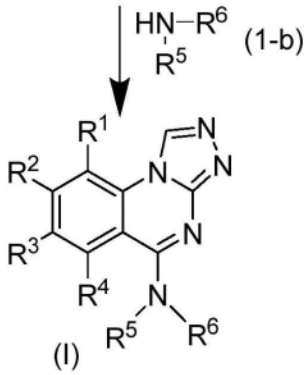
[1693] 式(1-d)的化合物可通过在适合于产生所需量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物的时间和温度下使1至5摩尔当量的原甲酸三乙酯与式(1-d)的化合物反应而被转化为式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物。例如,式(1-d)的化合物可在室温至120℃范围内的温度下(例如在100℃的温度下)与原甲酸三乙酯进行反应,持续数分钟至数天,诸如一分钟至一小时。

[1694] 一般方案2

[1695] 式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物也可根据以下一般合成方案2来制备:



[1696]



[1697] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如本文所描述。

[1698] 根据一般合成方案2,式(2-a)的化合物可与在合适的非反应性溶剂(诸如醇)中的肼组合。该反应可在室温至100℃范围内的温度下在足以产生所需量的式(2-b)的化合物的

时间下(例如在数分钟至数小时的范围内)进行。例如,式(2-b)的化合物可在室温与50℃之间的温度下适当地产生一小时。式(2-a)的化合物可商业获得或者可由本领域普通技术人员通过已知方法(诸如通过式(1-a)的化合物与碱在合适的溶剂中反应)容易地制备。

[1699] 式(2-b)的化合物可在合适的反应条件下与1至5摩尔当量的原甲酸三乙酯组合以产生式(2-c)的化合物。例如,产生式(2-c)化合物的反应可在室温至120℃范围内的温度下在数分钟至数天的时间下进行。例如,可在100℃的反应温度下产生所需量的式(2-c)的化合物,持续1分钟至一小时。

[1700] 式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物可根据一般合成方案2通过在碱的存在下使用在溶剂中的1至5摩尔当量的脱水缩合剂使式(2-c)的化合物与1至5摩尔当量的式(1-b)的化合物反应来获得。可使用任何合适的溶剂,包括在反应中无反应性的溶剂。用于该反应的合适溶剂的非限制性示例包括乙腈、NMP、DMF等。合适的脱水缩合剂是本领域技术人员已知的,包括例如但不限于鏻基脱水缩合剂,诸如BOP试剂。适用于该反应的示例性碱包括例如无机碱(诸如碳酸铯)或有机胺(诸如三乙胺)。

[1701] 该反应可以例如使用乙腈溶剂使用1至5摩尔当量的BroP(溴三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐)试剂作为脱水缩合剂和1至5摩尔当量的DBU作为碱在室温与120℃之间的温度下进行数分钟至数天(诸如在50℃处进行1分钟至一小时)。

[1702] 另选地,将式(2-c)的化合物转化为式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物可在不使用脱水缩合剂的情况下进行。例如,式(2-c)的化合物可在强碱的存在下与1至5摩尔当量的式(1-b)化合物反应。设想任何非反应性溶剂都适用于该反应,诸如基于醚的溶剂或例如THF。合适的强碱的非限制性示例包括有机碱,诸如n-BuLi。在一些实施方案中,可使用1至5摩尔当量的LDA。该反应可在-100℃至0℃范围内的温度下进行数分钟至数天。例如,可通过在-78℃的温度下进行该反应1小时至20小时来产生所需量的式(I)、(I-1)、(Ia)、(Ia-1)、(Ib)、(Ic)、(IIa)、(IIa-1)、(IIc)、(IIc-1)、(IIc-2)、(IIc-2)、(IIc-3)、(IIc-4)、(IIc-5)、(IIc-6)、(IIc-7)或(IIc-8)的化合物。

[1703] 此外,在期望位置具有所需官能团的本公开化合物可通过上述方法的合适组合或者通常在有机合成中进行的程序(例如,氨基的烷基化反应、烷基硫代基团氧化反应成亚砜或砜基团、烷氧基到羟基的转化反应或其相反转化反应)来制备。

[1704] VIII.实施例

[1705] 可获得提供可用于合成所公开化合物的通常已知的化学合成方案和条件的许多一般参考(参见例如,Smith,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第7版,Wiley-Interscience,2013年)。

[1706] 可通过本领域已知的任何方式(包括色谱法方式,诸如高效液相色谱法(HPLC)、制备型薄层色谱法、快速柱色谱法和离子交换色谱法)纯化如本文所述的化合物。可使用任何合适的固定相,包括正相和反相以及离子树脂。例如,可通过硅胶色谱法纯化所公开的化合物。参见例如,Introduction to Modern Liquid Chromatography,第2版,编辑L.R.Snyder和J.J.Kirkland,John Wiley and Sons,1979;以及Thin Layer Chromatography,E.Stahl(编辑),Springer-Verlag,纽约,1969。

[1707] 使用标准仪器方法来表征化合物。通过氢核磁共振光谱(^{1}H-NMR)和质谱(MS)进行化合物的鉴定。除非另有说明,否则在400MHz下测量^{1}H-NMR。在一些情况下,取决于化合物和测量条件,无法清楚地观察到可交换氢。本文所使用的名称br.或宽是指宽信号。除非另有说明,否则使用水/甲醇(含有甲酸)作为洗脱液以梯度模式通过可商购获得的ODS柱执行HPLC制备型色谱法。

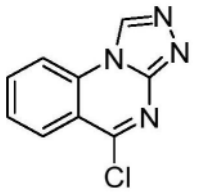
[1708] 本文提供的实施例描述了本文公开的化合物的合成以及用于制备所述化合物的中间体。应理解,本文所述的单独步骤可以组合。还应理解,化合物的单独批次可以组合并且然后继续下一合成步骤。

[1709] 在以下实施例描述中,描述了具体实施方案。这些实施方案以足够的细节描述,以使本领域技术人员能够实践本公开的某些实施方案。可以利用其它实施方案,并且在不脱离本公开的范围的情况下可以进行逻辑和其它改变。因此,以下描述不旨在限制本公开的范围。

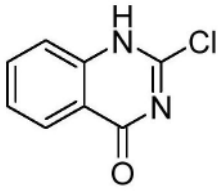
[1710] 本公开化合物的代表性合成描述于以下方案以及随后的特定实施例中。

[1711] A.中间体

[1712] 中间体1. 5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

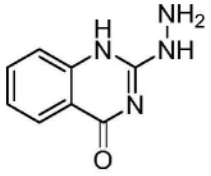
[1713] 

[1714] (步骤1)2-氯喹唑啉-4(1H)-酮的合成

[1715] 

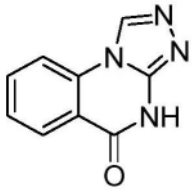
[1716] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(5.0g,25.12mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加1M NaOH溶液(50mL),并且将混合物在室温下搅拌16小时。用乙酸将反应混合物酸化至pH~6。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)181.08[M+H]+。

[1717] (步骤2)2-肼基喹唑啉-4(1H)-酮的合成

[1718] 

[1719] 在室温下向2-氯喹唑啉-4(1H)-酮(4.0g,22.22mmol)于EtOH(80mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(3.33g,66.66mmol),并且将混合物加热至50℃持续4小时。用石油醚稀释反应混合物。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)177.13[M+H]+。

[1720] (步骤3)[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(中间体2)的合成

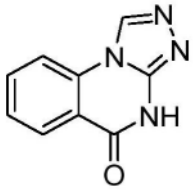
[1721] 

[1722] 将2-肼基喹唑啉-4(1H)-酮(4.0g,22.22mmol)和甲酸(80mL)的混合物加热至100℃,持续16小时。将反应混合物在减压下蒸发,并将残余物用乙醇和正己烷洗涤。将所得固体通过柱色谱法(Si-柱,己烷:AcOEt=10:0-4:6)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)187.05[M+H]+。

[1723] (步骤4)5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

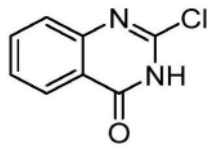
[1724] 将[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.0g,5.37mmol)和三氯氧磷(20mL)的混合物加热至110℃持续6小时。将反应混合物在减压下蒸发,并将残余物在0℃处用饱和碳酸氢钠溶液中和。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)204.93[M+H]+。

[1725] 中间体2.[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮

[1726] 

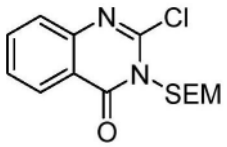
[1727] 可根据以下途径替代性地合成[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(中间体2)。

[1728] (步骤1)2-氯-4(3H)-喹唑酮的合成

[1729] 

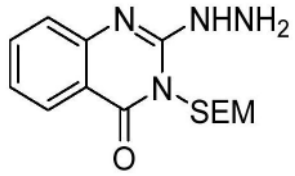
[1730] 在室温下将2,4-二氯喹唑啉(5g,25.1mmol)于2M NaOH溶液(60mL,60mmol)和THF(60mL)中的混合物搅拌1.5小时。使反应混合物冷却并且用AcOH调节至pH 5。收集沉淀的固体并用水、EtOH洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)181.06$[M+H]^+$。

[1731] (步骤2)2-氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1732] 

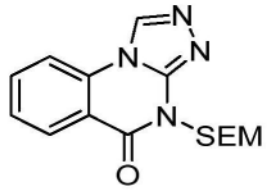
[1733] 将2-氯-4(3H)-喹唑酮(3.9g,21.60mmol)、SEM-Cl(4.21ml,23.76mmol)和K_2CO_3(3.58g,25.9mmol)在DMF(50mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗产物用于下一步骤而不经纯化。

[1734] (步骤3)2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1735] 

[1736] 在室温下将2-氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(170mg,0.547mmol)在水合肼(0.5mL,15.93mmol)和EtOH(2mL)的混合物中的溶液搅拌1.5小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗物质用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)307.18[M+H]$^+$。

[1737] (步骤4)4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

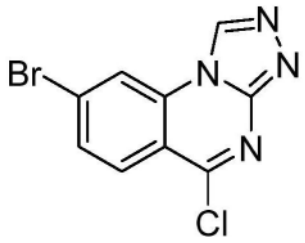
[1738] 

[1739] 将所得的2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮在三乙氧基甲烷(3mL)中的溶液在100℃处搅拌过夜。将反应混合物通过柱色谱法(Si-柱,己烷:AcOEt=100:0-0:100)纯化,得到所需产物。

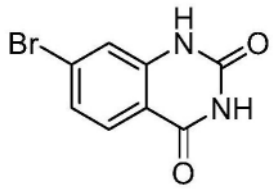
[1740] (步骤5)[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[1741] 将4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(187mg,0.591mmol)和2,2,2-三氟乙酸(2mL,0.591mmol)的混合物在室温下搅拌1小时。真空浓缩反应混合物。收集所得固体得到所需产物。LCMS(m/z)187.11[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.80(s,1H),9.40(s,1H),8.21-8.12(m,2H),7.96-7.85(m,1H),7.57(ddd,J=8.1,7.4,1.0Hz,1H)。

[1742] 中间体3. 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

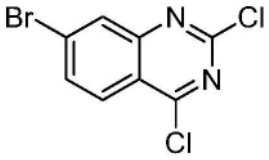
[1743] 

[1744] (步骤1)7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1745] 

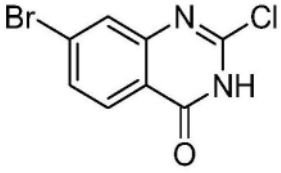
[1746] 将2-氨基-4-溴苯甲酸(20g,92.59mmol)和尿素(55.55g,925.92mmol)的混合物加热至150℃,持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并搅拌30分钟。收集所得固体,用冰醋酸研磨并用石油醚洗涤得到所需产物。LCMS(m/z)241.06[M+H]+。

[1747] (步骤2)7-溴-2,4-二氟喹唑啉的合成

[1748] 

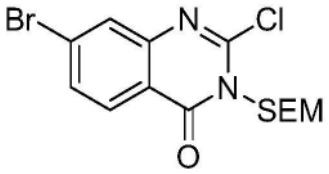
[1749] 在0℃处向7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(19g,79.17mmol)于三氯氧磷(74mL,791.67mmol)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(19.6mL,118.75mmol),并且将混合物加热至110℃持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并搅拌30分钟。收集所得固体,并且用冷水洗涤并真空干燥提供所需产物。LCMS(m/z)277.08[M+H]+。

[1750] (步骤3)7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1751] 

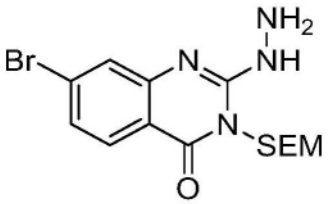
[1752] 在0℃处向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(22.0g,79.71mmol)于THF(200mL)中的搅拌溶液中添加1M NaOH(191mL,191.30mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰醋酸酸化至pH～5。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)259.17[M+H]+。

[1753] (步骤4)7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1754] 

[1755] 在0℃处向7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮(14.5g,56.20mmol)在DMF(150mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(8.53g,61.82mmol)和2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(10.96mLg,61.82mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。

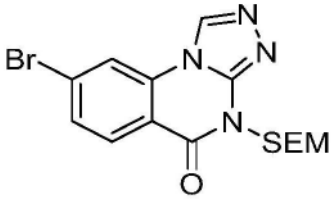
[1756] (步骤5)7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1757] 

[1758] 在0℃处向7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(15g,38.66mmol)在EtOH(150mL)中的搅拌溶液中添加肼(386mL,386.60mmol,1.0M于THF中),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物

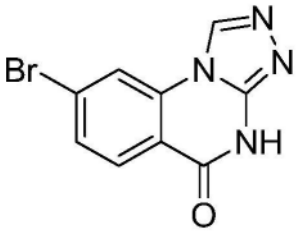
用水稀释并用10％甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)385.40[M+H]+。

[1759] (步骤6)8-溴-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[1760] 

[1761] 将7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(17g,44.27mmol)和原甲酸三乙酯(43.74mL,265.62mmol)的混合物加热至100℃持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后，将反应混合物在减压下蒸发。将所得残余物用二乙醚研磨，得到所需产物。LCMS(m/z)397.35[M+H+2,同位素质量]+。

[1762] (步骤7)8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

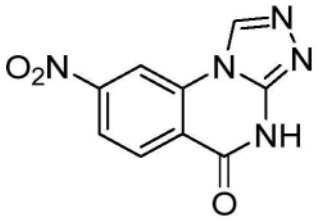
[1763] 

[1764] 在室温下向8-溴-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.5g,5.1mmol)在甲醇(15mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(1.5mL)，并且将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后，将反应混合物在减压下蒸发。将所得残余物用乙醚研磨，提供所需产物。LCMS(m/z)265.27[M+H]+；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝12.88(br.s,1H),9.41(s,1H),8.55(d,J＝1.5Hz,1H),8.05(d,J＝8.6Hz,1H),7.75(dd,J＝1.6,8.4Hz,1H)。

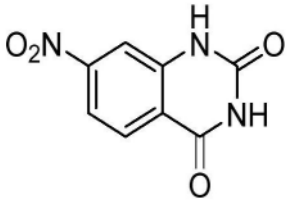
[1765] 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[1766] 将8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(2.0g,7.57mmol)在三氯氧磷(15mL)中的混合物回流6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后，将反应混合物在减压下蒸发。将残余物溶解于甲苯中并蒸发两次提供所需产物:LCMS(m/z)283.20[M+H]+。

[1767] 中间体4. 8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮

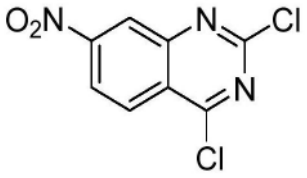
[1768] 

[1769] (步骤1)7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1770] 

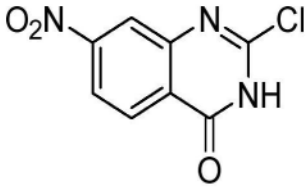
[1771] 将2-氨基-4-硝基苯甲酸(10g,54.94mmol)和尿素(32.96g,549.45mmol)的混合物加热至150℃,持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并搅拌10分钟。收集所得固体,并且用冰醋酸研磨得到所需产物。LCMS(m/z)208.14[M+H]+。

[1772] (步骤2)2,4-二氯-7-硝基喹唑啉的合成

[1773] 

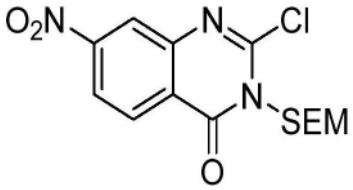
[1774] 在0℃处向7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(10.3g,49.76mmol)于三氯氧磷(48mL,497.58mmol)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(13mL,74.64mmol),并且将混合物加热至110℃持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用碎冰淬灭并搅拌10分钟。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)244.11[M+H]+。

[1775] (步骤3)2-氯-7-硝基喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1776] 

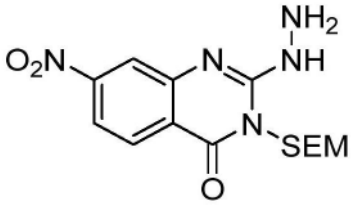
[1777] 在0℃处向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(20g,82.3mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加1M NaOH溶液(197mL,197.53mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在0℃处用乙酸酸化至pH～5。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)226.21[M+H]+。

[1778] (步骤4)2-氯-7-硝基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1779] 

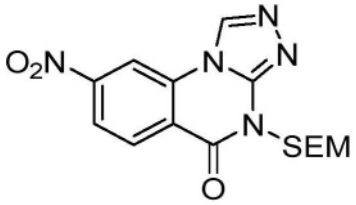
[1780] 在0℃处向2-氯-7-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(15.6g,69.33mmol)在DMF(160mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(10.54g,76.27mmol)和2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(13.52mL,76.27mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)356.42[M+H]+。

[1781] (步骤5)2-肼基-7-硝基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1782] 

[1783] 在0℃处向2-氯-7-硝基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮5(粗品,10g,28.17mmol)在EtOH(100mL)中的搅拌溶液中添加肼(281mL,281.69mmol,1.0M于THF中),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用10%甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)352.53[M+H]+。

[1784] (步骤6)8-硝基-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

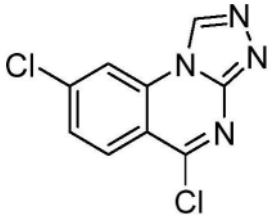
[1785] 

[1786] 将2-肼基-7-硝基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(粗品,12.0g,34.19mmol)和原甲酸三乙酯(34.15mL,205.13mmol,6.0当量)的混合物加热至100℃,持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发,将残余物用乙醚洗涤并真空干燥得到所需产物。LCMS(m/z)362.40[M+H]+。

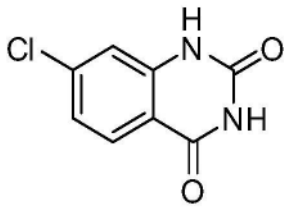
[1787] (步骤7)8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[1788] 在室温下向8-硝基-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(6.3g,24.14mmol)在MeOH(60mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(6.09mL,43.45mmol),并且将混合物在相同温度下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发,将残余物用乙醚、正戊烷连续洗涤并真空干燥,提供所需产物:LCMS(m/z)231.9[M+H]+;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ=13.10(brs,1H),9.65(s,1H),9.10(d,J=2.1Hz,1H),8.40-8.36(m,1H),8.31(dd,J=2.0,9.0Hz,1H)。

[1789] 中间体5. 5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

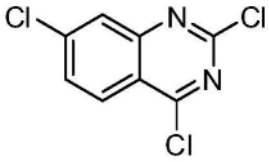
[1790] 

[1791] (步骤1)7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1792] 

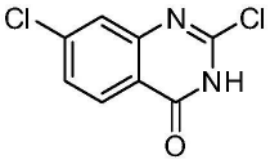
[1793] 在150℃处将2-氨基-4-氯苯甲酸(10g,58.48mmol)和尿素(35.09g,584.79mmol)的混合物搅拌16小时。在100℃处将反应混合物用冰冷的水稀释。将所得固体过滤,用水洗涤并真空干燥得到所需产物:LCMS(m/z)197.13[M+H]+。

[1794] (步骤2)2,4,7-三氯喹唑啉的合成

[1795] 

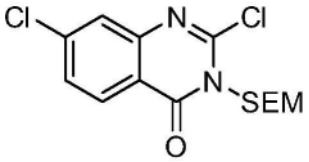
[1796] 在0℃处向7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(9.1g,46.43mmol)在三氯氧磷(43.39mL,464.28mmol)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(12.14mL,69.64mmol),并且将混合物在110℃处搅拌16小时。用冰冷的水稀释反应混合物,并且将所得固体过滤,用水洗涤并真空干燥得到所需产物。

[1797] (步骤3)2,7-二氯喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1798] 

[1799] 在0℃处向2,4,7-三氯喹唑啉(10g,43.10mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加1M NaOH溶液(103.45mL,103.45mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。在0℃处将反应混合物用乙酸酸化至pH～5。将所得固体过滤,用水、石油醚洗涤并真空干燥得到所需产物。LCMS(m/z)215.09[M+H]+。

[1800] (步骤4)2,7-二氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1801] 

[1802] 在0℃处向2,7-二氯喹唑啉-4(3H)-酮(8.6g,40mmol)在DMF(90mL)中的溶液中添加碳酸钾(6.07g,44mmol)和2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(7.80mL,44mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用冰水、盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)345.33[M+H]+。

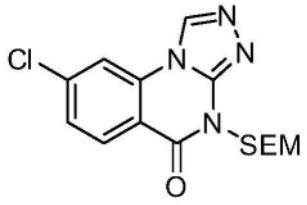
[1803] (步骤5)7-氯-2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1804] 

[1805] 在0℃处向2,7-二氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(5g,14.53mmol)在EtOH(50mL)中的溶液中添加肼(145mL,145.35mmol,1.0M于THF中),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用10％甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层

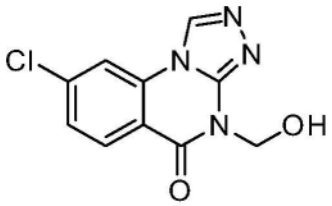
用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物用乙醚洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)341.37[M+H]+。

[1806] (步骤6)8-氯-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[1807] 

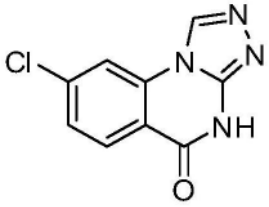
[1808] 将7-氯-2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(4.9g,14.41mmol)和原甲酸三乙酯(14.39mL,86.47mmol)的混合物在100℃处搅拌16小时。将反应混合物用乙醚稀释并在减压下蒸发。将残余物溶解于乙醚中并蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)351.42[M+H]+。

[1809] (步骤7)8-氯-4-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[1810] 

[1811] 在0℃处向8-氯-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮7(2.18g,6.23mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(5.72mL,74.74mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发,并且将残余物溶解于二氯甲烷中并蒸发。将所得固体用乙醚洗涤,得到所需产物。

[1812] (步骤8)8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[1813] 

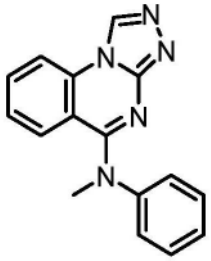
[1814] 在0℃处向8-氯-4-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.8g,7.2mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加三乙胺(2.02mL,14.4mmol)并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发,并且将残余物溶解于乙醚中并蒸发。将所得固体用乙醚洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)221.21[M+H]+。

[1815] (步骤9)5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[1816] 将8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.2g,5.45mmol)在三氯氧磷(15mL)中的溶液在100℃处搅拌6小时。将反应混合物在减压下蒸发。将残余物溶解于甲苯中并蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)239.17[M+H]+。

[1817] B.实施例

[1818] 实施例1.N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1819] 

[1820] (步骤1)2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1821] 将N-甲基苯胺(59.2mg,0.553mmol)和氢氧化钠(20mg,0.500mmol)添加到2,4-二氯喹唑啉(100mg,0.502mmol)的DMF溶液(5ml)中,并在室温下搅拌2小时。将乙酸乙酯和水添加到反应溶液中并且分离有机层。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,并经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂,并且用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=1:0至4:1)纯化残余物,得到2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺:^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.70-7.65(m,2H),7.53-7.46(m,2H),7.44-7.36(m,3H),7.11(ddd,J=8.4,4.8,3.5Hz,1H),6.83(dt,J=8.6,1.0Hz,1H),3.56);LCMS(m/z)270.13$[M+H]^+$。

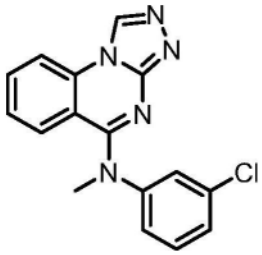
[1822] (步骤2)2-肼基-N-甲基-7-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1823] 将2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(135mmol,0.500mmol)和一水合肼(75mg,1.50mmol)的乙醇溶液(3ml)在50℃处搅拌一小时。将反应混合物冷却至室温,添加乙酸乙酯和水,并且分离有机层。将有机层用盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂,得到2-肼基-N-甲基-7-苯基喹唑啉-4-胺:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.36(d,J=8.3Hz,1H),7.88-7.76(m,3H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.59(t,J=7.7Hz,1H),7.41(t,J=7.8Hz,2H),7.21(t,J=7.4Hz,1H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)266.13$[M+H]^+$。

[1824] (步骤3)N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1825] 将2-肼基-N-甲基-7-苯基喹唑啉-4-胺(78mg,0.294mmol)和原甲酸三乙酯(1ml)的混合物在50℃处搅拌一小时。将反应混合物冷却至室温并用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=1:0至10:1)纯化,得到标题化合物:^{1}H-NMR 400MHz,DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.29(d,J=8.3Hz,1H),7.77(ddd,J=8.4,6.7,1.7Hz,1H),7.44-7.21(m,7H),3.32(s,3H)。LCMS(m/z)276.1$[M+H]^+$。

[1826] 实施例2.N-(3-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1827] 

[1828] (步骤1)2-肼基-喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[1829] 将2-氯喹唑啉-4(3H)-酮(50mg,0.277mmol)和一水合肼(41.6mg,0.831mmol)的乙醇溶液(2ml)加热至50℃并搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温,添加乙酸乙酯和水,并且分离有机层。将有机层用盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂并且获得2-肼基-喹唑啉-4(3H)-酮:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):8.08-6.85(m,4H);LCMS(m/z)177.11$[M+H]^+$。

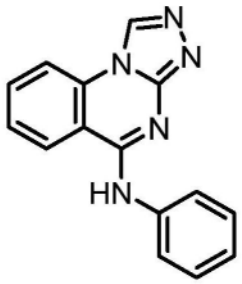
[1830] (步骤2)[1,2,4]-三唑并-[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[1831] 将2-肼基-喹唑啉-4(3H)-酮(1.26g,7.15mmol)和原甲酸三乙酯(10ml)的混合物加热至80℃并搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,并且在减压下蒸发溶剂。将残余物用硅胶色谱法(氯仿:甲醇=1:0至20:1)纯化,得到[1,2,4]-三唑并-[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):12.80(s,1H),9.40(s,1H),8.20-8.12(m,2H),7.96-7.85(m,1H),7.57(ddd,J=8.1,7.4,1.0Hz,1H);LCMS(m/z)187.16[M+H]$^+$。

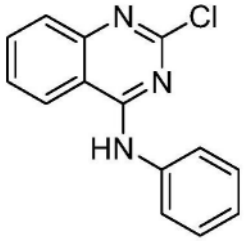
[1832] (步骤3)N-(3-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1833] 在0℃处将LDA(0.147ml,0.293mmol)添加到[1,2,4]-三唑并-[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(30mg,0.147mmol)的THF溶液(2ml)中并搅拌30分钟。将3-氯-N-甲基苯胺(alinin)(31.1mg,0.22mmol)的THF溶液(31ml)添加到该溶液中并在室温下搅拌一小时。将乙酸乙酯和水添加到反应溶液中并且分离有机层。将有机层用盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂,并且将残余物用制备型HPLC色谱法纯化,得到标题化合物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ(ppm):9.66(s,1H),8.36-8.28(m,1H),7.82(ddd,J=8.5,6.4,2.2Hz,1H),7.48(t,J=2.1Hz,1H),7.42-7.21(m,5H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)310.13[M+H]$^+$。

[1834] 实施例3.N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1835] 

[1836] (步骤1)2-氯-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1837] 

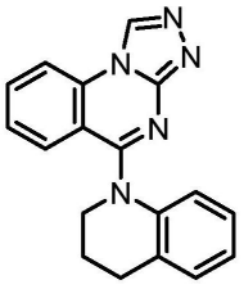
[1838] 向2,4-二氯喹唑啉(100mg,0.502mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液中添加苯胺(46.8mg,0.502mmol)和氢氧化钠(20.1mg,0.502mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释并用AcOEt萃取。真空浓缩有机层。将粗产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)256.09[M+H]$^+$。

[1839] (步骤2)N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

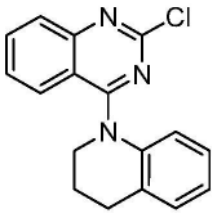
[1840] 将所得的2-氯-N-苯基喹唑啉-4-胺(70mg,0.274mmol)和甲酰肼(32.9mg,0.548mmol)在甲苯(1.37mL)中的混合物回流2.5天。将反应混合物用MeOH/AcOEt稀释,真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并蒸发以去除残留溶剂。将残余物用MeOH悬浮,收集并洗涤所得固体,得到所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),9.53(s,1H),8.67(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),8.33(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.99(ddd,J=8.4,7.2,1.2Hz,1H),7.94-7.83(m,2H),7.71(ddd,J=8.3,7.2,1.1Hz,1H),7.49-7.38(m,2H),7.23-7.14(m,1H);LCMS(m/z)

262.2[M+H]$^+$。

[1841] 实施例4. 5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[1842] 

[1843] (步骤1)2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)喹唑啉的合成

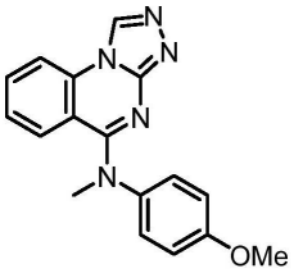
[1844] 

[1845] 向2,4-二氯喹唑啉(150mg,0.615mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液中添加1,2,3,4-四氢喹啉(66.9mg,0.502mmol)和氢化钠(22.1mg,0.553mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)296.08[M+H]$^+$。

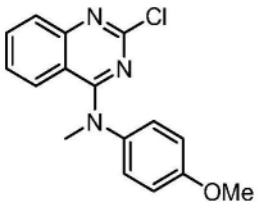
[1846] (步骤2)5-(3,4二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[1847] 将所得的2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-yl)喹唑啉(50mg,0.172mmol)和甲酰肼(20.3mg,0.338mmol)在甲苯(0.84mL)中的混合物回流2.5天。将反应混合物用MeOH/AcOEt稀释,并真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.40-8.29(m,1H),7.87(ddd,J=8.5,7.3,1.4Hz,1H),7.57(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),7.37(ddd,J=8.3,7.2,1.2Hz,1H),7.27(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),7.04-6.88(m,2H),6.72(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),3.92(t,J=6.5Hz,2H),2.89(t,J=6.6Hz,2H),2.12-1.96(m,2H)。LCMS(m/z)302.2[M+H]$^+$。

[1848] 实施例5.N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1849] 

[1850] (步骤1)2-氯-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

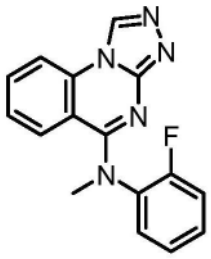
[1851] 

[1852] 向2,4-二氯喹唑啉(100mg,0.502mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液中添加4-甲氧基-N-甲基苯胺(68.9mg,0.502mmol)和氢氧化钠(20.1mg,0.502mmol),并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)300.08[M+H]$^+$。

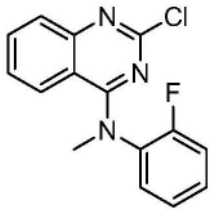
[1853] (步骤2)N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1854] 将所得的2-氯-N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(71mg,0.237mmol)和甲酰肼(21.3mg,0.355mmol)在甲苯(1.18mL)中的混合物回流搅拌2天。将反应混合物用MeOH/AcOEt稀释,真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.38(d,J=2.5Hz,1H),8.10(t,J=6.6Hz,1H),7.71(t,J=7.6Hz,1H),7.21-7.16(m,4H),6.97(s,1H),6.85-6.72(m,1H),3.82(s,3H),3.60(d,J=2.6Hz,3H);LCMS(m/z)306.2[M+H]$^+$。

[1855] 实施例6.N-(2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1856] 

[1857] (步骤1)2-氯-N-(2-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

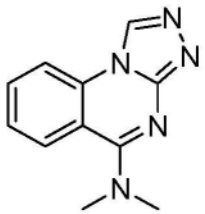
[1858] 

[1859] 向2,4-二氯喹唑啉(100mg,0.502mmol)在DMF(2.5mL)中的悬浮液中添加2-氟-N-甲基苯胺(62.9mg,0.502mmol)和氢氧化钠(20.1mg,0.502mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,己烷:AcOEt=10:0-6:4)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)288.13[M+H]+。

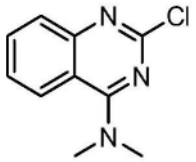
[1860] (步骤2)N-(2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1861] 将2-氯-N-(2-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(47mg,0.163mmol)和甲酰肼(19.62mg,0.327mmol)在甲苯(0.82mL)中的混合物回流2天。将反应混合物用MeOH/AcOEt稀释,真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并蒸发。通过制备型HPLC纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.21(d,J=8.3Hz,1H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.45-7.24(m,6H),3.63(s,3H)。LCMS(m/z)294.2[M+H]+。

[1862] 实施例7.N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1863] 

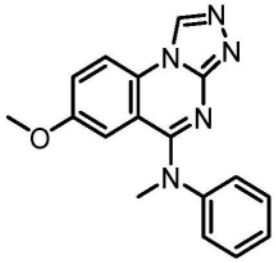
[1864] (步骤1)2-氯-N,N-二甲基喹唑啉-4-胺的合成

[1865] 

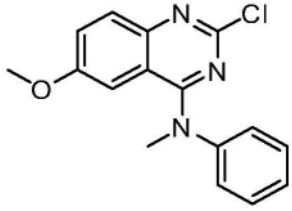
[1866] 向2,4-二氯喹唑啉(80mg,0.402mmol)在DMF(2.01ml)中的悬浮液中添加二甲胺(18.12mg,0.402mmol)和氢氧化钠(16.08mg,0.402mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)208.10[M+H]$^+$。

[1867] (步骤2)N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成将2-氯-N,N-二甲基喹唑啉-4-胺(83mg,0.4mmol)和甲酰肼(48mg,0.8mmol)在甲苯(2mL)中的混合物回流2天。将反应混合物溶解于MeOH/AcOEt中,并真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并蒸发。通过制备型HPLC纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.34(s,1H),8.31(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),8.19(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),7.92(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.65(ddd,J=8.4,7.2,1.2Hz,1H),3.40(s,6H)。LCMS(m/z)214.1[M+H]+。

[1868] 实施例8. 7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1869] 

[1870] (步骤1)2-氯-6-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1871] 

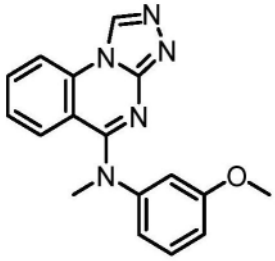
[1872] 向2,4-二氯-6-甲氧基喹唑啉(100mg,0.437mmol)在2-丙醇(2.1mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(46.8mg,0.437mmol)和NaOH(15.62mg,0.428mmol),并且将混合物在室温下搅拌3天。将反应混合物过滤并用2-丙醇洗涤,得到所需产物。将该产物用于下一步骤而不经进一步纯化:LCMS(m/z)309.09[M+H]+。

[1873] (步骤2)7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1874] 将2-氯-6-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(70mg,0.234mmol)和甲酰肼(28.0mg,0.467mmol)在甲苯(0.5mL)中的混合物回流2天。将反应混合物用MeOH/AcOEt稀

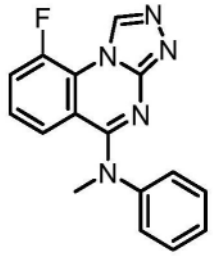
释,真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并蒸发,并且将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d4)δ9.36(s,1H),8.06(d,J=9.1Hz,1H),7.53-7.40(m,2H),7.38-7.27(m,4H),6.74(d,J=2.7Hz,1H),3.66(s,3H),3.33(s,3H)。LCMS(m/z)306.2[M+H]+。

[1875] 实施例9.N-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

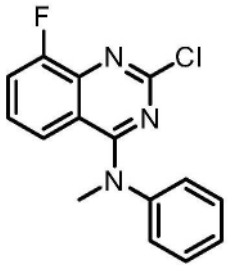
[1876] 

[1877] 在室温下向[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(50mg,0.269mmol)和DBU(0.061mL,0.403mmol)在NMP(1mL)中的混合物中添加BOP(143mg,0.322mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。然后,在室温下将3-甲氧基-N-甲基苯胺(47.9mg,0.349mmol)添加到该混合物中,并且搅拌继续在室温下持续3小时,然后在55℃处持续过夜。通过制备型LCMS(酸性条件)纯化反应混合物,提供粗产物,该粗产物通过柱色谱法(Si-柱,己烷:AcOEt==100:0-0:100,然后MeOH)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.32-8.25(m,1H),7.78(ddd,J=8.4,7.2,1.4Hz,1H),7.37-7.20(m,3H),6.93(t,J=2.3Hz,1H),6.82(m,2H),3.71(s,3H),3.54(s,3H)。LCMS(m/z)306.1[M+H]+。

[1878] 实施例10. 9-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

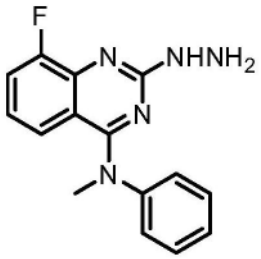
[1879] 

[1880] (步骤1)2-氯-8-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1881] 

[1882] 向2,4-二氯-8-氟喹唑啉(120mg,0.553mmol)在2-丙醇(2.7mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(59.3mg,0.553mmol)和氢氧化钠(23mg,0.55mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物过滤并用2-丙醇洗涤得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)288.08$[M+H]^+$。

[1883] (步骤2)8-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

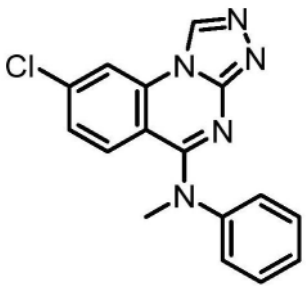
[1884] 

[1885] 将2-氯-8-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(63mg,0.219mmol)和水合肼(54.8mg,1.095mmol)在EtOH(1.1mL)中的混合物在55℃处搅拌4小时。真空浓缩反应混合物。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)284.18[M+H]$^+$。

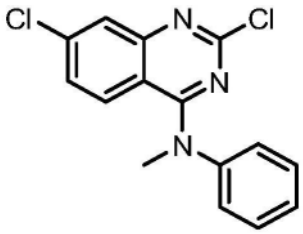
[1886] (步骤3)9-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1887] 将8-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(61mg,粗品)和三乙氧基甲烷(17.26mg,0.116mmol)的混合物在70℃处搅拌3小时。将少量的AcOH添加到反应混合物中,真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-95:5)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.25(t,J=3.6Hz,1H),7.67-7.56(m,1H),7.42(t,J=7.7Hz,2H),7.34-7.28(m,3H),7.16(dd,J=7.9,4.5Hz,2H),3.66(d,J=1.9Hz,3H)。LCMS(m/z)294.1[M+H]+。

[1888] 实施例11. 8-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

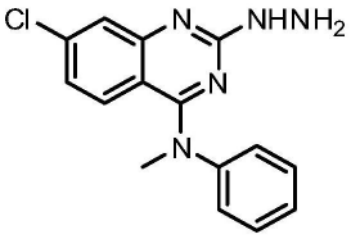
[1889] 

[1890] (步骤1)2,7-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1891] 

[1892] 向2,4,7-三氯喹唑啉(513mg,2.197mmol)在DMF(1.1mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(235mg,2.197mmol)和氢氧化钠(111mg,2.78mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)305.1[M+H]$^+$。

[1893] (步骤2)7-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

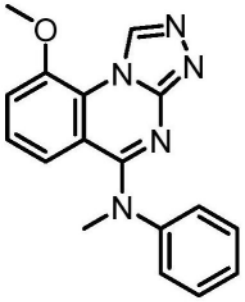
[1894] 

[1895] 向2,7-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(572mg,2.2mmol)在EtOH(11mL)中的溶液中添加水合肼(0.11g,2.2mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)300.13$[M+H]^+$。

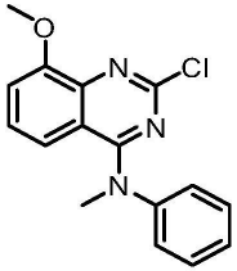
[1896] (步骤3)8-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1897] 将7-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(659mg,2.2mmol)和三乙氧基甲烷(324mg,2.2mmol)的混合物在100℃处搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.45-9.40(m,1H),8.33(d,J=2.0Hz,1H),7.49-7.39(m,2H),7.34-7.13(m,5H),3.65(s,3H)。LCMS(m/z)310.0[M+H]+。

[1898] 实施例12. 9-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

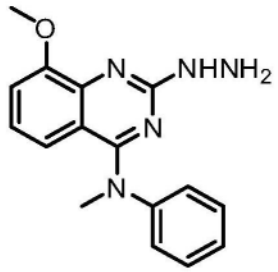
[1899] 

[1900] (步骤1)2-氯-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1901] 

[1902] 向2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉(100mg,0.437mmol)在DMF(2.2mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(46.8mg,0.437mmol)和氢氧化钠(17.46mg,0.437mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)300.18$[M+H]^+$。

[1903] (步骤2)2-肼基-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

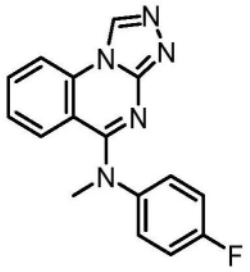
[1904] 

[1905] 向2-氯-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(131mg,粗品)在EtOH(2.2mL)中的溶液中添加水合肼(43.8mg,0.874mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)296.18[M+H]$^+$。

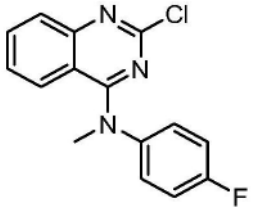
[1906] (步骤3)9-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1907] 将2-肼基-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(119mg,粗品)和三乙氧基甲烷(259mg,1.748mmol)和一滴乙酸(12.04mg,0.201mmol)的混合物在90℃处搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1梯度)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.51(s,1H),7.44-7.16(m,6H),7.08(t,J=8.3Hz,1H),6.87(d,J=8.4Hz,1H),4.12(s,3H),3.62(s,3H)。LCMS(m/z)306.1[M+H]+。

[1908] 实施例13.N-(4-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

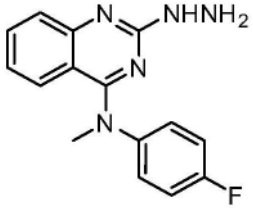
[1909] 

[1910] (步骤1)2-氯-N-(4-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[1911] 

[1912] 向2,4-二氯喹唑啉(100mg,0.502mmol)在DMF(0.25mL)中的悬浮液中添加N-甲基-4-氟苯胺(62.9mg,0.502mmol)和氢氧化钠(20.1mg,0.502mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)288.03[M+H]$^+$。

[1913] (步骤2)N-(4-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

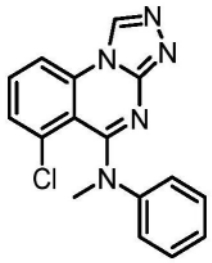
[1914] 

[1915] 向2-氯-N-(4-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(68mg,粗品)在EtOH(1.2mL)中的溶液中添加水合肼(23.66mg,0.473mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)284.13[M+H]$^+$。

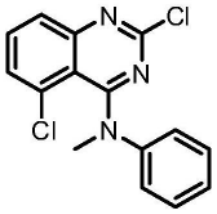
[1916] (步骤3)N-(4-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1917] 将N-(4-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(51mg,粗品)和三乙氧基甲烷(175mg,1.182mmol)和乙酸(12.04mg,0.201mmol)的混合物在90℃处。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.19(d,J=7.9Hz,1H),7.81-7.72(m,1H),7.38-7.31(m,3H),7.27-7.20(m,1H),7.19-7.15(m,2H),3.63(s,3H)。LCMS(m/z)294.1[M+H]+。

[1918] 实施例14. 6-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

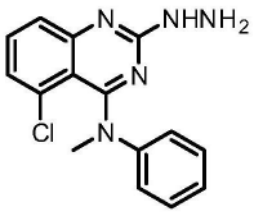
[1919] 

[1920] (步骤1)2,5-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1921] 

[1922] 向2,4,5-三氯喹唑啉(100mg,0.428mmol)在2-丙醇(2.1mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(45.9mg,0.428mmol)和浓HCl(37%,15.62mg,0.428mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。收集沉淀物并将其用2-丙醇洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)304.08[M+H]+。

[1923] (步骤2)5-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1924] 

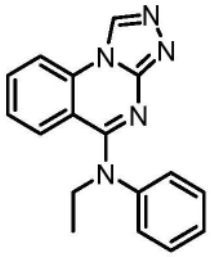
[1925] 向2,5-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(61mg,0.201mmol)在EtOH(1mL)中的溶液中添加水合肼(20.08mg,0.401mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)300.08[M+H]+。

[1926] (步骤3)6-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

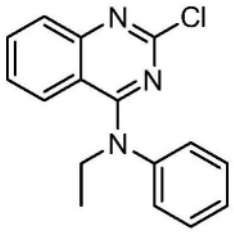
[1927] 将5-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(54mg,粗品)和三乙氧基甲烷(29.7mg,0.201mmol)和一滴乙酸(12.04mg,0.201mmol)的混合物加热至90℃,持续2小时。

真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.17(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),7.76(t,J=8.1Hz,1H),7.40-7.33(m,1H),7.25-7.15(m,2H),7.08(t,J=7.4Hz,1H),7.02-6.93(m,2H),3.68(s,3H)。LCMS(m/z)310.1[M+H]+。

[1928] 实施例15.N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

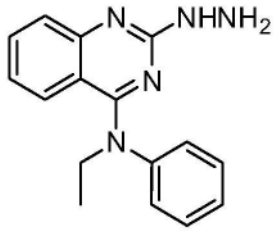
[1929] 

[1930] (步骤1)2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1931] 

[1932] 向2,4-二氯喹唑啉(200mg,1.005mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加N-甲基苯胺(121mg,1.005mmol)和氢氧化钠(40.2mg,1.005mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。用AcOEt稀释混合物,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)284.13$[M+H]^+$。

[1933] (步骤2)2-肼基-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

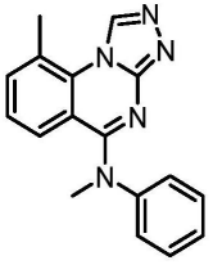
[1934] 

[1935] 向2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺(210mg,粗品)在EtOH(3.7mL)中的溶液中添加水合肼(37mg,0.74mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)280.18$[M+H]^+$。

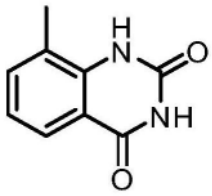
[1936] (步骤3)N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1937] 将2-肼基-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺(185mg,粗品)和三乙氧基甲烷(110mg,0.740mmol)和乙酸(12.04mg,0.201mmol)的混合物在90℃处。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ8.92(s,1H),7.78(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.62(ddd,J=8.4,7.2,1.3Hz,1H),7.43-7.32(m,2H),7.32-7.22(m,2H),7.19-7.04(m,3H),4.25(q,J=7.0Hz,2H),1.35(t,J=7.0Hz,3H)。LCMS(m/z)290.2[M+H]+。

[1938] 实施例16.N,9-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

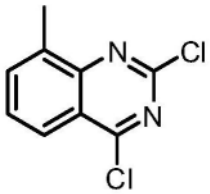
[1939] 

[1940] (步骤1)8-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1941] 

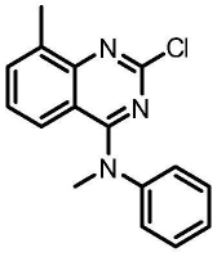
[1942] 向2-氨基-3-甲基苯甲酸(500mg,3.31mmol)在水(5mL)中的悬浮液中添加乙酸(0.5mL),并将悬浮液加热至35℃。在1小时的时间段内将新鲜制备的氰酸钾(268mg,3.31mmol)在水(0.5mL)中的溶液逐滴添加到悬浮液中。将混合物在40℃处搅拌1小时。通过将内部温度维持在50℃以下将NaOH(8g)分批(portion-wise)添加到反应混合物中,并且将混合物进一步搅拌2小时。通过过滤收集沉淀物,得到所需产物。LCMS(m/z)177.11[M+H]$^+$。

[1943] (步骤2)2,4-二氯-8-甲基喹唑啉的合成

[1944] 

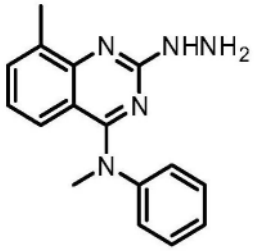
[1945] 将8-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(120mg,0.68mmol)和三氯化磷(1521mg,9.92mmol)的混合物在100℃处搅拌3小时。真空浓缩反应混合物,并且将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)213.10[M+H]$^+$。

[1946] (步骤3)2-氯-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1947] 

[1948] 向2,4-二氯-8-甲基喹唑啉(100mg,0.469mmol)在DMF(2.35mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(50.3mg,0.469mmol)和氢氧化钠(18.77mg,0.469mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)284.8[M+H]$^+$。

[1949] (步骤4)2-肼基-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

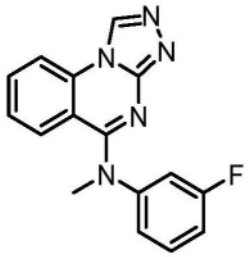
[1950] 

[1951] 向2-氯-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(69mg,0.243mmol)在EtOH(1.2mL)中的溶液中添加水合肼(24.35mg,0.486mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)280.18$[M+H]^+$。

[1952] (步骤5)N,9-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

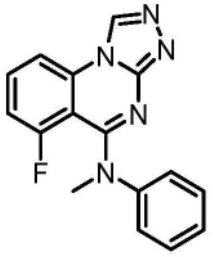
[1953] 将2-肼基-N,8-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(54mg,0.192mmol)和三乙氧基甲烷(108mg,0.729mmol)的混合物在90℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.41(s,1H),7.53(d,J=7.3Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.25(q,J=8.3,7.4Hz,2H),7.17(dd,J=7.6,2.0Hz,2H),7.02(t,J=7.9Hz,1H),3.62(d,J=1.9Hz,3H),2.82(s,3H);LCMS(m/z)290.1[M+H]+。

[1954] 实施例17.N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

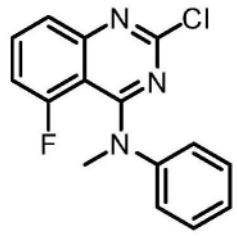
[1955] 

[1956] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(70mg,0.376mmol)、BOP(183mg,0.414mmol)和DBU(0.068ml,0.451mmol)在NMP(2mL)中的溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(51.8mg,0.414mmol)。将混合物在55℃处搅拌4.5小时。通过制备型LCMS纯化反应混合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),7.81(ddd,J=8.5,7.0,1.7Hz,1H),7.44-7.23(m,4H),7.14-7.02(m,2H),3.56(s,3H)。LCMS(m/z)294.1$[M+H]^+$。

[1957] 实施例18. 6-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

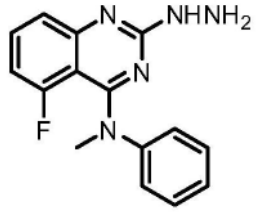
[1958] 

[1959] (步骤1)2-氯-5-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1960] 

[1961] 向2,4-二氯-5-氟喹唑啉(100mg,0.461mmol)在2-丙醇(2.3mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(49.4mg,0.461mmol)和一滴浓HCl(37%),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物过滤并用2-丙醇洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)288.08[M+H]$^+$。

[1962] (步骤2)5-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

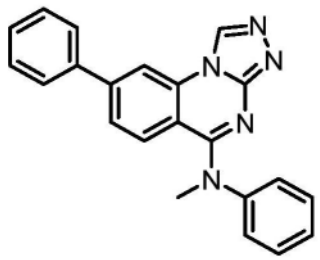
[1963] 

[1964] 向2-氯-5-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(43mg,0.149mmol)在乙醇(0.75mL)中的溶液中添加水合肼(11.22mg,0.224mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)284.13[M+H]$^+$。

[1965] (步骤3)6-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

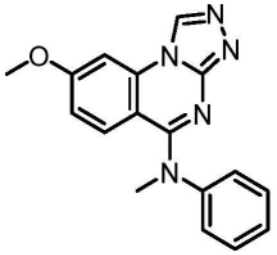
[1966] 将5-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(39mg,粗品)和三乙氧基甲烷(111mg,0.747mmol)和乙酸(12.04mg,0.201mmol)的混合物在90℃处持续2小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.02(d,J=8.3Hz,1H),7.83(td,J=8.3,5.1Hz,1H),7.32-7.23(m,2H),7.21-7.06(m,3H),6.99(dd,J=11.6,8.3Hz,1H),3.64(s,3H);LCMS(m/z)295.1[M+H]+。

[1967] 实施例19.N-甲基-N,8-二苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

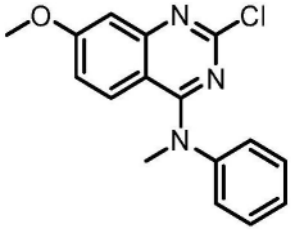
[1968] 

[1969] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(50mg,0.161mmol)、苯基硼酸(49.2mg,0.404mmol)、氟化铯(73.6mg,0.484mmol)和双[二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦]钯(0)(11mg,0.016mmol)在二氧杂环己烷(0.8mL)的混合物在微波反应器中在100℃处处理2小时,然后在120℃处处理2小时。真空浓缩反应混合物,并且通过柱色谱法(Si-柱、$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.22(d,J=1.8Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.43-7.36(m,5H),7.33-7.26(m,2H),7.21(dd,J=7.5,1.5Hz,2H),7.12(d,J=8.8Hz,1H),3.58(s,3H)。LCMS(m/z)352.1[M+H]+。

[1970] 实施例20. 8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

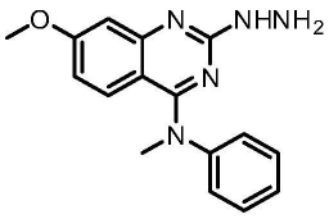
[1971] 

[1972] (步骤1)2-氯-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1973] 

[1974] 向2,4-二氯-7-甲氧基喹唑啉(100mg,0.44mmol)在DMF(7mL)中的溶液中添加N-甲基苯胺(46.7mg,0.44mmol)和氢氧化钠(18.4mmol,0.46mmol)将混合物在室温下搅拌1小时并在60℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释混合物,用水和盐水连续洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)300.08$[M+H]^+$。

[1975] (步骤2)2-肼基-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

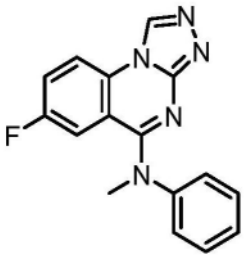
[1976] 

[1977] 向2-氯-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(92mg,0.340mmol)在EtOH(1.7mL)中的溶液中添加水合肼(17.01mg,0.340mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)296.18$[M+H]^+$。

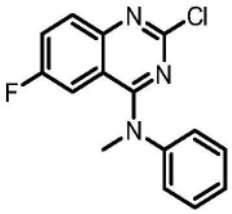
[1978] (步骤3)8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1979] 将2-肼基-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(67mg,粗品)和三乙氧基甲烷(201mg,1.359mmol)和乙酸(12.04mg,0.201mmol)的混合物在90℃处持续2小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),7.80(d,J=2.5Hz,1H),7.43-7.33(m,2H),7.31-7.20(m,3H),7.15(d,J=9.3Hz,1H),6.81(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),3.91(s,3H),3.51(s,3H)。LCMS(m/z)306.1[M+H]+。

[1980] 实施例21. 7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

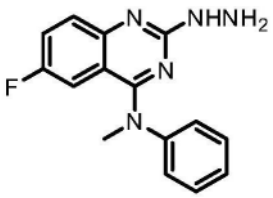
[1981] 

[1982] (步骤1)2-氯-6-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[1983] 

[1984] 在室温下向N-甲基苯胺(148mg,1.382mmol)和NaH(60.8mg,1.521mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加2,4-二氯-6-氟喹唑啉(300mg,1.382mmol),并且将混合物在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)288.08$[M+H]^+$。

[1985] (步骤2)6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

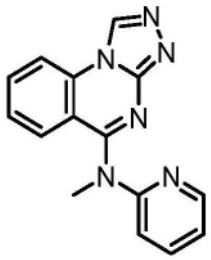
[1986] 

[1987] 在室温下向2-氯-6-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(398mg,粗品)在EtOH(5mL)中的溶液中添加水合肼(1mL,20.61mmol),并且将混合物在50℃处搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并且过滤得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)284.13$[M+H]^+$。

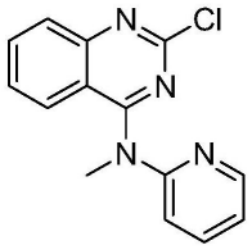
[1988] (步骤3)7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1989] 将6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(42mg,粗品)和三乙氧基甲烷(3mL)的混合物在100℃处搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并过滤提供粗产物。通过制备型LCMS纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.38(dd,J=9.2,4.9Hz,1H),7.75(ddd,J=9.2,8.0,2.8Hz,1H),7.48-7.38(m,2H),7.38-7.27(m,3H),6.81(dd,J=10.5,2.8Hz,1H),3.54(s,3H)。LCMS(m/z)294.2[M+H]+。

[1990] 实施例22.N-甲基-N-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1991] 

[1992] (步骤1)2-氯-N-甲基-N-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺的合成

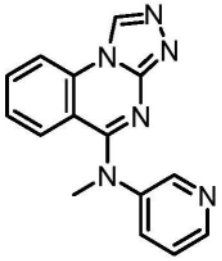
[1993] 

[1994] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(0.5g,2.51mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加60％氢化钠(0.150g,3.77mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加N-甲基吡啶-2-胺(0.407g,3.77mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,AcOEt:石油醚=3:7-1:1)纯化,得到所需产物。

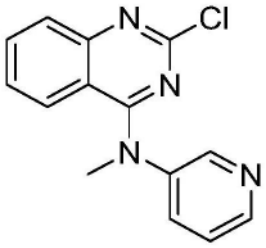
[1995] (步骤2)N-甲基-N-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[1996] 在室温下向2-氯-N-甲基-N-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺(0.1g,0.37mmol)在甲苯(2mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.044g,0.74mmol),并且将混合物加热至110℃持续48小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.35(d,J=8.3Hz,1H),8.22(ddd,J=5.0,1.9,0.9Hz,1H),7.86(ddd,J=8.4,6.9,1.7Hz,1H),7.78(ddd,J=8.2,7.2,2.0Hz,1H),7.41-7.23(m,3H),7.12(ddd,J=7.4,4.9,0.9Hz,1H),3.64(s,3H)。LCMS(m/z)277.2[M+H]+。

[1997] 实施例23.N-甲基-N-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[1998] 

[1999] (步骤1)2-氯-N-甲基-N-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺的合成

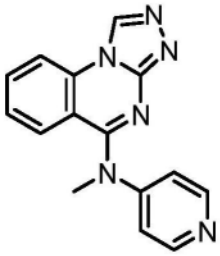
[2000] 

[2001] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(0.5g,2.51mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加60％氢化钠(0.150g,3.77mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加N-甲基吡啶-3-胺(0.407g,3.77mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,AcOEt:石油醚=3:7-1:1)纯化,得到所需产物。

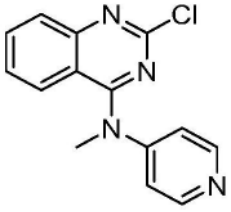
[2002] (步骤2)N-甲基-N-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2003] 在室温下向2-氯-N-甲基-N-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺(0.120g,0.44mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.053g,0.88mmol),并将混合物加热至120℃持续48小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),8.51(d,J=2.7Hz,1H),8.42(dd,J=4.8,1.4Hz,1H),8.37-8.27(m,1H),7.87-7.71(m,2H),7.42(ddd,J=8.2,4.7,0.8Hz,1H),7.33-7.23(m,2H),3.58(s,3H)。LCMS(m/z)277.2[M+H]+。

[2004] 实施例24.N-甲基-N-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2005] 

[2006] (步骤1)2-氯-N-甲基-N-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺的合成

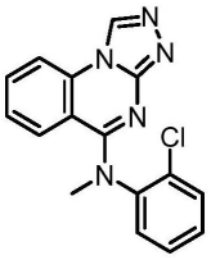
[2007] 

[2008] 在室温下向2,4-二氯喹唑啉(0.5g,2.51mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(0.1g,2.51mmol)和N-甲基吡啶-4-胺(0.271g,2.51mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。

[2009] (步骤2)N-甲基-N-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2010] 在室温下向2-氯-N-甲基-N-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺(0.250g,0.92mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.111g,1.85mmol),并将混合物加热至120℃持续48小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.57-8.29(m,3H),7.92(ddd,J=8.5,7.2,1.4Hz,1H),7.55(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),7.43(ddd,J=8.2,7.2,1.1Hz,1H),7.19-6.98(m,2H),3.60(s,3H);LCMS(m/z)277.2[M+H]+。

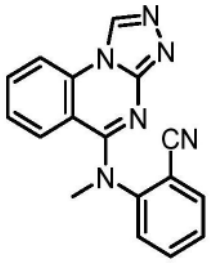
[2011] 实施例25.N-(2-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2012] 

[2013] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.269mmol)、溴三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐(BrOP)(125mg,0.322mmol)和DBU(49.1mg,0.322mmol)在乙腈(1mL)中

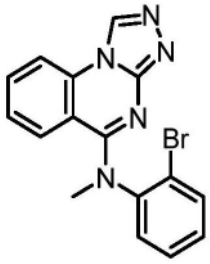
的溶液中添加2-氯-N-甲基苯胺(41.8mg,0.295mmol)。将混合物在80℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化提供粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ8.94(s,1H),7.82(ddd,J=8.3,1.2,0.6Hz,1H),7.66(ddd,J=8.4,6.7,1.8Hz,1H),7.60-7.52(m,1H),7.34-7.29(m,1H),7.26(td,J=7.6,1.7Hz,1H),7.20-7.10(m,3H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)310.2[M+H]+。

[2014] 实施例26.N-(2-氰基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2015] 

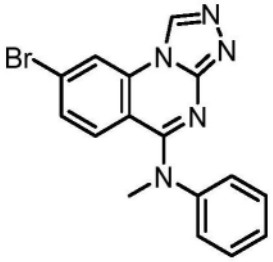
[2016] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(80mg,0.430mmol)、BrOP(200mg,0.516mmol)和DBU(79mg,0.516mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加2-氰基-N-甲基苯胺(56.8mg,0.430mmol)。将混合物在80℃处搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。然后,通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ9.05(s,1H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.81(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.72(ddd,J=8.4,5.2,3.4Hz,1H),7.54(td,J=7.9,1.7Hz,1H),7.41(td,J=7.7,1.1Hz,1H),7.24-7.14(m,2H),7.10(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),3.73(s,3H);LCMS(m/z)301.2[M+H]+。

[2017] 实施例27.N-(2-溴苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

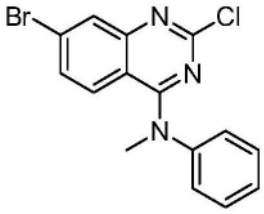
[2018] 

[2019] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.269mmol)、BrOP(125mg,0.322mmol)和DBU(49.1mg,0.322mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加2-溴-N-甲基苯胺(50mg,0.269mmol)。将混合物在80℃处搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。然后,通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ9.13(s,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),7.79-7.65(m,2H),7.29(dt,J=7.6,1.6Hz,2H),7.23-7.09(m,3H),3.60(s,3H);LCMS(m/z)355.6[M+H]+。

[2020] 实施例28. 8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

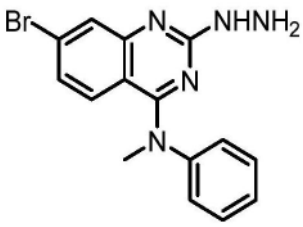
[2021] 

[2022] (步骤1)7-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2023] 

[2024] 在室温下向N-甲基苯胺(0.327mL,3.02mmol)和NaH(121mg,3.02mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加7-溴-2,4-二氯喹唑啉(800mg,2.88mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。用AcOEt稀释混合物,用水和盐水连续洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)347.98[M+H]$^+$。

[2025] (步骤2)7-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

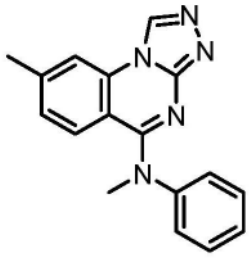
[2026] 

[2027] 将在EtOH(5mL)中的所得7-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺和水合肼(2mL)在50℃处搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,然后用EtOAc稀释。将溶液用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗产物用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)344.08[M+H]$^+$。

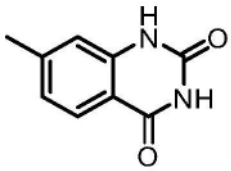
[2028] (步骤3)8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2029] 将在EtOH(20mL)中的所得7-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺和三乙氧基甲烷(5mL)在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.29(d,J=2.3Hz,1H),8.29(d,J=4.8Hz,1H),7.32(t,J=7.6Hz,2H),7.24-7.14(m,4H),6.95(t,J=8.1Hz,1H),3.51(d,J=2.2Hz,3H);LCMS(m/z)355.0[M+H]+。

[2030] 实施例29.N,8-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

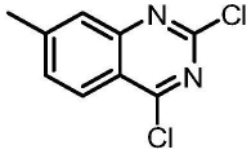
[2031] 

[2032] (步骤1)7-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2033] 

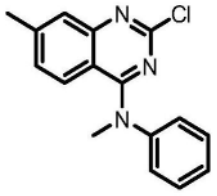
[2034] 向2-氨基-4-甲基苯甲酸(500mg,3.31mmol)在水(5mL)中的悬浮液中添加乙酸(0.5mL),并将悬浮液加热至35℃。在1小时的时间段内将新鲜制备的氰酸钾(268mg,3.31mmol)在水(0.5mL)中的溶液逐滴添加到悬浮液中。将混合物在40℃处搅拌1小时。通过将内部温度维持在50℃以下将NaOH(8g)分批(portion-wise)添加到反应混合物中,并且将混合物进一步搅拌2小时。通过过滤收集沉淀物,得到所需产物。LCMS(m/z)177.11[M+H]$^+$。

[2035] (步骤2)2,4-二氯-7-甲基喹唑啉的合成

[2036] 

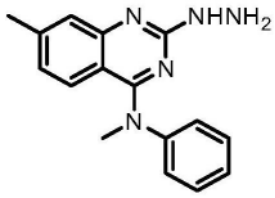
[2037] 将7-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.568mmol)和三氯化磷(435mg,2.84mmol)的混合物加热至100℃持续3小时。真空浓缩反应混合物得到所需产物。LCMS(m/z)213.05[M+H]$^+$。

[2038] (步骤3)2-氯-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2039] 

[2040] 向2,4-二氯-7-甲基喹唑啉(100mg,0.47mmol)在DMF(2.3mL)中的溶液中添加N-甲基苯胺(55.3mg,0.516mmol)和氢氧化钠(18.77mg,0.469mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用H_2O和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)284.8[M+H]$^+$。

[2041] (步骤4)2-肼基-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2042] 

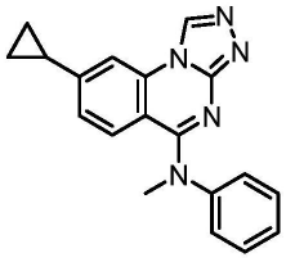
[2043] 向2-氯-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(71mg,0.25mmol)在EtOH(1.25mL)中的溶液中添加水合肼(25.05mg,0.5mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)280.18[M+H]$^+$。

[2044] (步骤5)N,8-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2045] 将2-肼基-N,7-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(68mg,粗品)和三乙氧基甲烷(111mg,0.751mmol)和一滴乙酸(12.04mg,0.201mmol)的混合物加热至90℃,持续2小时。真空浓缩

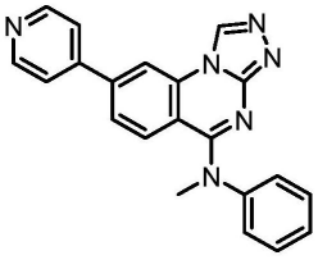
反应混合物,并通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.39(s,1H),7.99(d,J=1.5Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.34-7.22(m,3H),7.16(d,J=8.6Hz,1H),6.99(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),3.64(s,3H),2.47(s,3H);LCMS(m/z)290.2[M+H]+。

[2046] 实施例30. 8-环丙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2047] 

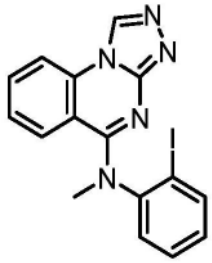
[2048] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(30.0mg,0.141mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(1.583mg,5.65μmol)和环丙基硼酸(12.13mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28mL)中的混合物在微波反应器中在120℃处处理2小时。将反应混合物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),7.81(d,J=1.9Hz,1H),7.47-7.37(m,2H),7.36-7.20(m,3H),7.10(dd,J=8.9,4.4Hz,1H),6.84(dt,J=8.8,2.1Hz,1H),3.63(s,3H),2.10-1.98(m,1H),1.20-1.06(m,2H),0.87(dt,J=7.0,4.7Hz,2H);LCMS(m/z)316.0[M+H]+。

[2049] 实施例31.N-甲基-N-苯基-8-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2050] 

[2051] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(30.0mg,0.141mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(1.583mg,5.65μmol)和吡啶-4-基硼酸(17.35mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28mL)中的混合物在微波反应器中在120℃处处理2小时。真空浓缩反应混合物。通过制备型HPLC纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.71-8.61(m,4H),7.89-7.83(m,2H),7.60(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.46(d,J=8.2Hz,3H),7.37-7.31(m,2H),3.70(s,3H);LCMS(m/z)353.2[M+H]+。

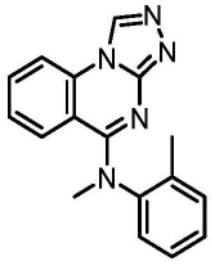
[2052] 实施例32.N-(2-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2053] 

[2054] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(32mg,0.172mmol)、BrOP

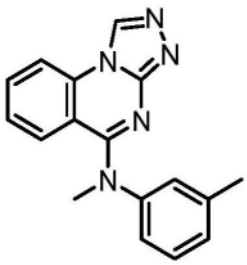
(73.3mg,0.189mmol)和DBU(28.7mg,0.189mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加2-碘-N-甲基苯胺(40mg,0.172mmol)。将混合物在80℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化提供粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.20(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),8.07(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.78(ddd,J=8.5,7.2,1.4Hz,1H),7.46(td,J=7.6,1.4Hz,1H),7.33(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.25-7.09(m,3H),3.56(s,3H);LCMS(m/z)402.1[M+H]+。

[2055] 实施例33.N-甲基-N-(邻甲苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2056] 

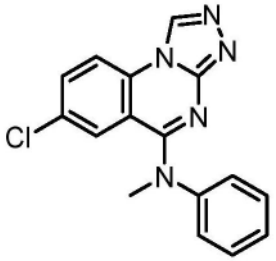
[2057] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.269mmol)、BrOP(115mg,0.295mmol)和DBU(45mg,0.295mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加N,2-二甲基苯胺(32.5mg,0.269mmol)。将混合物在80℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化得到粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.40(s,1H),8.17(dt,J=8.3,0.8Hz,1H),7.74(ddd,J=8.4,6.8,1.8Hz,1H),7.46-7.39(m,1H),7.39-7.21(m,2H),7.19-7.07(m,3H),3.56(s,3H),2.31(s,3H);LCMS(m/z)290.2[M+H]+。

[2058] 实施例34.N-甲基-N-(间甲苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

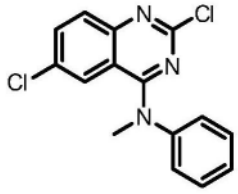
[2059] 

[2060] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.269mmol)、BrOP(115mg,0.295mmol)和DBU(45.0mg,0.295mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加N,3-二甲基苯胺(32.5mg,0.269mmol)。将混合物在50℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化得到粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.43(s,1H),8.21-8.07(m,1H),7.75(ddd,J=8.5,7.2,1.3Hz,1H),7.37-7.24(m,2H),7.23-7.11(m,3H),7.11-7.03(m,1H),3.65(s,3H),2.33(d,J=0.8Hz,3H);LCMS(m/z)290.2[M+H]+。

[2061] 实施例35. 7-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

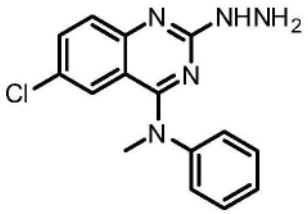
[2062] 

[2063] (步骤1)2,6-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2064] 

[2065] 在室温下向N-甲基苯胺(138mg,1.285mmol)和NaH(56.5mg,1.413mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加2,4,6-三氯喹唑啉(300mg,1.285mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)304.03[M+H]+。

[2066] (步骤2)6-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

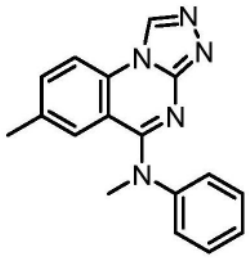
[2067] 

[2068] 在室温下向2,6-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(117mg,粗品)在EtOH(5mL)中的溶液中添加水合肼(2mL)。将混合物在50℃处搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗产物用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)300.08[M+H]+。

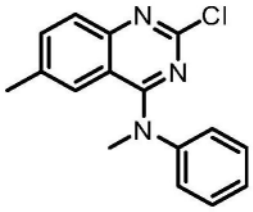
[2069] (步骤3)7-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2070] 在100℃处将粗品6-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺在三乙氧基甲烷(5mL)中的溶液搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,己烷:AcOEt=100:0-0:100,然后MeOH)纯化得到粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.33(d,J=8.8Hz,1H),7.87(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.49-7.28(m,5H),7.10(d,J=2.3Hz,1H),3.55(s,3H)。LCMS(m/z)310.1[M+H]+。

[2071] 实施例36.N,7-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

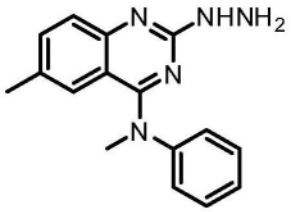
[2072] 

[2073] (步骤1)2-氯-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2074] 

[2075] 在室温下向N-甲基苯胺(151mg,1.408mmol)和NaH(61.9mg,1.549mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加2,4-二氯-6-甲基喹唑啉(300mg,1.408mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物用水淬灭,并用AcOEt稀释。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩得到所需产物。LCMS(m/z)284.13[M+H]+。

[2076] (步骤2)2-肼基-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

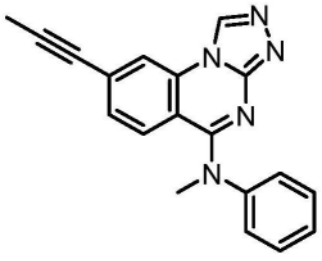
[2077] 

[2078] 将2-氯-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(123mg,0.43mmol)和水合肼(2mL)在EtOH(5mL)中的混合物在50℃处搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)280.18[M+H]+。

[2079] (步骤3)N,7-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2080] 将2-肼基-N,6-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(89mg,粗品)和三乙氧基甲烷(5mL)在EtOH(5mL)中的溶液在100℃处搅拌4小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化,得到粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.61(ddd,J=8.4,1.9,0.7Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.33-7.24(m,3H),7.00-6.94(m,1H),3.54(s,3H),2.05(s,3H);LCMS(m/z)290.2[M+H]+。

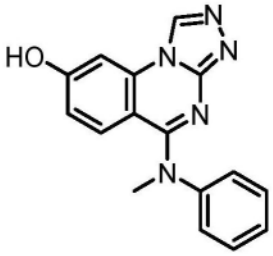
[2081] 实施例37.N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2082] 

[2083] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(30mg,0.085mmol)、丙-1-炔(8.48mg,0.212mmol)、三乙胺(8.57mg,0.085mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.80mg,0.017mmol)、三苯基膦(19.99mg,0.076mmol)和碘化铜(I)(3.23mg,0.017mmol)在二氧杂环己烷(0.4mL)中的混合物在微波反应器中在120℃处处理2小时。将反应混合物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ8.90(s,

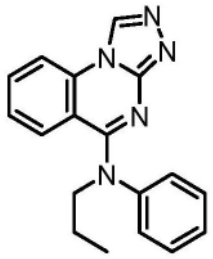
1H),7.77(d,J＝1.5Hz,1H),7.44-7.32(m,2H),7.31-7.22(m,1H),7.23-7.11(m,3H),7.05(dd,J＝8.7,1.6Hz,1H),3.67(s,3H),2.08(s,3H);LCMS(m/z)314.2[M+H]+。

[2084] 实施例38. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-醇

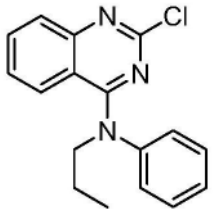
[2085] 

[2086] 在室温下向8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例20)(20mg,0.066mmol)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中添加三溴硼烷(0.197mL,0.197mmol),并且将混合物在50℃处搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝100:0-90:10)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.48(s,1H),7.50(d,J＝2.4Hz,1H),7.38(dd,J＝8.5,7.1Hz,2H),7.28-7.19(m,3H),7.09(d,J＝9.1Hz,1H),6.62(dd,J＝9.2,2.4Hz,1H),3.50(s,3H);LCMS(m/z)292.2[M+H]+。

[2087] 实施例39.N-苯基-N-丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

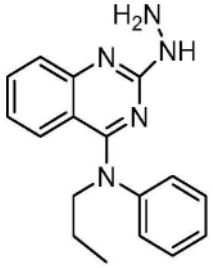
[2088] 

[2089] (步骤1)2-氯-N-苯基-N-丙基喹唑啉-4-胺的合成

[2090] 

[2091] 在0℃处向60％氢化钠(0.12g,3.01mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加N-丙基苯胺(0.339g,2.51mmol),并且在室温下将混合物搅拌1小时,然后在0℃处添加2,4-二氯喹唑啉(0.5g,2.51mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。用冰水稀释反应混合物。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS:298.14(M+H)。

[2092] (步骤2)2-肼基-N-苯基-N-丙基喹唑啉-4-胺的合成

[2093] 

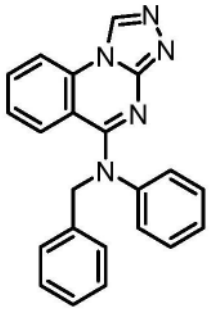
[2094] 在室温下向2-氯-N-苯基-N-丙基喹唑啉-4-胺(粗品,0.2g,0.67mmol)在EtOH

(5mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.067g,1.34mmol),并将混合物在50℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发得到所需产物。LCMS:294.09(M+H)。

[2095] (步骤3)N-苯基-N-丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

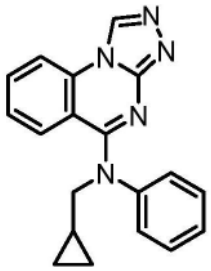
[2096] 将2-肼基-N-苯基-N-丙基喹唑啉-4-胺(粗品,0.15g,0.51mmol)和原甲酸三乙酯(3mL)的混合物在80℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下蒸发,并将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.60(s,1H),8.27(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.75(ddd,J=8.4,7.0,1.6Hz,1H),7.43-7.33(m,2H),7.30-7.14(m,5H),4.13-3.94(m,2H),1.74(d,J=7.5Hz,2H),0.95(t,J=7.4Hz,3H)。LCMS(m/z)304.18[M+H]+。

[2097] 实施例40.N-苄基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

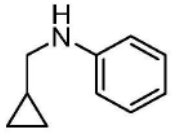
[2098] 

[2099] 在0℃处向N-苄基苯胺(0.018g,0.098mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加LDA(0.1mL,0.2mmol,2.0M于THF中)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02g,0.098mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.30(d,J=8.3Hz,1H),7.55-7.05(m,13H),5.40(s,2H);LCMS(m/z)352.2[M+H]+。

[2100] 实施例41.N-(环丙基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2101] 

[2102] (步骤1)N-(环丙基甲基)苯胺的合成

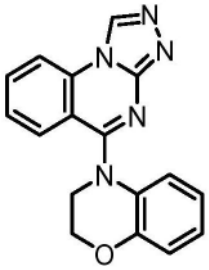
[2103] 

[2104] 在室温下向苯胺(2.0g,21.47mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加环丙烷甲醛(3.01g,42.95mmol)和催化量的乙酸,并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在室温下添加三乙酰氧基硼氢化钠(9.10g,42.95mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在减压下蒸发,将残余物通过硅胶柱色谱法纯化并用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:148.31(M+H)。

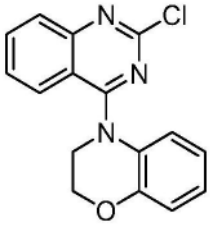
[2105] (步骤2)N-(环丙基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2106] 在0℃处向N-(环丙基甲基)苯胺(粗品,0.014g,0.098mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加LDA(0.15mL,0.20mmol,1.0M于THF中)并将混合物在室温下搅拌0.5小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02g,0.098mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化并用100%乙酸乙酯洗脱,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.60(s,1H),8.28(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.76(ddd,J=8.4,7.1,1.4Hz,1H),7.40-7.36(m,2H),7.30-7.17(m,5H),3.96(d,J=6.8Hz,2H),1.45-1.31(m,1H),0.44-0.33(m,2H),0.20-0.09(m,2H);LCMS(m/z)316.4[M+H]+。

[2107] 实施例42. 4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

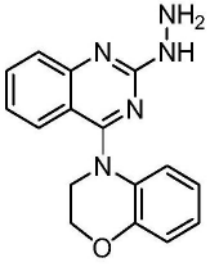
[2108] 

[2109] (步骤1)4-(2-氯喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪的合成

[2110] 

[2111] 在0℃处向60%氢化钠(0.120g,3.01mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(0.339g,2.51mmol),并且在室温下将混合物搅拌2小时,然后在0℃处添加2,4-二氯喹唑啉(0.5g,2.51mmol),并将混合物在室温下搅拌8小时。用冰水淬灭反应混合物。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS:298.11(M+H)。

[2112] (步骤2)4-(2-肼基喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪的合成

[2113] 

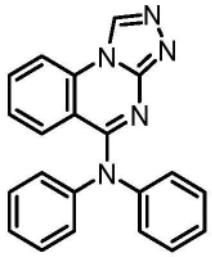
[2114] 在室温下向4-(2-氯喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(0.3g,1.01mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加水合肼(0.101mL,2.02mmol),并且将混合物在50℃处搅拌5小时。在减压下蒸发反应混合物。将残余物用正戊烷和乙醚洗涤,得到所需产物。LCMS:294.18(M+H)。

[2115] (步骤3)4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁

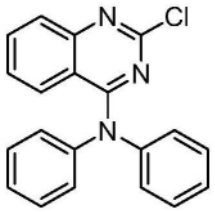
嗪的合成

[2116] 将4-(2-肼基喹唑啉-4-基)-3,4二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(粗品,0.2g,0.68mmol)和原甲酸三乙酯(0.3g,2.05mmol)的混合物在90℃处搅拌2小时。用乙醇稀释反应混合物,并且通过过滤收集所得固体,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.41(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),8.08(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),7.97(ddd,J=8.5,7.3,1.4Hz,1H),7.56(ddd,J=8.3,7.3,1.1Hz,1H),7.00-6.92(m,2H),6.92-6.84(m,1H),6.71(ddd,J=8.4,5.5,3.3Hz,1H),4.41(dd,J=5.2,3.7Hz,2H),4.03(t,J=4.5Hz,2H);LCMS(m/z)304.2。

[2117] 实施例43.N,N-二苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

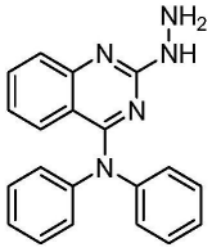
[2118] 

[2119] (步骤1)2-氯-N,N-二苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2120] 

[2121] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(1.0g,5.02mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加60%氢化钠(0.241g,6.03mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加二苯胺(0.849g,5.02mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS:332.15(M+H)。

[2122] (步骤2)2-肼基-N,N-二苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2123] 

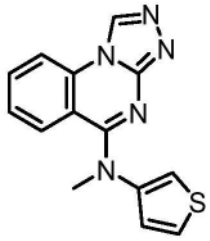
[2124] 在室温下向2-氯-N,N-二苯基喹唑啉-4-胺(0.3g,0.90mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加水合肼(0.090g,1.8mmol)并将混合物在50℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发得到所需产物。LCMS:328.23(M+H)。

[2125] (步骤3)N,N-二苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

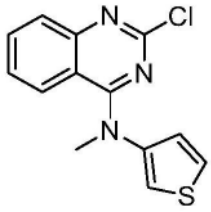
[2126] 将2-肼基-N,N-二苯基喹唑啉-4-胺(0.3g,0.91mmol)和原甲酸三乙酯(0.407g,2.75mmol)的混合物搅拌至80℃,持续3小时。在减压下蒸发反应混合物。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.37(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),

7.87(ddd,J＝8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.59(dd,J＝8.5,1.3Hz,1H),7.48-7.29(m,5H),7.29-7.10(m,6H);LCMS(m/z)338.3[M+H]+。

[2127] 实施例44.N-甲基-N-(噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2128] 

[2129] (步骤1)2-氯-N-甲基-N-(噻吩-3-基)喹唑啉-4-胺的合成

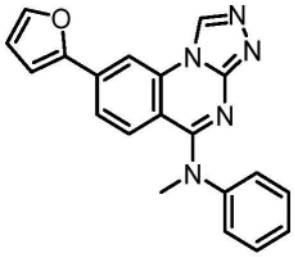
[2130] 

[2131] 在0℃处向N-甲基噻吩-3-胺(0.051g,0.45mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加60％氢化钠(0.018g,0.45mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加2,4-二氯喹唑啉(0.09g,0.45mmol),并且将混合物在室温下搅拌12小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水、盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用4％甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物:LCMS(m/z)276.07$[M+H]^+$。

[2132] (步骤2)N-甲基-N-(噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2133] 在室温下向2-氯-N-甲基-N-(噻吩-3-基)喹唑啉-4-胺(0.030g,0.11mmol)在甲苯(3mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.013g,0.22mmol)并将混合物加热至120℃持续72小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ8.93(s,1H),7.80(dd,J＝8.4,1.2Hz,1H),7.68(ddd,J＝8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.47-7.34(m,2H),7.20(ddd,J＝8.5,7.3,1.2Hz,1H),7.04-6.95(m,1H),6.85(dd,J＝3.2,1.5Hz,1H),3.64(s,3H)。LCMS(m/z)282.1[M+H]+。

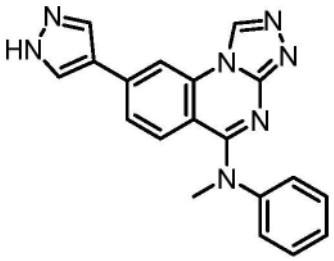
[2134] 实施例45. 8-(呋喃-2-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2135] 

[2136] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(30mg,0.085mmol)、K_3PO_4(17.98mg,0.085mmol)、$Pd(OAc)_2$(3.80mg,0.017mmol)、三环己基膦(4.75mg,0.017mmol)和呋喃-2-基硼酸(23.69mg,0.212mmol)在二氧杂环己烷/水(0.42mL)中的混合物在100℃处处理3小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.32(s,1H),8.06(s,1H),

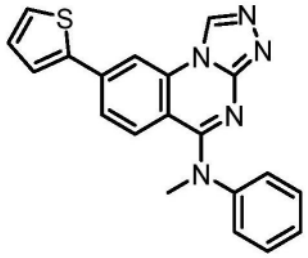
7.97(s,1H),7.49(s,1H),7.30(t,J＝7.7Hz,2H),7.19(t,J＝7.5Hz,1H),7.13(t,J＝7.5Hz,3H),6.94(d,J＝8.8Hz,1H),6.81(s,1H),3.49(s,3H);LCMS(m/z)342.0。

[2137] 实施例46.N-甲基-N-苯基-8-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2138] 

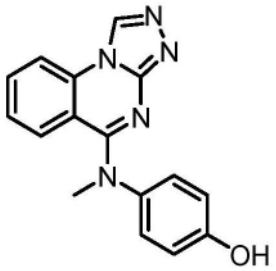
[2139] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(30.0mg,0.141mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(3.17mg,0.011mmol)和(1H-吡唑-4-基)硼酸(15.79mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28mL)中的混合物在微波反应器中在100℃处处理3小时。将反应混合物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.50(s,1H),8.37(s,1H),8.18(s,2H),7.48-7.25(m,7H),7.20(d,J＝8.8Hz,1H),3.64(s,3H);LCMS(m/z)342.2[M+H]+。

[2140] 实施例47.N-甲基-N-苯基-8-(噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2141] 

[2142] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(23.97mg,0.113mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(3.17mg,0.011mmol)和噻吩-2-基硼酸(18.06mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28ml)中的混合物在120℃处加热2小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ9.00(s,1H),7.92(d,J＝1.7Hz,1H),7.46(dd,J＝3.7,1.1Hz,1H),7.43-7.33(m,3H),7.31-7.27(m,1H),7.24(s,1H),7.21-7.14(m,2H),7.11(dd,J＝5.1,3.7Hz,1H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)358.2[M+H]+。

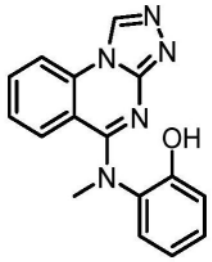
[2143] 实施例48. 4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯酚

[2144] 

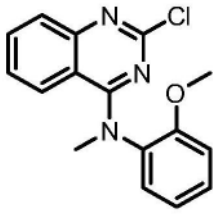
[2145] 在室温下向N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实

施例5)(15mg,0.049mmol)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中添加BBr_3(0.147mL,0.147mmol)。将混合物在50℃处搅拌1.5小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过制备型LCMS纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),9.56(s,1H),8.29-8.21(m,1H),7.75(ddd,J=8.4,7.1,1.5Hz,1H),7.28(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.22(ddd,J=8.4,7.1,1.2Hz,1H),7.16-7.02(m,2H),6.84-6.71(m,2H),3.46(s,3H);LCMS(m/z)292.2[M+H]+。

[2146] 实施例49. 2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯酚

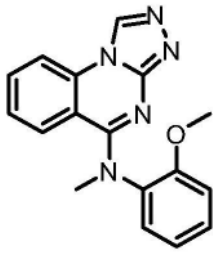
[2147] 

[2148] (步骤1)2-氯-N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[2149] 

[2150] 向2,4-二氯喹唑啉(100mg,0.502mmol)在DMF(2.5mL)中的悬浮液中添加2-甲氧基-N-甲基苯胺(68.9mg,0.502mmol)和氢氧化钠(20.1mg,0.502mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS:300.18(M+H)。

[2151] (步骤2)N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2152] 

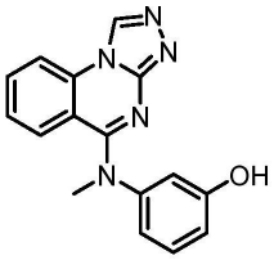
[2153] 将2-氯-N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(59mg,粗品)和甲酰肼(23.64mg,0.394mmol)在甲苯(1mL)中的混合物回流搅拌3天。将反应混合物溶解于MeOH/AcOEt中,真空浓缩。将残余物溶解于MeOH中并蒸发,并且将残余物通过制备型HPLC纯化,得到所需产物。LCMS:306.13(M+H)。

[2154] (步骤3)2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯酚的合成

[2155] 在室温下向N-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(15mg,0.049mmol)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中添加BBr_3(0.147mL,0.147mmol)。将混合物在50℃处搅拌1.5小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过制备型LCMS纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.91(s,1H),9.55(s,1H),8.26(dd,J=8.5,1.1Hz,1H),7.75(ddd,J=8.4,7.2,1.4Hz,1H),7.30(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),7.23-7.11(m,3H),6.96(dd,J

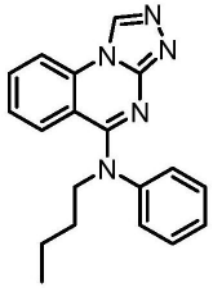
=8.1,1.4Hz,1H),6.82(td,J=7.6,1.4Hz,1H),3.41(s,3H);LCMS(m/z)292.2[M+H]+。

[2156] 实施例50. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯酚

[2157] 

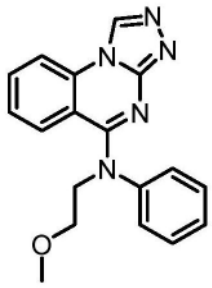
[2158] 在室温下向N-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例9)(10mg,0.033mmol)在1,2-二氯乙烷(1mL)中的溶液中添加BBr_3(0.098mL,0.098mmol)。将混合物在50℃处搅拌1.5小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过制备型LCMS纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.42(s,1H),8.16(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),7.75(ddd,J=8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.46(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.27-7.18(m,2H),6.79-6.72(m,3H),6.67(t,J=2.2Hz,1H),3.63(s,3H);LCMS(m/z)292.2[M+H]+。

[2159] 实施例51.N-丁基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

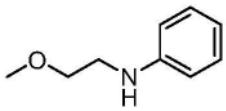
[2160] 

[2161] 在0℃处向N-丁基苯胺(0.036g,0.24mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加LDA(0.24mL,0.49mmol,2.0M于THF中)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.05g,0.24mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),8.27(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.75(ddd,J=8.4,6.9,1.6Hz,1H),7.45-7.34(m,2H),7.30-7.14(m,5H),4.11-4.03(m,2H),1.70(ddt,J=9.4,7.5,3.6Hz,2H),1.38(h,J=7.4Hz,2H),0.90(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(m/z)318.2[M+H]+。

[2162] 实施例52.N-(2-甲氧基乙基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2163] 

[2164] (步骤1)N-(2-甲氧基乙基)苯胺的合成

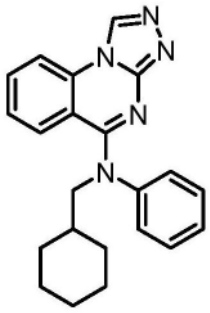
[2165] 

[2166] 在室温下向苯胺(1.0g,10.74mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(10mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.48g,10.74mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(1.18g,8.59mmol)并将混合物在80℃处搅拌5小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用20%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:152.13(M+H)。

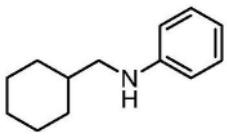
[2167] (步骤2)N-(2-甲氧基乙基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2168] 在室温下向N-(2-甲氧基乙基)苯胺(0.014g,0.098mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加LDA(0.1mL,0.20mmol,2.0M于THF中)并将混合物在室温下搅拌10分钟,随后在室温下添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02g,0.098mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.28(dt,J=8.3,0.9Hz,1H),7.76(ddd,J=8.4,5.5,3.0Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.34-7.15(m,5H),4.24(t,J=5.9Hz,2H),3.69(t,J=5.9Hz,2H),3.26(s,3H);LCMS(m/z)320.1[M+H]+。

[2169] 实施例53.N-(环己基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

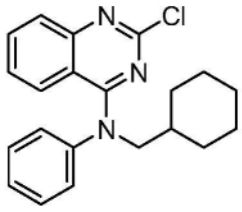
[2170] 

[2171] (步骤1)N-(环己基甲基)苯胺的合成

[2172] 

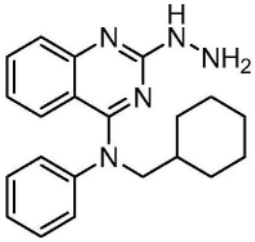
[2173] 在0℃处向苯胺(2.0g,21.47mmol)和环己烷甲醛(2.59mL,21.47mmol)在乙腈(20mL)中的混合物中添加乙酸(5mL,85.9mmol),并在室温下将混合物搅拌1小时,随后在0℃处添加三乙酰氧基硼氢化钠(13.66g,64.42mmol),并且然后将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用2%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:190.12(M+H)。

[2174] (步骤2)2-氯-N-(环己基甲基)-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2175] 

[2176] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(0.525g,2.64mmol)和N-(环己基甲基)苯胺(0.501g,2.64mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加氢氧化钠(0.211g,5.28mmol),并将混合物在室温下搅拌72小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用5%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:352.32(M+H)。

[2177] (步骤3)N-(环己基甲基)-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

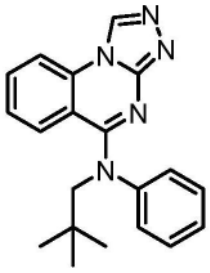
[2178] 

[2179] 在室温下向2-氯-N-(环己基甲基)-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.24g,0.68mmol)在EtOH(5mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.068g,1.36mmol),并将混合物在50℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发得到所需产物。LCMS:348.22(M+H)。

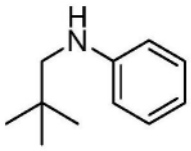
[2180] (步骤4)N-(环己基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2181] 将N-(环己基甲基)-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.215g,0.62mmol)和原甲酸三乙酯(2mL)的混合物在100℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发,并将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.28(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.76(ddd,J=8.5,7.2,1.4Hz,1H),7.39-7.16(m,7H),3.94(d,J=7.2Hz,2H),1.91(d,J=12.0Hz,1H),1.80(d,J=8.5Hz,2H),1.70-1.57(m,3H),1.13(q,J=10.8Hz,5H);LCMS(m/z)358.3[M+H]+。

[2182] 实施例54.N-新戊基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2183] 

[2184] (步骤1)N-新戊基苯胺的合成

[2185] 

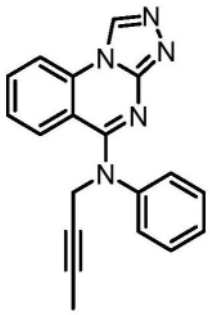
[2186] 在0℃处向苯胺(0.5g,5.37mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中添加新戊醛(0.508g,

5.91mmol)和乙酸(1.288g,21.48mmol),并且在室温下将混合物搅拌2小时,随后在0℃处添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.27g,10.74mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用5%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:164.09(M+H)。

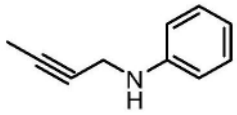
[2187] (步骤2)N-新戊基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2188] 在0℃处向N-新戊基苯胺(0.024g,0.15mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加LDA(0.09mL,0.18mmol,2.0M于THF中)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.025g,0.12mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.33(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.81(ddd,J=8.4,7.2,1.4Hz,1H),7.51(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),7.35-7.24(m,3H),7.19-7.07(m,3H),4.09(s,2H),0.98(s,9H);LCMS(m/z)332.2[M+H]+。

[2189] 实施例55.N-(丁-2-炔-1-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

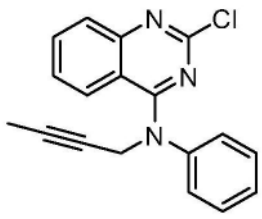
[2190] 

[2191] (步骤1)N-(丁-2-炔-1-基)苯胺的合成

[2192] 

[2193] 在室温下向苯胺(0.3g,3.22mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.445g,3.22mmol),并且将混合物在室温下搅拌10分钟,随后在室温下添加1-溴丁-2-炔(0.385g,2.90mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用冷水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法纯化,并用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)146.09[M+H]$^+$。

[2194] (步骤2)N-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2195] 

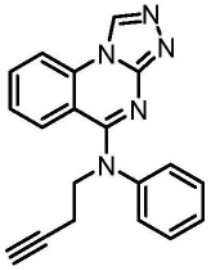
[2196] 在0℃处向N-(丁-2-炔-1-基)苯胺(0.131g,0.9mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加

60％氢化钠(0.036g,0.90mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时,随后在室温下添加2,4-二氯喹唑啉(0.180g,0.90mmol),并且然后将混合物在80℃处搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水溶液连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用25％乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)308.23[M+H]$^+$。

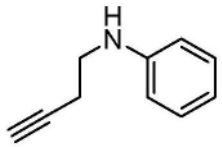
[2197] (步骤3)N-(丁-2-炔-1-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2198] 在室温下向N-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.07g,0.23mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.027g,0.46mmol)并将混合物在回流下搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,随后通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.29(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),7.78(ddd,J＝8.5,6.9,1.7Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.33-7.17(m,5H),4.80(q,J＝2.3Hz,2H),1.71(t,J＝2.3Hz,3H)。LCMS(m/z)314.1[M+H]+。

[2199] 实施例56.N-(丁-3-炔-1-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2200] 

[2201] (步骤1)N-(丁-3-炔-1-基)苯胺的合成

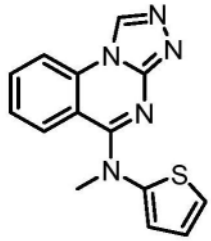
[2202] 

[2203] 在室温下向苯胺(0.5g,5.38mmol)在乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加4-溴丁-1-炔(0.643g,4.84mmol)和碳酸钾(0.742g,5.38mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用10％乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)146.09[M+H]$^+$。

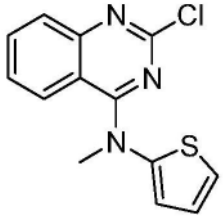
[2204] (步骤2)N-(丁-3-炔-1-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2205] 在0℃处向N-(丁-3-炔-1-基)苯胺(0.021g,0.15mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加LDA(0.09mL,0.18mmol,2.0M于THF中)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.025g,0.12mmol),并且然后将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.29(d,J＝8.3Hz,1H),7.77(ddd,J＝8.5,6.3,2.3Hz,1H),7.44-7.15(m,7H),4.20(t,J＝7.3Hz,2H),2.91(t,J＝2.6Hz,1H),2.66(td,J＝7.5,2.7Hz,2H);LCMS(m/z)314.2[M+H]+。

[2206] 实施例57.N-甲基-N-(噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2207] 

[2208] (步骤1)2-氯-N-甲基-N-(噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺的合成

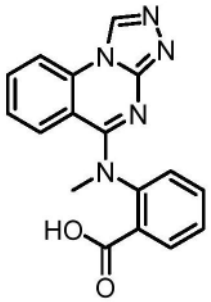
[2209] 

[2210] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(0.280g,1.40mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加60％氢化钠(0.056g,1.40mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加N-甲基噻吩-2-胺盐酸盐(0.209g,1.40mmol)并将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用15％乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)276.04$[M+H]^+$。

[2211] (步骤2)N-甲基-N-(噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2212] 在室温下向2-氯-N-甲基-N-(噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺(0.06g,0.22mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.026g,0.44mmol)并将混合物在回流条件下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用MeOH/THF稀释并在减压下蒸发。将残余物用AcOEt稀释并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用4％甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),8.32(dd,J＝8.5,1.2Hz,1H),7.83(ddd,J＝8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.59(dd,J＝8.4,1.3Hz,1H),7.44-7.27(m,2H),7.03-6.89(m,2H),3.57(s,3H);LCMS(m/z)282.1[M+H]+。

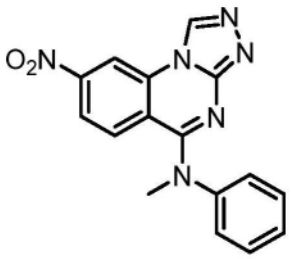
[2213] 实施例58. 2-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酸

[2214] 

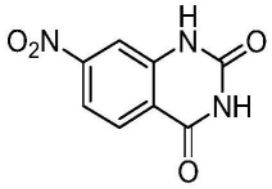
[2215] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(600mg,3.22mmol)、BrOP(1376mg,3.55mmol)和DBU(589mg,3.87mmol)在乙腈(10.0ml)中的溶液中添加2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(0.518mL,3.55mmol)。将混合物在80℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝100:0-95:5)纯化得到粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ11.50(s,1H),9.62(s,1H),8.88(d,J＝8.3Hz,1H),8.40(d,J＝8.2Hz,1H),8.35(d,J＝8.2Hz,1H),8.08(dd,J＝8.0,

1.6Hz,1H),8.04(t,J＝7.9Hz,1H),7.81(q,J＝8.3,7.9Hz,2H),7.30(t,J＝7.5Hz,1H),3.90(s,3H);LCMS(m/z)320.2[M+H]+。

[2216] 实施例59.N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

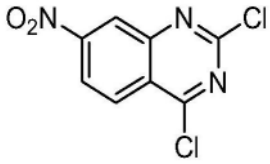
[2217] 

[2218] (步骤1)7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2219] 

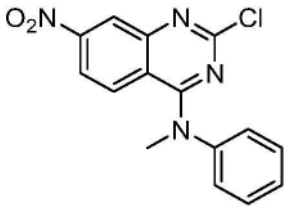
[2220] 将2-氨基-4-硝基苯甲酸(3.34g,18.3mmol)和尿素(3.30g,55mmol)在NMP(10mL)中的混合物在160℃处搅拌5.5小时。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。收集所得沉淀物并将其用水、EtOH洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)206.01$[M-H]^+$。

[2221] (步骤2)2,4-二氯-7-硝基喹唑啉的合成

[2222] 

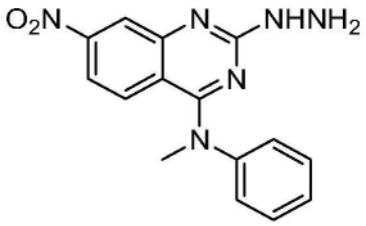
[2223] 将7-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(500mg,2.414mmol)和三氯化磷(10mL,2.414mmol)的混合物在100℃处搅拌6小时。通过LCMS监测反应(通过MeOH淬灭)。将反应混合物冷却至室温,并缓慢倒在冰上。收集并干燥所得固体。将获得的固体用于下一步骤而不经进一步纯化。

[2224] (步骤3)2-氯-N-甲基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2225] 

[2226] 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(1.5g,6.15mmol)在DMF(30.7mL)中的溶液中添加N-甲基苯胺(0.659g,6.15mmol)和氢化钠(0.148g,6.15mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)315.03$[M+H]^+$。

[2227] (步骤4)2-肼基-N-甲基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

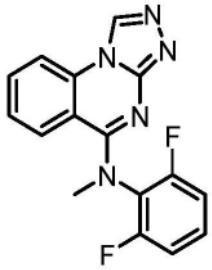
[2228] 

[2229] 将在乙醇(19.06mL)中的所得2-氯-N-甲基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(1.2g,3.81mmol)和水合肼(0.191g,3.81mmol)在室温下搅拌1小时。将混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)311.08$[M+H]^+$。

[2230] (步骤5)N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

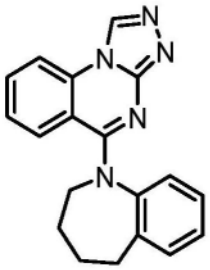
[2231] 将2-肼基-N-甲基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(800mg,2.58mmol)和三乙氧基甲烷(10mL,2.58mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.89(s,1H),9.22(d,J=2.3Hz,1H),7.99(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.46(d,J=9.1Hz,1H),7.43-7.38(m,2H),7.37-7.32(m,2H),7.32-7.25(m,1H),3.56(s,3H);LCMS(m/z)321.2。

[2232] 实施例60.N-(2,6-二氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

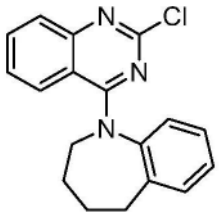
[2233] 

[2234] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.269mmol)、BrOP(115mg,0.295mmol)和DBU(82mg,0.537mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加2,6-二氟-N-甲基苯胺盐酸盐(48.2mg,0.269mmol)。将混合物在80℃处搅拌2小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。然后,通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),8.36(dt,J=8.4,0.8Hz,1H),7.87(ddd,J=8.4,7.0,1.6Hz,1H),7.49(tt,J=8.0,6.4Hz,1H),7.38-7.24(m,4H),3.49(s,3H);LCMS(m/z)312.1[M+H]+。

[2235] 实施例61. 5-(2,3,4,5-四氢苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

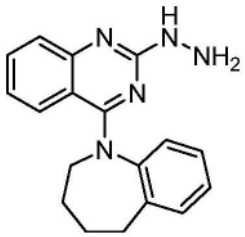
[2236] 

[2237] (步骤1)1-(2-氯喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓的合成

[2238] 

[2239] 在室温下向2,4-二氯喹唑啉(0.15g,0.75mmol)和2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓(0.11g,0.75mmol)在DMF(10mL)中的搅拌混合物中添加氢氧化钠(0.060g,1.5mmol),然后将混合物在相同温度下搅拌16小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS:310.13(M+H)。

[2240] (步骤2)1-(2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓的合成

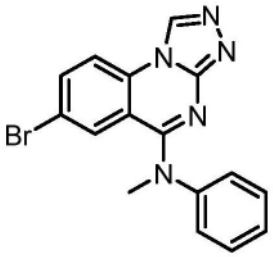
[2241] 

[2242] 在室温下向1-(2-氯喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓(粗品,0.1g,0.32mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.032g,0.65mmol),并将混合物在70℃处搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS:306.21(M+H)。

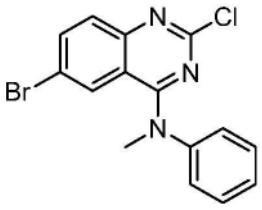
[2243] (步骤3)5-(2,3,4,5-四氢苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[2244] 将1-(2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓(0.1g,0.33mmol)和原甲酸三乙酯(0.145g,0.99mmol)的混合物在80℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发,并且将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),8.26(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),7.74(ddd,J=8.4,7.2,1.3Hz,1H),7.46(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),7.29-7.03(m,3H),6.89(ddd,J=29.0,8.1,1.3Hz,2H),4.44-3.57(m,2H),3.01(t,J=5.8Hz,2H),1.91-1.59(m,4H);LCMS(m/z)316.2[M+H]+。

[2245] 实施例62. 7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

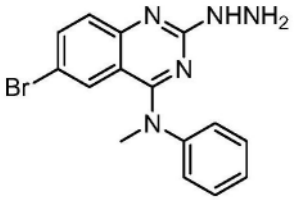
[2246] 

[2247] (步骤1)6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2248] 

[2249] 在室温下向N-甲基苯胺(38.6mg,0.360mmol)和NaH(14.39mg,0.360mmol)在DMF(1.8mL)中的溶液中添加6-溴-2,4-二氯喹唑啉(100mg,0.360mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)348.27$[M+H]^+$。

[2250] (步骤2)6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

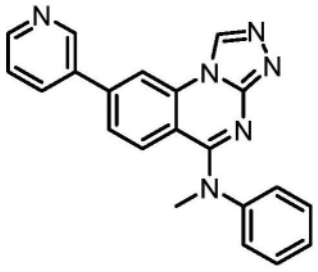
[2251] 

[2252] 将在EtOH(3mL)中的所得6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(134mg,0.384mmol)和水合肼(38.5mg,0.769mmol)在50℃处搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,然后用EtOAc稀释。将溶液用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将所得粗物质用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)346.10$[M+H]^+$。

[2253] (步骤3)7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

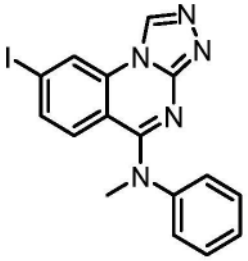
[2254] 将所得6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(136mg,0.158mmol)和三乙氧基甲烷(3mL)在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.42(s,1H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),7.88(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),7.53-7.28(m,6H),4.99-4.77(m,3H);LCMS(m/z)354.1[M+H]+。

[2255] 实施例63.N-甲基-N-苯基-8-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

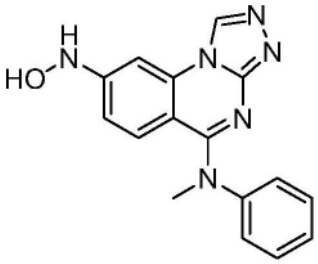
[2256] 

[2257] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(23.97mg,0.113mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(3.17mg,0.011mmol)和吡啶-3-基硼酸(17.35mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28ml)中的混合物在120℃处加热2小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.54(d,J=3.5Hz,1H),8.90(d,J=2.4Hz,1H),8.61-8.54(m,1H),8.47-8.40(m,1H),8.23-8.14(m,1H),7.58-7.37(m,4H),7.36-7.21(m,4H),3.64(d,J=3.3Hz,3H);LCMS(m/z)353.2[M+H]+。

[2258] 实施例64. 8-碘-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2259] 

[2260] (步骤1)8-(羟基氨基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

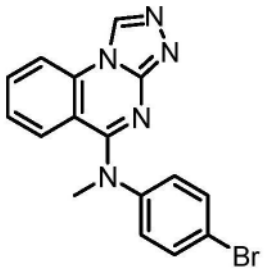
[2261] 

[2262] 将N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例59)(30mg,0.094mmol)和Pd/C(30mg,0.282mmol)在EtOH(3mL)中的混合物在室温、在H2气氛下搅拌3小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤并真空浓缩,得到所需产物。

[2263] (步骤2)8-碘-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2264] 在室温下向8-(羟基氨基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(25mg,0.082mmol)和二碘甲烷(0.033ml,0.408mmol)在THF(1mL)中的溶液中添加亚硝酸叔丁基酯(0.041ml,0.343mmol)。将混合物在60℃处搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-95:5)纯化得到粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.43(s,1H),8.64(d,J=1.6Hz,1H),7.49(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.46-7.38(m,2H),7.36-7.30(m,1H),7.30-7.23(m,2H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),3.63(s,3H);LCMS(m/z)401.7[M+H]+。

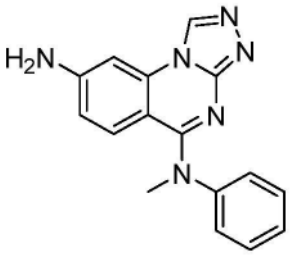
[2265] 实施例65.N-(4-溴苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2266] 

[2267] 向N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例1)(30mg,0.109mmol)在DMF(0.55mL)中的溶液中添加NBS(5.82mg,0.033mmol),并且将混合物在0℃处搅拌30分钟。然后向混合物添加另外的NBS(5.82mg,0.033mmol),并在0℃处搅拌1小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.45(s,1H),8.17(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),7.77(ddd,J=8.5,7.2,1.4Hz,1H),7.61-7.50(m,2H),7.37(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.31-7.16(m,3H),3.63(s,3H);LCMS(m/z)

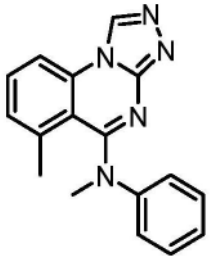
354.3。

[2268] 实施例66.N-5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

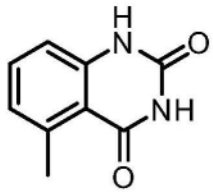
[2269] 

[2270] 将N-甲基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例59)(429mg,1.339mmol)和Pd/C(20mg)在乙醇(6.7mL)中的混合物在60℃、在H2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C,并通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化滤液,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.28(s,1H),7.41-7.31(m,2H),7.24-7.15(m,3H),7.02(d,J=2.2Hz,1H),6.92(d,J=9.1Hz,1H),6.41(s,2H),6.35(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),3.47(s,3H);LCMS(m/z)291.2[M+H]+。

[2271] 实施例67.N,6-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

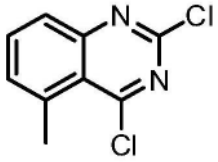
[2272] 

[2273] (步骤1)5-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2274] 

[2275] 向2-氨基-6-甲基苯甲酸(1.5g,9.92mmol)在水(10mL)中的悬浮液中添加乙酸(1mL),并将悬浮液加热至35℃。在1小时的时间段内向该悬浮液中逐滴添加新鲜制备的在水(2mL)中的氰酸钾(2.012g,24.81mmol)溶液。将混合物在40℃处搅拌1小时。通过将内部温度维持在50℃以下将NaOH(20g)分批添加到反应混合物中,并且将混合物进一步搅拌2小时。通过过滤收集沉淀物,得到所需产物。LCMS(m/z)177.16[M+H]+。

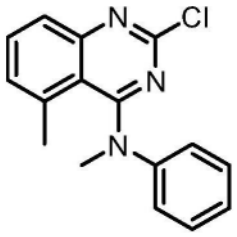
[2276] (步骤2)2,4-二氯-5-甲基喹唑啉的合成

[2277] 

[2278] 将5-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(300mg,1.703mmol)在N,N-二甲基苯胺(0.5mL,1.703mmol)和$POCl_3$(3mL)中的溶液在110℃处搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法

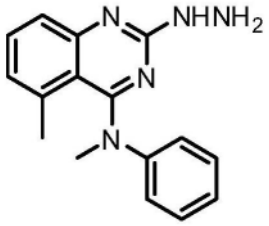
(Si-柱,己烷:AcOEt＝100:0-80:20)纯化,得到所需产物。

[2279] (步骤3)2-氯-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2280] 

[2281] 在室温下向N-甲基苯胺(58.1mg,0.542mmol)和氢化钠(21.68mg,0.542mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加2,4-二氯-5-甲基喹唑啉(105mg,0.493mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,用NH_4Cl(水溶液)和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,己烷:AcOEt＝100:0-90:10)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)284.8[M+H]+。

[2282] (步骤4)2-肼基-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

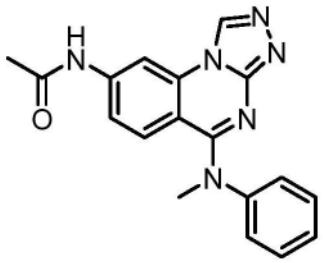
[2283] 

[2284] 将2-氯-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(80mg,0.282mmol)在水合肼(1mL)和EtOH(2mL)中的溶液在50℃处搅拌1.5小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物用于下一步骤而不经纯化。LCMS(m/z)280.23[M+H]+。

[2285] (步骤5)N,6-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2286] 将粗品2-肼基-N,5-二甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺在三乙氧基甲烷(1mL)中的溶液在100℃处搅拌3小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝100:0-95:5)纯化提供粗产物。通过制备型LCMS进一步纯化粗化合物,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.45(s,1H),8.04(ddd,J＝8.2,1.3,0.7Hz,1H),7.70(t,J＝7.9Hz,1H),7.25-7.13(m,3H),7.13-7.03(m,1H),6.97-6.88(m,2H),3.67(s,3H),2.30(s,3H);LCMS(m/z)290.2[M+H]+。

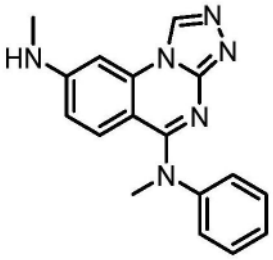
[2287] 实施例68.N-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)乙酰胺

[2288] 

[2289] 将N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(实施例66)(50mg,0.172mmol)和乙酰氯(0.037mL,0.517mmol)在DMA(1mL)中的溶液在80℃处搅拌4小时。将反应混合物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝10:0-95:5)纯化,并且通过制备型LCMS进一

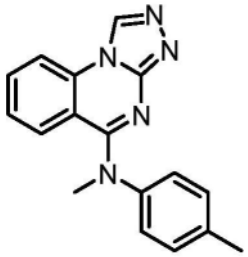
步纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.61(s,1H),9.53(s,1H),8.50(d,J=1.9Hz,1H),7.42(tt,J=7.6,2.1Hz,2H),7.36-7.26(m,3H),7.19-7.05(m,2H),3.56(s,3H),2.11(s,3H);LCMS(m/z)333.2[M+H]+。

[2290] 实施例69.N5,N8-二甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[2291] 

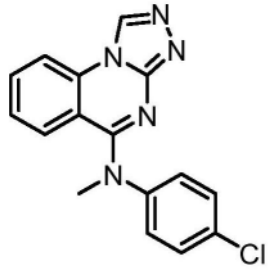
[2292] 在室温下向N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(实施例66)(50mg,0.172mmol)和AcOH(0.039mL,0.689mmol)在CH_3CN(2mL)中的溶液中添加甲醛(0.021mL,0.775mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。然后,在室温下将$NaCNBH_4$(64.9mg,1.033mmol)添加到混合物中,并将混合物在60℃处搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),7.40-7.30(m,2H),7.23-7.14(m,3H),7.03(d,J=2.3Hz,1H),6.98(q,J=4.8Hz,1H),6.91(d,J=9.2Hz,1H),6.38(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),3.47(s,3H),2.81(d,J=4.9Hz,3H);LCMS(m/z)305.0[M+H]+。

[2293] 实施例70.N-甲基-N-(对甲苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2294] 

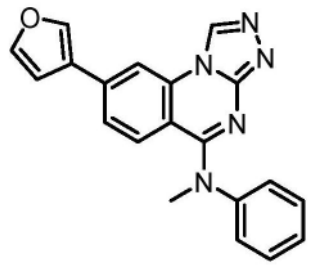
[2295] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.269mmol)、BrOP(115mg,0.295mmol)和DBU(49.1mg,0.322mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加N,4-二甲基苯胺(35.8mg,0.295mmol)。将混合物在50℃处搅拌2小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。然后,通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),8.34-8.24(m,1H),7.76(ddd,J=8.4,7.1,1.5Hz,1H),7.35-7.14(m,6H),3.50(s,3H),2.30(s,3H);LCMS(m/z)290.2[M+H]+。

[2296] 实施例71.N-(4-氯苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2297] 

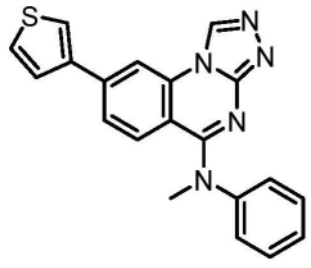
[2298] 在室温下向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.269mmol)、BrOP(115mg,0.295mmol)和DBU(49.1mg,0.322mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加4-氯-N-甲基苯胺(41.8mg,0.295mmol)。将混合物在50℃处搅拌2小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。然后,通过制备型LCMS纯化混合物,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.16(ddd,J=8.4,1.2,0.5Hz,1H),7.76(ddd,J=8.5,7.2,1.4Hz,1H),7.45-7.38(m,2H),7.36(ddd,J=8.5,1.4,0.5Hz,1H),7.31-7.17(m,3H),3.63(s,3H);LCMS(m/z)310.0[M+H]+。

[2299] 实施例72. 8-(呋喃-3-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2300] 

[2301] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(15mg,0.042mmol)、K_3PO_4(27.0mg,0.127mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.901mg,8.47μmol)、三环己基膦(2.375mg,8.47μmol)和3-呋喃基硼酸(13.68mg,0.040mmol)在二氧杂环己烷/水(0.21mL)中的混合物在120℃处加热2小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ9.02(s,1H),7.91-7.83(m,2H),7.54(t,J=1.7Hz,1H),7.44-7.32(m,2H),7.35-7.14(m,5H),6.79-6.73(m,1H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)342.0[M+H]+。

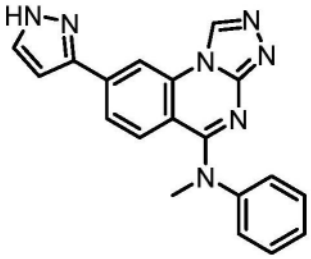
[2302] 实施例73.N-甲基-N-苯基-8-(噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2303] 

[2304] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(15mg,0.042mmol)、K_3PO_4(27.0mg,0.127mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.901mg,8.47μmol)、三环己基膦(2.375mg,8.47μmol)和噻吩-3-基硼酸(13.55mg,0.106mmol)在二氧杂环己烷/水(0.21mL)中的混合物在120℃处加热2小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相

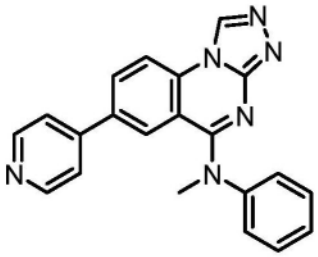
萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ9.00(s,1H),7.94(d,J=1.6Hz,1H),7.64(dd,J=2.9,1.4Hz,1H),7.48-7.36(m,4H),7.32-7.23(m,3H),7.21-7.16(m,2H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)358.1[M+H]+。

[2305] 实施例74.N-甲基-N-苯基-8-(1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2306] 

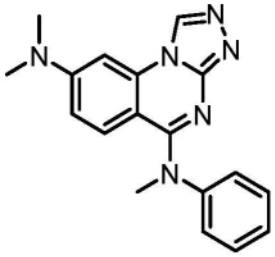
[2307] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(15mg,0.042mmol)、K_3PO_4(27.0mg,0.127mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.901mg,8.47μmol)、三环己基膦(2.375mg,8.47μmol)和(1H-吡唑-3-基)硼酸(11.85mg,0.106mmol)在二氧杂环己烷/水(0.21mL)中的混合物在120℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ13.21(s,1H),9.74(s,1H),8.63(d,J=1.6Hz,1H),7.91-7.85(m,1H),7.66(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.44-7.35(m,2H),7.37-7.21(m,4H),6.97(t,J=2.1Hz,1H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)342.0[M+H]+。

[2308] 实施例75.N-甲基-N-苯基-7-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2309] 

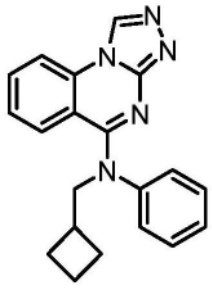
[2310] 将7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例62)(15mg,0.042mmol)、K_3PO_4(27.0mg,0.127mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.901mg,8.47μmol)、三环己基膦(2.375mg,8.47μmol)和吡啶-4-基硼酸(13.01mg,0.106mmol)在二氧杂环己烷/水(0.21mL)中的混合物在120℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.49(s,1H),8.53-8.47(m,2H),8.32(d,J=8.6Hz,1H),8.16(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.68(d,J=1.9Hz,1H),7.60-7.50(m,2H),7.50-7.37(m,3H),7.21-7.13(m,2H),3.72(s,3H);LCMS(m/z)353.2[M+H]+。

[2311] 实施例76.N5,N8,N8-三甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

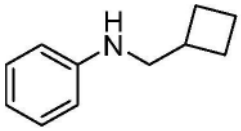
[2312] 

[2313] 在室温下向N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(实施例66)(30mg,0.103mmol)和NaH(12.4mg,0.310mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加MeI(0.039mL,0.620mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。用水淬灭反应混合物。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.41(s,1H),7.45-7.36(m,2H),7.31-7.19(m,3H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),7.07(d,J=9.5Hz,1H),6.52(dd,J=9.5,2.6Hz,1H),3.60(s,3H),3.10(s,6H);LCMS(m/z)319.0[M+H]+。

[2314] 实施例77.N-(环丁基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

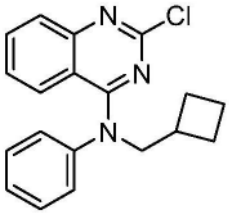
[2315] 

[2316] (步骤1)N-(环丁基甲基)苯胺的合成

[2317] 

[2318] 在0℃处向苯胺(0.2g,2.15mmol)和环丁烯甲醛(0.180g,2.15mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(2.25mL,12.90mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.338g,5.38mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:162.08(M+H)。

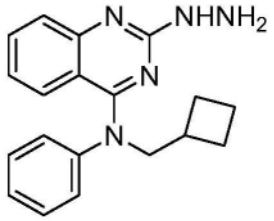
[2319] (步骤2)2-氯-N-(环丁基甲基)-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2320] 

[2321] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(0.09g,0.45mmol)和N-(环丁基甲基)苯胺(0.073g,0.45mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加氢氧化钠(0.036g,0.90mmol),并将混合物在室温

下搅拌72小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法纯化，并用5％乙酸乙酯/石油醚洗脱，得到所需产物。LCMS:324.13(M+H)。

[2322] (步骤3)N-(环丁基甲基)-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

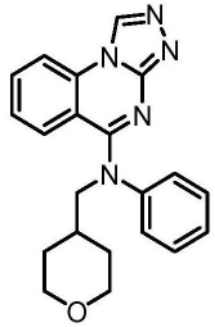
[2323] 

[2324] 在室温下向2-氯-N-(环丁基甲基)-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.045g,0.14mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中添加水合肼(0.014g,0.28mmol)，并将混合物在50℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发得到所需产物。LCMS:320.21(M+H)。

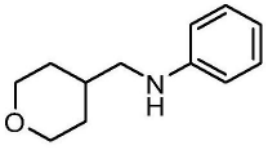
[2325] (步骤4)N-(环丁基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2326] 将N-(环丁基甲基)-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.045g,0.14mmol)和原甲酸三乙酯(1mL)的混合物在100℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发，并将残余物通过制备型HPLC纯化，提供所需产物：^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.60(s,1H)，8.35-8.23(m,1H)，7.75(ddd,J＝8.5,7.1,1.5Hz,1H)，7.37-7.12(m,7H)，4.13(d,J＝7.2Hz,2H)，2.93-2.84(m,1H)，1.96-1.82(m,2H)，1.82-1.71(m,4H)；LCMS(m/z)330.2[M+H]+。

[2327] 实施例78.N-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

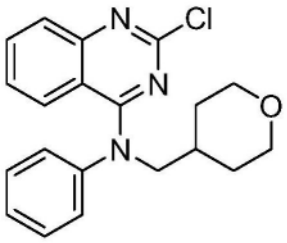
[2328] 

[2329] (步骤1)N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯胺的合成

[2330] 

[2331] 在室温下向(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(0.4g,3.28mmol)和苯基硼酸(0.754g,6.56mmol)在乙腈(10mL)中的混合物中添加醋酸铜(0.595g,3.28mmol)和三乙胺(0.92mL,6.55mmol)，并将混合物在80℃处搅拌3小时。通过硅藻土床过滤反应混合物，将滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化，用25％乙酸乙酯/石油醚洗脱，得到所需产物。LCMS(m/z)192.18$[M+H]^+$。

[2332] (步骤2)2-氯-N-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺的合成

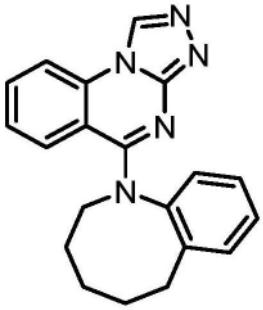
[2333] 

[2334] 在0℃处向N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯胺(0.240g,1.26mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加氢氧化钠(0.050g,1.26mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在室温下添加2,4-二氯喹唑啉(0.250g,1.26mmol),并且将混合物在室温下搅拌24小时然后加热至80℃,持续2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用25%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)354.18[M+H]$^+$。

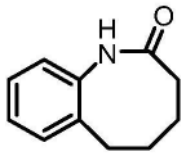
[2335] (步骤3)N-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2336] 在室温下向2-氯-N-苯基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺(0.1g,0.28mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.034g,0.56mmol),并将混合物回流72小时。将反应混合物在减压下蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱法、随后通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.29(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.76(ddd,J=8.4,7.2,1.4Hz,1H),7.39-7.17(m,7H),3.99(d,J=7.2Hz,2H),3.87-3.80(m,2H),3.42-3.32(m,1H),3.32-3.15(m,3H),2.16(ddd,J=12.0,9.2,5.5Hz,1H),1.46-1.34(m,2H);LCMS(m/z)360.2[M+H]+。

[2337] 实施例79. 5-(3,4,5,6-四氢苯并[b]吖辛因-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

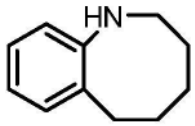
[2338] 

[2339] (步骤1)3,4,5,6-四氢苯并[b]吖辛因-2(1H)-酮的合成

[2340] 

[2341] 在室温下向在浓HCl(40mL)中的6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-酮(4g,25mmol)中添加叠氮化钠(6.5g,100mmol),并将混合物在室温下搅拌24小时。将反应混合物用水稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用50%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)176.13[M+H]$^+$。

[2342] (步骤2)1,2,3,4,5,6-六氢苯并[b]吖辛因的合成

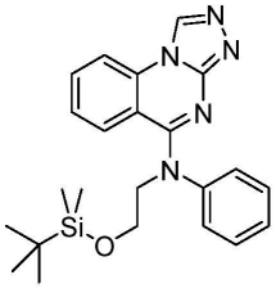
[2343] 

[2344] 在0℃处向3,4,5,6-四氢苯并[b]吖辛因-2(1H)-酮(1.2g,6.85mmol)在四氢呋喃(20mL)中的搅拌溶液中添加LDA(13.7mL,13.71mmol,1.0M于THF中),并且将混合物在70℃处搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)162.06$[M+H]^+$。

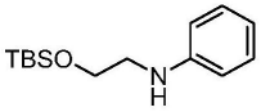
[2345] (步骤3)5-(3,4,5,6-四氢苯并[b]吖辛因-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[2346] 在0℃处向1,2,3,4,5,6-六氢苯并[b]吖辛因(0.024g,0.15mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加LDA(0.17mL,0.17mmol,1.0M于THF中),并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.03g,0.15mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法、随后通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.55(s,1H),8.26(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),7.74(ddd,J=8.4,7.0,1.5Hz,1H),7.46(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.40(td,J=7.5,1.3Hz,1H),7.28(td,J=7.6,1.7Hz,1H),7.15(ddd,J=8.4,7.0,1.2Hz,1H),7.09(ddd,J=8.6,3.3,1.4Hz,2H),4.06-3.93(m,2H),2.77(t,J=5.9Hz,2H),1.73(s,2H),1.61(d,J=7.0Hz,4H);LCMS(m/z)330.2[M+H]+。

[2347] 实施例80.N-(2-((叔-丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2348] 

[2349] (步骤1)N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)苯胺的合成

[2350] 

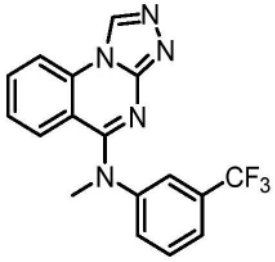
[2351] 在室温下向2-(苯基氨基)乙-1-醇(0.2g,1.46mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加叔丁基二甲基硅烷基氯化物(0.219g,1.46mmol)和咪唑(0.099g,1.46mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用20%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:252.50(M+H)。

[2352] (步骤2)N-(2-((叔-丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2353] 在0℃处向N-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)苯胺(0.024g,0.098mmol)在

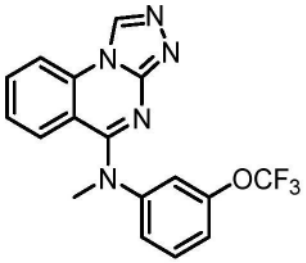
THF(2mL)中的溶液中添加LDA(0.1mL,0.2mmol,2.0M于THF中),并且将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.02g,0.098mmol),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用3%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.37-8.23(m,1H),7.76(ddd,J=8.5,6.6,2.1Hz,1H),7.39-7.31(m,4H),7.24-7.14(m,3H),4.21(t,J=5.8Hz,2H),3.95(t,J=5.8Hz,2H),0.79(s,9H),-0.06(s,6H);LCMS(m/z)420.2[M+H]+。

[2354] 实施例81.N-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

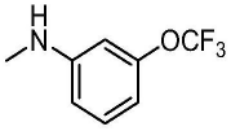
[2355] 

[2356] 在0℃处向N-甲基-3-(三氟甲基)苯胺(0.052g,0.29mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加LDA(0.22mL,0.44mmol,1.5当量,2.0M于THF中),并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.067g,0.29mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.68(s,1H),8.33(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),7.81(ddd,J=8.4,6.3,2.3Hz,1H),7.75-7.66(m,1H),7.65-7.52(m,3H),7.32-7.19(m,2H),3.60(s,3H);LCMS(m/z)344.1[M+H]+。

[2357] 实施例82.N-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2358] 

[2359] (步骤1)N-甲基-3-(三氟甲氧基)苯胺的合成

[2360] 

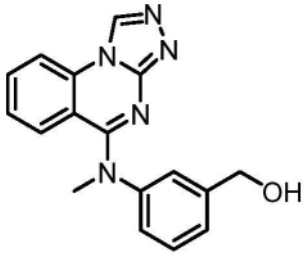
[2361] 在0℃处向3-(三氟甲氧基)苯胺(1.0g,5.64mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加37%甲醛(0.254g,8.47mmol)和甲醇钠(1.52g,28.22mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时,然后在0℃处添加硼氢化钠(0.214g,5.64mmol),并且将混合物加热至60℃,持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残

余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:192.11(M+H)。

[2362] (步骤2)N-甲基-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

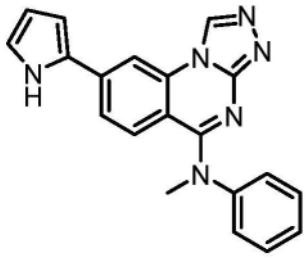
[2363] 在0℃处向N-甲基-3-(三氟甲氧基)苯胺(0.188g,0.98mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加LDA(0.27mL,0.54mmol,2.0M于THF中),并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1g,0.49mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用1%甲醇/二氯甲烷洗脱,然后进行制备型HPLC,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.67(s,1H),8.32(d,J=8.3Hz,1H),7.81(ddd,J=8.4,5.5,3.0Hz,1H),7.50(t,J=8.1Hz,1H),7.40-7.33(m,2H),7.31-7.24(m,2H),7.20(ddt,J=8.3,2.3,1.1Hz,1H),3.58(s,3H);LCMS(m/z)360.1[M+H]+。

[2364] 实施例83.(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯基)甲醇

[2365] 

[2366] 在0℃处向N-(3-(((叔-丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例104)(0.06g,0.14mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加四正丁基氟化铵(0.041g,0.16mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将粗化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC,提供所需产物:^{1}HNMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.29(dd,J=8.5,1.2Hz,1H),7.77(ddd,J=8.5,7.1,1.4Hz,1H),7.33-7.18(m,5H),7.14-7.08(m,1H),5.23(t,J=5.7Hz,1H),4.46(d,J=5.7Hz,2H),3.53(s,3H);LCMS(m/z)306.2[M+H]+。

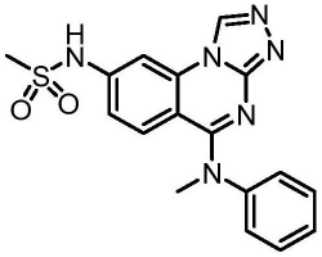
[2367] 实施例84.N-甲基-N-苯基-8-(1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2368] 

[2369] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(15mg,0.042mmol)、K_3PO_4(27.0mg,0.127mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.901mg,8.47μmol)、三环己基膦(2.375mg,8.47μmol)和叔丁基2-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-

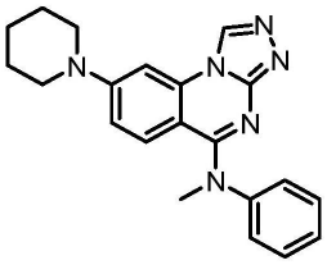
基)-1H-吡咯-1-甲酸酯(22.34mg,0.106mmol)在二氧杂环己烷/水(0.21mL)中的混合物在120℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.36(s,1H),8.28(d,J=1.8Hz,1H),7.48-7.39(m,2H),7.38-7.26(m,5H),7.21(d,J=8.9Hz,1H),6.98-6.92(m,1H),6.82(dd,J=3.6,1.4Hz,1H),6.27-6.20(m,1H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)341.0[M+H]+。

[2370] 实施例85.N-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲烷磺酰胺

[2371] 

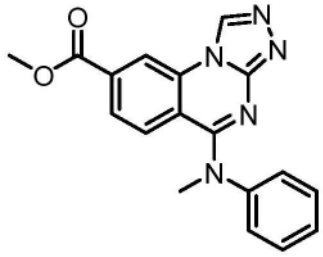
[2372] 将N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(实施例66)(40mg,0.138mmol)、三乙胺(0.192mL,1.378mmol)和甲磺酰氯(6M在1,2-二氯乙烷中,2mL)的混合物在70℃处搅拌4.5小时。在真空下蒸发反应混合物。将残余物溶解于DMA(2mL)中,并且在室温下将甲磺酰氯(6M于1,2-二氯乙烷中,2mL)添加到溶液中。将混合物在110℃处搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。通过制备型LCMS纯化残余物,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.67(s,1H),9.48(s,1H),7.72(s,1H),7.47-7.33(m,2H),7.27(dt,J=8.2,1.8Hz,3H),7.13(d,J=9.1Hz,1H),6.85(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),3.51(s,3H),3.19(s,3H);LCMS(m/z)369.3[M+H]+。

[2373] 实施例86.N-甲基-N-苯基-8-(哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2374] 

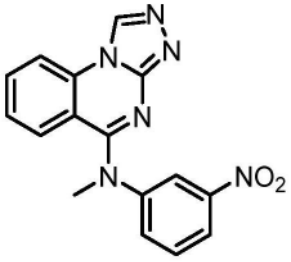
[2375] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_2CO_3(15.61mg,0.113mmol)、Pd(dba)$_3$(0.011mmol)和哌啶(5.77mg,0.068mmol)在DMF(282μL)中的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=0-20%)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.36(s,1H),7.46-7.32(m,2H),7.33-7.15(m,4H),6.93(d,J=9.5Hz,1H),6.58(dd,J=9.6,2.6Hz,1H),3.56(s,3H),3.43(dd,J=6.2,4.0Hz,4H),1.72-1.61(m,6H);LCMS(m/z)359.2[M+H]+。

[2376] 实施例87. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲酸甲酯

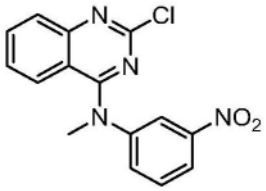
[2377] 

[2378] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(10mg,0.028mmol)、Mo(CO)6(7.45mg,0.028mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.268mg,0.0056mmol)和$Pd(dppf)_2$(0.0056mmol)在DMA/MeOH(1:1,0.14mL)中的混合物在100℃处搅拌2小时。通过硅藻土床用MeOH过滤反应混合物。真空浓缩滤液,并且将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.74(s,1H),8.90(d,J=1.6Hz,1H),7.81(dd,J=8.9,1.6Hz,1H),7.61-7.50(m,3H),7.47-7.40(m,2H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),3.98(s,3H),3.81(s,3H);LCMS(m/z)334.2[M+H]+。

[2379] 实施例88.N-甲基-N-(3-硝基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2380] 

[2381] (步骤1)2-氯-N-甲基-N-(3-硝基苯基)喹唑啉-4-胺的合成

[2382] 

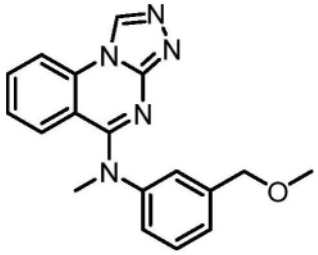
[2383] 在0℃处向N-甲基-3-硝基苯胺(0.382g,2.51mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加60%氢化钠(0.120g,3.01mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加2,4-二氯喹唑啉(0.5g,2.51mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,用冰水稀释反应混合物。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS:315.10(M+H)。

[2384] (步骤2)N-甲基-N-(3-硝基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2385] 在室温下向2-氯-N-甲基-N-(3-硝基苯基)喹唑啉-4-胺(0.1g,0.32mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.038g,0.63mmol),并将混合物加热至120℃持续72小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物用乙醚洗涤并且通过制备型HPLC纯化,得到所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.42-8.33(m,1H),8.19(t,J=2.2Hz,1H),8.03(ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz,1H),7.83(ddd,J=8.4,7.1,1.4Hz,1H),7.67(ddd,J=8.2,2.2,1.0Hz,1H),7.58(t,J=8.1Hz,1H),7.37(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),7.32(m,1H),3.63(s,3H);LCMS(m/z)321.1[M+H]+。

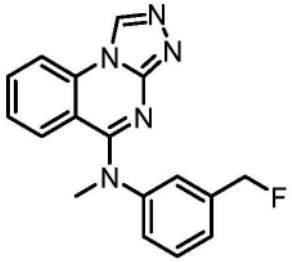
[2386] 实施例89.N-(3-(甲氧基甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-

胺

[2387] 

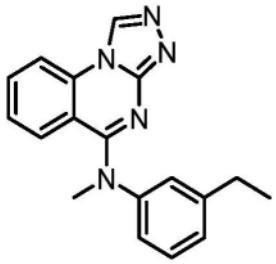
[2388] 在0℃处向(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯基)甲醇(实施例83)(0.03g,0.098mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加60％氢化钠(0.005g,0.12mmol),并将混合物在室温下搅拌15分钟,随后在0℃处添加碘甲烷(0.007mL,0.12mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用冷水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.29(dd,J＝8.3,1.2Hz,1H),7.77(ddd,J＝8.5,7.1,1.5Hz,1H),7.37(td,J＝7.2,1.9Hz,1H),7.31-7.17(m,5H),4.36(s,2H),3.54(s,3H),3.20(s,3H);LCMS(m/z)320.2[M+H]+。

[2389] 实施例90.N-(3-(氟甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2390] 

[2391] 在-78℃处向(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯基)甲醇(实施例83)(0.05g,0.16mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加二乙氨基三氟化硫(0.04mL,0.33mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,并且用二氯甲烷萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.30(dd,J＝8.3,1.3Hz,1H),7.78(ddd,J＝8.4,7.1,1.5Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),7.29(ddd,J＝8.1,4.4,1.7Hz,3H),7.25-7.22(m,1H),5.37(d,J＝47.5Hz,2H),3.55(s,3H)。LCMS(m/z)308.1[M+H]+。

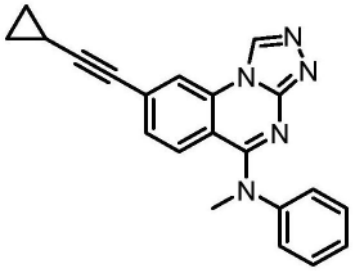
[2392] 实施例91.N-(3-乙基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2393] 

[2394] 在0℃处向3-乙基-N-甲基苯胺(0.066g,0.49mmol)在THF(3mL)中的搅拌溶液中添加LDA(0.18mL,0.37mmol,2.0M于THF中),并且将混合物在室温下搅拌1小时。然后,在0℃处

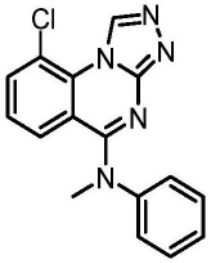
将5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.05g,0.24mmol)添加到溶液中,并且将混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),8.43-8.23(m,1H),7.76(ddd,J=8.4,7.0,1.6Hz,1H),7.34-7.16(m,3H),7.15-7.08(m,3H),3.53(s,3H),2.65-2.51(m,2H),1.08(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS(m/z)304.2[M+H]+。

[2395] 实施例92. 8-(环丙基乙炔基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

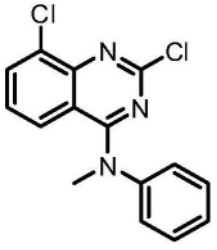
[2396] 

[2397] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、丙-1-炔(0.02mL,2mmol,0.1M THF溶液)、三乙胺(22.85mg,0.226mmol)、Pd(OAc)$_2$(3.80mg,0.017mmol)、三苯基膦(19.99mg,0.076mmol)和碘化铜(I)(3.23mg,0.017mmol)在二氧杂环己烷(0.4mL)中的混合物在微波反应器中在120℃处处理2小时。将反应混合物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ8.91(s,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.46-7.30(m,2H),7.31-7.22(m,1H),7.22-7.09(m,3H),7.03(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),3.67(s,3H),1.44-1.30(m,1H),0.48-0.35(m,2H),0.20-0.10(m,2H);LCMS(m/z)340.3[M+H]+。

[2398] 实施例93. 9-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2399] 

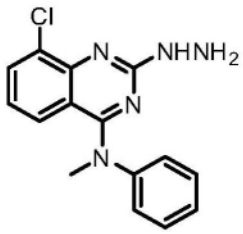
[2400] (步骤1)2,8-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2401] 

[2402] 向2,4,8-三氯喹唑啉(100mg,0.428mmol)在DMF(2.1mL)中的溶液中添加N-甲基苯胺(45.9mg,0.428mmol)和氢氧化钠(17.13mg,0.428mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到

所需产物。LCMS(m/z)303.98[M-H]$^+$。

[2403] (步骤2)8-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

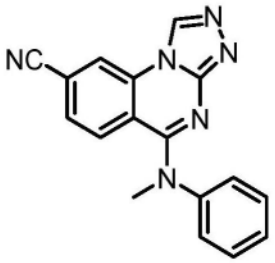
[2404] 

[2405] 向2,8-二氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(61mg,0.201mmol)在EtOH(1mL)中的溶液中添加水合肼(20.08mg,0.401mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)300.13[M+H]$^+$。

[2406] (步骤3)9-氯-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

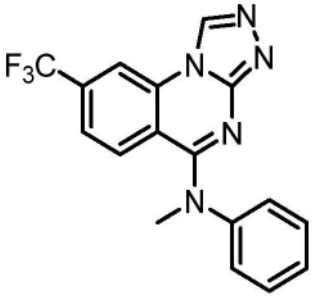
[2407] 将8-氯-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(53mg,0.177mmol)和三乙氧基甲烷(52mg,0.354mmol)的混合物在100℃处搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,随后通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ10.02(s,1H),7.89(d,J=7.9Hz,1H),7.45(t,J=7.6Hz,2H),7.40-7.13(m,5H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)310.1[M+H]+。

[2408] 实施例94. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

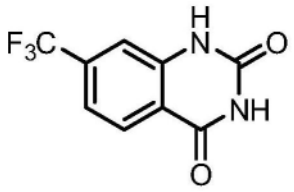
[2409] 

[2410] 向8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(30mg,0.085mmol)在DMF(423μL)中的溶液中添加氰化锌(19.89mg,0.169mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(19.57mg,0.017mmol),并且将混合物在微波反应器中在100℃处处理2小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.45(s,1H),8.65(d,J=1.5Hz,1H),7.46-7.29(m,7H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)301.2[M+H]+。

[2411] 实施例95.N-甲基-N-苯基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

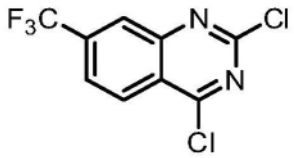
[2412] 

[2413] (步骤1)7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2414] 

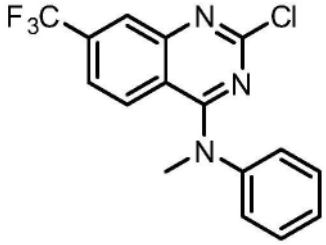
[2415] 将2-氨基-4-氯苯甲酸(5g,29.1mmol)和尿素(6.13g,102mmol)的混合物在200℃处搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并用水稀释。收集所得固体并将其用水洗涤,得到所需产物。

[2416] (步骤2)2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉的合成

[2417] 

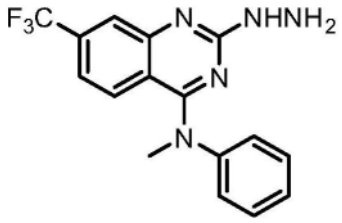
[2418] 将7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(500mg,2.17mmol)和三氯化磷(833mg,5.43mmol)的混合物在100℃处搅拌6小时。真空浓缩反应混合物。将冰水添加到残余物中,收集所得固体并将其用水洗涤,得到所需产物。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[2419] (步骤3)2-氯-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺的合成

[2420] 

[2421] 向2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉(130mg,粗品)在DMF(2.4mL)中的溶液中添加氢化钠(11.68mg,0.487mmol)和N-甲基苯胺(52.2mg,0.487mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。用AcOEt稀释混合物,用水和盐水连续洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)338.03$[M+H]^+$。

[2422] (步骤4)2-肼基-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺的合成

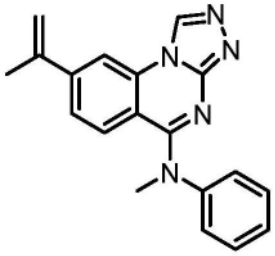
[2423] 

[2424] 向2-氯-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(171mg,粗品)在EtOH(2.5mL)中的溶液中添加水合肼(50.7mg,1.013mmol),并且将混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤。LCMS(m/z)334.13$[M+H]^+$。

[2425] (步骤5)N-甲基-N-苯基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

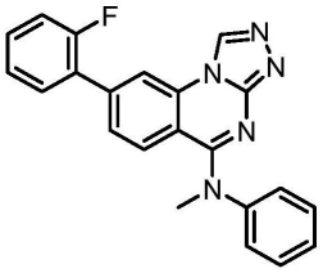
[2426] 将2-肼基-N-甲基-N-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(162mg,粗品)和三乙氧基甲烷(224mg,1.519mmol)的混合物在90℃处搅拌2小时。真空浓缩混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)和制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.70(s,1H),8.75(dt,J=1.7,0.8Hz,1H),7.60-7.47(m,4H),7.46-7.38(m,3H),3.79(s,3H);LCMS(m/z)344.2[M+H]+。

[2427] 实施例96.N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2428] 

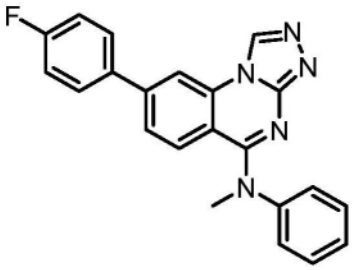
[2429] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(25mg,0.071mmol)、K_3PO_4(17.98mg,0.085mmol)、$Pd(OAc)_2$(7.92mg,0.035mmol)、三环己基膦(19.79mg,0.071mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(11.86mg,0.071mmol)在二氧杂环己烷/水(0.35mL)中的混合物在67℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.54(s,1H),8.21(d,J=1.7Hz,1H),7.50-7.16(m,7H),5.65-5.64(m,1H),5.33-5.32(m,1H),3.65(s,3H),2.20(dd,J=1.5,0.8Hz,3H);LCMS(m/z)316.2[M+H]+。

[2430] 实施例97. 8-(2-氟苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2431] 

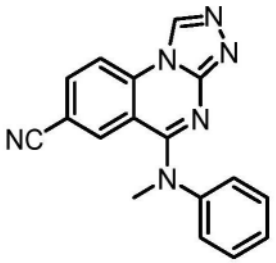
[2432] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(23.97mg,0.113mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(3.17mg,0.011mmol)和(2-氟苯基)硼酸(15.80mg,0.113mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28ml)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.49(s,1H),8.31(q,J=1.0Hz,1H),7.56(td,J=7.8,1.8Hz,1H),7.49-7.40(m,3H),7.36-7.17(m,7H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)370.3[M+H]+。

[2433] 实施例98. 8-(4-氟苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2434] 

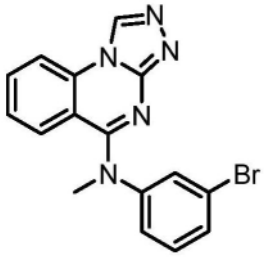
[2435] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(23.97mg,0.113mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(3.17mg,0.011mmol)和(4-氟苯基)硼酸(19.75mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28ml)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.54(s,1H),8.38(d,J=1.8Hz,1H),7.83-7.73(m,2H),7.49-7.38(m,3H),7.36-7.27(m,4H),7.25-7.17(m,2H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)370.3[M+H]+。

[2436] 实施例99. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

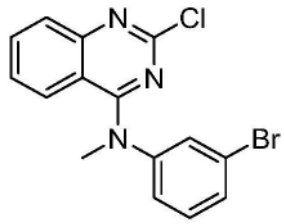
[2437] 

[2438] 将7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例62)(20mg,0.056mmol)、氰化锌(13.26mg,0.113mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(13.05mg,0.011mmol)在二氧杂环己烷/水(0.35mL)中的混合物在80℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.47(s,1H),8.32(d,J=8.6Hz,1H),8.03(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.55-7.46(m,3H),7.46-7.39(m,1H),7.38-7.32(m,2H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)301.2。

[2439] 实施例100.N-(3-溴苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2440] 

[2441] (步骤1)N-(3-溴苯基)-2-氯-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

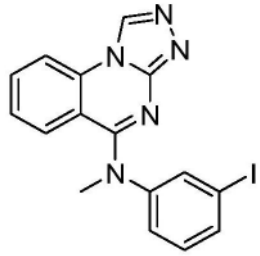
[2442] 

[2443] 在0℃处向2,4-二氯喹唑啉(1.0g,5.02mmol)和3-溴-N-甲基苯胺(0.96mL,7.54mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(0.402g,10.05mmol)并将混合物在室温下搅拌5小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,用冰水稀释反应混合物。将所得固体过滤并真空干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用19%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:348.34(M+H)。

[2444] (步骤2)N-(3-溴苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

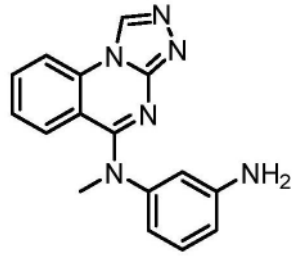
[2445] 在室温下向N-(3-溴苯基)-2-氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(0.1g,0.29mmol)在甲苯(3mL)中的搅拌溶液中添加甲酰肼(0.034g,0.57mmol),并将混合物加热至120℃持续78小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物用乙醚洗涤并且通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),8.32(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),7.81(ddd,J=8.5,6.3,2.3Hz,1H),7.59(t,J=1.9Hz,1H),7.42(dt,J=7.1,2.0Hz,1H),7.31(ddt,J=8.8,4.0,2.4Hz,4H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)354.1[M+H]+。

[2446] 实施例101.N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2447] 

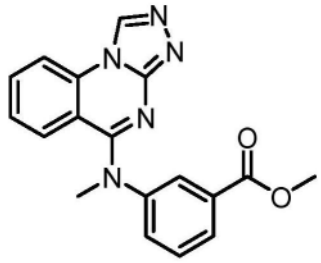
[2448] 在0℃处向3-碘-N-甲基苯胺(0.228g,0.98mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加LDA(0.36mL,0.73mmol,2.0M于THF中),并将混合物在室温下搅拌1小时。添加0℃的5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1g,0.49mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.31(d,J=8.4Hz,1H),7.81(ddd,J=8.5,5.5,3.1Hz,1H),7.72(t,J=1.9Hz,1H),7.59(dt,J=7.8,1.2Hz,1H),7.30(dq,J=4.8,1.6,1.1Hz,3H),7.14(t,J=8.0Hz,1H),3.53(s,3H);LCMS(m/z)402.0[M+H]+。

[2449] 实施例102.N1-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-N1-甲基苯-1,3-二胺

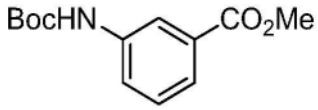
[2450] 

[2451] 在室温下向N-甲基-N-(3-硝基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例88)(0.350g,1.09mmol)在EtOH/水(20mL,1:1)中的搅拌溶液中添加锌(0.715g,10.94mmol)和NH_4Cl(0.585g,10.94mmol),并将混合物在相同温度下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用5%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.58(s,1H),8.26(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.77(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.46(dd,J=8.5,1.3Hz,1H),7.26(ddd,J=8.4,7.2,1.2Hz,1H),7.11-6.93(m,1H),6.51-6.35(m,3H),5.20(s,2H),3.47(s,3H);LCMS(m/z)291.2[M+H]+。

[2452] 实施例103. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酸甲酯

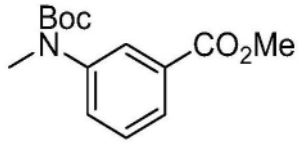
[2453] 

[2454] (步骤1)甲基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸酯(2)的合成

[2455] 

[2456] 在室温下向甲基-3-氨基苯甲酸酯(10g,66.14mmol)在THF/水(60mL,5:1)中的搅拌溶液中添加碳酸铋钠(11.11g,132.27mmol)和二碳酸二叔丁酯(14.42g,66.14mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将粗化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用18%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)252.11[M+H]+。

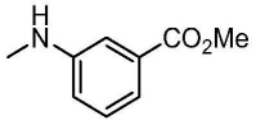
[2457] (步骤2)3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

[2458] 

[2459] 在0℃处向甲基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸酯(12.3g,48.96mmol)在DMF(120mL)中的搅拌溶液中添加60%氢化钠(1.95g,48.96mmol)和碘甲烷(3.65mL,58.76mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应

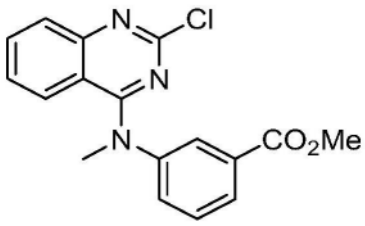
混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)266.21[M+H]+。

[2460] (步骤3)3-(甲基氨基)苯甲酸甲酯的合成

[2461] 

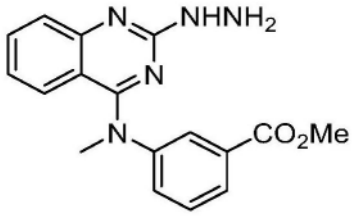
[2462] 在0℃处向3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(2.0g,7.55mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中添加在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的4N HCl,并将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物倒入冰水中,用饱和$NaHCO_3$溶液中和,并用二氯甲烷萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)166.46[M+H]+。

[2463] (步骤4)3-((2-氯喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

[2464] 

[2465] 在0℃处向3-(甲基氨基)苯甲酸甲酯(粗品,0.249g,1.50mmol)在DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加60%氢化钠(0.048g,1.21mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加2,4-二氯喹唑啉(0.2g,1.0mmol),并且将混合物在室温下搅拌5小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,提供所需产物。LCMS(m/z)328.18[M+H]+。

[2466] (步骤5)3-((2-肼基喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

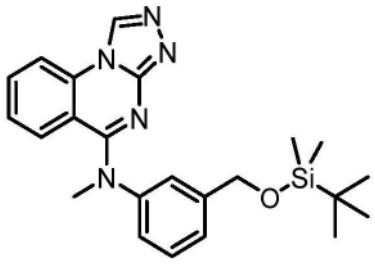
[2467] 

[2468] 在室温下向3-((2-氯喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(0.04g,0.12mmol)在乙醇(2mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.006mL,0.12mmol),并将混合物加热至50℃持续4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,用石油醚稀释反应混合物。将获得的固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LC-MS:324.19(M+H)。

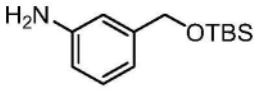
[2469] (步骤6)3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

[2470] 将3-((2-肼基喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(0.035g,0.11mmol)和原甲酸三乙酯(2mL)的混合物加热至80℃持续4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),8.31(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.94-7.66(m,3H),7.70-7.40(m,2H),7.38-7.13(m,2H),3.83(s,3H),3.57(s,3H);LCMS(m/z)334.2[M+H]+。

[2471] 实施例104.N-(3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

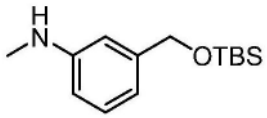
[2472] 

[2473] (步骤1)3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)苯胺的合成

[2474] 

[2475] 在0℃处向(3-氨基苯基)甲醇(1.0g,8.12mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加咪唑(0.828g,12.18mmol),并且将混合物在室温下搅拌10分钟,随后在0℃处添加叔丁基二甲基硅烷基氯化物(1.34g,8.93mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS:238.57(M+H)。

[2476] (步骤2)3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-N-甲基苯胺的合成

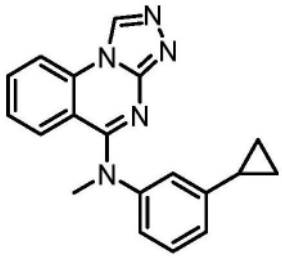
[2477] 

[2478] 在0℃处向3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)苯胺(0.5g,2.11mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加37%甲醛(0.28mL,3.16mmol)和甲醇钠(0.228g,4.22mmol),并且将混合物加热至50℃持续4小时,随后在室温下添加硼氢化钠(0.159g,4.22mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水淬灭并用二氯甲烷萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LC-MS:252.72(M+H)。

[2479] (步骤3)N-(3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

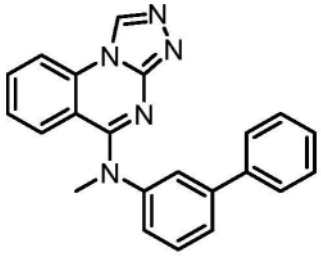
[2480] 在0℃处向3-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-N-甲基苯胺(0.22g,0.88mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中添加LDA(0.65mL,1.31mmol,2.0M于THF中),并且将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.214g,1.05mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用饱和NH4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用30%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物:^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.66(d,J=4.6Hz,1H),8.35-8.23(m,1H),7.79(ddt,J=8.4,7.2,1.3Hz,1H),7.36(dt,J=24.6,7.8Hz,1H),7.30-7.11(m,5H),4.55(d,J=87.9Hz,2H),3.54(d,J=4.4Hz,3H),3.35-3.25(m,9H),-0.05(d,J=5.8Hz,6H);LCMS(m/z)420.2[M+H]+。

[2481] 实施例105.N-(3-环丙基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2482] 

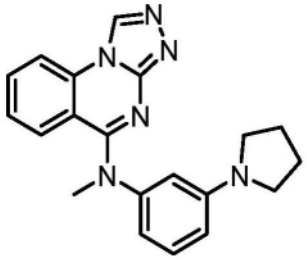
[2483] 在室温下向N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(0.140g,0.35mmol)在甲苯和水(7.5mL,4:1)的混合物中的搅拌溶液中添加环丙基硼酸(0.060g,0.70mmol)和磷酸钾(0.222g,1.05mmol),并将混合物用氩气除氧10分钟,随后在室温下添加三环己基膦(0.019g,0.07mmol)和乙酸钯(II)(0.004g,0.02mmol),并且将混合物加热至100℃持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.60(s,1H),8.27(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.76(ddd,J=8.4,6.8,1.9Hz,1H),7.32-7.15(m,3H),7.08-6.84(m,3H),3.52(s,3H),1.96-1.74(m,1H),1.00-0.79(m,2H),0.71-0.54(m,2H);LCMS(m/z)316.2[M+H]+。

[2484] 实施例106.N-([1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2485] 

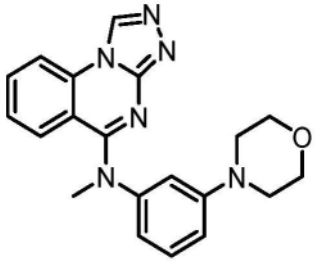
[2486] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(0.02g,0.05mmol)、碳酸钠(0.011g,0.11mmol)和苯基硼酸(0.008g,0.07mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(4mL,1:1)中的搅拌混合物用氩气除氧10分钟,随后在室温下添加三苯基膦(0.0026g,0.009mmol)和乙酸钯(II)(0.0005g,0.002mmol),并且将混合物加热至100℃持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.29(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.76(ddd,J=8.4,7.2,1.4Hz,1H),7.67-7.59(m,3H),7.57(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.51-7.13(m,7H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)352.2[M+H]+。

[2487] 实施例107.N-甲基-N-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2488] 

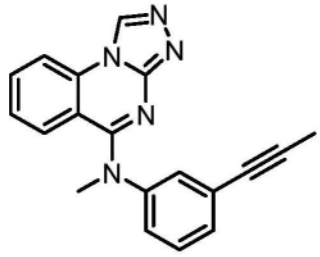
[2489] 在室温下向N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(0.1g,0.25mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的搅拌溶液中添加吡咯烷(0.03mL,0.37mmol)和NatOBu(0.048g,0.49mmol),并且将混合物用氩气除氧10分钟。在室温下添加[2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基][2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II)(BrettphosPd-G1,0.04g,0.05mmol)和2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(RuPhos,0.035g,0.07mmol),并将混合物加热至100℃持续4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在减压下蒸发有机层,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),8.45-8.12(m,1H),7.75(ddd,J=8.3,7.2,1.3Hz,1H),7.44(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.23(ddd,J=8.5,7.1,1.2Hz,1H),7.12(t,J=7.9Hz,1H),6.59-6.10(m,3H),3.53(s,3H),3.21-3.00(m,4H),2.11-1.78(m,4H);LCMS(m/z)345.3[M+H]+。

[2490] 实施例108.N-甲基-N-(3-吗啉代苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2491] 

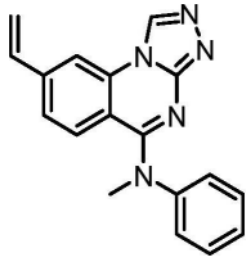
[2492] 在室温下向N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(0.1g,0.25mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(0.032g,0.37mmol)和叔丁醇钠(0.048g,0.49mmol),并将混合物用氩气除氧10分钟,随后在室温下添加[2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基][2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II)(BrettphosPd-G1,0.04g,0.05mmol)和2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基二苯基(RuPhos,0.035g,0.07mmol)。将混合物加热至100℃,持续4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在减压下蒸发有机层,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.26(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),7.76(ddd,J=8.5,7.3,1.4Hz,1H),7.34(dd,J=8.5,1.3Hz,1H),7.27-7.17(m,2H),6.92-6.80(m,2H),6.75-6.61(m,1H),3.73-3.64(m,4H),3.53(s,3H),3.11-2.98(m,4H);LCMS(m/z)361.2[M+H]+。

[2493] 实施例109.N-甲基-N-(3-(丙-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2494] 

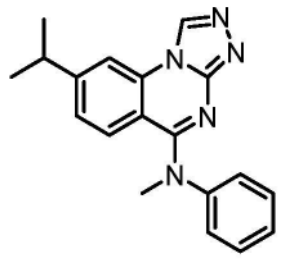
[2495] 在室温下向N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(0.03g,0.07mmol)在1,4-二氧杂环己烷(3mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.01mL,0.07mmol),并将混合物用氩气除氧10分钟,随后在室温下添加乙酸钯(II)(0.003g,0.01mmol)、三苯基膦(0.018g,0.07mmol)和碘化亚铜(0.003g,0.014mmol)。用丙-1-炔气体吹扫混合物10分钟,然后在微波反应器中在120℃处处理1小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在减压下蒸发有机层。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.42-8.25(m,1H),7.79(ddd,J=8.5,6.6,2.0Hz,1H),7.33-7.23(m,6H),3.53(s,3H),1.99(s,3H);LCMS(m/z)314.2[M+H]+。

[2496] 实施例110.N-甲基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2497] 

[2498] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(50mg,0.141mmol)、K_3PO_4(47.5mg,0.423mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(32.6mg,0.028mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(43.5mg,0.282mmol)在BuOH(0.71ml)中的混合物加热至80℃持续1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.43(s,1H),8.13(d,J=1.6Hz,1H),7.47-7.37(m,2H),7.37-7.07(m,5H),6.80(dd,J=17.6,10.9Hz,1H),6.06(d,J=17.5Hz,1H),5.51(d,J=10.9Hz,1H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)302.2[M+H]+。

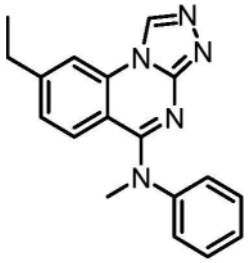
[2499] 实施例111. 8-异丙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2500] 

[2501] 向N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例96)(20mg,0.063mmol)在EtOH(0.32mL)中的溶液中添加Pd/C(7mg,0.066mmol),并且将混合物在室温下在H2气氛下搅拌3小时。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过

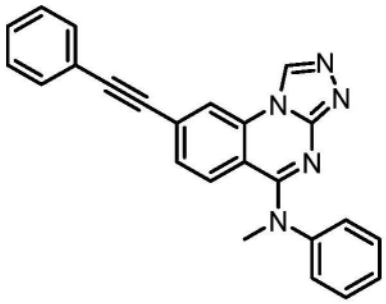
柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝10:0-9:1)纯化得到所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.94(s,1H),7.58(d,J＝1.7Hz,1H),7.42-7.32(m,2H),7.33-7.12(m,4H),6.97(dd,J＝8.9,1.7Hz,1H),3.66(s,3H),3.01(m,J＝6.9Hz,1H),1.28(d,J＝6.9Hz,6H);LCMS(m/z)318.2[M+H]+。

[2502] 实施例112. 8-乙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2503] 

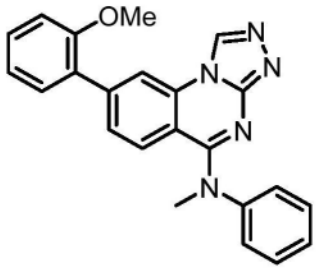
[2504] 向N-甲基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例110)(20mg,0.066mmol)在EtOH(0.33mL)中的溶液中添加Pd/C(7mg),并且将混合物在室温下在H2气氛下搅拌3小时。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.42(d,J＝1.9Hz,1H),8.02-7.95(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.35-7.11(m,4H),7.00(dq,J＝8.6,1.6Hz,1H),3.66-3.54(m,3H),2.82-2.71(m,2H),1.26(td,J＝7.7,0.8Hz,3H);LCMS(m/z)304.2[M+H]+。

[2505] 实施例113.N-甲基-N-苯基-8-(苯基乙炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2506] 

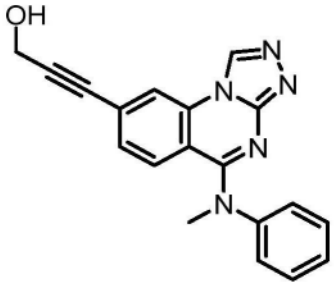
[2507] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(15mg,0.042mmol)、乙炔基苯(6.49mg,0.064mmol)和碘化亚铜(I)(8.07mg,0.042mmol)在乙腈(0.21mL)中的混合物在80℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝0-20%)和制备型HPLC(通用条件)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.94(s,1H),7.91(dd,J＝1.6,0.6Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.45-7.33(m,5H),7.33-7.13(m,5H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)376.3[M+H]+。

[2508] 实施例114. 8-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

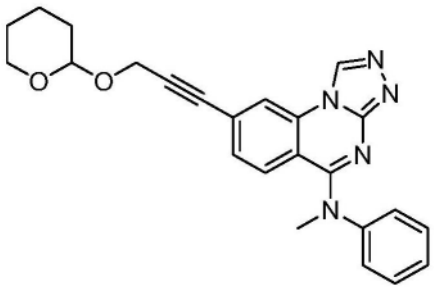
[2509] 

[2510] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(36.0mg,0.169mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(3.17mg,0.011mmol)和(2-甲氧基苯基)硼酸(21.45mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ 8.97(s,1H),8.01(t,J=1.0Hz,1H),7.44-7.36(m,3H),7.34-7.20(m,6H),7.09-6.99(m,2H),3.82(s,3H),3.70(s,3H);LCMS(m/z)382.3[M+H]+。

[2511] 实施例115. 3-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-醇

[2512] 

[2513] (步骤1)N-甲基-N-苯基-8-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2514] 

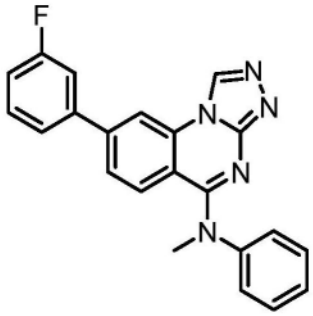
[2515] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(15mg,0.042mmol)、$PdCl_2$(dppf)(6.20mg,8.47μmol)、三乙胺(17.14mg,0.169mmol)、2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氢-2H-吡喃(17.81mg,0.127mmol)和碘化亚铜(I)(1.613mg,8.47μmol)在DMF(0.21mL)中的混合物在微波反应器中在80℃处处理2小时。将反应混合物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)414.28$[M+H]^+$。

[2516] (步骤2)3-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-醇的合成

[2517] 将N-甲基-N-苯基-8-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙炔基)-[1,2,4]三唑并[4,

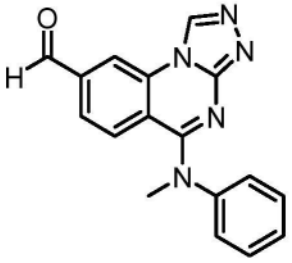
3-a]喹唑啉-5-胺(12mg,0.029mmol)和2N HCl水溶液(1mL)的混合物在室温下搅拌1小时。用2N NaOH水溶液中和反应混合物,并真空浓缩混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-8:2)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR($CDCl_3$)δ10.13(s,1H),8.79(s,1H),7.51(td,J=10.8,9.5,4.3Hz,3H),7.34(d,J=7.2Hz,2H),7.12(d,J=8.7Hz,1H),6.94(d,J=8.7Hz,1H),4.47(s,2H),3.79(s,3H);LCMS(m/z)330.2[M+H]+。

[2518] 实施例116. 8-(3-氟苯基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2519] 

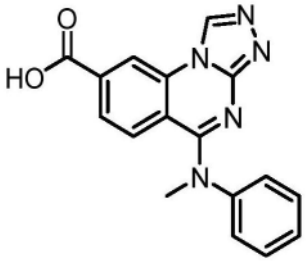
[2520] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、K_3PO_4(23.97mg,0.113mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.54mg,0.011mmol)、三环己基膦(3.17mg,0.011mmol)和(4-氟苯基)硼酸(19.75mg,0.141mmol)在二氧杂环己烷/水(0.28ml)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR($CDCl_3$)δ9.06(s,1H),7.95(d,J=1.7Hz,1H),7.48-7.27(m,8H),7.23-7.17(m,2H),7.13(tdd,J=8.3,2.6,1.1Hz,1H),3.69(s,3H);LCMS(m/z)370.3[M+H]+。

[2521] 实施例117. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛

[2522] 

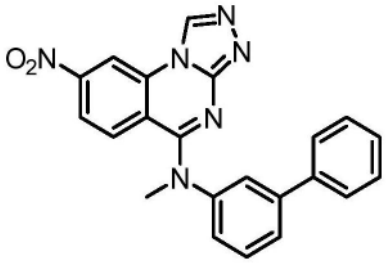
[2523] 向N-甲基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例110)(50mg,0.166mmol)在丙酮/水(1:1,0.83mL)中的溶液中添加氧化锇(VIII)(8.44mg,0.033mmol)和高碘酸钠(42.6mg,0.199mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。用制备型HPLC纯化残余物,提供所需产物:^{1}HNMR(甲醇-d_4)δ9.49(s,1H),7.44(td,J=6.9,6.5,1.6Hz,2H),7.37-7.26(m,6H),5.61(s,1H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)304.2[M+H]+。

[2524] 实施例118. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲酸

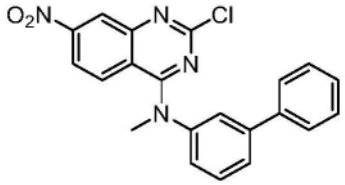
[2525] 

[2526] 将5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈(实施例94)(50mg,0.166mmol)和硫酸(2mL,0.166mmol)的混合物加热至80℃持续5小时。将反应混合物冷却至0℃并用4N NaOH水溶液中和。真空浓缩混合物。将DMSO添加到混合物中,并且过滤出所得固体。通过制备型HPLC纯化滤液,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.52(s,1H),8.65(s,1H),7.68(d,J=8.6Hz,1H),7.50-7.27(m,6H),3.69(s,3H);LCMS(m/z)320.2[M+H]+。

[2527] 实施例119.N-([1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

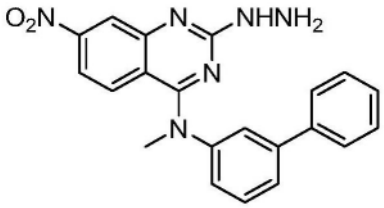
[2528] 

[2529] (步骤1)N-(二苯基-3-基)-2-氯-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺的合成

[2530] 

[2531] 向N-甲基二苯基-4-胺(22.9mg,0.125mmol)在DMF(0.62mL)中的溶液中添加2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(30.5mg,0.125mmol)和氢化钠(3mg,0.125mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并用Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)391.18$[M+H]^+$。

[2532] (步骤2)N-(二苯基-3-基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺的合成

[2533] 

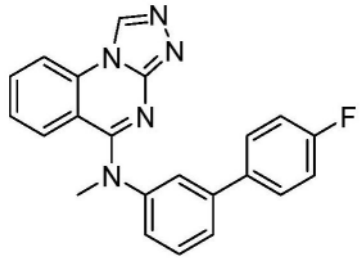
[2534] 将N-(二苯基-3-基)-2-氯-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗品,61mg,0.156mmol)和水合肼(15.63mg,0.312mmol)在EtOH(0.78mL)中的混合物在室温至50℃处搅拌2小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)387.23$[M+H]^+$。

[2535] (步骤3)N-([1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑

啉-5-胺的合成

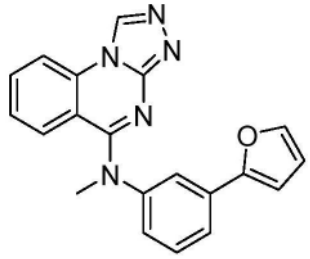
[2536] 将N-(二苯基-3-基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗品,62mg,0.160mmol)和三乙氧基甲烷(71.3mg,0.481mmol)的混合物在95℃处加热持续1小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ9.08(s,1H),8.66(d,J=2.2Hz,1H),7.93(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),7.66-7.33(m,9H),7.17(ddd,J=7.8,2.2,1.1Hz,1H),3.76(s,3H);LCMS(m/z)397.3[M+H]+。

[2537] 实施例120.N-(4'-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2538] 

[2539] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、(4-氟苯基)硼酸(13.08mg,0.093mmol)、K_3PO_4(23.81mg,0.112mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,7.48μmol)和三环己基膦(2.097mg,7.48μmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.99(s,1H),7.89-7.80(m,1H),7.67(ddd,J=8.4,7.2,1.3Hz,1H),7.46-7.40(m,5H),7.32(dq,J=1.5,0.9Hz,1H),7.17-7.08(m,4H),3.73(s,3H);LCMS(m/z)370.3[M+H]+。

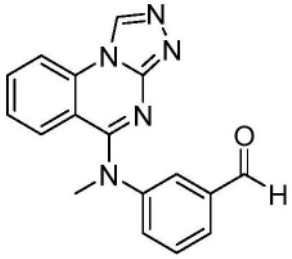
[2540] 实施例121.N-(3-(呋喃-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2541] 

[2542] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.10mg,0.0075mmol)和呋喃-2-基硼酸(6.27mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.96(s,1H),7.89-7.76(m,1H),7.65(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.60-7.41(m,4H),7.36(t,J=7.9Hz,1H),7.13(ddd,J=8.5,7.3,1.2Hz,1H),7.01(ddd,J=7.9,2.2,1.0Hz,1H),

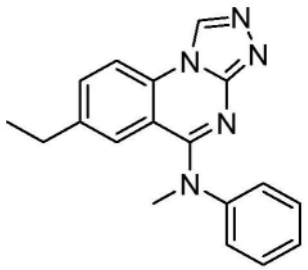
6.66(dd,J＝3.4,0.8Hz,1H),6.47(dd,J＝3.4,1.8Hz,1H),3.70(s,3H);LCMS(m/z)342.2[M+H]+。

[2543] 实施例122. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲醛

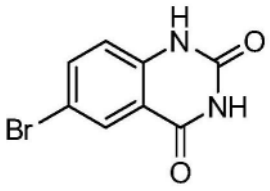
[2544] 

[2545] 在室温下向(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯基)甲醇(实施例83)(0.06g,0.19mmol)在二氯甲烷(6mL)中的搅拌溶液中添加氧化锰(IV)(0.173g,1.97mmol),并将混合物在室温下搅拌24小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物。在减压下蒸发滤液,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),9.68(s,1H),8.41-8.17(m,1H),7.91-7.71(m,3H),7.69-7.54(m,2H),7.38-7.21(m,2H),3.60(s,3H);LCMS(m/z)304.1[M+H]+。

[2546] 实施例123. 7-乙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

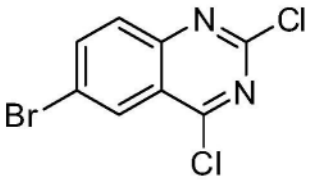
[2547] 

[2548] (步骤1)6-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2549] 

[2550] 将2-氨基-5-溴苯甲酸(2.0g,9.26mmol)和尿素(5.5g,92.59mmol)的搅拌混合物加热至150℃,持续16小时。冷却至室温后,用冰水稀释反应混合物并搅拌5分钟。将所得固体过滤并真空干燥,得到粗产物。将粗化合物用冰醋酸研磨,得到所需产物。LCMS(m/z)241.07[M+H]+。

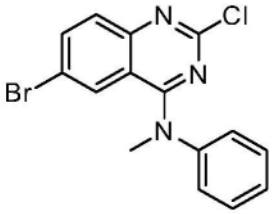
[2551] (步骤2)6-溴-2,4-二氟喹唑啉的合成

[2552] 

[2553] 在0℃处向6-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.7g,7.08mmol)在三氯氧磷(6.62mL,70.83mmol)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.85mL,10.62mmol),并且将混合物在120

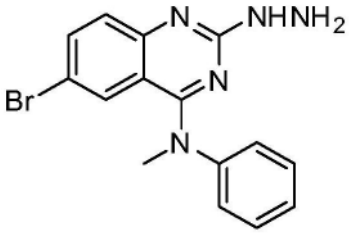
℃处搅拌3小时。用冰水稀释反应混合物,并收集所得固体。将固体溶解于二氯甲烷中,并且用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)277.15[M+H]+。

[2554] (步骤3)6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2555] 

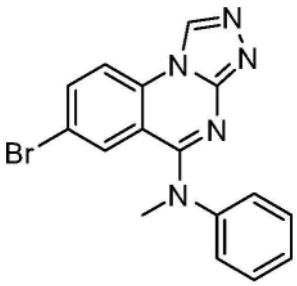
[2556] 在0℃处向N-甲基苯胺(0.2mL,1.81mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加氢氧化钠(0.072g,1.81mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加6-溴-2,4-二氯喹唑啉(0.5g,1.81mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)348.27[M+H]+。

[2557] (步骤4)6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2558] 

[2559] 在室温下向6-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(1g,2.87mmol)在EtOH(15mL)中的溶液中添加水合肼(0.28mL,5.74mmol),并将混合物在50℃处搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)346.10[M+H]+。

[2560] (步骤5)7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2561] 

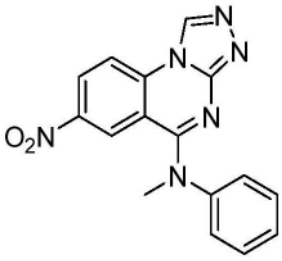
[2562] 将6-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.9g,2.62mmol)和原甲酸三乙酯(1.3mL,7.87mmol)的混合物加热至100℃,持续16小时。将反应混合物用乙醚稀释并搅拌数分钟。将所得固体过滤并真空干燥,得到粗产物。将粗化合物用乙醚洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)354.13[M+H]+。

[2563] (步骤6)7-乙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

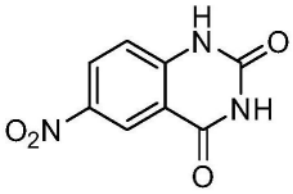
[2564] 在室温下向7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.05g,0.14mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(5mL,4:1)中的溶液中添加乙基硼酸(0.026g,

0.35mmol)和磷酸钾(0.090g,0.42mmol),并将混合物用氩气除氧10分钟,随后在室温下添加三环己基膦(0.04g,0.14mmol)和Pd(OAc)$_2$(0.006g,0.03mmol),并且将混合物在微波反应器中在110℃处处理2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到粗产物。将粗化合物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),8.19(d,J=8.4Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,1.9Hz,1H),7.41(dd,J=8.4,7.2Hz,2H),7.36-7.22(m,3H),7.05(d,J=1.8Hz,1H),3.55(s,3H),2.38(q,J=7.6Hz,2H),0.79(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS(m/z)304.3[M+H]+。

[2565] 实施例124.N-甲基-7-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

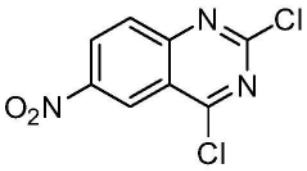
[2566] 

[2567] (步骤1)6-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2568] 

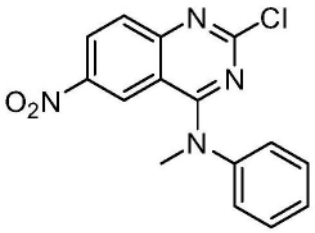
[2569] 将2-氨基-5-硝基苯甲酸(4.0g,21.98mmol)和尿素(13.18g,219.78mmol)的混合物加热至150℃,持续16小时。冷却至室温后,用冰水稀释反应混合物并搅拌5分钟。将所得固体过滤并真空干燥,得到粗产物。将粗化合物用冰醋酸研磨,提供所需产物。LCMS(m/z)208.06[M+H]+。

[2570] (步骤2)2,4-二氯-6-硝基喹唑啉的合成

[2571] 

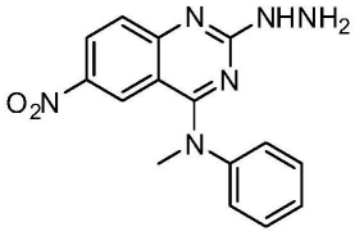
[2572] 在0℃处向6-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g,7.24mmol)在三氯氧磷(6.94mL,72.46mmol)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.89mL,10.87mmol),并将混合物在120℃处搅拌16小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。

[2573] (步骤3)2-氯-N-甲基-6-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2574] 

[2575] 在0℃处向N-甲基苯胺(0.132g,1.23mmol)在DMF(8mL)中的溶液中添加氢氧化钠(0.050g,1.23mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加2,4-二氯-6-硝基喹唑啉(0.3g,1.23mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用冰水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用20%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)315.15[M+H]$^+$。

[2576] (步骤4)2-肼基-N-甲基-6-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

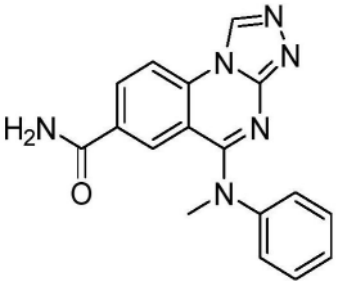
[2577] 

[2578] 在室温下向2-氯-N-甲基-6-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺4(0.38g,1.21mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加水合肼(0.12mL,2.42mmol),并将混合物在50℃处搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)311.01[M+H]$^+$。

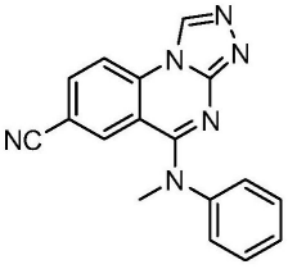
[2579] (步骤5)N-甲基-7-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2580] 将2-肼基-N-甲基-6-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.3g,0.97mmol)和原甲酸三乙酯(1mL,5.80mmol)的混合物在100℃处搅拌16小时。将反应混合物用乙醚稀释并搅拌数分钟。将所得固体过滤并真空干燥,得到粗产物。将粗化合物用乙醚洗涤,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),8.58(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),8.50(d,J=9.1Hz,1H),8.02(d,J=2.4Hz,1H),7.53-7.39(m,4H),7.38-7.29(m,1H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)321.1[M+H]+。

[2581] 实施例125. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酰胺

[2582] 

[2583] (步骤1)5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲腈的合成

[2584] 

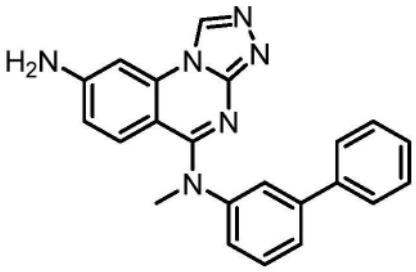
[2585] 在室温下向7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.1g,0.28mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加氰化锌(0.166g,1.42mmol)和锌粉(0.055g,0.84mmol),并在室温下将混合物用氩气除氧10分钟,随后添加四(三苯基膦)钯(0)

(0.065g,0.06mmol)。然后将混合物在微波反应器中在110℃处处理2小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)301.31[M+H]$^+$。

[2586] (步骤2)5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酰胺的合成

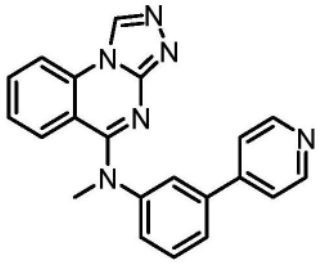
[2587] 在0℃处向5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲腈(0.1g,0.33mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加氯化镍(ii)六水合物(0.031g,0.13mmol)和硼氢化钠(0.177g,4.66mmol),并将混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭,并用10%甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.34(d,J=8.6Hz,1H),8.18(dd,J=8.6,1.8Hz,1H),7.87(d,J=1.9Hz,2H),7.41-7.27(m,5H),7.27-7.18(m,1H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)319.3[M+H]+。

[2588] 实施例126.N5-([1,1'-二苯基]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[2589] 

[2590] 向N-([1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例119)(23mg,0.058mmol)在EtOH(0.29ml)中的溶液中添加Pd/C(6.17mg),并且将混合物在70℃处在H2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。通过制备型HPLC纯化残余物,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.19(s,1H),7.57-7.47(m,5H),7.43(ddd,J=7.7,6.9,1.3Hz,2H),7.39-7.31(m,1H),7.22(ddd,J=7.8,2.3,1.2Hz,1H),7.16-7.05(m,2H),6.44(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)367.3[M+H]+。

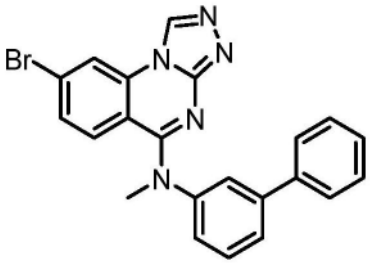
[2591] 实施例127.N-甲基-N-(3-(吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2592] 

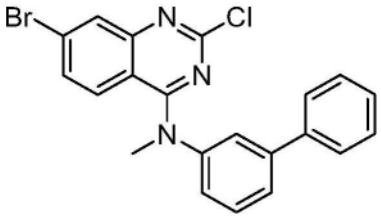
[2593] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、吡啶-4-基硼酸(4.60mg,0.037mmol)、K_3PO_4(7.94mg,0.037mmol)、$Pd(OAc)_2$(8.39mg,0.037mmol)和三环己基膦(10.48mg,0.037mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)

进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ 8.99(s,1H),8.80-8.73(m,1H),8.68-8.58(m,2H),7.91-7.81(m,1H),7.68(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.57-7.52(m,2H),7.46-7.34(m,3H),7.26(d,J=7.7Hz,1H),7.16(ddd,J=8.5,7.3,1.2Hz,1H),3.74(s,3H);LCMS(m/z)353.3[M+H]+。

[2594] 实施例128.N-([1,1'-二苯基]-3-基)-8-溴-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

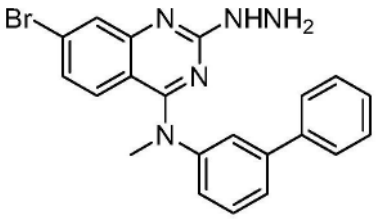
[2595] 

[2596] (步骤1)N-(二苯基-3-基)-7-溴-2-氯-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[2597] 

[2598] 向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(291mg,1.049mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加N-甲基二苯基-4-胺(183mg,0.999mmol)和氢化钠(23.96mg,0.999mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)424.13$[M+H]^+$。

[2599] (步骤2)N-(二苯基-3-基)-7-溴-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[2600] 

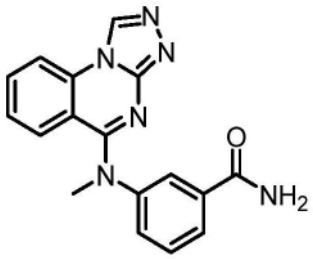
[2601] 将N-(二苯基-3-基)-7-溴-2-氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(310mg,粗品)和水合肼(73.1mg,1.460mmol)在EtOH(3.6mL)中的混合物在50℃处搅拌3小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)420.18$[M+H]^+$。

[2602] (步骤3)N-([1,1'-二苯基]-3-基)-8-溴-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

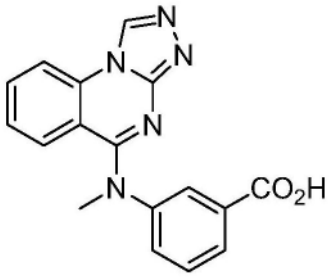
[2603] 将N-(二苯基-3-基)-7-溴-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(256mg,粗品)和三乙氧基甲烷(89mg,0.603mmol)的混合物加热至100℃,持续2小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.91(s,1H),7.98(dd,J=1.6,0.7Hz,1H),7.54-7.36(m,8H),7.28-7.24(m,2H),7.14(ddd,J=

7.8,2.2,1.1Hz,1H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)432.2/433.2[M+H]+。

[2604] 实施例129. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酰胺

[2605] 

[2606] (步骤1)3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酸的合成

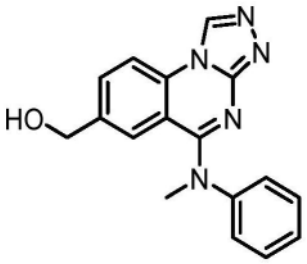
[2607] 

[2608] 在室温下向3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(实施例103)(0.065g,0.19mmol)在THF/水(4mL,1:1)中的搅拌溶液中添加氢氧化锂一水合物(0.025g,0.58mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发,并且将残余物用稀HCl酸化并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到所需产物。LCMS:320.19(M+H)。

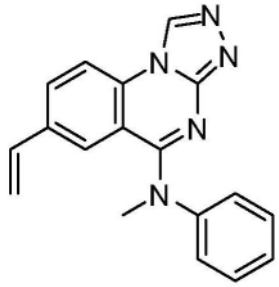
[2609] (步骤2)3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酰胺的合成

[2610] 在室温下向3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苯甲酸(0.040g,0.12mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中添加1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯(0.095g,0.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.043mL,0.25mmol),随后在0℃处添加在甲醇(12mL)中的7N氨溶液并将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),8.47-8.23(m,1H),7.92(brs,1H),7.83-7.70(m,3H),7.47-7.44(m,2H),7.38(brs,1H),7.29-7.19(m,2H),3.57(s,3H);LCMS(m/z)319.3[M+H]+。

[2611] 实施例130.(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-基)甲醇

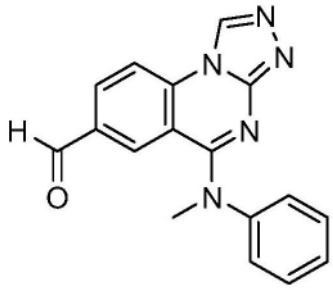
[2612] 

[2613] (步骤1)N-甲基-N-苯基-7-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2614] 

[2615] 在室温下向7-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.5g,1.41mmol)在正丁醇(10mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.48mL,2.82mmol),并将混合物用氩气除氧10分钟,随后在室温下添加叔丁醇钾(0.475g,4.23mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.325g,0.28mmol)。然后将混合物在80℃处搅拌2小时。将反应混合物在减压下蒸发,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)302.21[M+H]$^+$。

[2616] (步骤2)5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醛的合成

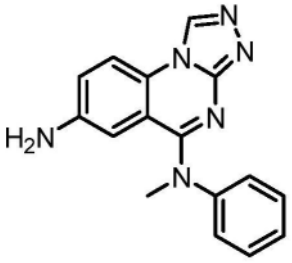
[2617] 

[2618] 在0℃处向N-甲基-N-苯基-7-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.5g,1.66mmol)在乙腈/水(15mL,2:1)中的溶液中添加高碘酸钠(0.426g,1.99mmol)和锇酸(VI)钾二水合物(0.122g,0.33mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发并且将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)304.12[M+H]$^+$。

[2619] (步骤3)(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-基)甲醇的合成

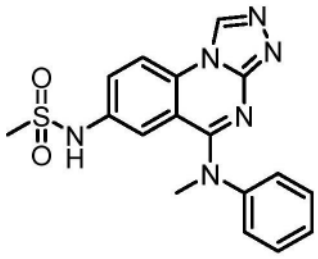
[2620] 在0℃处向5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醛(粗品,0.480g,1.58mmol)在MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.120g,3.17mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用冷水淬灭并用二氯甲烷萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.58(s,1H),8.24(d,J=8.5Hz,1H),7.70(dd,J=8.5,1.8Hz,1H),7.44-7.34(m,2H),7.32-7.17(m,4H),5.13(t,J=5.5Hz,1H),4.22(d,J=5.5Hz,2H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)306.1[M+H]+。

[2621] 实施例131.N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,7-二胺

[2622] 

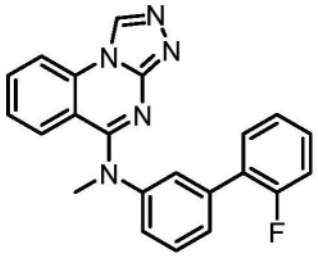
[2623] 在室温下向N-甲基-7-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例124)(0.2g,0.62mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加Pd/C(0.04g),并将混合物在H2气氛下搅拌3小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤并用甲醇洗涤。在减压下蒸发滤液,并且将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.46-7.27(m,2H),7.28-7.11(m,3H),7.01(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.42(d,J=2.4Hz,1H),5.29(s,2H),3.49(s,3H);LCMS(m/z)291.1[M+H]+。

[2624] 实施例132.N-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-基)甲烷磺酰胺

[2625] 

[2626] 在0℃处向N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,7-二胺(实施例131)(0.08g,0.27mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.058mL,0.41mmol)和甲磺酰氯(0.032mL,0.41mmol),并将混合物在室温下搅拌24小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.94(brs,1H),9.57(s,1H),8.26(d,J=8.9Hz,1H),7.49(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.40-7.34(m,2H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.28-7.23(m,2H),7.24-7.19(m,1H),3.52(s,3H),2.50(s,3H);LCMS(m/z)369.1[M+H]+。

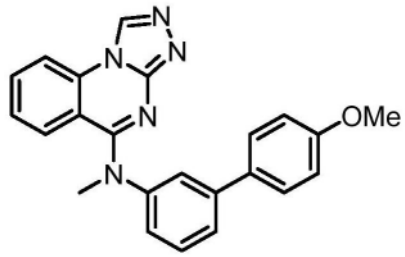
[2627] 实施例133.N-(2'-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2628] 

[2629] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K3PO4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,7.48μmol)、三环己基膦(2.097mg,7.48μmol)和(1H-吡唑-4-基)硼酸(6.28mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.20mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残

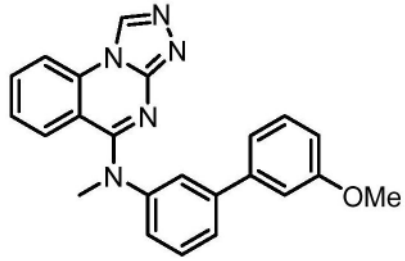
余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ 8.96(s,1H),7.82(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.66(ddd,J=8.3,7.3,1.1Hz,1H),7.46-7.40(m,3H),7.35-7.28(m,3H),7.20-7.08(m,4H),3.72(s,3H);LCMS(m/z)370.3[M+H]+。

[2630] 实施例134.N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2631] 

[2632] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(4-甲氧基苯基)硼酸(8.52mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.95(s,1H),7.88-7.77(m,1H),7.64(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.47-7.39(m,5H),7.33(t,J=1.9Hz,1H),7.19-7.08(m,2H),7.01-6.85(m,2H),3.83(s,3H),3.72(s,3H);LCMS(m/z)382.3[M+H]+。

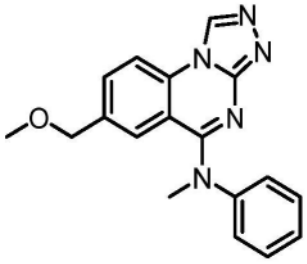
[2633] 实施例135.N-(3'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2634] 

[2635] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和嘧啶-5-基硼酸(6.95mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.20ml)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ 9.40(s,1H),8.13(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.72(ddd,J=8.3,7.2,1.2Hz,1H),7.58-7.46(m,3H),7.37(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),7.33-7.20(m,2H),7.17(ddd,J=8.5,7.2,1.2Hz,1H),7.07(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.01(t,J=2.1Hz,1H),6.87(ddd,J=8.2,2.8,1.0Hz,1H),3.78(s,3H),3.70(s,3H);LCMS(m/z)382.3[M+H]+。

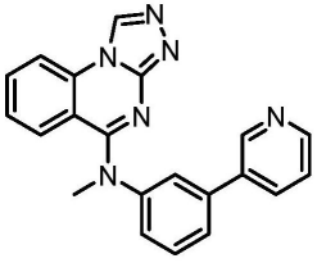
[2636] 实施例136. 7-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-

胺

[2637] 

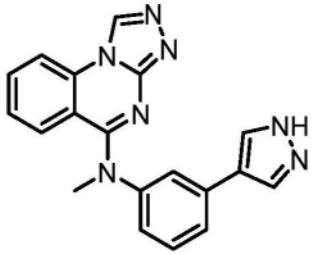
[2638] 在0℃处向(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-基)甲醇(实施例130)(0.150g,0.49mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加60％氢化钠(0.023g,0.59mmol),并且将混合物在室温下搅拌10分钟,随后在0℃处添加碘甲烷(0.036mL,0.59mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.60(s,1H),8.27(d,J＝8.5Hz,1H),7.69(dd,J＝8.5,1.8Hz,1H),7.42-7.37(m,2H),7.33-7.29(m,2H),7.28-7.24(m,1H),7.20(d,J＝1.8Hz,1H),4.17(s,2H),3.55(s,3H),2.95(s,3H);LCMS(m/z)320.4[M+H]+。

[2639] 实施例137.N-甲基-N-(3-(吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2640] 

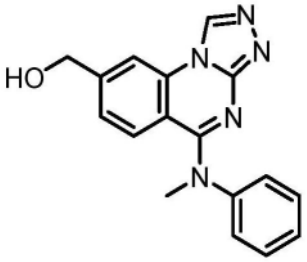
[2641] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和嘧啶-5-基硼酸(6.95mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH＝10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR($CDCl_3$)δ8.97(s,1H),8.70(dd,J＝2.4,0.9Hz,1H),8.58(dd,J＝4.8,1.6Hz,1H),7.84(dd,J＝8.4,1.1Hz,1H),7.77(ddd,J＝7.9,2.4,1.6Hz,1H),7.67(ddd,J＝8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.53-7.45(m,2H),7.41(dd,J＝8.4,1.3Hz,1H),7.36-7.31(m,2H),7.22(dt,J＝7.0,2.2Hz,1H),7.15(ddd,J＝8.5,7.2,1.2Hz,1H),3.73(s,3H);LCMS(m/z)353.3[M+H]+。

[2642] 实施例138.N-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2643] 

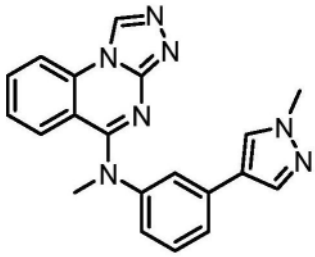
[2644] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K3PO4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(1H-吡唑-4-基)硼酸(6.28mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.96(s,1H),7.90-7.74(m,3H),7.65(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.47-7.41(m,2H),7.39(dd,J=7.7,0.5Hz,1H),7.31(dd,J=2.2,1.5Hz,1H),7.14(ddd,J=8.5,7.3,1.2Hz,1H),7.03(ddd,J=7.7,2.2,1.2Hz,1H),3.70(s,3H);LCMS(m/z)342.3[M+H]+。

[2645] 实施例139.(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[2646] 

[2647] 向5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(实施例117)(89mg,0.293mmol)在MeOH(1.48mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(22.20mg,0.587mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.14(d,J=1.5Hz,1H),7.48-7.36(m,2H),7.36-7.25(m,4H),7.19-7.07(m,1H),4.73(s,2H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)306.2[M+H]+。

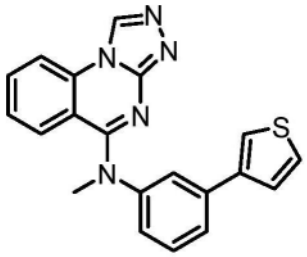
[2648] 实施例140.N-甲基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2649] 

[2650] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-

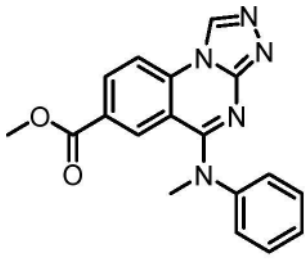
基)-1H-吡唑(11.67mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.20ml)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.95(s,1H),7.81(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.69(d,J=0.8Hz,1H),7.64(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.56(dd,J=13.9,0.8Hz,2H),7.43-7.40(m,2H),7.37-7.36(m,1H),7.25(m,1H),7.01(dt,J=6.8,2.1Hz,1H),3.91(s,3H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)356.3[M+H]+。

[2651] 实施例141.N-甲基-N-(3-(噻吩-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

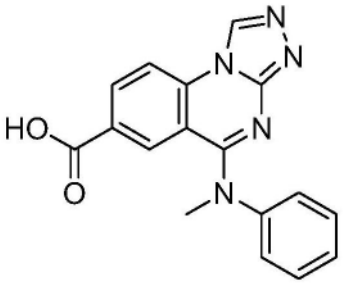
[2652] 

[2653] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K3PO4(15.87mg,0.075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)、Pd(OAc)$_2$(1.679mg,0.0075mmol)和噻吩-3-基硼酸(7.18mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.96(s,1H),7.85-7.79(m,1H),7.64(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.50(ddd,J=7.7,1.7,1.0Hz,1H),7.45-7.35(m,5H),7.30(dd,J=5.0,1.3Hz,1H),7.12(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.07(ddd,J=7.9,2.2,1.0Hz,1H),3.70(s,3H);LCMS(m/z)358.2[M+H]+。

[2654] 实施例142. 5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酸甲酯

[2655] 

[2656] (步骤1)5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酸的合成

[2657] 

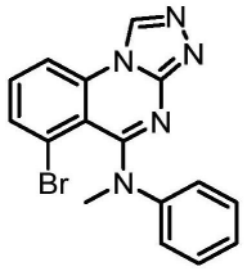
[2658] 在室温下向5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲醛(0.2g,

0.66mmol)在DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加过一硫酸氢钾(oxone)(0.405g,1.32mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到所需产物。LC-MS:320.23(M+H)。

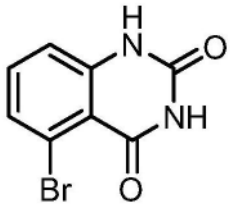
[2659] (步骤2)5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酸甲酯的合成

[2660] 在室温下向5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-7-甲酸(0.15g,0.47mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中添加在MeOH(1mL)中的4N HCl,并将混合物在80℃处搅拌3小时。将反应混合物在减压下蒸发,并且将残余物通过制备型HPLC,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),8.37(d,J=8.7Hz,1H),8.23(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.89(d,J=1.8Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.38-7.28(m,3H),3.71(s,3H),3.57(s,3H);LCMS(m/z)334.3[M+H]+。

[2661] 实施例143. 6-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

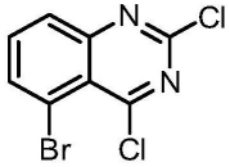
[2662] 

[2663] (步骤1)5-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2664] 

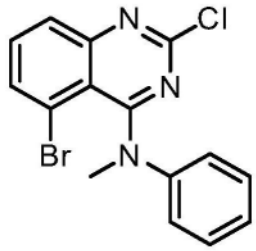
[2665] 将2-氨基-6-溴苯甲酸(5g,23.14mmol)和尿素(13.88g,231.37mmol)的混合物加热至150℃,持续16小时。将反应混合物用冰水稀释并搅拌30分钟。收集所得固体,并且将固体用冰醋酸研磨并用水洗涤和真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)241.02$[M+H]^+$。

[2666] (步骤2)5-溴-2,4-二氯喹唑啉的合成

[2667] 

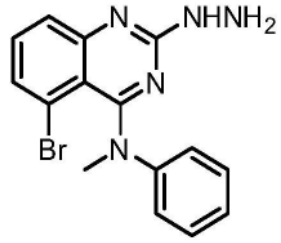
[2668] 在0℃处向5-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(粗品,3.2g,13.33mmol)在三氯氧磷(13mL,133.33mmol)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(3.48mL,19.99mmol),并且将混合物在110℃处搅拌3小时。将反应混合物用冰水稀释并搅拌30分钟。将所得固体过滤,用水洗涤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)277.11$[M+H]^+$。

[2669] (步骤3)5-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2670] 

[2671] 在0℃处向N-甲基苯胺(0.892g,8.33mmol)在DMF(25mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(0.333g,8.33mmol)并将混合物在室温下搅拌1小时,随后在0℃处添加5-溴-2,4-二氯喹唑啉(粗品,2.3g,8.33mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)348.15$[M+H]^+$。

[2672] (步骤4)5-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

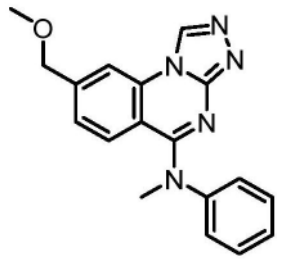
[2673] 

[2674] 在室温下向5-溴-2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.5g,1.44mmol)在EtOH(6mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.14mL g,2.87mmol),并将混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)344.36$[M+H]^+$。

[2675] (步骤5)6-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2676] 将5-溴-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.5g,1.45mmol)和原甲酸三乙酯(1.45mL,8.72mmol)的混合物在100℃处搅拌16小时。将反应混合物用乙醚稀释并过滤。在减压下蒸发滤液,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱并通过制备型HPLC进一步纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.38(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.75(t,J=8.0Hz,1H),7.67(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.24-7.12(m,2H),7.07-6.91(m,3H),3.51(s,3H);LCMS(m/z)354.27/356.25[M+H]+。

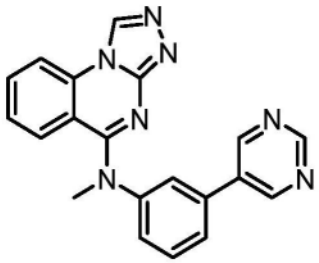
[2677] 实施例144. 8-(甲氧基甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2678] 

[2679] 向(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇(实施例139)(15mg,0.049mmol)在DMF(0.25mL)中的溶液中添加碘甲烷(8.37mg,0.059mmol)和氢化钠(1.415mg,0.059mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层并将其通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}HNMR(甲

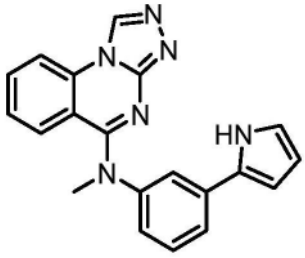
醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.16-8.14(m,1H),7.46-7.40(m,2H),7.35-7.31(m,1H),7.30-7.26(m,3H),7.17-7.06(m,1H),4.57(m,2H),3.66(s,3H),3.43(s,3H);LCMS(m/z)320.2[M+H]+。

[2680] 实施例145.N-甲基-N-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2681] 

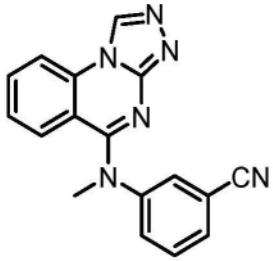
[2682] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和嘧啶-5-基硼酸(6.95mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR($CDCl_3$)δ8.81(s,1H),7.76-7.68(m,1H),7.66(t,J=1.9Hz,1H),7.60(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.49(ddd,J=7.9,1.9,1.0Hz,1H),7.45-7.34(m,2H),7.12-7.02(m,2H),6.80(td,J=2.7,1.5Hz,1H),6.55(ddd,J=3.9,2.6,1.5Hz,1H),6.30-6.19(m,1H),3.61(s,3H);LCMS(m/z)354.3[M+H]+。

[2683] 实施例146.N-(3-(1H-吡咯-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2684] 

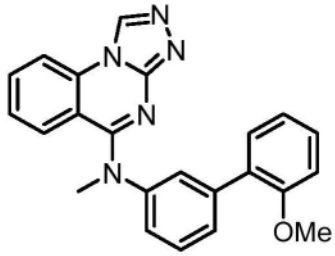
[2685] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K3PO4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡咯-2-基)硼酸(11.83mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在微波反应器中在100℃处处理1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR($CDCl_3$)δ10.56(s,1H),8.77(s,1H),7.77(t,J=1.9Hz,1H),7.69(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.59(ddd,J=8.4,7.2,1.3Hz,1H),7.51(ddd,J=7.9,1.8,1.1Hz,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),7.36(dd,J=8.5,1.2Hz,1H),7.13-7.04(m,2H),6.78(td,J=2.7,1.5Hz,1H),6.56(ddd,J=3.9,2.7,1.4Hz,1H),6.21(dt,J=3.5,2.5Hz,1H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)341.3[M+H]+。

[2686] 实施例147. 3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)苄腈

[2687] 

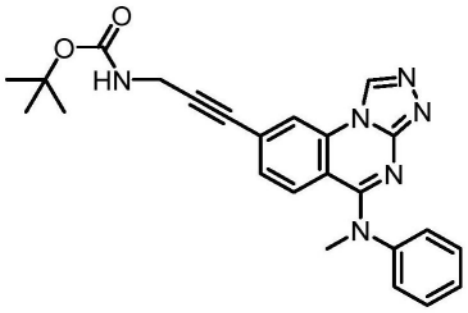
[2688] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(20mg,0.050mmol)、氰化锌(II)(11.71mg,0.100mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(11.52mg,0.010mmol)在DMF(0.25mL)中的混合物在微波反应器中在80℃处处理1小时。然后添加氰化锌(II)(11.71mg,0.100mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(11.52mg,0.010mmol)并在微波反应器中在80℃处处理1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。真空浓缩残余物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.50(s,1H),8.23(dd,J=8.5,1.1Hz,1H),7.85-7.75(m,1H),7.77-7.69(m,1H),7.63(ddd,J=6.2,2.5,1.4Hz,1H),7.60-7.53(m,2H),7.36(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),7.28(ddd,J=8.4,7.2,1.2Hz,1H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)301.2/302.2[M+H]+。

[2689] 实施例148.N-(2'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2690] 

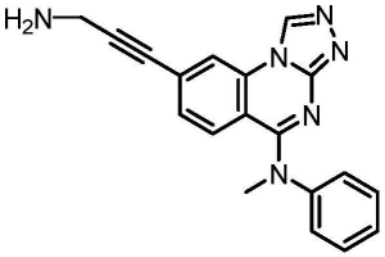
[2691] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(2-甲氧基苯基)硼酸(8.52mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR($CDCl_3$)δ8.95(d,J=0.8Hz,1H),7.82(dt,J=8.0,0.8Hz,1H),7.66(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.48-7.39(m,3H),7.34-7.27(m,2H),7.21(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.19-7.12(m,2H),6.98(td,J=7.5,1.1Hz,1H),6.92(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),3.71(s,3H),3.64(s,3H);LCMS(m/z)382.3[M+H]+。

[2692] 实施例149.叔丁基(3-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸酯

[2693] 

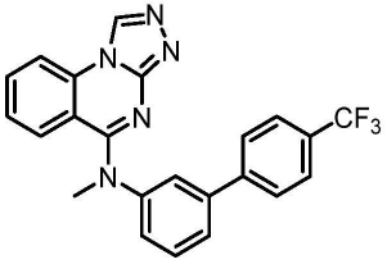
[2694] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(30mg,0.085mmol)、$Pd(dppf)_2Cl$(12.39mg,0.017mmol)、三乙胺(25.7mg,0.254mmol)、丙-2-炔-1-基氨基甲酸叔丁酯(26.3mg,0.169mmol)和碘化亚铜(I)(3.23mg,0.017mmol)在乙腈(0.42mL)中的混合物在微波反应器中在80℃处处理2小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。通过制备型HPLC纯化滤液,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.40(s,1H),8.24(d,J=1.5Hz,1H),7.50-7.37(m,2H),7.37-7.30(m,1H),7.30-7.19(m,3H),7.13(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),4.08(s,2H),3.64(s,3H),1.45(s,9H);LCMS(m/z)429.4[M+H]+。

[2695] 实施例150. 8-(3-氨基丙-1-炔-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2696] 

[2697] 将(3-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例149)(25mg,0.058mmol)和TFA(5mL)的混合物在室温下搅拌3小时,然后在50℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将4N HCl(5mL)添加到残余物中,并将溶液在室温下搅拌3小时,然后在50℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR(甲醇-d_4)δ9.64(s,1H),8.54(d,J=1.5Hz,1H),7.58-7.52(m,3H),7.49-7.42(m,2H),7.35(dd,J=8.8,1.5Hz,1H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),4.12(s,2H),3.80(s,3H);LCMS(m/z)329.2[M+H]+。

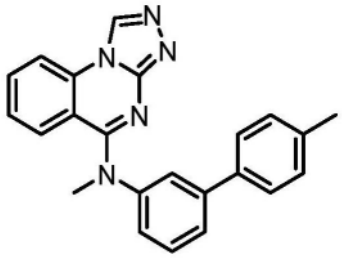
[2698] 实施例151.N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2699] 

[2700] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)

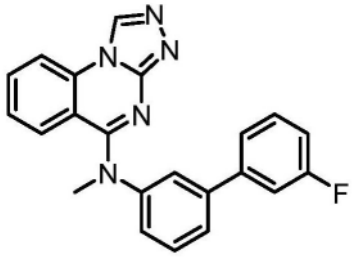
(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(10.65mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.42(s,1H),8.13(dd,J=8.5,1.2Hz,1H),7.76-7.66(m,5H),7.66-7.58(m,2H),7.53(t,J=7.8Hz,1H),7.37(dd,J=8.5,1.3Hz,1H),7.30(ddd,J=7.9,2.2,1.0Hz,1H),7.17(ddd,J=8.5,7.3,1.2Hz,1H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)420.3[M+H]+。

[2701] 实施例152.N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2702] 

[2703] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和对甲苯基硼酸(7.62mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物加热至100℃,持续1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.40(s,1H),8.19-8.08(m,1H),7.70(ddd,J=8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.53(ddd,J=7.8,1.8,1.1Hz,1H),7.50-7.42(m,2H),7.42-7.31(m,3H),7.19-7.16(m,3H),7.15-7.12(m,1H),3.68(s,3H),2.32(s,3H);LCMS(m/z)366.3[M+H]+。

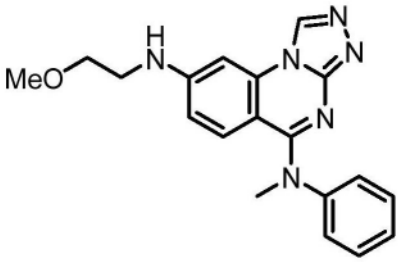
[2704] 实施例153.N-(3'-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2705] 

[2706] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(10.65mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H-NMR

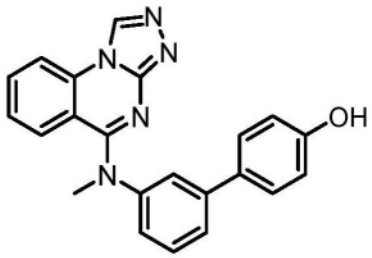
(甲醇-d_4)δ9.45(s,1H),8.24(d,J=8.6Hz,1H),8.02(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.58-7.51(m,3H),7.48-7.41(m,1H),7.40-7.31(m,3H),7.06(tdd,J=8.5,2.6,0.9Hz,1H),6.93(dt,J=7.8,1.2Hz,1H),6.76(dt,J=10.3,2.1Hz,1H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)370.3[M+H]+。

[2707] 实施例154.N8-(2-甲氧基乙基)-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[2708] 

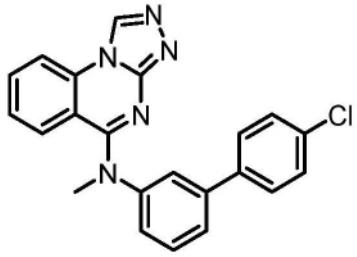
[2709] 向8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)在乙腈(0.28mL)中的溶液中添加2-甲氧基乙-1-胺(4.24mg,0.056mmol)、K_2CO_3(7.80mg,0.056mmol)、$Pd(dba)_3$(0.056mmol)和(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(32.7mg,0.056mmol)。将混合物在80℃处搅拌2小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,并且通过制备型HPLC进一步纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.32(s,1H),7.49-7.37(m,2H),7.32-7.25(m,1H),7.25-7.19(m,2H),7.04(t,J=1.8Hz,1H),7.01-6.89(m,1H),6.40(ddd,J=9.3,2.4,0.7Hz,1H),3.62-3.57(m,5H),3.41(t,J=5.3Hz,2H),3.37(s,3H);LCMS(m/z)349.3[M+H]+。

[2710] 实施例155. 3'-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-醇

[2711] 

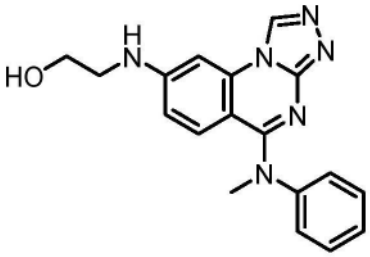
[2712] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(4-羟基苯基)硼酸(7.74mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.18(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.75(ddd,J=8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.52(ddd,J=7.8,1.8,1.1Hz,1H),7.48-7.43(m,3H),7.41-7.35(m,2H),7.24-7.14(m,2H),6.83-6.80(m,2H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)368.3[M+H]+。

[2713] 实施例156.N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2714] 

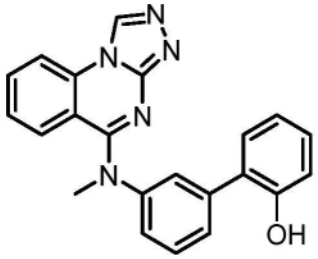
[2715] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(4-氯苯基)硼酸(8.77mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.26-8.08(m,1H),7.75(ddd,J=8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.58(ddd,J=7.8,1.8,1.1Hz,1H),7.56-7.48(m,4H),7.44-7.34(m,3H),7.28(ddd,J=7.9,2.3,1.1Hz,1H),7.20(ddd,J=8.5,7.3,1.1Hz,1H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)386.3[M+H]+。

[2716] 实施例157. 2-((5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)氨基)乙醇

[2717] 

[2718] 向8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)在乙腈(0.42mL)中的溶液中添加2-氨基乙-1-醇(6.21mg,0.102mmol)、K_2CO_3(17.56mg,0.127mmol)和$Pd(dba)_3$(0.085mmol)。将混合物在80℃处搅拌2小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,并且通过制备型HPLC进一步纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.31(s,1H),7.43-7.37(m,2H),7.30-7.25(m,1H),7.25-7.20(m,2H),7.02(d,J=2.3Hz,1H),6.90(d,J=9.3Hz,1H),6.39(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),3.75(t,J=5.6Hz,2H),3.59(s,3H),3.37(d,J=5.6Hz,2H);LCMS(m/z)335.3[M+H]+。

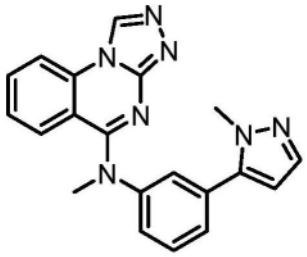
[2719] 实施例158. 3'-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-2-醇

[2720] 

[2721] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)

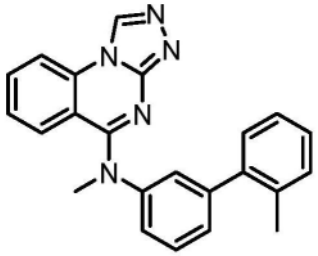
(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(2-羟基苯基)硼酸(7.74mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ 9.39(s,1H),8.12(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),7.72(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.53-7.47(m,2H),7.46-7.38(m,2H),7.25-7.05(m,4H),6.87-6.82(m,2H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)368.3[M+H]+。

[2722] 实施例159.N-甲基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2723] 

[2724] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(11.67mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.24-8.10(m,1H),7.76(ddd,J=8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.59-7.55(m,1H),7.45-7.39(m,4H),7.33(t,J=1.9Hz,1H),7.24(ddd,J=8.6,7.3,1.3Hz,1H),6.32(d,J=2.0Hz,1H),3.71(s,3H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)356.3[M+H]+。

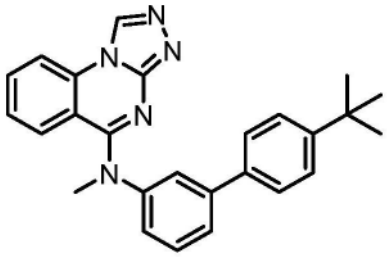
[2725] 实施例160.N-甲基-N-(2'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2726] 

[2727] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和邻甲苯基硼酸(7.62mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残

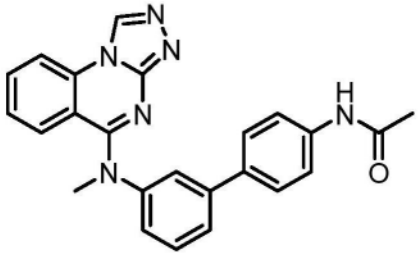
余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.40(s,1H),8.23-8.08(m,1H),7.74(ddd,J=8.5,7.2,1.3Hz,1H),7.51(t,J=7.8Hz,1H),7.41(dd,J=8.5,1.1Hz,1H),7.34(ddd,J=8.1,2.3,1.1Hz,1H),7.27-7.20(m,2H),7.17-7.13(m,3H),7.07(t,J=1.9Hz,2H),3.68(s,3H),2.02(s,3H);LCMS(m/z)366.3[M+H]+。

[2728] 实施例161.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2729] 

[2730] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(4-(叔丁基)苯基)硼酸(9.98mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-85:15)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.43(s,1H),8.23-8.09(m,1H),7.74(ddd,J=8.5,7.3,1.3Hz,1H),7.58(ddd,J=7.8,1.7,1.0Hz,1H),7.51(dd,J=4.1,2.1Hz,1H),7.48-7.41(m,6H),7.29-7.11(m,2H),3.71(s,3H),1.32(s,9H);LCMS(m/z)408.3。

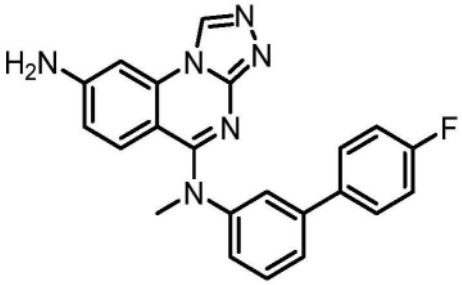
[2731] 实施例162.N-(3'-([1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

[2732] 

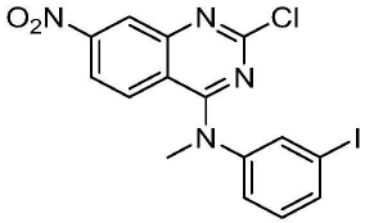
[2733] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(15mg,0.037mmol)、K_3PO_4(15.87mg,0.075mmol)、$Pd(OAc)_2$(1.679mg,0.0075mmol)、三环己基膦(2.097mg,0.0075mmol)和(4-乙酰胺基苯基)硼酸(9.98mg,0.056mmol)在二氧杂环己烷/水(0.2mL)中的混合物在100℃处加热1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=100:0-85:15)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.42(s,1H),8.16(d,J=8.3Hz,1H),7.77-7.69(m,1H),7.60-7.55(m,3H),7.50(ddd,J=10.8,5.8,3.2Hz,4H),7.42(m,1H),7.24-7.13(m,2H),3.71(s,3H),2.12(s,3H);LCMS(m/z)409.3。

[2734] 实施例163.N5-(4'-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

喹唑啉-5,8-二胺

[2735] 

[2736] (步骤1)2-氯-N-(3-碘苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺的合成

[2737] 

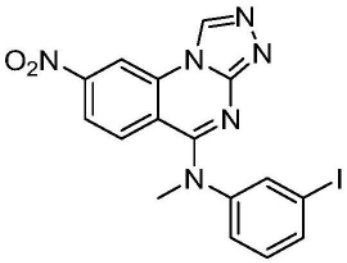
[2738] 向2-氯-7-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(400mg,1.639mmol)在DMF(8.2mL)中的溶液中添加3-碘-N-甲基苯胺(382mg,1.639mmol)和氢化钠(39.3mg,1.639mmol),并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)440.99[M+H]$^+$。

[2739] (步骤2)2-肼基-N-(3-碘苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺的合成

[2740] 

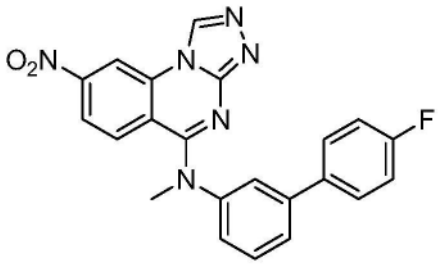
[2741] 将2-氯-N-(3-碘苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗品,256mg,0.581mmol)和水合肼(58.2mg,1.162mmol)在EtOH(2.9mL)中的混合物在50℃处搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)437.03[M+H]$^+$。

[2742] (步骤3)N-(3-碘苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2743] 

[2744] 将2-肼基-N-(3-碘苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(208mg,0.477mmol)和三乙氧基甲烷(5mL,0.477mmol)的混合物加热至100℃持续过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)447.04[M+H]$^+$。

[2745] (步骤4)N-(4'-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

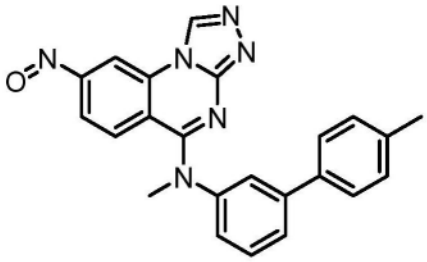
[2746] 

[2747] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(50mg,0.112mmol)、三环己基膦(6.28mg,0.022mmol)、K_3PO_4(47.6mg,0.224mmol)、$Pd(OAc)_2$(5.03mg,0.022mmol)和(4-氟苯基)硼酸(23.52mg,0.168mmol)在二氧杂环己烷/水(0.56mL)中的混合物在100℃处搅拌1小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。真空浓缩滤液。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)415.18$[M+H]^+$。

[2748] (步骤5)N5-(4'-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

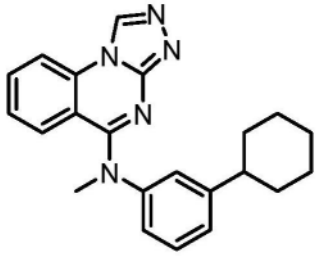
[2749] 将N-(4'-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗品,36mg)和Pd/C(10mg)在EtOH(0.43mL)中的混合物在60℃处在H2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^1H NMR($CDCl_3$)δ8.81(s,1H),7.52-7.39(m,4H),7.30(dd,J=2.5,1.4Hz,1H),7.17-7.07(m,4H),6.92(d,J=2.2Hz,1H),6.36(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),4.44(s,2H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)385.3。

[2750] 实施例164.N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-亚硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

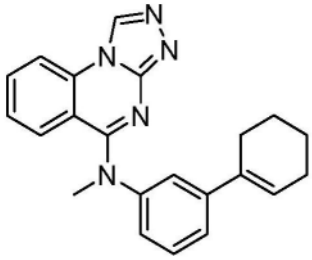
[2751] 

[2752] 向N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例179,步骤1,41.0mg,粗品)在EtOH(0.5mL)中的溶液中添加Pd/C(6mg),并将悬浮液在60℃处在H2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ8.05(s,1H),6.21(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),6.14(m,3H),5.96-5.90(m,3H),5.86(ddd,J=7.7,2.2,1.2Hz,1H),5.79(d,J=9.3Hz,1H),5.68(d,J=2.3Hz,1H),5.09(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),2.35(s,3H),1.59(s,3H);LCMS(m/z)395.3。

[2753] 实施例165.N-(3-环己基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2754] 

[2755] (步骤1)N-(3-环己烯基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

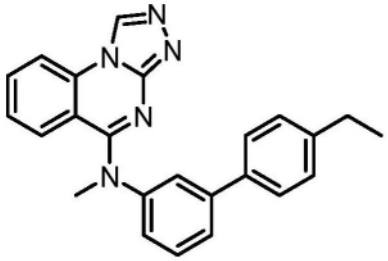
[2756] 

[2757] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(20mg,0.050mmol)、三环己基膦(2.80mg,0.010mmol)、K_3PO_4(21.16mg,0.100mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.238mg,0.010mmol)和环己-1-烯-1-基硼酸(9.42mg,0.075mmol)在二氧杂环己烷/水(0.25mL)中的混合物在微波反应器中在100℃处处理1小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS:356.18(M+H)。

[2758] (步骤2)N-(3-环己基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2759] 向N-(3-环己烯基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗品,31mg,0.087mmol)在EtOH(0.436mL)中的溶液中添加Pd/C(5mg),并且将混合物在50℃处在H2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.39(s,1H),8.09(ddd,J=8.4,1.2,0.6Hz,1H),7.69(ddd,J=8.4,7.2,1.4Hz,1H),7.34(t,J=7.8Hz,1H),7.21-7.14(m,2H),7.13-7.07(m,2H),7.04(t,J=1.9Hz,1H),3.62(s,3H),2.45(tt,J=8.2,3.6Hz,1H),1.86-1.65(m,6H),1.37-1.28(m,4H);LCMS(m/z)358.3。

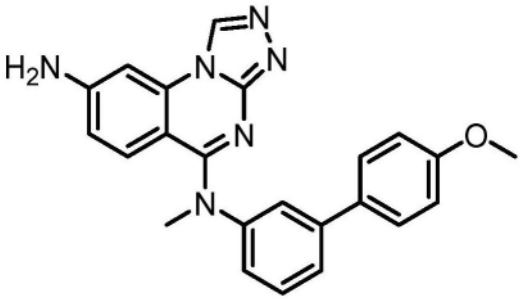
[2760] 实施例166.N-(4'-乙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2761] 

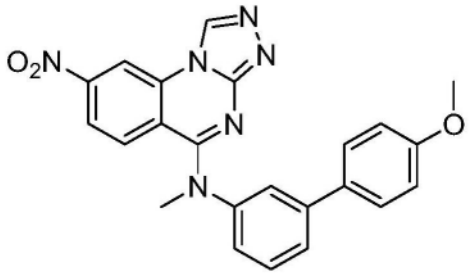
[2762] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例101)(20mg,0.050mmol)、三环己基膦(2.80mg,0.010mmol)、K_3PO_4(21.16mg,0.100mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.238mg,0.010mmol)和(4-乙基苯基)硼酸(11.21mg,0.075mmol)在二氧杂环己烷/水(0.25mL)中的混合物在微波反应器中在100℃处处理1小时。将反应混合物使用Bond

Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.40(s,1H),8.18-8.05(m,1H),7.70(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.54(ddd,J=7.8,1.8,1.1Hz,1H),7.49-7.39(m,4H),7.35(dd,J=8.5,1.3Hz,1H),7.22-7.11(m,4H),3.68(s,3H),2.63(q,J=7.6Hz,2H),1.21(t,J=7.6Hz,3H);LCMS(m/z)380.3。

[2763] 实施例167.N5-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[2764] 

[2765] (步骤1)N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

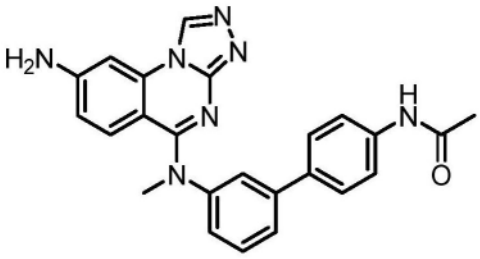
[2766] 

[2767] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺6(40mg,0.090mmol)、三环己基膦(5.03mg,0.018mmol)、K_3PO_4(38.1mg,0.179mmol)、$Pd(OAc)_2$(4.03mg,0.018mmol)和(4-甲氧基苯基)硼酸(20.43mg,0.134mmol)在二氧杂环己烷/水(0.45mL)中的混合物在微波反应器中在100℃处处理1小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)427.18$[M+H]^+$。

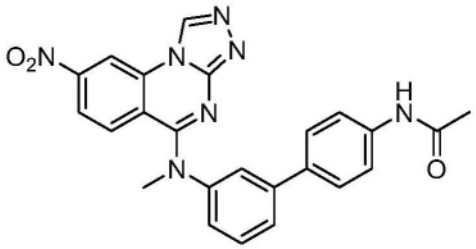
[2768] (步骤2)N5-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

[2769] 向N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗品,24mg)在EtOH(0.28mL)中的溶液中添加Pd/C(5mg),并且将混合物在60℃处在H2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.16(s,1H),8.22(s,1H),7.53-7.38(m,4H),7.13(ddd,J=7.8,2.2,1.1Hz,1H),7.09-6.97(m,2H),6.97-6.90(m,2H),6.39(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),3.80(s,3H),3.63(s,3H)。LCMS(m/z)397.3。

[2770] 实施例168.N-(3'-((8-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

[2771] 

[2772] (步骤1)N-(3'-(甲基(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺的合成

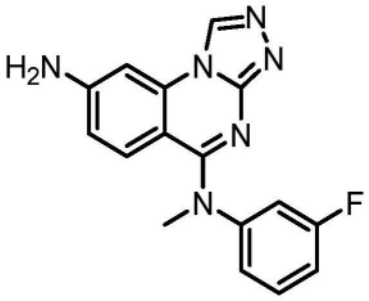
[2773] 

[2774] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(40mg,0.090mmol)、三环己基膦(5.03mg,0.018mmol)、K_3PO_4(38.1mg,0.179mmol)、$Pd(OAc)_2$(4.03mg,0.018mmol)和(4-乙酰胺基苯基)硼酸(24.07mg,0.134mmol)在二氧杂环己烷/水(0.45mL)中的混合物加热至100℃,持续1小时。将反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)454.19$[M+H]^+$。

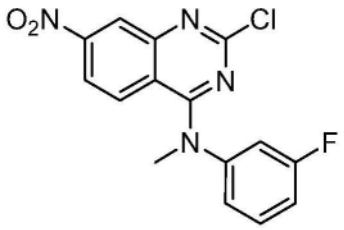
[2775] (步骤2)N-(3'-((8-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺的合成

[2776] 向N-(3'-(甲基(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺(30mg,粗品)在EtOH(0.33mL)中的溶液中添加Pd/C(5mg),并且将混合物在H2气氛下在50℃处搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.16(s,1H),7.67-7.37(m,7H),7.19-7.13(m,1H),7.07-7.00(m,2H),6.39(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),3.64(s,3H),2.13(s,3H);LCMS(m/z)424.3。

[2777] 实施例169.N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

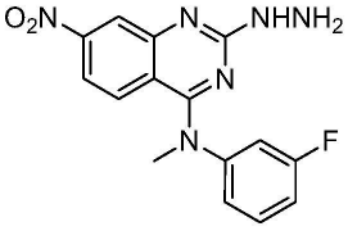
[2778] 

[2779] (步骤1)2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺的合成

[2780] 

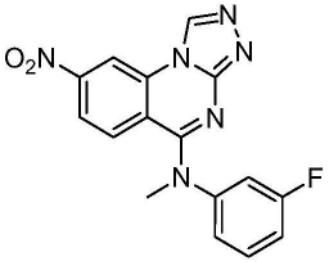
[2781] 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(100mg,0.41mmol)在DMF(2.1mL)中的溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(51.3mg,0.41mmol)和氢化钠(9.83mg,0.41mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)332.8[M+H]$^+$。

[2782] (步骤2)N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺的合成

[2783] 

[2784] 向2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗品,114mg,0.343mmol)在EtOH(1.7mL)中的溶液中添加水合肼(17.15mg,0.343mmol),并且将混合物在50℃处搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)328.9[M+H]$^+$。

[2785] (步骤3)N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

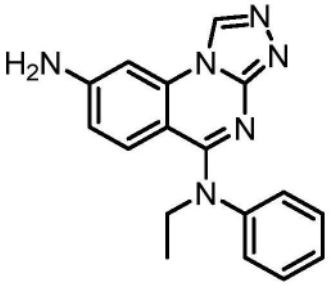
[2786] 

[2787] 将N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-硝基喹唑啉-4-胺(粗品,101mg,0.308mmol)和三乙氧基甲烷(3mL,0.308mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化得到所需产物。LCMS(m/z)339.08[M+H]$^+$。

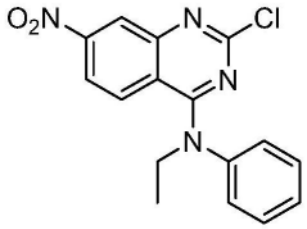
[2788] (步骤4)N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

[2789] 向N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(66mg,0.195mmol)在EtOH(0.98mL)中的溶液中添加Pd/C(10mg),并且将悬浮液在H2气氛下在60℃处搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.15(d,J=1.8Hz,1H),7.35(td,J=8.2,6.5Hz,1H),7.08-6.96(m,5H),6.42(dt,J=9.4,2.0Hz,1H),3.56(d,J=1.3Hz,3H);LCMS(m/z)309.1。

[2790] 实施例170.N5-乙基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

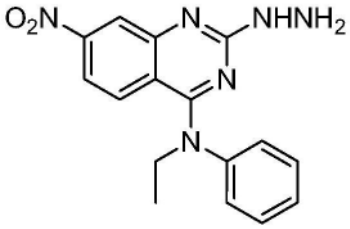
[2791] 

[2792] (步骤1)2-氯-N-乙基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2793] 

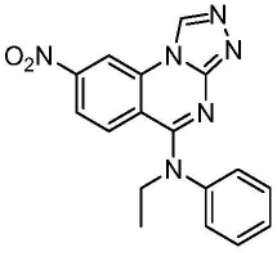
[2794] 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(200mg,0.820mmol)在DMF(4.1mL)中的溶液中添加N-乙基苯胺(99mg,0.820mmol)和氢化钠(19.67mg,0.820mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)329.08[M+H]$^+$。

[2795] (步骤2)N-乙基-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2796] 

[2797] 向2-氯-N-乙基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(粗品,171mg,0.52mmol)在EtOH(2.6mL)中的溶液中添加水合肼(65.1mg,1.3mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)325.08[M+H]$^+$。

[2798] (步骤3)N-乙基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2799] 

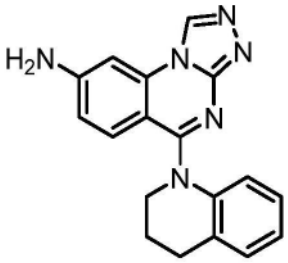
[2800] 将N-乙基-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(147mg,0.453mmol)和三乙氧基甲烷(5mL,0.453mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)335.03[M+H]$^+$。

[2801] (步骤4)N5-乙基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

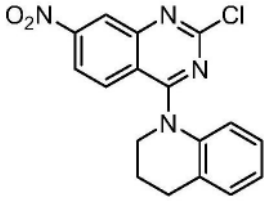
[2802] 向N-乙基-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(102mg,

0.305mmol)在EtOH(1.5mL)中的溶液中添加Pd/C(15mg),并将悬浮液在60℃处在H_2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR($CDCl_3$)δ8.78(s,1H),7.35(t,J=7.6Hz,2H),7.22(s,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),7.00(d,J=9.3Hz,1H),6.89(s,1H),6.36-6.25(m,1H),3.72(q,J=7.0Hz,2H),1.31(t,J=7.0Hz,3H);LCMS(m/z)305.2。

[2803] 实施例171. 5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[2804] 

[2805] (步骤1)2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-硝基喹唑啉的合成

[2806] 

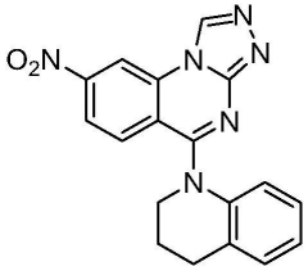
[2807] 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(500mg,2.049mmol)在DMF(3.1mL)中的溶液中添加1,2,3,4-四氢喹啉(273mg,2.049mmol)和氢化钠(49.2mg,2.049mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)341.03$[M+H]^+$。

[2808] (步骤2)4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-肼基-7-硝基喹唑啉的合成

[2809] 

[2810] 向2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-硝基喹唑啉(462mg,粗品)在EtOH(6.8mL)中的溶液中添加水合肼(136mg,2.71mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)337.08$[M+H]^+$。

[2811] (步骤3)5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

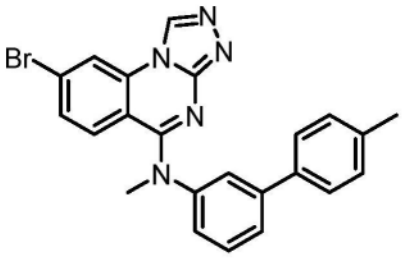
[2812] 

[2813] 将4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-肼基-7-硝基喹唑啉(387mg,1.151mmol)和三乙氧基甲烷(171mg,1.151mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化。LCMS(m/z)347.13$[M+H]^+$。

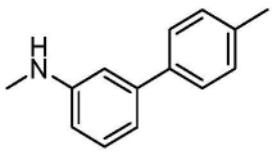
[2814] (步骤4)5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺的合成

[2815] ,将5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(60mg,0.173mmol)和Pd/C(5mg)在EtOH(0.87mL)中的混合物在60℃处在H_2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.14(s,1H),7.17(d,J=9.1Hz,1H),7.15-7.11(m,1H),7.01(d,J=2.2Hz,1H),6.91-6.82(m,2H),6.55(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),6.45(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),3.86(t,J=6.6Hz,2H),2.81(t,J=6.6Hz,2H),2.02(q,J=6.6Hz,2H);LCMS(m/z)317.2。

[2816] 实施例172. 8-溴-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2817] 

[2818] (步骤1)N,4'-二甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺的合成

[2819] 

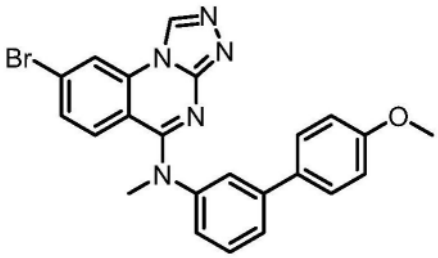
[2820] 在室温下向3-碘-N-甲基苯胺(2.0g,8.58mmol)和对甲苯基硼酸(2.33g,17.16mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(30mL,5:1)中的搅拌溶液中添加碳酸钠(1.82g,171.7mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.630g,0.86mmol),并且将混合物加热至80℃,持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。

[2821] (步骤2)8-溴-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

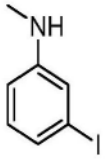
[2822] 在室温下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.06g,0.21mmol)和N,4'-

二甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺(0.063g,0.32mmol)在MeOH(4mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.06mL,0.42mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水淬灭并用10%甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱并通过制备型HPLC进一步纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.66(d,J=2.0Hz,1H),7.62(t,J=1.9Hz,1H),7.59-7.51(m,3H),7.48-7.40(m,2H),7.32-7.19(m,4H),3.59(s,3H),2.32(s,3H);LCMS(m/z)444.28/446.26。

[2823] 实施例173. 8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

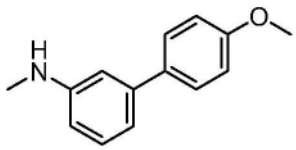
[2824] 

[2825] (步骤1)3-碘-N-甲基苯胺的合成

[2826] 

[2827] 向3-碘苯胺(10g,45.66mmol)在甲醇(150mL)中的搅拌溶液中添加37%甲醛溶液(5.55mL,68.49mmol),随后在室温下添加甲醇钠(4.93g,91.32mmol),并将混合物加热至60℃,持续3小时。然后在室温下将硼氢化钠(3.45g,91.32mmol)添加到溶液中,并将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)234.08[M+H]+。

[2828] (步骤2)4'-甲氧基-N-甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺的合成

[2829] 

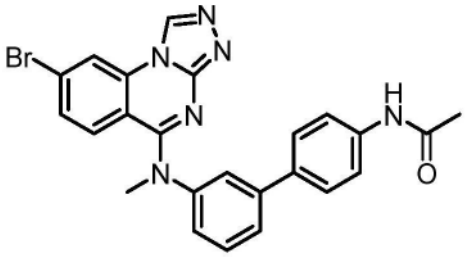
[2830] 在室温下向3-碘-N-甲基苯胺(2g,8.58mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(30mL,5:1)中的搅拌溶液中添加(4-甲氧基苯基)硼酸(2.61g,17.17mmol)、碳酸钠(1.82g,171.7mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.630g,0.86mmol),并且将混合物加热至80℃,持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)214.36[M+H]+。

[2831] (步骤3)8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

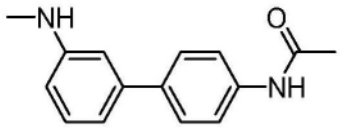
[2832] 在室温下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.04g,0.14mmol)在MeOH

(2mL)中的搅拌溶液中添加4'-甲氧基-N-甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺(0.039g,0.18mmol)和三乙胺(0.03mL,0.21mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.67(d,J=2.0Hz,1H),7.61-7.56(m,3H),7.56-7.51(m,1H),7.49-7.38(m,2H),7.23(dd,J=8.4,2.7Hz,2H),7.03-6.91(m,2H),3.77(s,3H),3.59(d,J=2.1Hz,3H);LCMS(m/z)460.19/462.20。

[2833] 实施例174.N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

[2834] 

[2835] (步骤1)N-(3'-(甲基氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺的合成

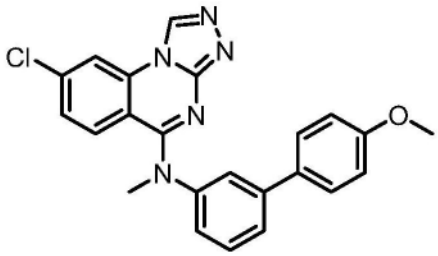
[2836] 

[2837] 在室温下向3-碘-N-甲基苯胺(2.0g,8.58mmol)和(4-乙酰胺基苯基)硼酸(3.07g,17.16mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(30mL,5:1)中的搅拌溶液中添加碳酸钠(1.82g,171.7mmol),并且将混合物用氩气脱气10分钟,随后在室温下添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.630g,0.86mmol),并将混合物加热至80℃持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,并用20%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)241.17$[M+H]^+$。

[2838] (步骤2)N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺的合成

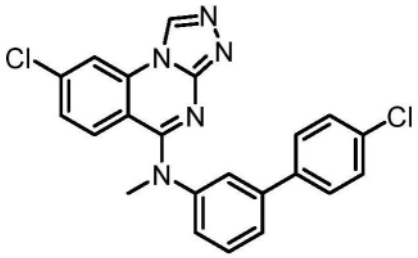
[2839] 在室温下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.110g,0.39mmol)在MeOH(6mL)中的搅拌溶液中添加N-(3'-(甲基氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺(0.140g,0.58mmol)和三乙胺(0.109mL,0.78mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用10%甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.02(s,1H),9.64(s,1H),8.67(d,J=2.0Hz,1H),7.70-7.50(m,6H),7.47-7.39(m,2H),7.24(dd,J=8.3,4.8Hz,2H),3.59(s,3H),2.05(s,3H);LCMS(m/z)486.8/488.8。

[2840] 实施例175. 8-氯-N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2841] 

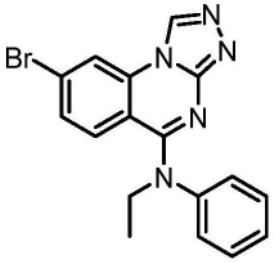
[2842] 在室温下向5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1g,0.42mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加4'-甲氧基-N-甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺(0.134g,0.63mmol)和氢氧化钠(0.34g,0.84mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用6%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.53(t,J=1.2Hz,1H),7.61-7.57(m,3H),7.54(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),7.44(t,J=7.8Hz,1H),7.31(m,2H),7.23(ddd,J=8.0,2.2,1.1Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),3.77(s,3H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)416.3。

[2843] 实施例176. 8-氯-N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

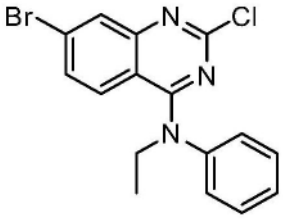
[2844] 

[2845] 在室温下向5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.150g,0.63mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加4'-氯-N-甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺(0.178g,0.82mmol)和三乙胺(0.18mL,1.26mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用6%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.54(t,J=1.3Hz,1H),7.74-7.65(m,3H),7.59(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.54-7.43(m,3H),7.36-7.24(m,3H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)420.2。

[2846] 实施例177. 8-溴-N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

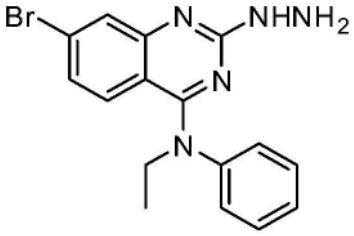
[2847] 

[2848] (步骤1)7-溴-2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2849] 

[2850] 向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(300mg,1.079mmol)在DMF(5.4mL)中的溶液中添加氢化钠(25.9mg,1.079mmol)和N-乙基苯胺(131mg,1.079mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)363.7[M+H]$^+$。

[2851] (步骤2)7-溴-N-乙基-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

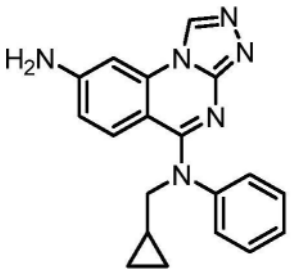
[2852] 

[2853] 向7-溴-2-氯-N-乙基-N-苯基喹唑啉-4-胺(234mg,粗品)在EtOH(3.2ml)中的溶液中添加水合肼(64.6mg,1.290mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释、用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)359.8[M+H]$^+$。

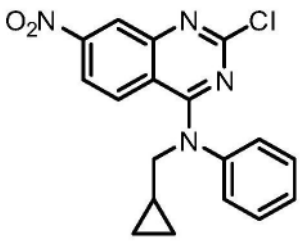
[2854] (步骤3)8-溴-N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2855] 将7-溴-N-乙基-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺(198mg,粗品)和三乙氧基甲烷(7mL,0.553mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.38(s,1H),8.37(d,J=1.9Hz,1H),7.46-7.40(m,2H),7.37-7.30(m,1H),7.26(d,J=1.5Hz,3H),7.02(d,J=9.0Hz,1H),4.21(q,J=6.9Hz,2H),1.29(t,J=6.9Hz,3H);LCMS(m/z)368.0/380.1。

[2856] 实施例178.N5-(环丙基甲基)-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

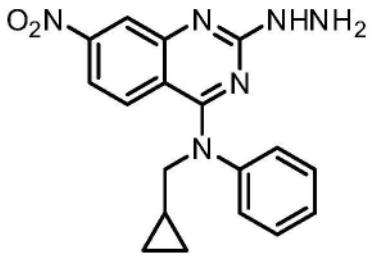
[2857] 

[2858] (步骤1)2-氯-N-(环丙基甲基)-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2859] 

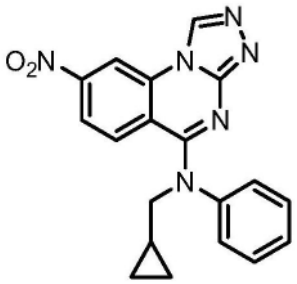
[2860] 向2,4-二氯-7-硝基喹唑啉(250mg,1.024mmol)在DMF(5.1mL)中的溶液中添加N-(环丙基甲基)苯胺(151mg,1.024mmol)和氢化钠(24.58mg,1.024mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)355.18[M+H]+。

[2861] (步骤2)N-(环丙基甲基)-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2862] 

[2863] 向2-氯-N-(环丙基甲基)-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(302mg,粗品)在EtOH(4.3mL)中的溶液中添加水合肼(42.6mg,0.851mmol),并将混合物在50℃处搅拌30分钟。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)351.18[M+H]+。

[2864] (步骤3)N-(环丙基甲基)-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

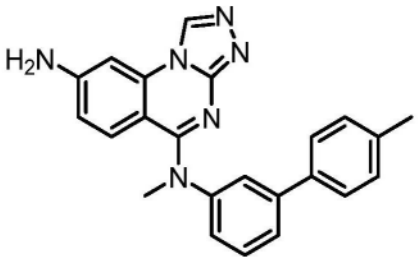
[2865] 

[2866] 将N-(环丙基甲基)-2-肼基-7-硝基-N-苯基喹唑啉-4-胺(238mg,粗品)和三乙氧基甲烷(7mL,0.679mmol)的混合物在100℃处搅拌4小时。真空浓缩反应混合物,并且通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)361.13[M+H]+。

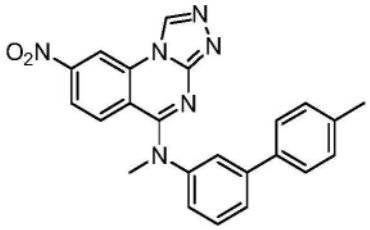
[2867] (步骤4)N5-(环丙基甲基)-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[2868] 向N-(环丙基甲基)-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(212mg,0.588mmol)在EtOH(3.1mL)中的溶液中添加Pd/C(10mg),并将悬浮液在60℃处在H2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.23(m,1H),7.45-7.36(m,2H),7.30-7.21(m,3H),7.04-6.91(m,2H),6.42-6.22(m,1H),4.00(d,J=6.8Hz,2H),1.29-1.02(m,1H),0.43-0.37(m,2H),0.19-0.10(m,2H);LCMS(m/z)331.1。

[2869] 实施例179.N5-甲基-N5-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[2870] 

[2871] (步骤1)N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

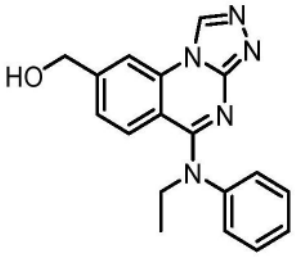
[2872] 

[2873] 将N-(3-碘苯基)-N-甲基-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(50mg,0.112mmol)、$Pd(OAc)_2$(5.03mg,0.022mmol)、K_3PO_4(47.6mg,0.224mmol)、三环己基膦(6.28mg,0.022mmol)和对甲苯基硼酸(18.28mg,0.134mmol)在二氧杂环己烷/水(0.56mL)中的混合物在100℃处加热1小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)411.1$[M+H]^+$。

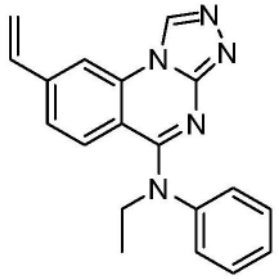
[2874] (步骤2)N5-甲基-N5-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

[2875] 向N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(45mg,0.110mmol)在EtOH(0.55mL)中的溶液中添加Pd/C(5mg),并将悬浮液在H2气氛下加热至60℃过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-80:20)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.17(s,1H),7.53-7.47(m,1H),7.44-7.41(m,3H),7.24-7.21(m,3H),7.20-7.14(m,1H),7.09(d,J=9.2Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.41(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),3.65(s,3H),2.35(s,3H);LCMS(m/z)381.2。

[2876] 实施例180.(5-(乙基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

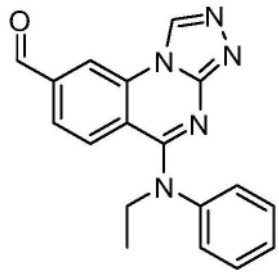
[2877] 

[2878] (步骤1)N-乙基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2879] 

[2880] 将8-溴-N-乙基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例177)(300mg,0.815mmol)、K_3PO_4(346mg,1.629mmol)、$Pd(OAc)_2$(36.6mg,0.163mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(188mg,1.222mmol)和三环己基膦(45.7mg,0.163mmol)在二氧杂环己烷/水(4.1mL)中的混合物加热至100℃,持续1小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)316.08$[M+H]^+$。

[2881] (步骤2)5-(乙基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛的合成

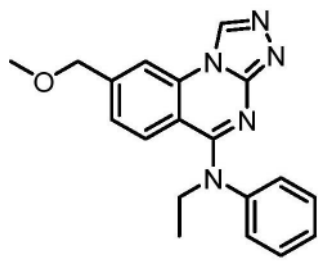
[2882] 

[2883] 向N-乙基-N-苯基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(100mg,0.317mmol)在丙酮/水(1:1,1.6mL)中的溶液中添加氧化锇(VIII)(8.1mg,0.032mmol)和高碘酸钠(81mg,0.317mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)318.03$[M+H]^+$。

[2884] (步骤3)(5-(乙基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇的合成

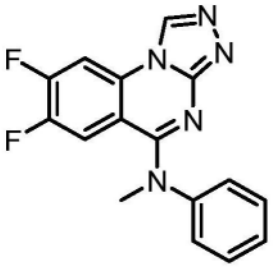
[2885] 向5-(乙基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(98mg,0.31mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(12.90mg,0.341mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.42(d,J=0.9Hz,1H),8.13(s,1H),7.48-7.21(m,6H),7.12(d,J=8.7Hz,1H),4.72(s,2H),4.26(q,J=7.0Hz,2H),3.35(s,1H),1.36-1.32(t,J=7.0Hz,3H);LCMS(m/z)320.1。

[2886] 实施例181.N-乙基-8-(甲氧基甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

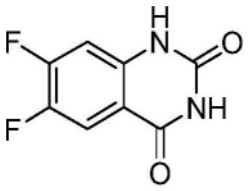
[2887] 

[2888] 向(5-(乙基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇(实施例180)(50mg,0.157mmol)在DMF(0.78mL)中的溶液中添加碘甲烷(24.44mg,0.172mmol)和氢化钠(4.51mg,0.188mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.37(s,1H),8.05-7.89(m,1H),7.45-7.38(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.26-7.19(m,2H),7.09(d,J=8.7Hz,1H),7.00(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),4.52(s,2H),4.21(q,J=7.0Hz,2H),3.42(s,3H),1.29(t,J=7.0Hz,3H);LCMS(m/z)334.1。

[2889] 实施例182. 7,8-二氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

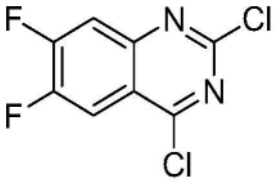
[2890] 

[2891] (步骤1)6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2892] 

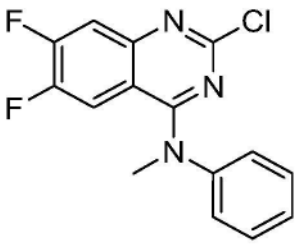
[2893] 将2-氨基-4,5-二氟苯甲酸(1g,5.78mmol)和尿素(0.520g,8.66mmol)在NMP(5mL)中的混合物在150℃处搅拌15小时。将反应混合物倒在冰上,并收集所得固体。将粗固体用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)199.19$[M+H]^+$。

[2894] (步骤2)2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉的合成

[2895] 

[2896] 将6,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.26g,6.36mmol)和三氯化磷(10mL,6.36mmol)的混合物在110℃处搅拌2天。将反应混合物缓慢倒入冰水中。收集所得固体得到所需产物。将粗固体用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)235.09$[M+H]^+$。

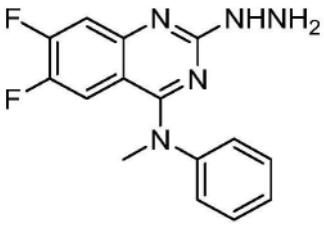
[2897] (步骤3)2-氯-6,7-二氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[2898] 

[2899] 向所得的2,4-二氯-6、7-二氟喹唑啉(450mg,1.915mmol)在DMF(9.57mL)中的溶液中添加氢化钠(46.0mg,1.915mmol)和N-甲基苯胺(215mg,2.011mmol),并且将混合物在室

温下搅拌0.5小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)306.03$[M+H]^+$。

[2900] (步骤4)6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

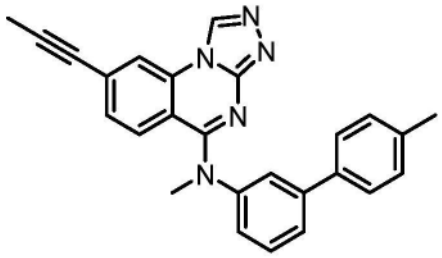
[2901] 

[2902] 在室温下将水合肼(0.035g,0.697mmol)缓慢添加到所得的2-氯-6,7-二氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.71g,2.32mmol)在乙醇(11.6mL)中的搅拌溶液中。1小时和2小时后,将水合肼的附加部分(0.035g×2,1.394mmol)缓慢添加到溶液中,并且继续搅拌1小时。用AcOEt稀释混合物,然后用水和盐水连续洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)302.10$[M+H]^+$。

[2903] (步骤5)7,8-二氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

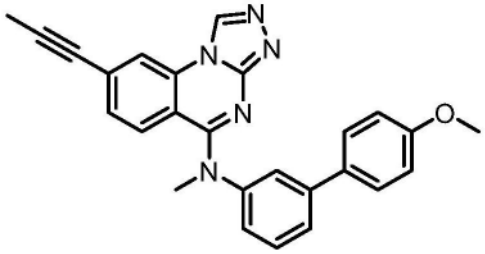
[2904] 将所得的6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(0.65g,2.16mmol)和原甲酸三乙酯(7mL,2.18mmol)的混合物加热至100℃,持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,真空浓缩混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.37(s,1H),8.27(dd,J=10.5,7.0Hz,1H),7.52-7.45(m,2H),7.43-7.36(m,1H),7.35-7.29(m,2H),7.06(dd,J=12.1,8.2Hz,1H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)312.1。

[2905] 实施例183.N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2906] 

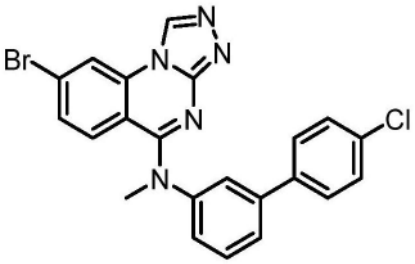
[2907] 在室温下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.150g,0.34mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的搅拌和脱气溶液中添加三乙胺(0.047mL,0.34mmol),并且将混合物用氩气脱气10分钟,随后在室温下添加三苯基膦(0.080g,0.30mmol)、碘化亚铜(0.013g,0.07mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.015g,0.07mmol)和1-丙炔(0.13mL,1.69mmol),并将混合物在密封管中加热至100℃,持续4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在减压下蒸发滤液,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱并通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.40(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.49(m,4H),7.45(t,J=7.8Hz,1H),7.30-7.20(m,4H),7.17(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),3.59(s,3H),2.31(s,3H),2.09(s,3H);LCMS(m/z)404.2。

[2908] 实施例184.N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

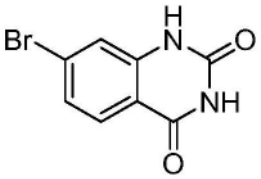
[2909] 

[2910] 在室温下向8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例173)(0.1g,0.22mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的搅拌和脱气溶液中添加三苯基膦(0.051g,0.19mmol)、三乙胺(0.03mL,0.22mmol)、碘化亚铜(0.008g,0.04mmol)、乙酸钯(0.010g,0.04mmol)和1-丙炔(0.13mL,2.18mmol),并且将混合物加热至100℃,持续6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.40(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.54(m,3H),7.54-7.49(m,1H),7.43(t,J=7.8Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.22(ddd,J=7.8,2.2,1.0Hz,1H),7.17(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.01-6.90(m,2H),3.77(s,3H),3.59(s,3H),2.09(s,3H);LCMS(m/z)420.2。

[2911] 实施例185. 8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

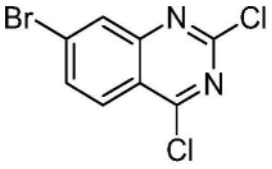
[2912] 

[2913] (步骤1)7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[2914] 

[2915] 将2-氨基-4-溴苯甲酸(20.0g,92.59mmol)和尿素(55.55g,925.92mmol)的混合物加热至150℃,持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并搅拌30分钟。过滤出所得固体并将其用冰醋酸研磨。收集所得固体并将其用石油醚洗涤,得到所需产物。LCMS(m/z)241.06$[M+H]^+$。

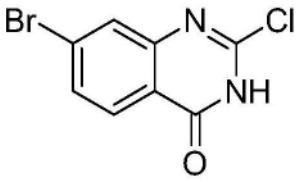
[2916] (步骤2)7-溴-2,4-二氟喹唑啉的合成

[2917] 

[2918] 在0℃处向7-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(19.0g,79.17mmol)于三氯氧磷(74mL,

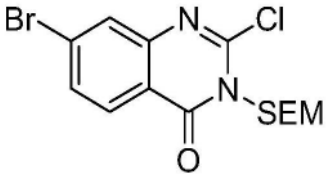
791.67mmol)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(19.6mL,118.75mmol),并且将混合物加热至110℃持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并搅拌30分钟。收集所得固体并将其用冷水洗涤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)279.06[M+H]$^+$。

[2919] (步骤3)7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[2920] 

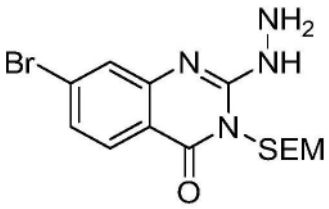
[2921] 在0℃处向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(粗品,22.0g,79.71mmol,粗品)在四氢呋喃(200mL)中的搅拌溶液中添加1M氢氧化钠(191mL,191.30mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰醋酸酸化至pH～5。将所得固体过滤并真空干燥,得到所需产物。LCMS(m/z)259.17[M+H]$^+$。

[2922] (步骤4)7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[2923] 

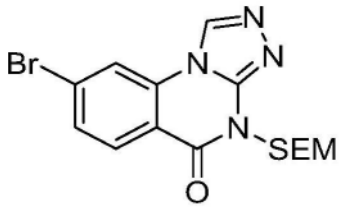
[2924] 在0℃处向7-溴-2-氯喹唑啉-4(3H)-酮(14.5g,56.20mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(8.53g,61.82mmol)和2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(10.96mL,61.82mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。

[2925] (步骤5)7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[2926] 

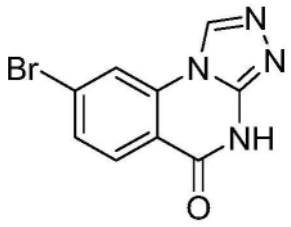
[2927] 在0℃处向7-溴-2-氯-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(15.0g,38.66mmol)在乙醇(150mL)中的搅拌溶液中添加肼(386mL,386.60mmol,1.0M于四氢呋喃中),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用10%甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到所需产物。LCMS(m/z)385.44[M+H]$^+$。

[2928] (步骤6)8-溴-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(26)的合成

[2929] 

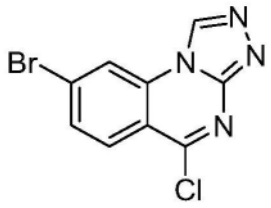
[2930] 将7-溴-2-肼基-3-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(粗品,17g,44.27mmol)和原甲酸三乙酯(43.74mL,265.62mmol)的混合物加热至100℃持续16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发,得到粗化合物。将粗化合物用乙醚研磨并收集,提供所需产物。LCMS(m/z)397.35[M+H]$^+$。

[2931] (步骤7)8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮的合成

[2932] 

[2933] 在室温下向8-溴-4-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(1.5g,5.10mmol)在甲醇(15mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(1.5mL),并且将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发,得到粗化合物。将粗化合物用乙醚研磨并收集,提供所需产物。LCMS(m/z)265.27[M+H]$^+$。

[2934] (步骤8)8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[2935] 

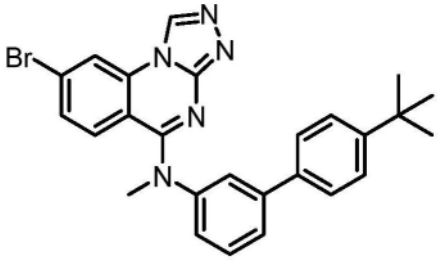
[2936] 将8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(2.0g,7.57mmol)在三氯氧磷(15mL)中的混合物在回流条件下搅拌6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发,得到粗产物。将粗产物溶解于甲苯中并蒸发两次,提供所需产物。LCMS(m/z)283.20[M+H]$^+$。

[2937] (步骤9)8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

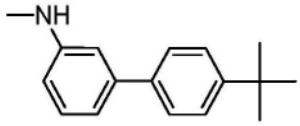
[2938] 在室温下向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1g,0.35mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中添加4'-氯-N-甲基二苯基-3-胺(0.115g,0.53mmol)和碳酸钾(0.028g,0.71mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到粗残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.67(d,J=1.9Hz,1H),7.71-7.65(m,3H),7.59(dt,J=7.9,1.2Hz,1H),7.51-7.45(m,3H),7.43(dd,J=8.9,1.9Hz,1H),7.31(ddd,J=7.9,2.3,1.0Hz,

1H),7.23(d,J=8.9Hz,1H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)464.32/466.34。

[2939] 实施例186. 8-溴-N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2940] 

[2941] (步骤1)4'-(叔丁基)-N-甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺的合成

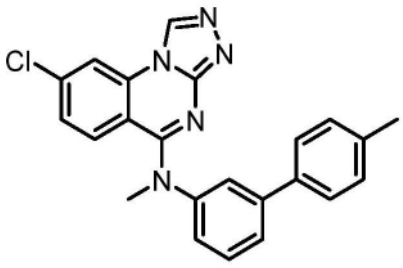
[2942] 

[2943] 在室温下向3-碘-N-甲基苯胺(0.8g,3.43mmol)在1,4-二氧杂环己烷/水(20mL,3:1)中的搅拌溶液中添加(4-(叔丁基)苯基)硼酸(1.22g,6.87mmol)、碳酸钠(0.728g,6.87mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(0.250g,0.34mmol),并且将混合物加热至80℃,持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用15%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到所需产物。LCMS(m/z)240.23[M+H]$^+$。

[2944] (步骤2)8-溴-N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

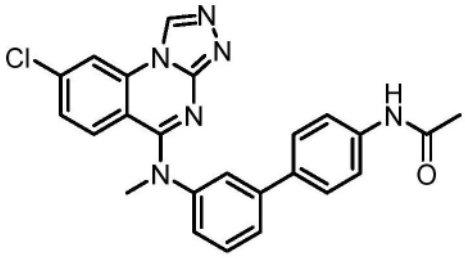
[2945] 在0℃处向8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.5g,1.77mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加4'-(叔丁基)-N-甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺(0.635g,2.66mmol)和碳酸钾(0.489g,3.54mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用10%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.67(d,J=2.0Hz,1H),7.61-7.50(m,4H),7.48(d,J=7.8Hz,1H),7.44-7.39(m,3H),7.29(ddd,J=8.0,2.2,1.1Hz,1H),7.22(d,J=8.9Hz,1H),3.59(s,3H),1.28(s,9H);LCMS(m/z)486.14/488.14。

[2946] 实施例187. 8-氯-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2947] 

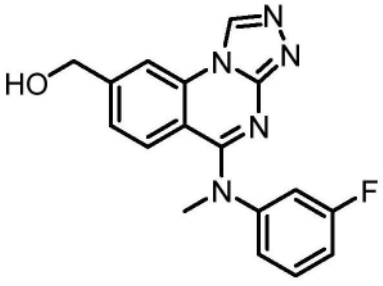
[2948] 在0℃处向N,4'-二甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺(0.124g,0.63mmol)在DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(0.116g,0.84mmol),并将混合物在室温下搅拌10分钟,随后在室温下添加5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1g,0.42mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.53(t,J=1.2Hz,1H),7.62(t,J=1.9Hz,1H),7.58-7.51(m,3H),7.45(t,J=7.8Hz,1H),7.31(d,J=1.2Hz,2H),7.26(ddd,J=8.0,2.3,1.0Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),3.59(s,3H),2.32(s,3H);LCMS(m/z)400.2。

[2949] 实施例188.N-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

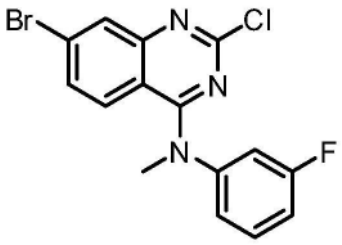
[2950] 

[2951] 在0℃处向N-(3'-(甲基氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺(0.151g,0.63mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(0.033g,0.84mmol),并将混合物在室温下搅拌10分钟,随后在室温下添加5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1g,0.42mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ10.02(s,1H),9.63(s,1H),8.54(t,J=1.2Hz,1H),7.66-7.54(m,6H),7.45(t,J=7.9Hz,1H),7.31(d,J=1.2Hz,2H),7.25(ddd,J=7.9,2.2,1.0Hz,1H),3.59(s,3H),2.04(s,3H);LCMS(m/z)443.4。

[2952] 实施例189.(5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

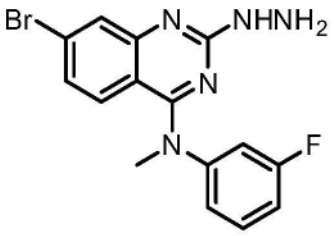
[2953] 

[2954] (步骤1)7-溴-2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[2955] 

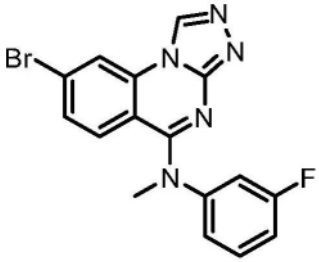
[2956] 向7-溴-2,4-二氯喹唑啉(450mg,1.619mmol)在DMF(8.1mL)中的溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(203mg,1.619mmol)和氢化钠(38.9mg,1.619mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)367.98[M+H]$^+$。

[2957] (步骤2)7-溴-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[2958] 

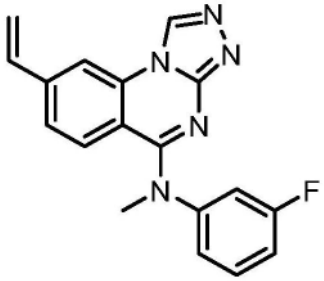
[2959] 向7-溴-2-氯-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(387mg,粗品)在EtOH(5.3mL)中的溶液中添加水合肼(52.8mg,1.056mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)363.18[M+H]$^+$。

[2960] (步骤3)8-溴-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2961] 

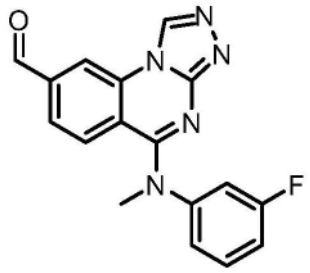
[2962] 将7-溴-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(300mg,粗品)和三乙氧基甲烷(10mL,0.828mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)373.13[M+H]$^+$。

[2963] (步骤4)N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[2964] 

[2965] 将8-溴-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(232mg,0.623mmol)、K_3PO_4(265mg,1.247mmol)、$Pd(OAc)_2$(28.0mg,0.125mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(144mg,0.935mmol)和三环己基膦(35.0mg,0.125mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)319.9[M+H]$^+$。

[2966] (步骤5)5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛的合成

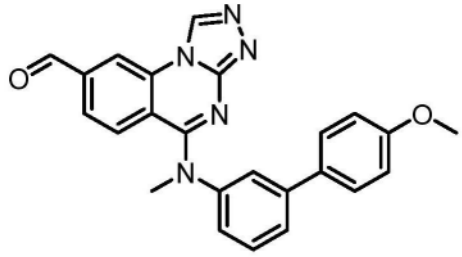
[2967] 

[2968] 向N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(128mg,0.401mmol)在丙酮/水(1:1,2mL)中的溶液中添加氧化锇(VIII)(0.2N于BuOH中,0.4mL,0.080mmol)和高碘酸钠(103mg,0.481mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。真空浓缩残余物,得到所需产物。LCMS(m/z)322.08$[M+H]^+$。

[2969] (步骤6)(5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇的合成

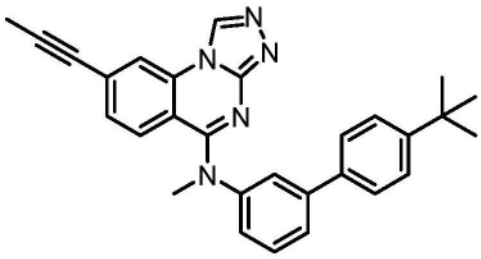
[2970] 向5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(粗品,129mg,0.4mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加NaBH4(16.65mg,0.440mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.48(s,1H),8.18(s,1H),7.48-7.33(m,2H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.19-7.00(m,3H),4.76(s,2H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)324.1。

[2971] 实施例190. 5-((4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛

[2972] 

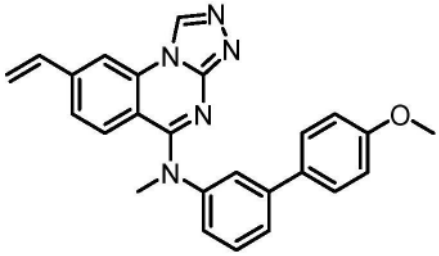
[2973] 在0℃处向N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例192)(0.150g,0.37mmol)在THF/水(9mL,2:1)中的搅拌溶液中添加高碘酸钠(0.235g,1.10mmol)和锇酸(VI)钾二水合物(0.007g,0.02mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用8%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.05(s,1H),9.78(s,1H),8.81(d,J=1.5Hz,1H),7.69(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.64-7.50(m,5H),7.44(t,J=7.9Hz,1H),7.27(ddd,J=7.9,2.3,1.0Hz,1H),7.01-6.92(m,2H),3.76(s,3H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)410.2。

[2974] 实施例191.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2975] 

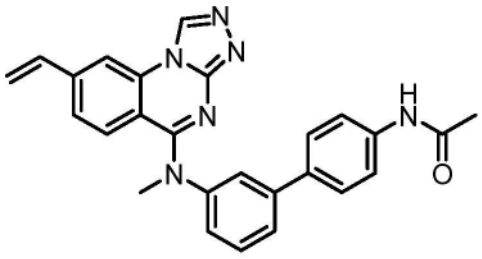
[2976] 在室温下向8-溴-N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例186)(0.1g,0.21mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的脱气溶液中添加三苯基膦(0.048g,0.18mmol)、三乙胺(0.029mL,0.21mmol)、碘化亚铜(0.0078g,0.04mmol)、乙酸钯(0.009g,0.04mmol)和1-丙炔(0.06mL,1.03mmol),并且将混合物加热至100℃,持续6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.40(d,J=1.6Hz,1H),7.58-7.50(m,4H),7.50-7.37(m,3H),7.33-7.24(m,2H),7.17(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),3.59(s,3H),2.09(s,3H),1.28(s,9H);LCMS(m/z)446.3。

[2977] 实施例192.N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2978] 

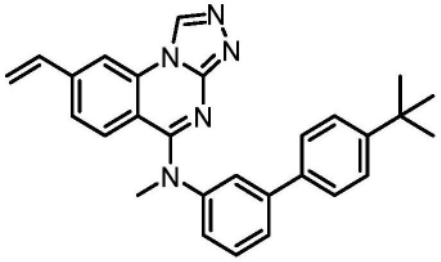
[2979] 在室温下向8-溴-N-(4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例173)(0.1g,0.22mmol)在叔丁醇(5mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(0.048g,0.43mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.025g,0.02mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.05g,0.33mmol),并且将混合物加热至100℃,持续6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.39(d,J=1.7Hz,1H),7.64-7.55(m,3H),7.53(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.43(t,J=7.8Hz,1H),7.35(dd,J=8.9,1.7Hz,1H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),7.25-7.16(m,1H),7.01-6.92(m,2H),6.78(dd,J=17.6,10.9Hz,1H),6.16(d,J=17.6Hz,1H),5.54(d,J=11.0Hz,1H),3.77(s,3H),3.60(s,3H);LCMS(m/z)408.2。

[2980] 实施例193.N-(3'-(甲基(8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

[2981] 

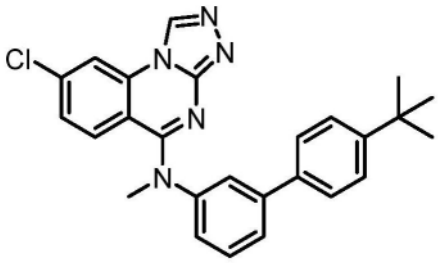
[2982] 在室温下向N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺(实施例174)(0.2g,0.41mmol)在DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.267g,0.82mmol),并将混合物用氩气脱气10分钟,随后在室温下添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.029g,0.04mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.127g,0.82mmol)。将混合物在密封管中加热至100℃,持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并搅拌数分钟。将所得固体过滤并真空干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.02(s,1H),9.62(s,1H),8.39(d,J=1.7Hz,1H),7.66-7.59(m,5H),7.55(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.44(t,J=7.9Hz,1H),7.35(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),7.23(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),6.78(dd,J=17.6,11.0Hz,1H),6.16(d,J=17.6Hz,1H),5.54(d,J=10.9Hz,1H),3.60(s,3H),2.04(s,3H);LCMS(m/z)435.1。

[2983] 实施例194.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2984] 

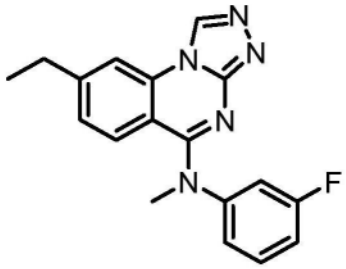
[2985] 在室温下向8-溴-N-(4'-叔丁基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例186)(0.1g,0.21mmol)在叔丁醇(5mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(0.046g,0.41mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.024g,0.02mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.048g,0.31mmol),并且将混合物加热至100℃,持续6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.39(d,J=1.6Hz,1H),7.60-7.50(m,4H),7.49-7.39(m,3H),7.34(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),6.78(dd,J=17.6,11.0Hz,1H),6.16(d,J=17.6Hz,1H),5.54(d,J=11.0Hz,1H),3.60(s,3H),1.28(s,9H);LCMS(m/z)434.3。

[2986] 实施例195.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[2987] 

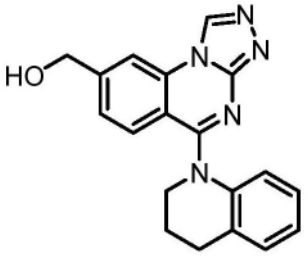
[2988] 在室温下向5,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(0.1g,0.42mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加4'-(叔丁基)-N-甲基-[1,1'-二苯基]-3-胺(0.150g,0.63mmol)和碳酸钾(0.115g,0.84mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用8%甲醇/二氯甲烷洗脱,随后进行制备型HPLC纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.65-8.42(m,1H),7.60-7.52(m,4H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.43(dd,J=8.4,6.3Hz,2H),7.33-7.25(m,3H),3.59(s,3H),1.28(s,9H);LCMS(m/z)442.2。

[2989] 实施例196. 8-乙基-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

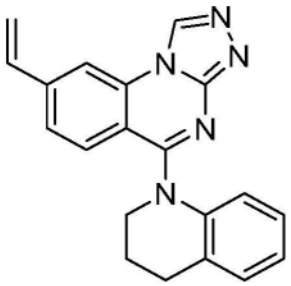
[2990] 

[2991] 向N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(128mg,0.401mmol)在丙酮/水(1:1,2mL)中的溶液中添加氧化锇(VIII)(0.2N于BuOH中,0.4mL,0.080mmol)和高碘酸钠(103mg,0.481mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。真空浓缩残余物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.09-7.99(m,1H),7.44-7.37(m,1H),7.28-7.22(m,1H),7.12-7.03(m,4H),3.64(s,3H),2.80(q,J=7.6Hz,2H),1.30-1.26(m,3H)。LCMS(m/z)322.1。

[2992] 实施例197.(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

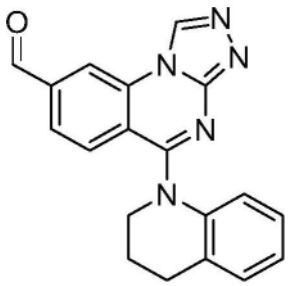
[2993] 

[2994] (步骤1)5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[2995] 

[2996] 将8-溴-5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(实施例205)(600mg,1.578mmol)、K_3PO_4(670mg,3.16mmol)、$Pd(OAc)_2$(70.9mg,0.316mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(365mg,2.367mmol)和三环己基膦(89mg,0.316mmol)在二氧杂环己烷/水(7.9mL)中的混合物在100℃处加热1小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)328.13$[M+H]^+$。

[2997] (步骤2)5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛的合成

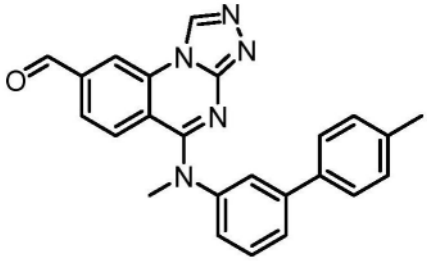
[2998] 

[2999] 向5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(630mg)在丙酮/水(1:1,9.6mL)中的溶液中添加氧化锇(VIII)(98mg,0.385mmol)和高碘酸钠(823mg,3.85mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,得到呈粗品的所需产物。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)330.08$[M+H]^+$。

[3000] (步骤3)(5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇的合成

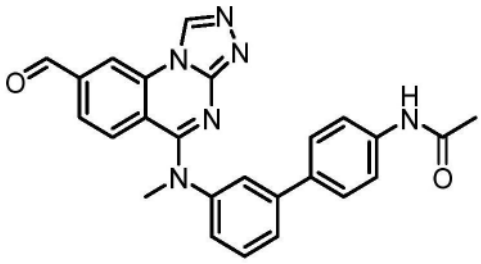
[3001] 向5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(粗品,680mg,2.065mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(86mg,2.271mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.50(s,1H),8.19(s,1H),7.59-7.47(m,1H),7.36-7.25(m,2H),7.05(tt,J=7.5,1.0Hz,1H),6.93(t,J=7.7Hz,1H),6.68(d,J=8.0Hz,1H),4.78(s,2H),4.09-3.95(m,2H),3.61(q,J=7.0Hz,1H),2.93(t,J=6.6Hz,2H),2.15(p,J=6.7Hz,2H);LCMS(m/z)332.1。

[3002] 实施例198. 5-(甲基(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛

[3003] 

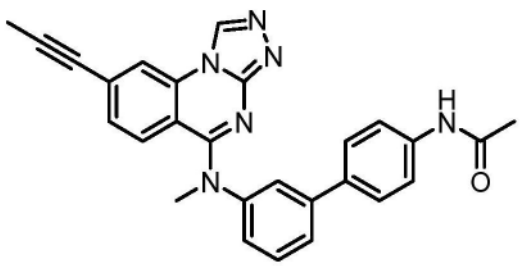
[3004] 在0℃处向N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例204)(0.550g,1.40mmol)在THF/水(15mL,2:1)中的搅拌溶液中添加高碘酸钠(0.903g,4.22mmol)和锇酸(VI)钾二水合物(0.026g,0.07mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水淬灭并搅拌数分钟。将所得固体过滤并真空干燥,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.04(s,1H),9.77(s,1H),8.81(d,J=1.5Hz,1H),7.68(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.64(t,J=2.0Hz,1H),7.56(dt,J=8.3,1.4Hz,1H),7.53(d,J=8.3Hz,3H),7.46(t,J=7.8Hz,1H),7.32-7.27(m,1H),7.21(d,J=7.8Hz,2H),3.62(s,3H),2.31(s,3H);LCMS(m/z)394.4。

[3005] 实施例199.N-(3'-((8-甲酰基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

[3006] 

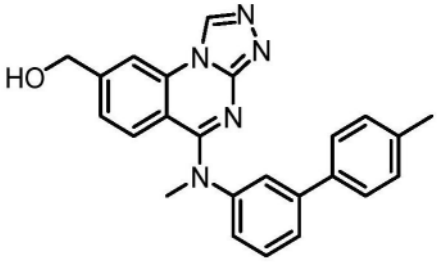
[3007] 在0℃处向N-(3'-(甲基(8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺(实施例193)(0.080g,0.18mmol)在THF/水(6mL,2:1)中的搅拌溶液中添加高碘酸钠(0.118g,0.55mmol)和锇酸(VI)钾二水合物(0.003g,0.009mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并搅拌数分钟。将所得固体过滤并真空干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用8%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.05(s,1H),10.01(s,1H),9.78(s,1H),8.81(d,J=1.5Hz,1H),7.69(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.61-7.52(m,7H),7.45(t,J=7.9Hz,1H),7.28(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),3.62(s,3H),2.04(s,3H);LCMS(m/z)437.2。

[3008] 实施例200.N-(3'-(甲基(8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

[3009] 

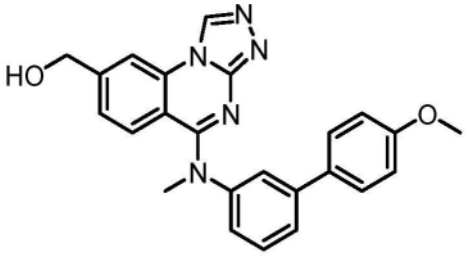
[3010] 在室温下向N-(3'-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺(实施例174)(0.2g,0.41mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8mL)中的搅拌和脱气溶液中添加三乙胺(0.057mL,0.41mmol)并将混合物用氩气脱气10分钟,随后在室温下添加三苯基膦(0.097g,0.37mmol)、碘化亚铜(0.015g,0.08mmol)、乙酸钯(0.018g,0.07mmol)和1-丙炔(0.15mL,2.06mmol),并且将混合物在密封管中加热至100℃持续3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在减压下蒸发滤液,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱并通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.01(brs,1H),9.63(s,1H),8.40(d,J=1.6Hz,1H),7.66-7.52(m,6H),7.44(t,J=7.8Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.23(ddd,J=8.1,2.3,1.0Hz,1H),7.18(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),3.58(s,3H),2.09(s,3H),2.04(s,3H);LCMS(m/z)447.2。

[3011] 实施例201.(5-(甲基(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[3012] 

[3013] 在0℃处向5-(甲基(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(实施例198)(0.370g,0.94mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.071g,1.88mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水淬灭并搅拌数分钟。将所得固体过滤并真空干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.60(t,J=1.9Hz,1H),7.58-7.51(m,3H),7.44(t,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.25-7.20(m,3H),7.14(dd,J=8.8,1.5Hz,1H),5.50(s,1H),4.60(s,2H),3.60(s,3H),2.31(s,3H);LCMS(m/z)396.4。

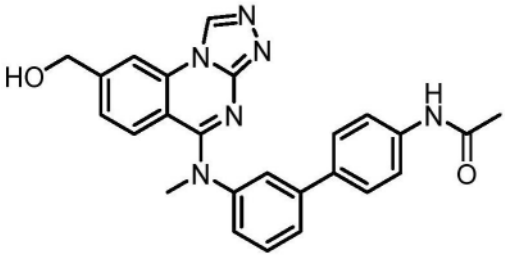
[3014] 实施例202.(5-((4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[3015] 

[3016] 在0℃处向5-((4'-甲氧基-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(实施例190)(0.1g,0.24mmol)在THF/水(5mL,1:1)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.018g,0.49mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4

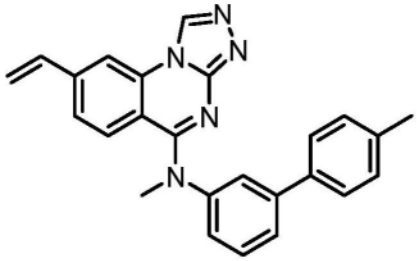
干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用8%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.54(m,3H),7.55-7.48(m,1H),7.42(t,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.25-7.08(m,2H),7.03-6.90(m,2H),5.50(t,J=5.6Hz,1H),4.60(d,J=5.6Hz,2H),3.77(s,3H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)412.5。

[3017] 实施例203.N-(3'-((8-(羟基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺

[3018] 

[3019] 在0℃处向N-(3'-((8-甲酰基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)乙酰胺(实施例199)(0.220g,0.50mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.038g,1.01mmol),并将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并搅拌数分钟。将所得固体过滤并真空干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.01(s,1H),9.64(s,1H),8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.50(m,6H),7.43(t,J=7.9Hz,1H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),7.21(ddd,J=7.9,2.1,1.0Hz,1H),7.14(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),5.49(t,J=5.6Hz,1H),4.60(d,J=5.6Hz,2H),3.59(s,3H),2.04(s,3H);LCMS(m/z)439.2。

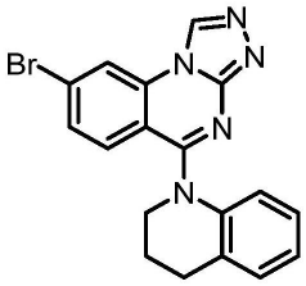
[3020] 实施例204.N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3021] 

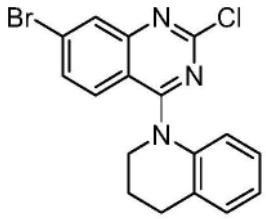
[3022] 在室温下向8-溴-N-甲基-N-(4'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例172)(0.3g,0.68mmol)在叔丁醇(10mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(0.228g,2.03mmol),并将混合物用氩气脱气10分钟,随后在室温下添加四(三苯基膦)钯(0)(0.156g,0.13mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.208g,1.35mmol),并且将混合物在密封管中加热至80℃持续4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.39(d,J=1.6Hz,1H),7.62(t,J=1.9Hz,1H),7.57-7.51(m,3H),7.45(t,J=7.8Hz,1H),7.35(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),7.26-7.20(m,3H),6.78(dd,J=17.6,11.0Hz,1H),6.15(d,J=17.6Hz,1H),5.54(d,J=11.0Hz,

1H),3.60(s,3H),2.31(s,3H);LCMS(m/z)392.3。

[3023] 实施例205. 8-溴-5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

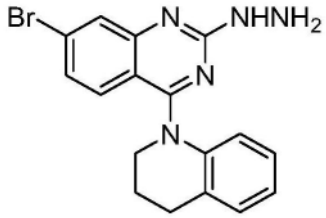
[3024] 

[3025] (步骤1)7-溴-2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)喹唑啉的合成

[3026] 

[3027] 向6-溴-2,4-二氯喹唑啉(2g,7.20mmol)在DMF(36mL)中的溶液中添加1,2,3,4-四氢喹啉(0.958g,7.20mmol)和氢化钠(0.173g,7.20mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)376.03[M+H]$^+$。

[3028] (步骤2)7-溴-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉的合成

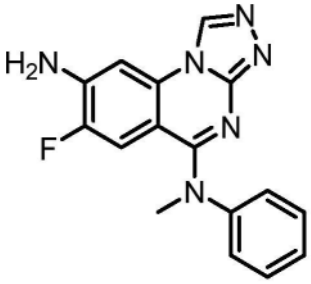
[3029] 

[3030] 向7-溴-2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)喹唑啉(1.22g,3.26mmol)在EtOH(16.28mL)中的溶液中添加水合肼(0.326g,6.51mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)370.08[M+H]+。

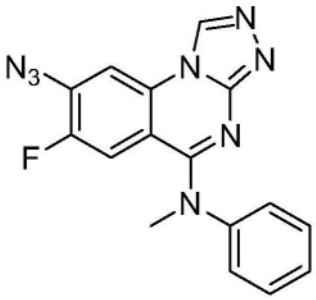
[3031] (步骤3)8-溴-5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[3032] 将7-溴-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉(粗品,1.1g,2.97mmol)和三乙氧基甲烷(15mL,2.97mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ 9.71(s,1H),8.74(d,J=1.9Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.45(d,J=8.8Hz,1H),7.27(d,J=7.1Hz,1H),7.01(td,J=7.4,1.3Hz,1H),6.95(td,J=7.6,1.7Hz,1H),6.78-6.74(m,1H),3.90(t,J=6.5Hz,2H),2.89(t,J=6.6Hz,2H),2.08(q,J=6.6Hz,2H);LCMS(m/z)380.1/382.1。

[3033] 实施例206. 7-氟-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[3034] 

[3035] (步骤1)8-叠氮基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

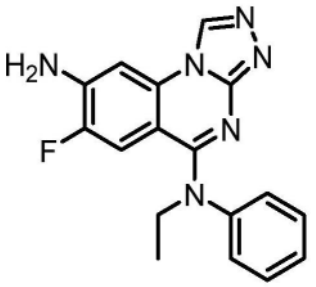
[3036] 

[3037] 向7,8-二氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例182)(20mg,0.064mmol)在DMSO(321μL)中的溶液中添加叠氮化钠(20.68mg,0.318mmol),并且将混合物加热至90℃持续2小时。将反应混合物用AcOEt稀释、用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)336.14$[M+H]^+$。

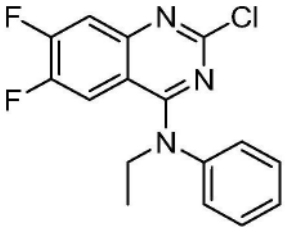
[3038] (步骤2)7-氟-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

[3039] 将所得的8-叠氮基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(80mg,0.239mmol)和Pd/C(10mg)在乙醇(1.2mL)中的混合物在H2气氛下加热至60℃,持续2天。通过过滤去除Pd/C,并真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=0-15%)纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.31(s,1H),7.47-7.36(m,2H),7.31-7.21(m,4H),6.65(d,J=13.3Hz,1H),6.58(s,2H),3.48(s,3H);LCMS(m/z)309.1。

[3040] 实施例207.N5-乙基-7-氟-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

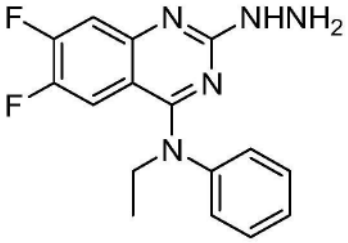
[3041] 

[3042] (步骤1)2-氯-N-乙基-6,7-二氟-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[3043] 

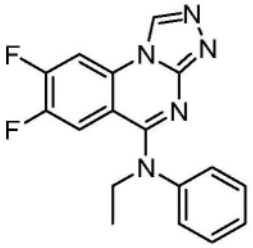
[3044] 向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(1.1g,4.68mmol)在DMF(23.4mL)中的溶液中添加氢化钠(0.112g,4.68mmol)和N-甲基苯胺(0.567g,4.68mmol),并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)320.14$[M+H]^+$。

[3045] (步骤2)N-乙基-6,7-二氟-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[3046] 

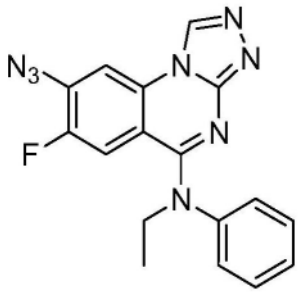
[3047] 在室温下将水合肼(0.038g,0.760mmol)缓慢添加到2-氯-N-乙基-6,7-二氟-N-苯基喹唑啉-4-胺(粗品,0.81g,2.53mmol)在乙醇(12.67mL)中的搅拌溶液中。1小时和2小时后,将水合肼的附加部分(0.038g×2,1.520mmol)缓慢添加到溶液中,并且继续搅拌1小时。将混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)316.14$[M+H]^+$。

[3048] (步骤3)N-乙基-7,8-二氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[3049] 

[3050] 将N-乙基-6,7-二氟-2-肼基-N-苯基喹唑啉-4-胺(粗品,0.69g,2.188mmol)和原甲酸三乙酯(10mL,2.188mmol)的混合物加热至100℃持续3小时。反应完成后,真空浓缩混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)326.14$[M+H]^+$。

[3051] (步骤4)8-叠氮基-N-乙基-7-氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

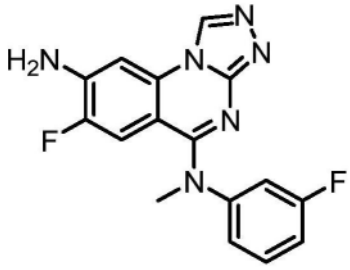
[3052] 

[3053] 向N-乙基-7,8-二氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗品,400mg,1.23mmol)在DMSO(6148μL)中的溶液中添加叠氮化钠(84mg,1.291mmol),并将混合物加热至60℃持续2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)349.14$[M+H]^+$。

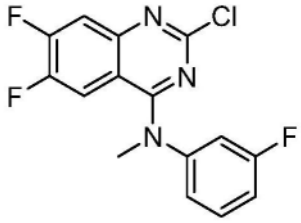
[3054] (步骤5)N5-乙基-7-氟-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

[3055] 将8-叠氮基-N-乙基-7-氟-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗品,0.46g,1.321mmol)和Pd/C(30mg)在乙醇(6.6mL)中的混合物加热至60℃持续过夜。通过过滤去除Pd/C,并真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(甲醇-d_4)δ9.17(s,1H),7.55-7.43(m,2H),7.41-7.32(m,1H),7.31-7.17(m,3H),6.68(dd,J=13.5,1.3Hz,1H),4.22(q,J=6.9Hz,2H),1.33(t,J=7.0Hz,3H);LCMS(m/z)323.1。

[3056] 实施例208. 7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

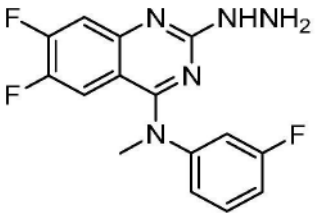
[3057] 

[3058] (步骤1)2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[3059] 

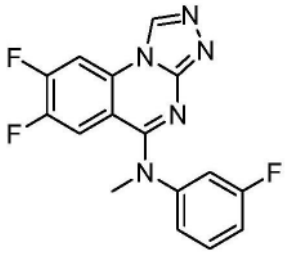
[3060] 向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(1.05g,4.47mmol)在DMF(22.3mL)中的溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(0.559g,4.47mmol)和氢化钠(0.107g,4.47mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。用AcOEt稀释反应混合物,然后用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)324.04$[M+H]^+$。

[3061] (步骤2)6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成

[3062] 

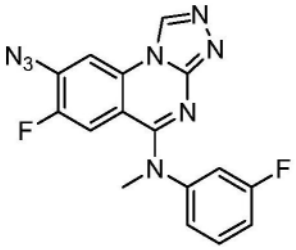
[3063] 在室温下将水合肼(0.118g,2.354mmol)缓慢添加到2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(粗品,2.54g,7.85mmol)在乙醇(39.2mL)中的搅拌溶液中。1小时和2小时后,将水合肼的附加部分(0.118g×4.708mmol)缓慢添加到溶液中,并且继续搅拌1小时。将混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)320.14$[M+H]^+$。

[3064] (步骤3)7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[3065] 

[3066] 将6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(粗品,0.51g,1.597mmol)和三乙氧基甲烷(5mL,1.597mmol)的混合物在100℃处搅拌4小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=0-15%)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)330.09$[M+H]^+$。

[3067] (步骤4)8-叠氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[3068] 

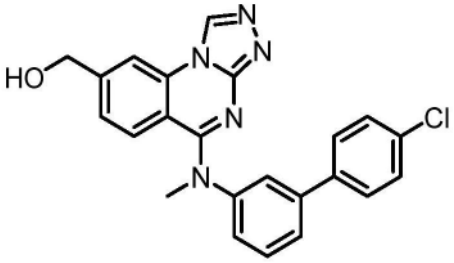
[3069] 向7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.29g,0.881mmol)在DMSO(2.94mL)中的溶液中添加叠氮化钠(0.057g,0.881mmol),并且将混合物在60℃处搅拌2小时。将反应混合物用AcOEt稀释,然后用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[3070] (步骤5)7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成

[3071] 向8-叠氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(粗品,0.32g,0.908mmol)在乙醇(4.54mL)中的溶液中添加Pd/C(30mg),并将悬浮液在60℃处在H_2气体气氛下搅拌5小时。通过过滤去除Pd/C,并真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),

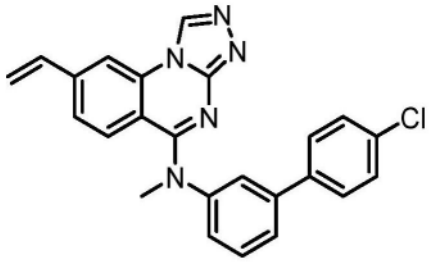
7.38(td,J＝8.2,6.8Hz,1H),7.28(d,J＝7.9Hz,1H),7.19(dt,J＝10.8,2.3Hz,1H),7.10-6.97(m,2H),6.77(d,J＝12.9Hz,1H),6.67(s,2H),3.49(s,3H);LCMS(m/z)327.1。

[3072] 实施例209.(5-((4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[3073] 

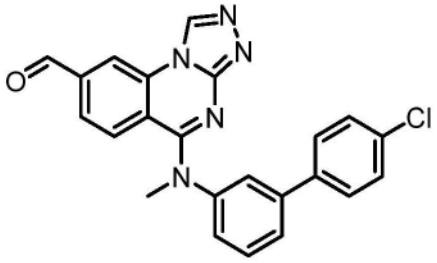
[3074] 在0℃处向5-((4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(实施例211)(0.1g,0.24mmol)在四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.018g,0.48mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用10%甲醇/二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发,得到粗化合物。将粗品通过制备型HPLC纯化,提供所需化合物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.21(d,J＝1.6Hz,1H),7.72-7.64(m,3H),7.57(dt,J＝8.1,1.3Hz,1H),7.50-7.43(m,3H),7.32-7.24(m,2H),7.14(dd,J＝8.6,1.6Hz,1H),5.50(t,J＝5.6Hz,1H),4.61(d,J＝5.4Hz,2H),3.60(s,3H);LCMS(m/z)416.4。

[3075] 实施例210.N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3076] 

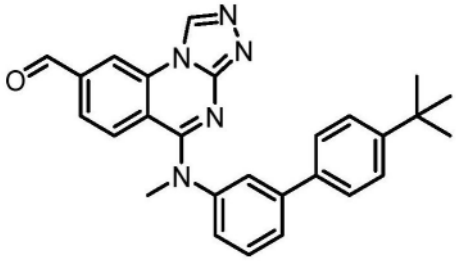
[3077] 在室温下向8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例185)(0.2g,0.43mmol)在叔丁醇(5mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(0.096g,0.86mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.049g,0.04mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.099g,0.65mmol),并且将混合物加热至100℃持续6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发得到粗残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.39(d,J＝1.6Hz,1H),7.71-7.64(m,3H),7.58(dt,J＝8.1,1.3Hz,1H),7.51-7.44(m,3H),7.35(dd,J＝8.7,1.6Hz,1H),7.32-7.25(m,2H),6.78(dd,J＝17.6,10.9Hz,1H),6.16(d,J＝17.6Hz,1H),5.54(d,J＝10.9Hz,1H),3.60(s,3H);LCMS(m/z)412.4。

[3078] 实施例211. 5-((4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛

[3079] 

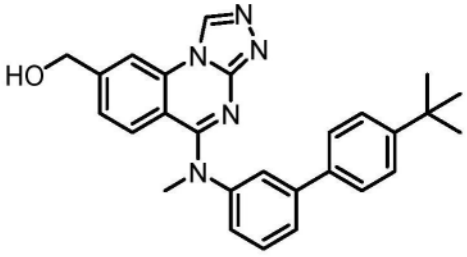
[3080] 在0℃处向N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例210)(0.140g,0.34mmol)在四氢呋喃/水(13mL,10:3)的混合物中的搅拌溶液中添加高碘酸钠(0.218g,1.02mmol)和锇酸(VI)钾二水合物(0.006g,0.02mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,用冰水稀释反应混合物。将所得固体过滤并真空干燥,得到粗残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用6%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.05(s,1H),9.79(s,1H),8.81(d,J=1.5Hz,1H),7.72-7.64(m,4H),7.62-7.57(m,1H),7.53(d,J=8.5Hz,1H),7.49-7.43(m,3H),7.35(ddd,J=7.8,2.1,1.0Hz,1H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)414.4。

[3081] 实施例212. 5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛

[3082] 

[3083] 在0℃处向N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例194)(0.360g,0.83mmol)在THF/水(20mL,2:1)中的搅拌溶液中添加高碘酸钠(0.533g,2.49mmol)和锇酸(VI)钾二水合物(0.015g,0.04mmol),并且将混合物在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,用冰水稀释反应混合物。将所得固体过滤并真空干燥。将粗固体通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.05(s,1H),9.78(s,1H),8.81(d,J=1.5Hz,1H),7.68(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.60(m,1H),7.58-7.51(m,4H),7.49(m,1H),7.43-7.39(m,2H),7.33(ddd,J=7.8,2.2,1.1Hz,1H),3.63(s,3H),1.27(s,9H);LCMS(m/z)436.3。

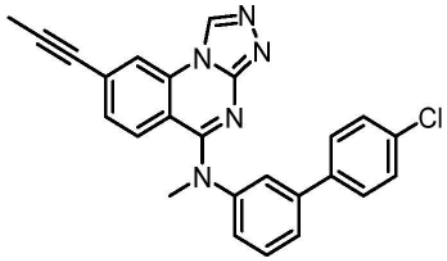
[3084] 实施例213.(5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[3085] 

[3086] 在0℃处向5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并

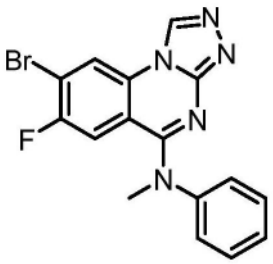
[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(实施例212)(0.09g,0.21mmol)在THF/水(5mL,1:1)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.015g,0.41mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供所需产物:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.61-7.51(m,4H),7.49-7.39(m,3H),7.29(d,J=8.6Hz,1H),7.25(ddd,J=8.0,2.3,1.1Hz,1H),7.14(d,J=1.6Hz,1H),5.49(t,J=5.6Hz,1H),4.60(d,J=5.4Hz,2H),3.60(s,3H),1.28(s,9H);LCMS(m/z)438.5。

[3087] 实施例214.N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3088] 

[3089] 在室温下向8-溴-N-(4'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例185)(0.1g,0.21mmol)在1,4-二氧杂环己烷(3mL)中的搅拌和脱气溶液中添加三苯基膦(0.051g,0.19mmol)、三乙胺(0.03mL,0.21mmol)、碘化亚铜(0.008g,0.04mmol)、乙酸钯(0.010g,0.04mmol)和1-丙炔(0.13mL,2.16mmol),并且将混合物加热至100℃,持续6小时。通过TLC监测反应进程。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),8.40(d,J=1.6Hz,1H),7.69-7.63(m,3H),7.57(ddd,J=7.9,1.9,1.1Hz,1H),7.50-7.44(m,3H),7.31(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),7.27(d,J=8.7Hz,1H),7.18(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),3.59(s,3H),2.09(s,3H);LCMS(m/z)424.4。

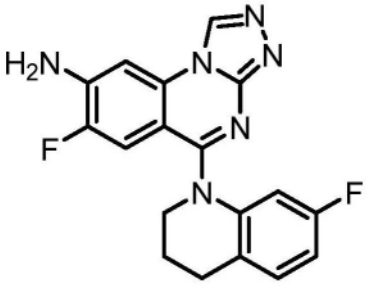
[3090] 实施例215. 8-溴-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3091] 

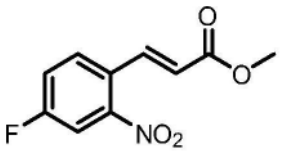
[3092] 向7-氟-N5-甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(实施例206)(25mg,0.081mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加溴化铜(II)(49.1mg,0.220mmol)和叔丁腈(24.75mg,0.240mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。用AcOEt稀释反应混合物,用水和盐水连续洗涤,并经Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=0-15%)纯化,得到粗产物。反应混合物使用Bond Elut SCX盒(Agilent)通过固相萃取(用MeOH洗涤,然后用在MeOH中的NH_3洗脱)纯化,并且浓缩收集的级分,提供所需

产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.33(s,1H),8.54(d,J=6.0Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.33-7.27(m,1H),7.25-7.21(m,2H),6.82(d,J=10.3Hz,1H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)374.1/375.2。

[3093] 实施例216. 7-氟-5-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

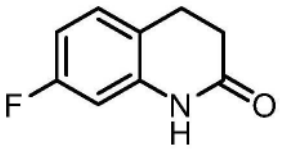
[3094] 

[3095] (步骤1)3-(4-氟-2-硝基苯基)丙烯酸甲酯的合成

[3096] 

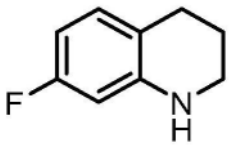
[3097] 将4-氟-2-硝基苯胺(200mg,1.281mmol)、丙烯酸甲酯(132mg,1.537mmol)、叔丁腈(145mg,1.409mmol)和Pd(OAc)$_2$(57.5mg,0.256mmol)在MeOH(6.4mL)中的混合物在60℃处搅拌4小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层,得到所需产物。

[3098] (步骤2)7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的合成

[3099] 

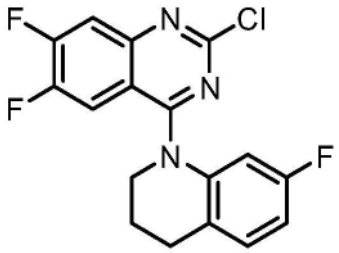
[3100] 将3-(4-氟-2-硝基苯基)丙烯酸甲酯(163mg,0.724mmol)和Pd(OAc)$_2$(163mg,0.724mmol)在MeOH(3.6mL)中的混合物在60℃处搅拌过夜。真空浓缩混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,已烷:AcOEt=10:0-9:1)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)166.14[M+H]$^+$。

[3101] (步骤3)7-氟-1,2,3,4-四氢喹啉的合成

[3102] 

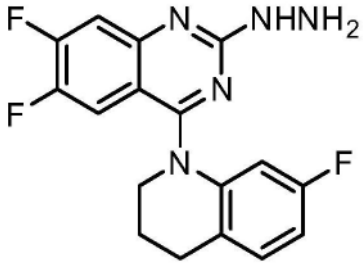
[3103] 将7-氟-3,4二氢喹啉-2(1H)-酮(97mg,0.587mmol)和在THF(0.2M溶液)中的BH_3(12.19mg,0.881mmol)在THF(2.9mL)中的混合物在50℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,已烷:AcOEt=10:0-9:1)纯化,得到所需产物:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.85(ddt,J=8.4,6.6,1.0Hz,1H),6.27(td,J=8.5,2.6Hz,1H),6.15(dd,J=10.8,2.6Hz,1H),3.39-3.20(m,2H),2.70(t,J=6.4Hz,2H),2.05-1.83(m,2H)。

[3104] (步骤4)2-氯-6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)喹唑啉的合成

[3105] 

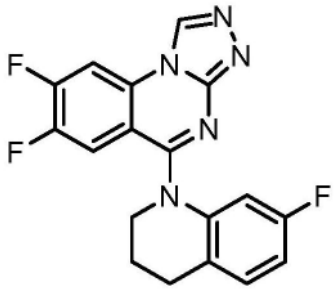
[3106] 向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(0.89g,3.79mmol)在DMF(18.93ml)中的溶液中添加7-氟-1,2,3,4-四氢喹啉(0.573g,3.79mmol)和氢化钠(0.091g,3.79mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)350.14[M+H]$^+$。

[3107] (步骤5)6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉的合成

[3108] 

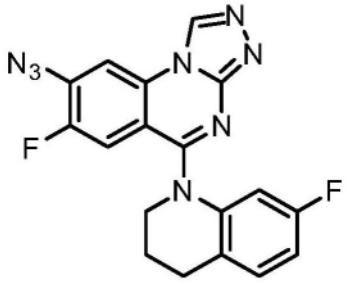
[3109] 向2-氯-6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)喹唑啉(0.35g,粗品)在EtOH(5mL)中的溶液中缓慢添加水合肼(0.015g,0.3mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。0.5小时和1小时后,将水合肼的附加部分(0.015g×2,0.6mmol)缓慢添加到溶液中,并且继续搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释并且用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)346.14[M+H]$^+$。

[3110] (步骤6)7,8-二氟-5-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[3111] 

[3112] 将6,7-二氟-4-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-肼基喹唑啉(0.21g,粗品)和三乙氧基甲烷(10mL,0.608mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)356.0[M+H]+。

[3113] (步骤7)8-叠氮基-7-氟-5-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

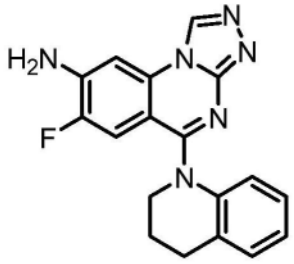
[3114] 

[3115] 在60℃处将7,8-二氟-5-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.141mmol)和叠氮化钠(4.57mg,0.07mmol)在DMSO(0.35mL)中的混合物搅拌30分钟。将混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)379.19[M+H]+。

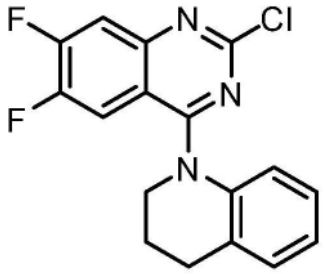
[3116] (步骤8)7-氟-5-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺的合成

[3117] ,将8-叠氮基-7-氟-5-(7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(12mg,0.032mmol)和Pd/C(3mg)在EtOH(0.16mL)中的混合物在60℃处在H_2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.28(s,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.23(ddt,J=8.4,6.4,0.9Hz,1H),7.13(d,J=12.3Hz,1H),6.72(td,J=8.4,2.5Hz,1H),6.47-6.37(m,1H),3.95(t,J=6.4Hz,2H),2.90(t,J=6.6Hz,2H),2.12(p,J=6.5Hz,2H);LCMS(m/z)353.3。

[3118] 实施例217. 5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

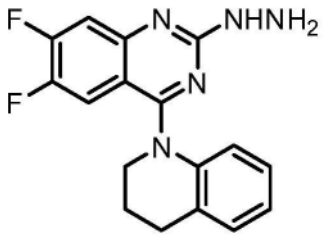
[3119] 

[3120] (步骤1)2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟喹唑啉的合成

[3121] 

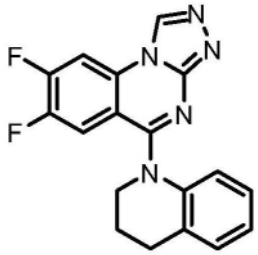
[3122] 向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(1.1g,4.68mmol)在DMF(23.4mL)中的溶液中添加1,2,3,4-四氢喹啉(0.623g,4.68mmol)和氢化钠(0.112g,4.68mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层,得到所需产物。LCMS(m/z)332.19$[M+H]^+$。

[3123] (步骤2)4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-2-肼基喹唑啉的合成

[3124] 

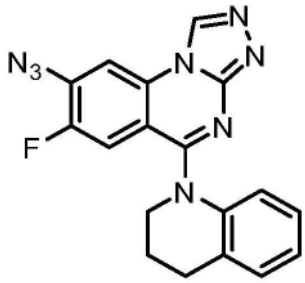
[3125] 向2-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟喹唑啉(0.35g,1.055mmol)在EtOH(5.28mL)中的溶液中添加水合肼(0.017g,0.351mmol),并且将混合物搅拌0.5小时。0.5小时和1小时后,将水合肼的附加部分(0.017g x 2,0.7mmol)缓慢添加到溶液中,并且继续搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释并且用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)328.14[M+H]$^+$。

[3126] (步骤3)5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[3127] 

[3128] 将4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-2-肼基喹唑啉(0.21g,粗品)和三乙氧基甲烷(3mL,0.642mmol)的混合物在100℃处搅拌过夜。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:15)纯化,得到所需产物。LCMS(m/z)338.18[M+H]$^+$。

[3129] (步骤4)8-叠氮基-5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成

[3130] 

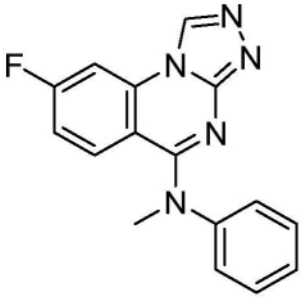
[3131] 将5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(62mg,0.184mmol)和叠氮化钠(12.55mg,0.193mmol)在DMSO(0.92mL)中的混合物在60℃处搅拌1小时。将反应混合物用AcOEt稀释并且用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)361.19[M+H]$^+$。

[3132] (步骤5)5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺的合成

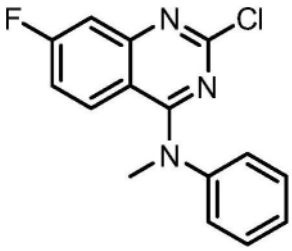
[3133] 将8-叠氮基-5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(51mg,粗品)和Pd/C(5mg)在EtOH(0.71mL)中的混合物在60℃处在H_2气氛下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C后,真空浓缩滤液。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-85:

15)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.23(s,1H),7.34-7.23(m,2H),7.06-6.97(m,3H),6.72-6.65(m,1H),3.98(t,J=6.6Hz,2H),2.91(t,J=6.6Hz,2H),2.13(t,J=6.6Hz,2H);LCMS(m/z)335.2。

[3134] 实施例218. 8-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

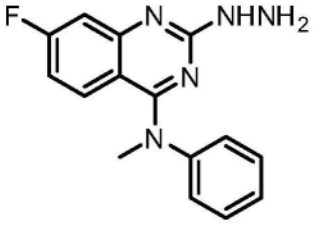
[3135] 

[3136] (步骤1)2-氯-7-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

[3137] 

[3138] 向2,4-二氯-7-氟喹唑啉(100mg,0.461mmol)在2-丙醇(2.3mL)中的悬浮液中添加N-甲基苯胺(49.4mg,0.461mmol)和浓HCl(37%,15.62mg,0.428mmol),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。真空浓缩反应混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,己烷:AcOEt=10:0-6:4)纯化,得到所需产物:LCMS(m/z)288.08[M+H]+。

[3139] (步骤2)7-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的合成

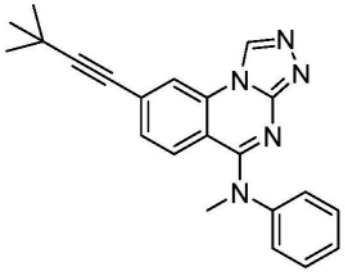
[3140] 

[3141] 向2-氯-7-氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(25mg,0.087mmol)中添加水合肼(21.75mg,0.434mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,得到所需产物:LCMS(m/z)284.13[M+H]+。

[3142] (步骤3)8-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

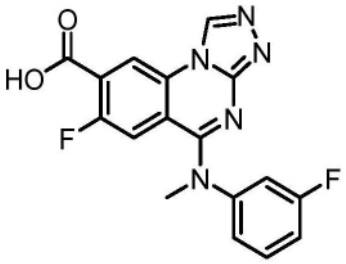
[3143] 将的混合物7-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(12mg,0.042mmol)和三乙氧基甲烷(18.83mg,0.127mmol)加热至70℃持续20分钟。将反应混合物直接通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-9:1)纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.42(s,1H),8.05(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.44-7.32(m,6H),7.04-6.94(m,1H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)294.1。

[3144] 实施例219. 8-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

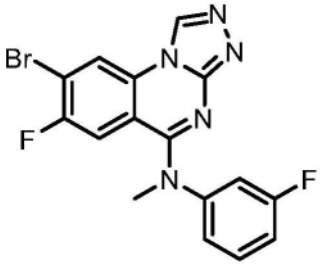
[3145] 

[3146] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)(20mg,0.056mmol)、Pd(dppf)Cl_2(8.26mg,0.011mmol)、三乙胺(17.14mg,0.169mmol)、3,3-二甲基丁-1-炔(11.60mg,0.141mmol)和碘化亚铜(I)(2.151mg,0.011mmol)在乙腈(0.28mL)中的混合物在微波反应器中在80℃处处理2小时。使用Bond Elut SCX盒(Agilent)将反应混合物进行固相萃取(用MeOH洗涤,然后用MeOH中的NH_3洗脱),并且真空浓缩收集的级分。将残余物通过制备型HPLC纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),7.55(m,7H),7.14(m,1H),3.79(s,3H),3.67(m,9H);LCMS(m/z)356.2。

[3147] 实施例220. 7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲酸

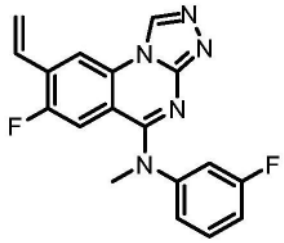
[3148] 

[3149] (步骤1)8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[3150] 

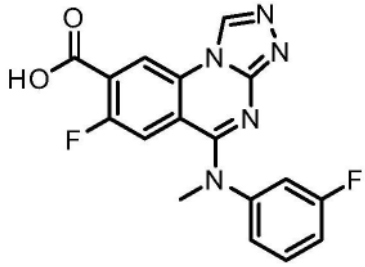
[3151] 向7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(实施例208)(315mg,0.965mmol)在乙腈(4.8mL)中的溶液中添加叔丁腈(149mg,1.448mmol)和溴化铜(II)(237mg,1.062mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物过滤并用AcOEt和MeOH连续洗涤,真空浓缩滤液。将残余物用AcOEt稀释,并用水和盐水连续洗涤。真空浓缩有机层。将残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)390.09/392.09[M+H]$^+$。

[3152] (步骤2)7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[3153] 

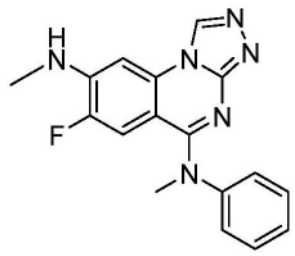
[3154] 将8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(200mg,粗品)、K_3PO_4(109mg,0.513mmol)、$Pd(OAc)_2$(115mg,0.513mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(118mg,0.769mmol)和三环己基膦(28.7mg,0.103mmol)在二氧杂环己烷/水(1:1、2.3mL)中的混合物在100℃处搅拌1.5小时。真空浓缩混合物。将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-8:2)纯化,得到所需产物。

[3155] (步骤3)7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲酸的合成

[3156] 

[3157] 将7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-乙烯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(50mg,0.148mmol)、氧化锇(VIII)(0.2M于BuOH中、0.15mL,0.030mmol)和高碘酸钠(79mg,0.371mmol)在丙酮/水(1:1,0.74mL,比率=1:1)中的混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(Si-柱,$CHCl_3$:MeOH=10:0-8:2)纯化,提供所需产物:^1H NMR(DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),8.82(d,J=6.2Hz,1H),7.45(dd,J=8.3,6.8Hz,1H),7.40-7.33(m,1H),7.25-7.14(m,2H),6.96(d,J=11.7Hz,1H),3.58(s,3H);LCMS(m/z)356.2。

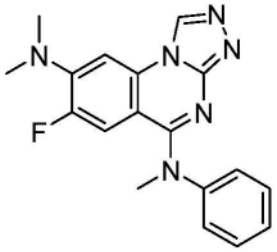
[3158] 实施例221. 7-氟-N5,N8-二甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[3159] 

[3160] 将实施例182(7.1mg,23μmol)和甲胺溶液(9.8M于甲醇中,1.5mL,15mmol)的剧烈搅拌混合物在微波反应器中加热至110℃。30分钟后,将反应混合物冷却至室温,并且在减压下去除溶剂。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),7.53(dd,J=8.3,6.9Hz,2H),7.48-7.32(m,4H),6.46(d,J=14.0Hz,1H),3.61(s,3H),2.91(d,J=4.7Hz,3H);LCMS(m/z)323.3。

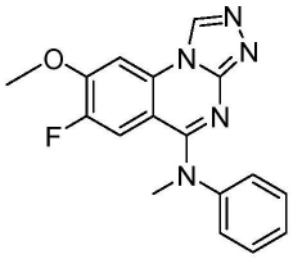
[3161] 实施例222. 7-氟-N5,N8,N8-三甲基-N5-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,

8-二胺

[3162] 

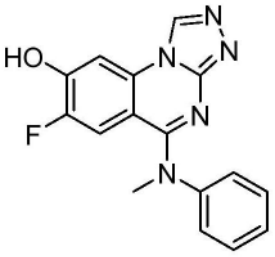
[3163] 除了使用二甲胺代替甲胺之外,以与实施例221类似的方式合成实施例222。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),7.55(dd,J=8.3,6.9Hz,2H),7.51-7.35(m,4H),6.46(d,J=17.0Hz,1H),3.62(s,3H),3.11(d,J=2.4Hz,6H);LCMS(m/z)337.3。

[3164] 实施例223. 7-氟-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3165] 

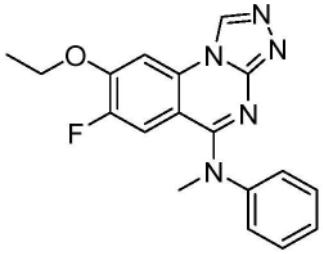
[3166] 使用氨溶液(7.0M于甲醇中)代替甲胺溶液(9.8M于甲醇中),以与实施例221类似的方式合成实施例223。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.89(s,1H),8.15(d,J=7.7Hz,1H),7.56-7.48(m,2H),7.49-7.34(m,3H),6.70(d,J=13.1Hz,1H),4.07(s,3H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)324.3。

[3167] 实施例224. 7-氟-8-甲氧基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3168] 

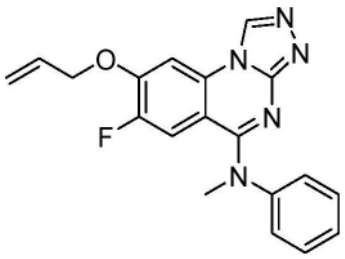
[3169] 通过注射器将氢氧化钠水溶液(2.0M、3.0mL,6.0mmol)添加到实施例182(64.5mg,0.207mmol)在二甲基亚砜(3.0mL)中的剧烈搅拌混合物中,并将所得混合物加热至90℃。1小时后,将所得混合物冷却至室温,并且通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.64(s,1H),9.50(s,1H),7.70(d,J=7.6Hz,1H),7.44(t,J=7.7Hz,2H),7.38-7.20(m,4H),6.79(d,J=12.7Hz,1H),6.52(s,1H),3.52(s,3H);LCMS(m/z)310.3。

[3170] 实施例225. 8-乙氧基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3171] 

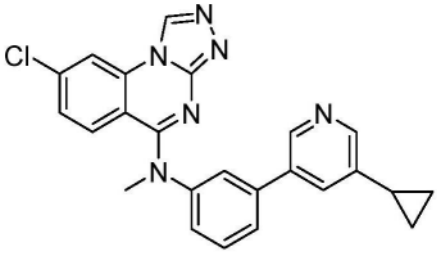
[3172] 通过注射器将碘乙烷(9.1μL,110μmol)添加到碳酸钾(15.6mg,0.113mmol)和实施例224(7.00mg,22.6μmol)在丙酮(0.5mL)中的剧烈搅拌混合物中,并将所得混合物加热至50℃。90分钟后,将反应混合物冷却至室温,并且依次添加乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.46(t,J=7.7Hz,2H),7.35(d,J=7.9Hz,3H),6.76(d,J=13.0Hz,1H),4.33(q,J=7.0Hz,2H),3.56(s,3H),1.42(t,J=7.0Hz,3H);LCMS(m/z)338.3。

[3173] 实施例226. 8-(烯丙氧基)-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3174] 

[3175] 除了使用3-溴丙-1-烯代替乙基碘之外,以与实施例225类似的方式合成实施例226。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.12(d,J=7.6Hz,1H),7.58-7.34(m,5H),6.72(d,J=13.0Hz,1H),6.12(ddt,J=17.4,10.8,5.6Hz,1H),5.52(dt,J=17.3,1.6Hz,1H),5.38(dt,J=10.5,1.4Hz,1H),4.87(dt,J=5.7,1.4Hz,2H),3.61(d,J=9.7Hz,3H);LCMS(m/z)350.3。

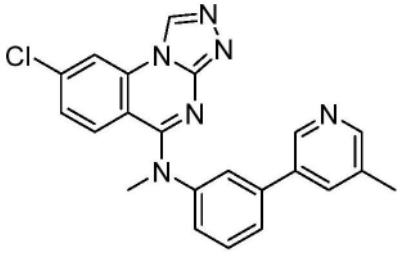
[3176] 实施例227. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3177] 

[3178] 将实施例308(9.5mg,24.4μmol)、(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸(6.05mg,37.1μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(1.73mg,2.4μmol)和碳酸钠水溶液(2.0M,122μL,244μmol)在1,4-二氧杂环己烷(0.5mL)中的剧烈搅拌混合物加热至100℃。5分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.48(s,1H),8.63(s,1H),8.53-8.24(m,2H),7.80(t,J=2.1Hz,1H),7.68(q,J=4.0,2.2Hz,2H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),

7.48(dd,J＝22.1,8.2Hz,2H),7.36-7.23(m,1H),3.72(s,3H),1.17-1.00(m,2H),0.83(dt,J＝6.6,4.3Hz,2H);LCMS(m/z)427.3。

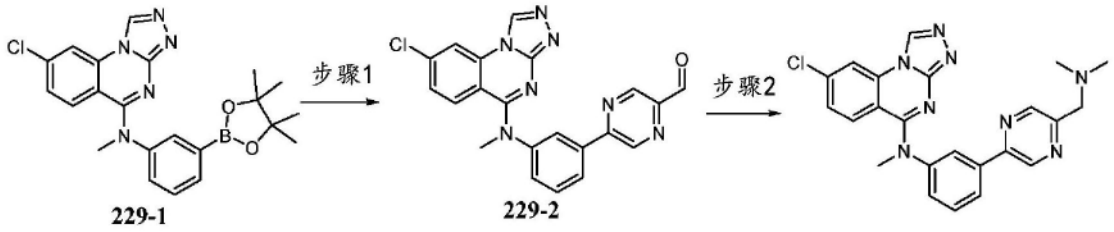
[3179] 实施例228. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-甲基吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3180] 

[3181] 使用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸和(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II),以与实施例227类似的方式合成实施例228。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.66(s,1H),8.48-8.33(m,2H),7.92(s,1H),7.78(t,J＝2.1Hz,1H),7.68(d,J＝7.6Hz,2H),7.56(dd,J＝29.8,8.4Hz,1H),7.44(d,J＝7.3Hz,1H),7.28(dd,J＝8.9,2.2Hz,1H),3.71(s,3H),0.89(s,3H);LCMS(m/z)401.3。

[3182] 根据实施例413的第一步骤中所述的程序,由对应的溴化物实施例308制备化合物229-1。

[3183] 实施例229. 8-氯-N-(3-(5-((二甲基氨基)甲基)吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

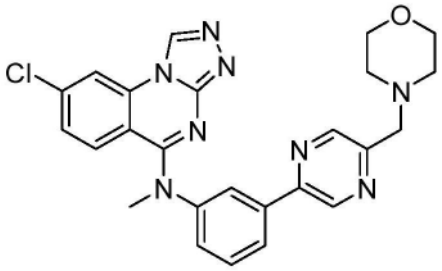
[3184] 

[3185] 步骤1:将化合物229-1(50.0mg,11.5μmol)、5-溴吡嗪-2-甲醛(258mg,1.38mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯、二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷、二环己基-[3-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(43.0mg,27.3μmol)和碳酸钠水溶液(2.0M,1.1mL,2.3mmol)在1,4-二氧杂环己烷(3.0mL)中的剧烈搅拌混合物加热至60℃。90分钟后,将所得混合物依次用乙酸乙酯(15mL)和水(15mL)稀释。将有机层分离,用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0％至100％甲醇于二氯甲烷中)纯化,得到化合物229-2。

[3186] 步骤2:将二甲胺溶液(2.0M于四氢呋喃中、140μL、290μmol)添加至冰醋酸(16.3μL、289μmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(61.2mg,289μmol)和化合物229-2(15.0mg,36.1μmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的剧烈搅拌混合物中。将反应混合物加热至40℃。在10分钟后,在减压下去除溶剂。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1％三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.55(s,1H),9.37-9.19(m,1H),8.89-8.69(m,1H),8.46(d,J＝2.0Hz,1H),8.32-8.14(m,2H),7.71(t,J＝7.9Hz,1H),7.66-7.50(m,1H),7.38(d,J

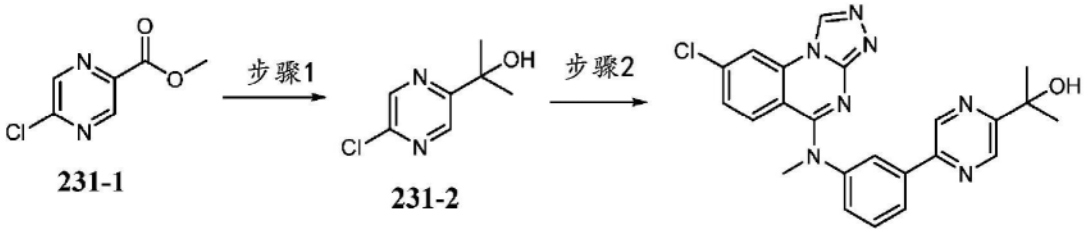
=9.1Hz,1H),7.29(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),4.61(s,2H),3.81(s,3H),3.01(s,6H);LCMS(m/z)445.2。

[3187] 实施例230. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3188] 

[3189] 除了使用纯的吗啉代替二甲胺溶液之外,以与实施例229类似的方式合成实施例230。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),9.37-9.15(m,1H),8.78(s,1H),8.48(d,J=2.1Hz,1H),8.35-8.13(m,2H),7.73(t,J=7.9Hz,1H),7.59(d,J=7.9Hz,1H),7.47-7.22(m,2H),4.60(s,2H),3.95(s,2H),3.83(s,3H),3.41(s,2H);LCMS(m/z)487.3。

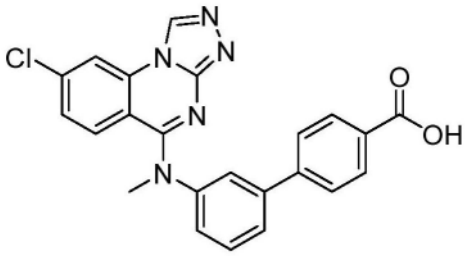
[3190] 实施例231. 2-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡嗪-2-基)丙-2-醇

[3191] 

[3192] 步骤1:在0℃处通过注射器将溴(甲基)镁(3.0M于乙醚中,2.9mL,8.7mmol)添加到甲基5-氯吡嗪-2-甲酸酯(化合物231-1,500mg,2.90mmol)在四氢呋喃(12.1mL)中的剧烈搅拌混合物中。1小时后,将反应用盐酸水溶液(2.0M,18mL,36mmol)淬灭,然后用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将有机层合并,用盐水(30mL)冲洗,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0%至30%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物231-2。

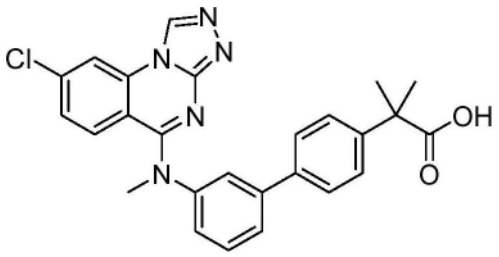
[3193] 步骤2:2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(24.2mg,140μmol)添加到含有化合物229-1(12.2mg,28.9mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯、二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷、二环己基-[3-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(4.4mg,2.8μmol)和碳酸钠水溶液(2.0M,70.0μL,140μmol)在1,4-二氧杂环己烷(1.0mL)中的剧烈搅拌混合物中。将反应密封并加热至约60℃。在90分钟后,将反应混合物加热至100℃。20分钟后,将反应冷却至室温,并依次用乙酸乙酯(15mL)和水(15mL)稀释。将有机层分离,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.53(s,1H),8.99(d,J=34.1Hz,1H),8.45(s,1H),8.15(s,1H),7.74-7.12(m,6H),3.82(s,3H),1.60(s,6H);LCMS(m/z)446.3。

[3194] 实施例232. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-甲酸

[3195] 

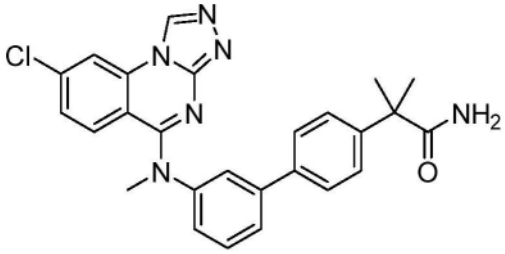
[3196] 除了使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,以与实施例227类似的方式合成实施例232。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.23-8.05(m,2H),7.92-7.79(m,2H),7.79-7.65(m,3H),7.50(d,J=7.9Hz,1H),7.39(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.36-7.28(m,1H),3.87(s,3H);LCMS(m/z)430.3。

[3197] 实施例233. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)-2-甲基丙酸

[3198] 

[3199] 除了使用2-(4-硼苯基)-2-甲基-丙酸代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,以与实施例227类似的方式合成实施例233。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.55(s,1H),8.46(s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.70(s,1H),7.66-7.54(m,3H),7.48(d,J=8.2Hz,2H),7.36(dd,J=19.1,5.0Hz,3H),3.83(s,3H),1.59(s,6H);LCMS(m/z)472.4。

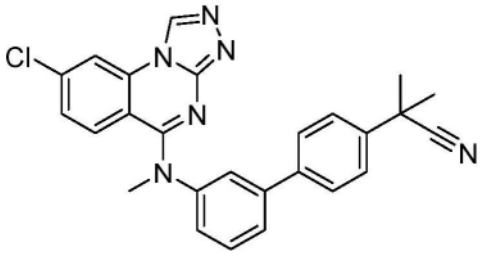
[3200] 实施例234. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)-2-甲基丙酰胺

[3201] 

[3202] 将氨溶液(0.4M于四氢呋喃中,700μL,300μmol)添加到3-(乙基亚胺基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(26.4mg,138μmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(33.7mg,275μmol)和实施例233(13.0mg,27.5μmol)在二氯甲烷(1.3mL)中的剧烈搅拌混合物中,并将所得的混合物加热至40℃。在2小时后,在减压下去除溶剂。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.51(d,J=1.8Hz,1H),7.87-7.78(m,1H),7.73(t,J=2.0Hz,1H),7.72-7.56(m,2H),7.53-7.42(m,3H),7.38(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),7.28(d,J=9.2Hz,1H),3.87(s,3H),1.58(s,6H);LCMS(m/z)471.3。

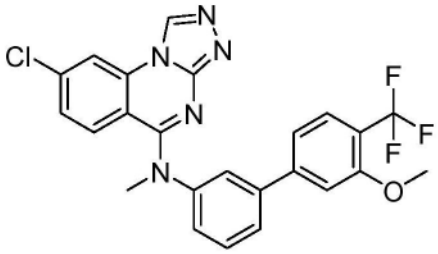
[3203] 实施例235. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-

[1,1'-二苯基]-4-基)-2-甲基丙腈

[3204] 

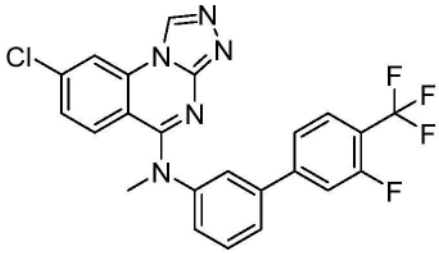
[3205] 除了使用[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]硼酸代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,以与实施例227类似的方式合成实施例235。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.52(d,J=2.0Hz,1H),7.88-7.80(m,1H),7.80-7.74(m,1H),7.74-7.59(m,5H),7.53-7.44(m,1H),7.44-7.34(m,1H),7.30(d,J=9.2Hz,1H),3.88(s,3H),1.76(s,6H);LCMS(m/z)453.3。

[3206] 实施例236. 8-氯-N-(3'-甲氧基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3207] 

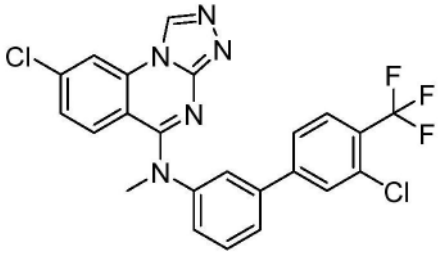
[3208] 除了使用[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,以与实施例227类似的方式合成实施例236。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.58(s,1H),8.49(s,1H),7.81(d,J=18.6Hz,2H),7.65(s,2H),7.49(s,1H),7.41-7.24(m,4H),3.97(s,3H),3.86(s,3H);LCMS(m/z)484.3。

[3209] 实施例237. 8-氯-N-(3'-氟-4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3210] 

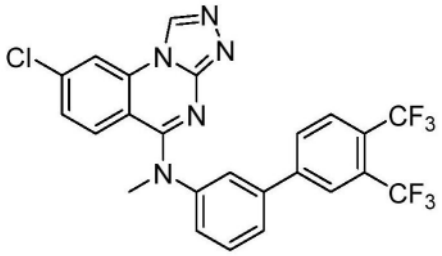
[3211] 除了使用[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,以与实施例227类似的方式合成实施例237。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),7.93-7.83(m,2H),7.79(t,J=7.9Hz,1H),7.76-7.49(m,4H),7.39(dd,J=8.0,3.2Hz,1H),7.31(d,J=9.1Hz,1H),3.87(d,J=4.5Hz,3H);LCMS(m/z)472.3。

[3212] 实施例238. 8-氯-N-(3'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3213] 

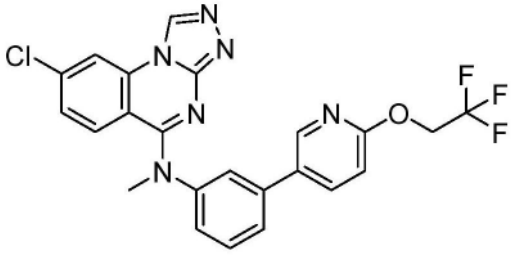
[3214] 除了使用[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]硼酸代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,以与实施例227类似的方式合成实施例238。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.52(d,J=2.3Hz,1H),7.97-7.81(m,4H),7.73(dd,J=20.9,8.3Hz,2H),7.55(d,J=8.2Hz,1H),7.40(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),7.36-7.28(m,1H),3.87(s,3H);LCMS(m/z)488.3。

[3215] 实施例239.N-(3',4'-双(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3216] 

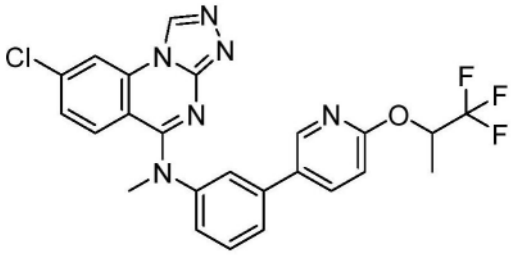
[3217] 除了使用[3,4-双(三氟甲基)苯基]硼酸代替(5-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,以与实施例227类似的方式合成实施例239。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.50(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),8.18(s,3H),7.99(s,2H),7.79(d,J=2.1Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.46-7.37(m,1H),7.29(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.78(s,3H);LCMS(m/z)522.3。

[3218] 实施例240. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3219] 

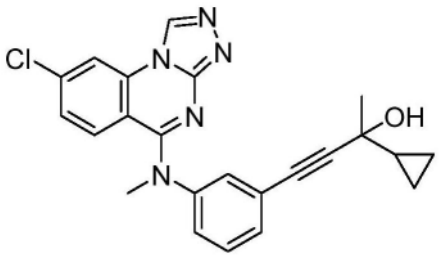
[3220] 在0℃处将氢化钠(4.3mg,190μmol)添加到实施例286(5.00mg,12.4μmol)和2,2,2-三氟乙醇(13.3μL、185μmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的剧烈搅拌混合物中。将反应混合物加热至45℃。在50分钟后,将反应混合物冷却至室温。将混合物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.56(s,1H),8.48(s,1H),8.42(d,J=2.5Hz,1H),8.01(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.77-7.69(m,2H),7.64(t,J=7.9Hz,1H),7.43(d,J=8.1Hz,1H),7.36-7.30(m,2H),7.00(d,J=8.6Hz,1H),3.83(s,3H),1.96(s,2H);LCMS(m/z)485.3。

[3221] 实施例241. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3222] 

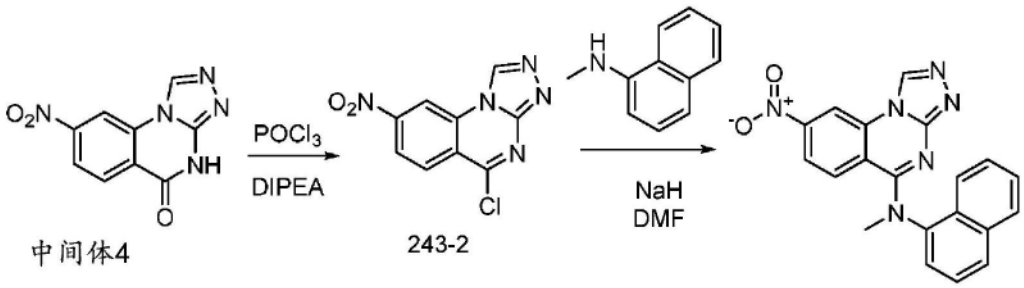
[3223] 除了使用1,1,1-三氟丙-2-醇代替2,2,2-三氟乙醇之外,以与实施例240类似的方式合成实施例241。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.48(s,1H),8.39(d,J=2.2Hz,2H),7.98(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.66-7.59(m,2H),7.56(t,J=8.1Hz,1H),7.41(d,J=9.0Hz,1H),7.32(d,J=8.2Hz,1H),7.26(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),6.95-6.90(m,1H),5.88(p,J=6.7Hz,1H),3.75(s,3H),1.50(d,J=6.5Hz,3H);LCMS(m/z)499.3。

[3224] 实施例242. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-2-环丙基丁-3-炔-2-醇

[3225] 

[3226] 将2-环丙基丁-3-炔-2-醇(以重量计75%纯度,44μL、240μmol)添加到实施例308(18.5mg,47.6μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(12.2mg,16.7μmol)、三乙胺(166μL,1.19mmol)和溴化锌(53.6mg,238mmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(0.5mL)中的剧烈搅拌混合物中。将反应混合物密封并加热至约110℃。在10分钟后,将反应混合物冷却至室温。将混合物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.49(s,1H),8.40(s,1H),8.09(s,1H),7.50-7.22(m,5H),3.68(d,J=6.0Hz,3H),1.98-1.87(m,1H),1.58(s,3H),1.25-1.07(m,2H),0.49(q,J=5.5,4.6Hz,2H);LCMS(m/z)418.1。

[3227] 实施例243.N-甲基-N-(萘-1-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

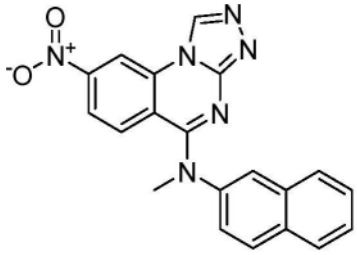
[3228] 

[3229] 5-氯-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(化合物243-2)的合成:将8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5(4H)-酮(中间体4,1.0g,4.33mmol)和三氯化磷(13.3g,86mmol)的混合物在100℃处搅拌6小时。通过LCMS检测反应。将反应混合物冷却至室温,然后在减压下蒸发。将粗产物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[3230] N-甲基-N-(萘-1-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:在室

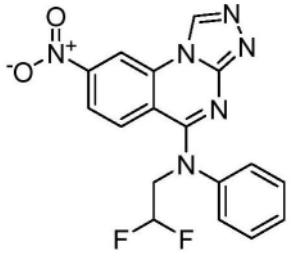
温下向粗品5-氯-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(50mg,0.20mmol)在DMF(5ml)中的溶液中添加N-甲基萘-1-胺(22mg,0.14mmol)和氢化钠(5.6mg,0.14mmol)。将混合物搅拌1小时。将混合物用AcOEt稀释,用水和盐水连续洗涤并经$MgSO_4$干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物通过反相色谱法(ACN/水15-95%,0.1% TFA,15分钟)纯化,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.83(s,1H),9.24(d,J=2.3Hz,1H),8.24-8.03(m,3H),7.88(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),7.77-7.67(m,2H),7.65-7.45(m,2H),7.15(d,J=9.3Hz,1H),3.91(s,3H);LCMS(m/z)371.3。

[3231] 实施例244.N-甲基-N-(萘-2-基)-8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3232] 

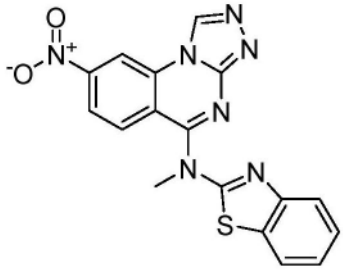
[3233] 除了使用N-甲基萘-2-胺代替N-甲基萘-1-胺之外,以与实施例243类似的方式合成实施例244。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.34(s,1H),8.94(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=8.7Hz,1H),8.00-7.92(m,1H),7.88(dd,J=9.3,2.1Hz,1H),7.85-7.75(m,2H),7.69-7.57(m,2H),7.47-7.34(m,2H),3.91(s,3H);LCMS(m/z)371.3。

[3234] 实施例245.N-(2,2-二氟乙基)-8-硝基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3235] 

[3236] 除了使用N-(2,2-二氟乙基)苯胺代替N-甲基萘-1-胺之外,以与实施例243类似的方式合成实施例245。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.42(s,1H),8.99(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=8.7Hz,1H),8.00-7.93(m,1H),7.88-7.76(m,2H),7.67-7.56(m,2H),7.44(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),7.37(d,J=9.3Hz,1H),4.0-3.8(m,3H);LCMS(m/z)371.3。

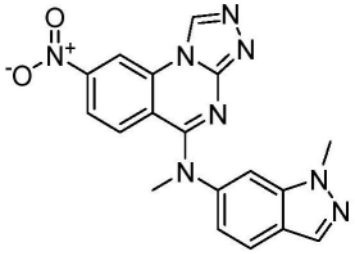
[3237] 实施例246.N-甲基-N-(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[3238] 

[3239] 除了使用N-甲基苯并[d]噻唑-2-胺代替N-甲基萘-1-胺之外,以与实施例243类似的方式合成实施例246。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.42(s,1H),8.99(d,J=2.2Hz,1H),8.06

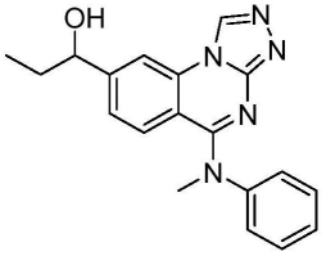
(d,J＝8.7Hz,1H),8.00-7.93(m,1H),7.89-7.75(m,1H),7.69-7.57(m,1H),7.48-7.33(m,2H),3.90(s,3H);LCMS(m/z)378.2。

[3240] 实施例247.N-甲基-N-(8-硝基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[3241] 

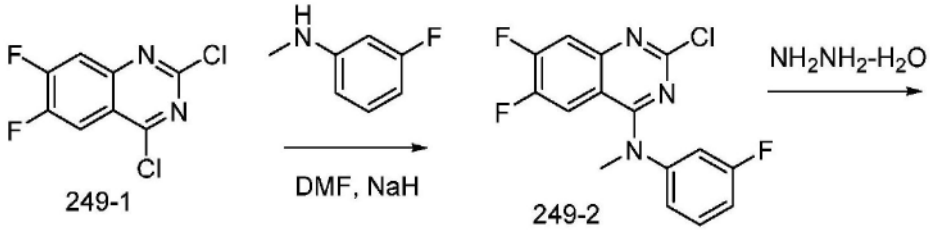
[3242] 除了使用N,1-二甲基-1H-吲唑-6-胺代替N-甲基萘-1-胺之外,以与实施例243类似的方式合成实施例247。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.49(s,1H),7.36(t,J＝7.9Hz,2H),7.24(d,J＝7.7Hz,1H),7.20-7.10(m,2H),6.90(d,J＝8.5Hz,1H),6.64(t,J＝7.7Hz,1H),3.59(s,3H),2.09-1.97(m,3H);LCMS(m/z)375.2。

[3243] 实施例248. 1-(5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙-1-醇

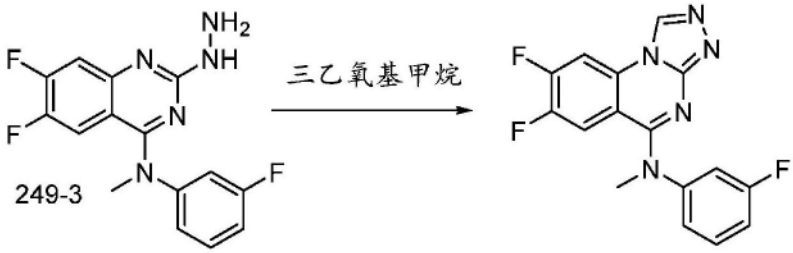
[3244] 

[3245] 将烧瓶抽成真空并且填充上氮气。在将THF(6mL)和5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛(实施例117,25mg,0.082mmol)作为溶液添加之后,在冰水浴中将混合物保持在0℃。然后添加EtMgBr(1.0M,0.082mmol),将混合物在室温下进一步搅拌24小时,并且然后添加水和DCM。用水和盐水连续洗涤有机层。将有机层经$MgSO_4$干燥,并在减压下蒸发。将粗产物进行反相色谱法(具有0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟),获得作为异构体混合物的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.63(s,1H),8.29(d,J＝1.6Hz,1H),7.63-7.50(m,3H),7.48-7.41(m,2H),7.29(dd,J＝8.9,1.7Hz,1H),7.16(d,J＝8.8Hz,1H),4.74(dd,J＝7.3,5.4Hz,1H),3.81(s,3H),1.88-1.66(m,2H),0.94(t,J＝7.4Hz,3H);LCMS(m/z)334.3。

[3246] 实施例249. 7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



[3247]

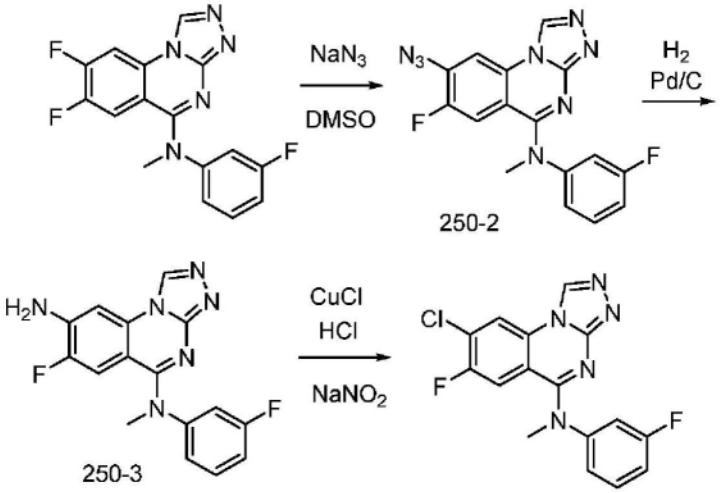


[3248] 2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-2)的合成:向2,4-二氯-6,7-二氟喹唑啉(化合物249-1、3g,12.8mmol)在DMF(20ml)中的溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(1.76g,14mmol)和氢化钠(587mg,14.7mmol),然后将混合物在室温下搅拌1小时。将水添加到反应混合物中,并且过滤混合物。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[3249] 6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-3)的合成:在室温下将水合肼(0.018g,0.23mmol)缓慢添加到粗品2-氯-6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-2,254mg,0.78mmol)在乙醇(4ml)中的搅拌溶液中。将混合物用DCM稀释,然后用水和盐水连续洗涤并经$MgSO_4$干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[3250] 7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将粗品6,7-二氟-N-(3-氟苯基)-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物249-3)(340mg,1.06mmol)和三乙氧基甲烷(789mg,5.32mmol)的混合物在100℃处搅拌4小时。真空浓缩反应混合物。将残余物通过反相色谱法(具有0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.90(s,1H),7.67(dd,J=9.3,6.6Hz,1H),7.40(td,J=8.2,6.3Hz,1H),7.18(dd,J=11.2,8.0Hz,1H),7.06(td,J=8.4,2.2Hz,1H),6.99-6.87(m,2H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)330.3。

[3251] 实施例250. 8-氯-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

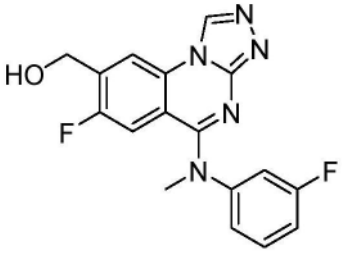
[3252] 

[3253] 8-叠氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物250-2)的合成:向7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例249、2.4g,7.71mmol)在DMSO(10ml)中的溶液中添加叠氮化钠(2.5g,38.8mmol),并且将混合物在100℃处搅拌2小时。将反应混合物用DCM稀释,然后用水和盐水连续洗涤并经$MgSO_4$干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[3254] 7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(化合物250-3)的合成:向粗品8-叠氮基-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(2)(0.6g,1.7mmol)在乙醇(5ml)中的溶液中添加Pd/C,并将悬浮液在室温下在氢气气氛下搅拌5小时。通过过滤去除Pd/C,并真空浓缩滤液。将粗产物用于下一步骤。

[3255] 8-氯-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:在0℃处将亚硝酸钠(23.3mg,0.33mmol)在水(2ml)中的溶液逐滴添加到7-氟-N5-(3-氟苯基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺(100mg,0.306mmol)在盐酸(37%w/v,4ml)中的搅拌悬浮液中。将溶液在0℃处搅拌30分钟,然后按份添加到氯化亚铜(I)(48mg,0.33mmol)在盐酸(37%w/v,2ml)中的搅拌的沸腾溶液中。将搅拌的混合物进一步煮沸15分钟并冷却过夜。添加水,并将产物萃取到DCM中。用水、10%w/v氢氧化钠溶液洗涤醚合物提取物,然后经$MgSO_4$干燥。真空去除溶剂。将残余物通过反相色谱法(具有0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.22(s,1H),8.31(d,J=7.7Hz,1H),7.54(q,J=7.8Hz,1H),7.24(t,J=8.1Hz,1H),7.09(dd,J=11.8,8.7Hz,2H),6.89(d,J=10.2Hz,1H),3.77(d,J=2.0Hz,3H);LCMS(m/z)346。

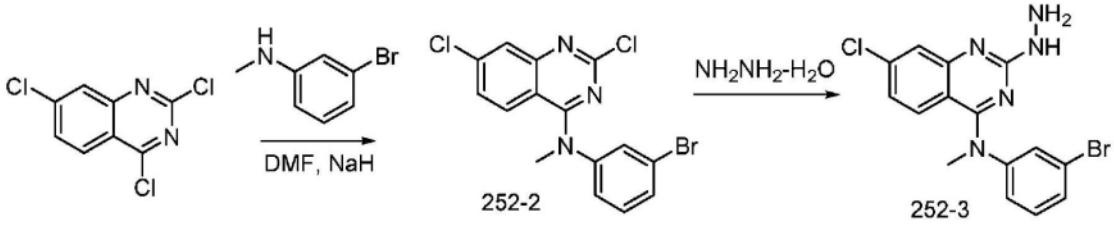
[3256] 实施例251.(7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[3257] 

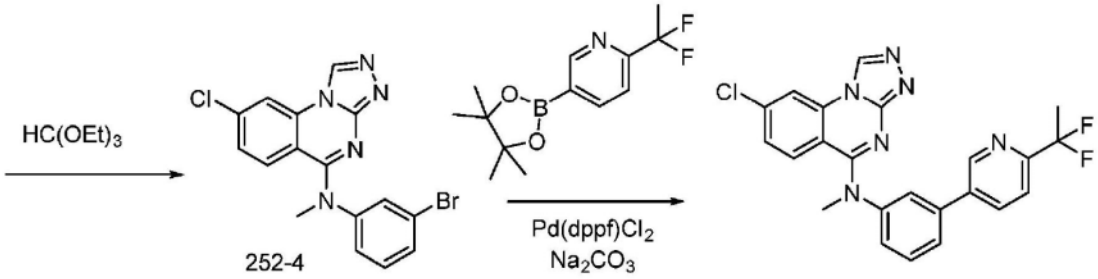
[3258] 向甲基硫代甲基对甲苯基砜(131mg,0.6mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加60%氢化钠(24mg,0.6mmol)。将所得混合物在0℃处搅拌1小时,随后添加7,8-二氟-N-(3-氟苯

基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例249,100mg,0.30mmol)。然后将反应在室温下进行24小时,并且通过添加5ml 10% HCl淬灭。向混合物中添加DCM和水。然后将有机相用水和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩至干。将残余物通过反相色谱法(具有0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.71(s,1H),8.50(d,J=6.2Hz,1H),7.72-7.53(m,1H),7.43-7.18(m,3H),6.80(d,J=11.5Hz,1H),4.83(s,2H),3.81(s,3H);LCMS(m/z)342.2。

[3259] 实施例252. 8-氯-N-(3-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



[3260]



[3261] N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物252-2)的合成:向2,4,7-三氯喹唑啉(1g,4.28mmol)在DMF(20ml)中的溶液中添加3-氟-N-甲基苯胺(837mg,4.5mmol)和氢化钠(965mg,24.1mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时。将水添加到反应混合物中,并且过滤混合物。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

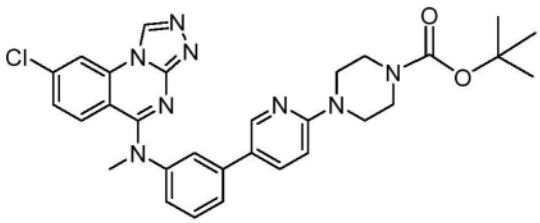
[3262] N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物252-3)的合成:将水合肼(2.8g,56.4mmol)缓慢添加到粗品N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(252-2)(800mg,2.1mmol)在乙醇(6ml)和THF(1ml)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物蒸发,然后溶解于DCM中,然后用水和盐水连续洗涤并经$MgSO_4$干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[3263] N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物252-4)的合成:将粗品N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼yl-N-甲基喹唑啉-4-胺(252-3)(550mg,1.45mmol)和三乙氧基甲烷(3.2g,21mmol)的混合物在100℃处搅拌4小时。将已烷添加到反应混合物中以沉淀粗产物,将该粗产物用于下一步骤。

[3264] 8-氯-N-(3-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(252-4、20mg,0.05mmol)和2-(1,1-二氟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(15mg,0.056mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5ml)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(8mg,0.01mmol)和2ml饱和Na_2CO_3水溶液。将混合物在90℃处搅拌10min。将残余物通过反相色谱法(具有0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^{1}H

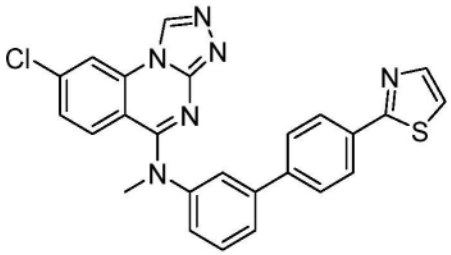
NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.12(s,1H),8.85(s,1H),8.03(s,2H),7.74(d,J=24.2Hz,3H),7.64-7.34(m,2H),7.26-7.3(m,2H),3.86(s,3H),2.06(t,J=18.1Hz,3H);LCMS(m/z)451.4。

[3265] 实施例253. 4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[3266] 

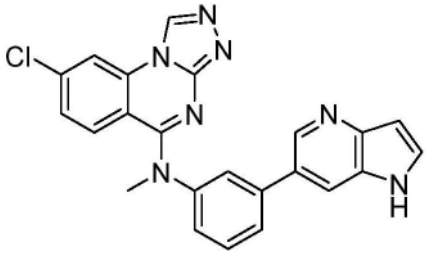
[3267] 以与实施例252类似的方式制备实施例253。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.14(s,1H),8.51(s,1H),8.08(s,1H),8.00(d,J=9.3Hz,1H),7.61(d,J=6.5Hz,2H),7.43(s,1H),7.36(dt,J=6.9,2.2Hz,1H),7.20(s,2H),7.01(d,J=9.3Hz,1H),3.75(d,J=12.5Hz,7H),3.65(dd,J=6.8,3.6Hz,4H),1.49(d,J=20.5Hz,9H);LCMS(m/z)571.3。

[3268] 实施例254. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(噻唑-2-基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3269] 

[3270] 以与实施例252类似的方式制备实施例254。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.10(s,1H),8.15-7.92(m,4H),7.78(d,J=7.7Hz,1H),7.72-7.60(m,3H),7.57(s,1H),7.44(d,J=3.3Hz,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),7.22(q,J=9.5Hz,3H),3.86(s,3H);LCMS(m/z)469.3。

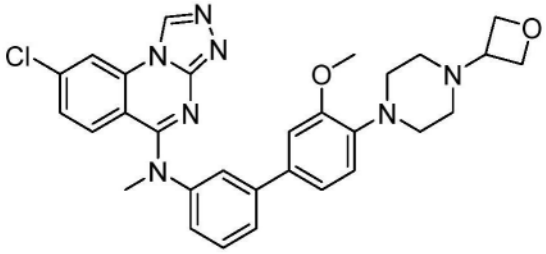
[3271] 实施例255.N-(3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3272] 

[3273] 以与实施例252类似的方式制备实施例255。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.56(s,1H),8.87(d,J=1.6Hz,1H),8.75(d,J=1.3Hz,1H),8.47(d,J=2.1Hz,1H),8.17(d,J=3.2Hz,1H),7.88(d,J=8.2Hz,2H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.52(d,J=8.6Hz,1H),7.42(d,J=9.0Hz,1H),7.33(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),6.90(d,J=3.4Hz,1H),3.84(s,3H);LCMS(m/z)426.2。

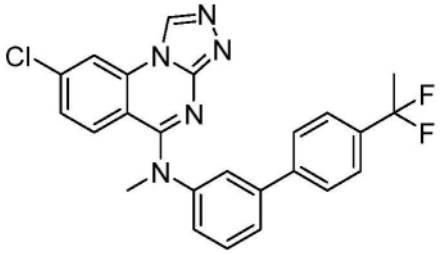
[3274] 实施例256. 8-氯-N-(3'-甲氧基-4'-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-[1,1'-

二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3275] 

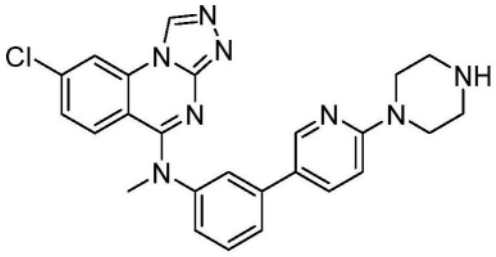
[3276] 以与实施例252类似的方式制备实施例256。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.78(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.71(t,J=2.0Hz,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.44-7.28(m,3H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.11-7.02(m,1H),4.93(t,J=7.7Hz,4H),4.50(tt,J=7.2,5.6Hz,1H),3.93(s,4H),3.86(s,4H),3.31(d,J=1.5Hz,3H);LCMS(m/z)556.4。

[3277] 实施例257. 8-氯-N-(4'-(1,1-二氟乙基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3278] 

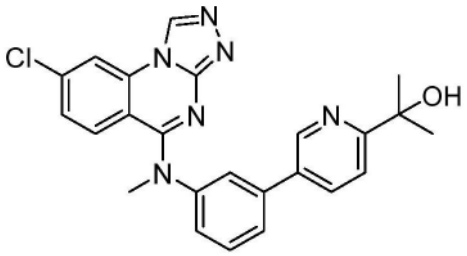
[3279] 以与实施例252类似的方式制备实施例257。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.04(s,1H),8.03(s,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.66-7.57(m,4H),7.48(d,J=1.9Hz,1H),7.30(d,J=1.7Hz,2H),7.21(s,2H),3.83(s,3H),1.97(d,J=36.2Hz,3H);LCMS(m/z)450.3。

[3280] 实施例258. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3281] 

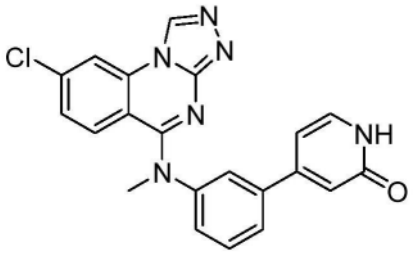
[3282] 向4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(实施例253,20mg,0.05mmol)在DCM(5ml)中的溶液中添加TFA(2ml),然后在室温下搅拌2小时。将残余物在减压下蒸发并且然后通过反相色谱法(具有0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.04(s,1H),8.03(s,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.64-7.57(m,4H),7.48(d,J=1.9Hz,1H),7.30(d,J=1.7Hz,1H),7.21(s,2H),3.83(s,3H),3.13(s,8H);LCMS(m/z)471.3。

[3283] 实施例259. 2-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇

[3284] 

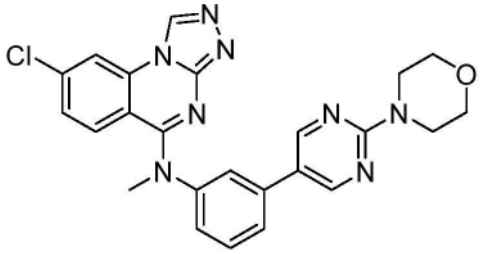
[3285] 以与实施例252类似的方式制备实施例259。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.87(dd,J=2.3,0.7Hz,1H),8.59(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),8.53(d,J=2.0Hz,1H),8.07(dd,J=8.5,0.7Hz,1H),7.96-7.87(m,2H),7.75(t,J=8.2Hz,1H),7.64-7.53(m,1H),7.41-7.25(m,2H),3.88(s,3H),1.67(s,5H);LCMS(m/z)445.3。

[3286] 实施例260. 2-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)丙-2-醇

[3287] 

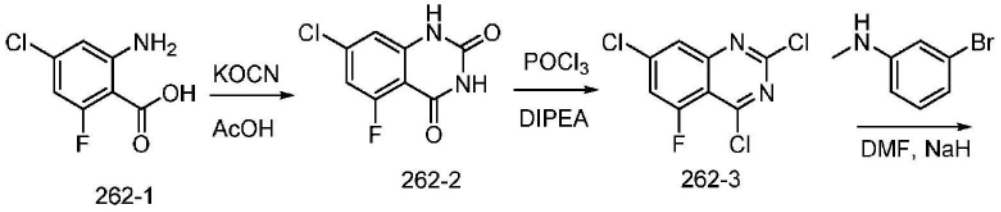
[3288] 以与实施例252类似的方式制备实施例260。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.78(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.71(t,J=2.0Hz,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.44-7.27(m,2H),7.10-7.03(m,1H),4.93(t,J=7.7Hz,2H),4.50(tt,J=7.2,5.6Hz,1H),3.93(s,3H);LCMS(m/z)403.3。

[3289] 实施例261. 8-氯-N-甲基-N-(3-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3290] 

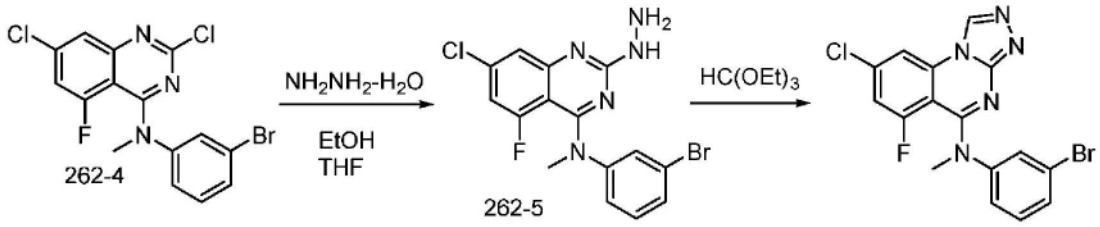
[3291] 以与实施例252类似的方式制备实施例261。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.14(s,1H),8.51(s,1H),8.08(s,1H),8.00(d,J=9.3Hz,1H),7.61(d,J=6.5Hz,2H),7.43(s,1H),7.36(dt,J=6.9,2.2Hz,1H),7.20(s,1H),7.01(d,J=9.3Hz,1H),3.75(d,J=12.5Hz,7H),3.65(dd,J=6.8,3.6Hz,4H);LCMS(m/z)473.2。

[3292] 实施例262.N-(3-溴苯基)-8-氯-6-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



262-1 262-2 262-3

[3293]



262-4 262-5

[3294] 7-氯-5-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(化合物262-2)的合成:向溶解于乙酸(20ml)中的2-氨基-4-氯-6-氟苯甲酸(5.0g,26.4mmol)溶液中添加溶解于10ml水中的KOCN(3.2g,39.6mmol),然后在室温下搅拌5小时。添加另一部分的KOCN(640mg,7.9mmol)并将混合物再搅拌5小时。将饱和$NaHCO_3$水溶液缓慢添加到混合物中,并且过滤出固体。

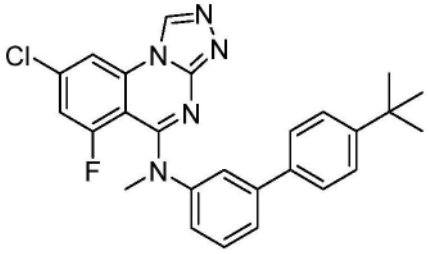
[3295] 2,4,7-三氯-5-氟喹唑啉(化合物262-3)的合成:将7-氯-5-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(化合物262-2,1.3g,6.06mmol)、三氯化磷(2.3g,15.1mmol)和DIPEA(2.2ml,12.12mmol)的混合物在100℃处搅拌1小时。通过LCMS检测反应。将反应混合物冷却至室温,在减压下蒸发。将残余物通过正相色谱法(己烷:EtOAc 1:2)纯化。将适当的级分蒸发并用于下一步骤中。

[3296] N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-4)的合成:将3-溴-N-甲基苯胺(160mg,0.86mmol)和氢化钠(109mg,2.7mmol)在DMF中的溶液在室温下搅拌30分钟。向该混合物中添加2,4,7-三氯-5-氟喹唑啉(化合物262-3,173mg,0.68mmol)并将混合物在室温下搅拌24小时。将水和DCM添加到混合物中,并将有机相经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。将粗产物用于下一步骤。

[3297] 将N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼yl-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-5)的合成:在室温下将水合肼(1g,20.2mmol)缓慢添加到粗品N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-4)(300mg,0.74mmol)在乙醇6ml和1ml THF中的搅拌溶液中。将混合物在减压下蒸发并且用DCM溶解,然后用水和盐水连续洗涤并经$MgSO_4$干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

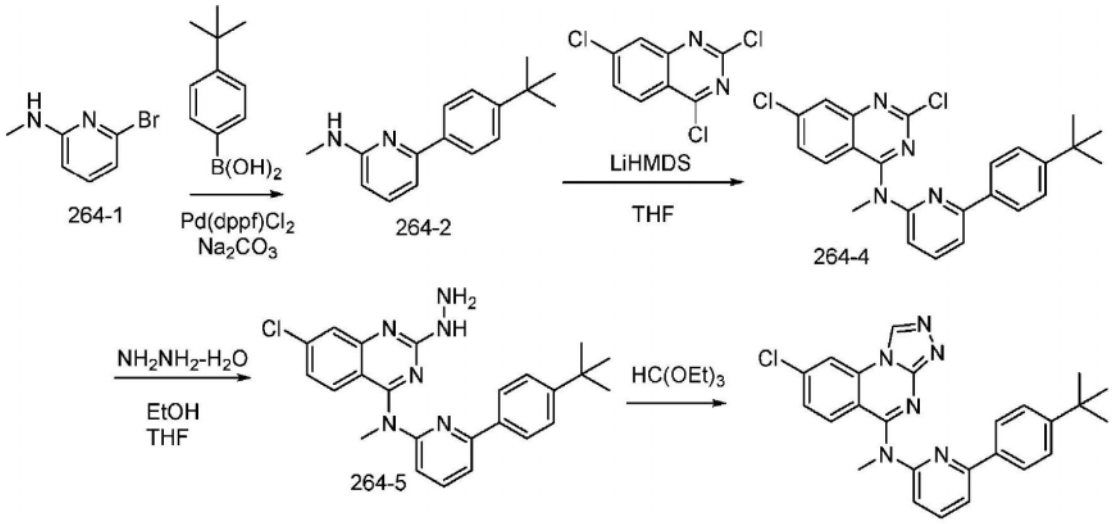
[3298] N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将粗品N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物262-5)(200mg,0.5mmol)和三乙氧基甲烷(1.4g,10mmol)的混合物在95℃处搅拌4小时。将残余物在减压下蒸发并,然后通过反相色谱法(具有0.1%TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,得到标题化合物:^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.95(s,1H),7.72(s,1H),7.39-7.32(m,1H),7.24(d,J=2.1Hz,1H),7.16(t,J=8.0Hz,1H),7.00(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),6.96-6.89(m,1H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)408.2。

[3299] 实施例263.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-6-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3300] 

[3301] 除了使用实施例262代替化合物252-4和(4-(叔丁基)苯基)硼酸代替2-(1,1-二氟乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶之外,以与实施例252类似的方式制备实施例263。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.25(s,1H),8.06(s,1H),7.60-7.52(m,1H),7.48(d,J=8.6Hz,2H),7.46-7.38(m,3H),7.35(t,J=1.9Hz,1H),7.08-6.97(m,2H),3.84(s,3H),1.37(s,9H);LCMS(m/z)460.4。

[3302] 实施例264.N-(6-(4-(叔丁基)苯基)吡啶-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

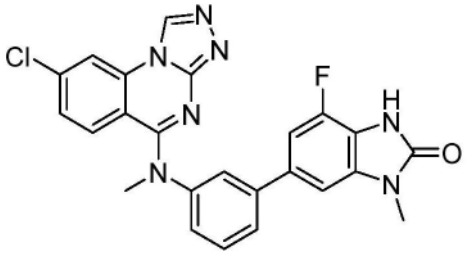
[3303] 

[3304] 制备6-(4-(叔丁基)苯基)-N-甲基吡啶-2-胺(化合物264-2)的合成途径类似于用于制备实施例252的合成途径。

[3305] N-(6-(4-(叔丁基)苯基)吡啶-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物264-4)的合成:向-20℃处的2,4,7-三氯喹唑啉(173mg,0.68mmol)在THF(5ml)中的溶液添加6-(4-(叔丁基)苯基)-N-甲基吡啶-2-胺(160mg,0.86mmol)和在THF(1M,0.3ml,0.32mmol)中的LiHMDS。将混合物在-20℃处搅拌2小时。将水和DCM添加到混合物中,并将有机相经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。将固体用于下一步骤。

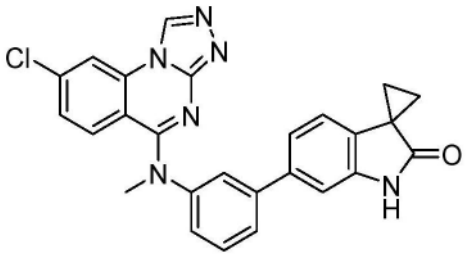
[3306] 制备化合物264-5和标题化合物的合成途径类似于制备实施例252中描述的合成途径。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.30(s,1H),8.18(d,J=1.7Hz,1H),7.82(t,J=7.8Hz,1H),7.68(dd,J=15.3,8.0Hz,3H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.24-7.16(m,2H),7.06(d,J=7.9Hz,1H),3.88(s,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)443.4。

[3307] 实施例265. 6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-4-氟-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[3308] 

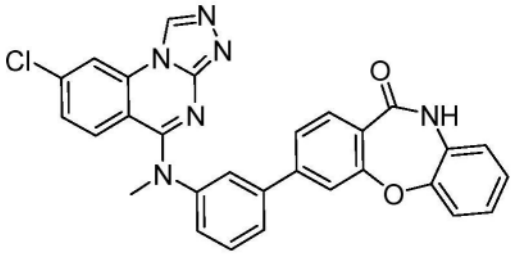
[3309] 以与实施例252类似的方式制备实施例265。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.58(s,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.76(ddd,J=7.9,1.9,1.0Hz,1H),7.71(t,J=2.0Hz,1H),7.64(t,J=7.9Hz,1H),7.46-7.28(m,3H),7.21-7.08(m,2H),3.85(s,3H),3.61-3.54(m,3H);LCMS(m/z)474.4。

[3310] 实施例266. 6'-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)螺[环丙烷-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮

[3311] 

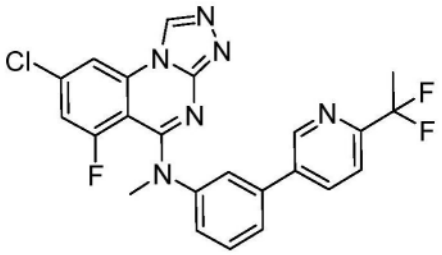
[3312] 以与实施例252类似的方式制备实施例266。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.78(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.71(t,J=2.0Hz,1H),7.65(t,J=7.9Hz,1H),7.44(ddd,J=7.9,2.3,1.0Hz,1H),7.38(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),7.30(d,J=9.2Hz,1H),7.27-7.18(m,2H),7.01(d,J=7.8Hz,1H),3.86(s,3H),1.78-1.53(m,4H);LCMS(m/z)467.2。

[3313] 实施例267. 3-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂卓-11(10H)-酮

[3314] 

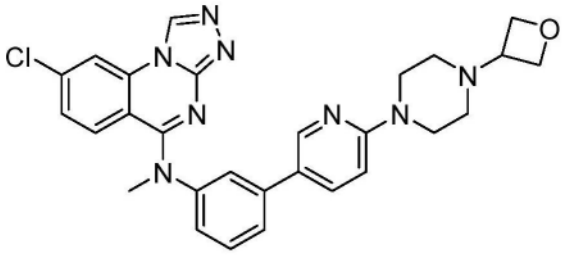
[3315] 以与实施例252类似的方式制备实施例267。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.52(d,J=2.0Hz,1H),7.98-7.81(m,3H),7.70(t,J=7.9Hz,1H),7.62-7.47(m,3H),7.39(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),7.24-7.09(m,3H),3.87(s,3H);LCMS(m/z)519.4。

[3316] 实施例268. 8-氯-N-(3-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-6-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3317] 

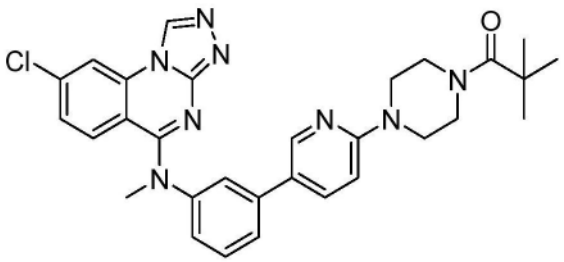
[3318] 以与实施例252类似的方式制备实施例268。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.74(s,1H),8.38(s,1H),8.12(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.77(d,J=8.3Hz,1H),7.72-7.51(m,3H),7.38(dd,J=23.4,9.8Hz,2H),3.86(s,3H),2.17-1.78(m,3H);LCMS(m/z)469.4。

[3319] 实施例269. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3320] 

[3321] 在室温下向8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例258,20mg,0.04mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(10mg,0.15mmol)在THF(5ml)中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(40mg,0.19mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将水和DCM添加到混合物中,并将有机相经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。将粗产物通过反相色谱法ACN/水15-95%用0.1% TFA纯化15分钟,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.58-8.36(m,2H),8.02-7.88(m,1H),7.82-7.56(m,3H),7.48-7.33(m,2H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),7.07(d,J=8.9Hz,1H),4.93(d,J=7.7Hz,4H),4.40(q,J=6.3Hz,1H),3.86(s,3H),3.30(s,8H);LCMS(m/z)527.3。

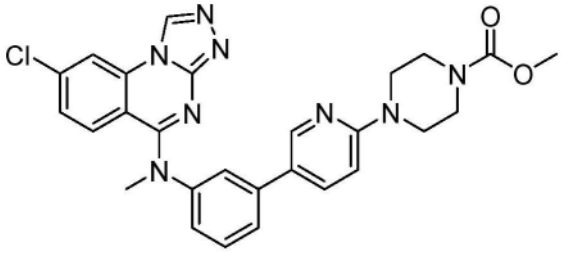
[3322] 实施例270. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

[3323] 

[3324] 将8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例258,20mg,0.04mmol)和特戊酸酐(10mg,0.15mmol)在吡啶(5ml)中的溶液在室温下搅拌24小时。将反应混合物蒸发然后通过反相色谱法(具有0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),8.33(d,J=2.5Hz,1H),8.16(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.85-7.73(m,2H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.53-7.44(m,1H),7.37(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.30(d,J=

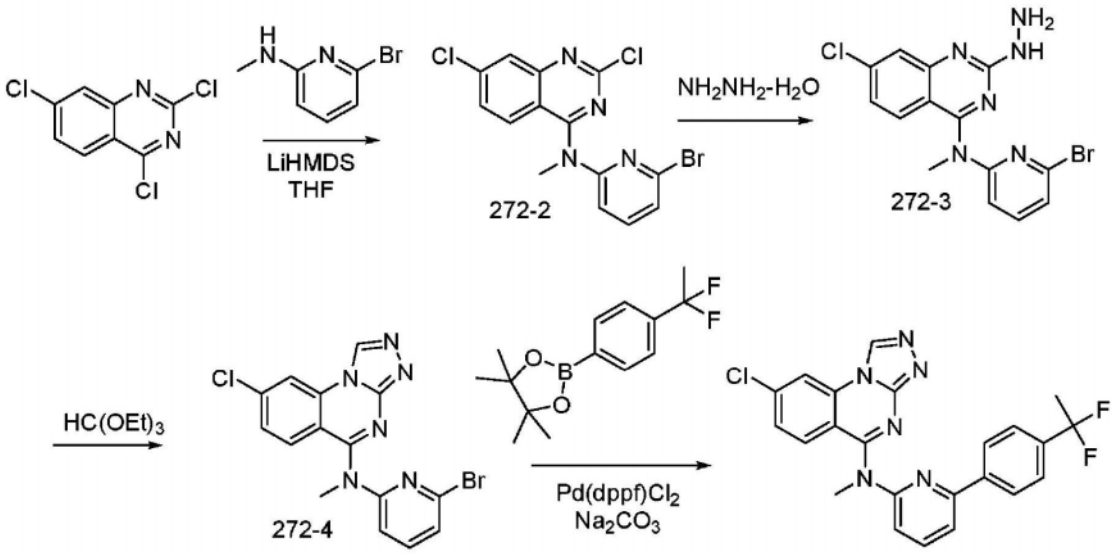
9.1Hz,1H),7.24(d,J=9.3Hz,1H),3.88(d,J=10.9Hz,7H),3.74(dd,J=6.7,3.9Hz,4H),1.34(s,9H);LCMS(m/z)555.4。

[3325] 实施例271. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

[3326] 

[3327] 以与制备实施例270类似的程序制备实施例271。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),8.32(d,J=2.3Hz,1H),8.07(dd,J=9.2,2.5Hz,1H),7.84-7.71(m,2H),7.66(t,J=7.9Hz,1H),7.45(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),7.37(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),7.16(d,J=9.2Hz,1H),3.86(s,3H),3.76(s,3H),3.74-3.62(m,8H);LCMS(m/z)529.4。

[3328] 实施例272. 8-氯-N-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)吡啶-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3329] 

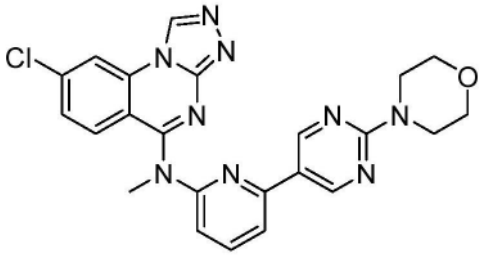
[3330] N-(6-溴吡啶-2-基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物272-2)的合成:向-20℃处的2,4,7-三氯喹唑啉(280mg,1.2mmol)在THF(5ml)中的溶液中添加6-溴-N-甲基吡啶-2-胺(234mg,1.25mmol)和在THF(1.0M,1.6ml,1.2mmol)中的LiHMDS。将混合物在-20℃处搅拌2小时。将水和DCM添加到混合物中,并将有机相经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。将粗产物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[3331] 化合物272-3和272-4的合成通过与合成实施例249所描述的类似程序实现。

[3332] 合成8-氯-N-(6-(4-(1,1-二氟乙基)苯基)吡啶-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的最后一个步骤通过与实施例252中所描述的类似程序来实现。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.67(s,1H),8.55(s,1H),8.03(t,J=7.8Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,2H),7.62-7.51(m,2H),7.41(d,J=8.7Hz,2H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),6.87(t,J=

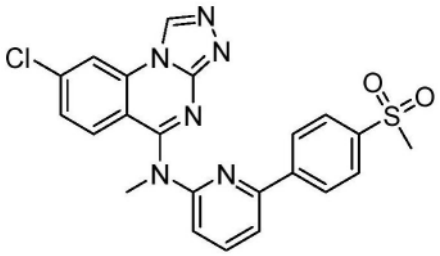
8.3Hz,1H),3.92(s,3H),2.04-1.76(m,3H);LCMS(m/z)451.4。

[3333] 实施例273. 8-氯-N-甲基-N-(6-(2-吗啉代嘧啶-5-基)吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3334] 

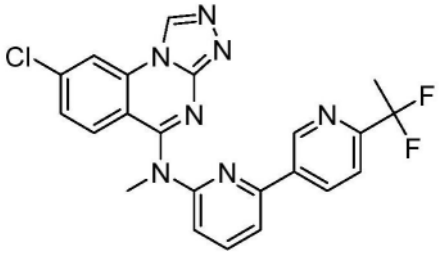
[3335] 以与实施例272描述的方式类似的方式合成实施例273。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.68(s,1H),8.77(s,2H),8.57(d,J=2.1Hz,1H),7.99(t,J=7.9Hz,1H),7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.50-7.34(m,2H),7.34-7.13(m,1H),3.99-3.68(m,11H);LCMS(m/z)474.4。

[3336] 实施例274. 8-氯-N-甲基-N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3337] 

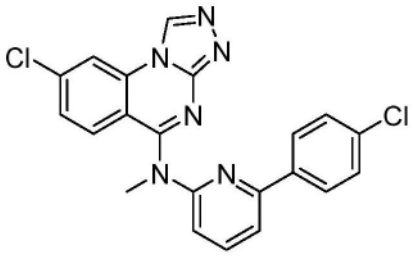
[3338] 以与实施例272描述的方式类似的方式合成实施例274。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.4(s,1H),8.5(s,1H),8.17-6.95(m,9H),3.14(s,6H);LCMS(m/z)465.3。

[3339] 实施例275. 8-氯-N-(6'-(1,1-二氟乙基)-[2,3'-二吡啶]-6-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3340] 

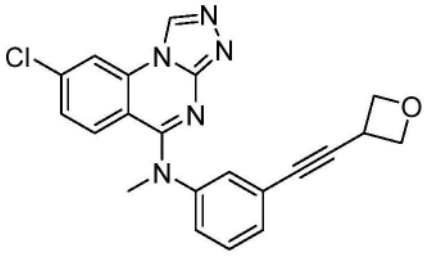
[3341] 以与实施例272描述的方式类似的方式合成实施例275。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.63(s,1H),8.26(s,1H),8.08(s,1H),7.96-7.30(m,4H),7.25-6.74(m,3H),3.31(s,3H),2.24-1.73(m,3H);LCMS(m/z)452.3。

[3342] 实施例276. 8-氯-N-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3343] 

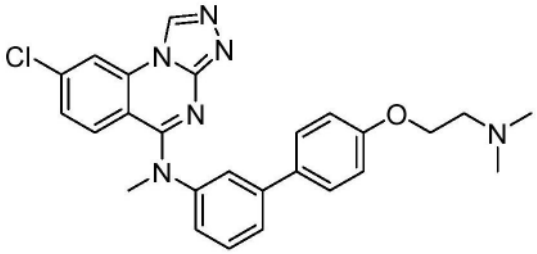
[3344] 以与实施例272描述的方式类似的方式合成实施例276。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.59(s,1H),8.27(s,2H),8.02(s,1H),7.83(s,1H),7.67-7.01(m,6H),3.90(s,3H);LCMS(m/z)421.3。

[3345] 实施例277. 8-氯-N-甲基-N-(3-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3346] 

[3347] 向带搅拌棒的小瓶中装入N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,50mg,0.13mmol)、3-乙炔基氧杂环丁烷(21mg,0.26mmol)、Pd(PPh_3)Cl_2(0.9mg,0.0013mmol)和CuI(1.2mg,0.0064mmol)。然后向小瓶中装入DMF(2.0mL)和DIPEA(0.045mL,0.26mmol),并且将悬浮液用氮气鼓泡5分钟。将反应加热至100℃持续24小时,此时LC/MS指示不完全转化。添加附加部分的炔烃、Pd、CuI和DIPEA,并且将反应再加热24小时。LC/MS指示接近完全转化,并且将反应物通过硅藻土塞过滤并用EtOAc洗脱。将滤液蒸发至残余物,该残余物通过正相快速色谱法使用在庚烷中的3:1EtOAc:EtOH纯化。通过制备型HPLC进一步纯化粗产物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),7.51-7.47(m,1H),7.46-7.35(m,4H),7.23(d,J=9.0Hz,1H),4.77(dd,J=8.5,5.4Hz,2H),4.58(dd,J=7.1,5.4Hz,2H),4.12(ddd,J=15.6,8.5,7.1Hz,1H),3.57(s,3H);LCMS(m/z)390.1。

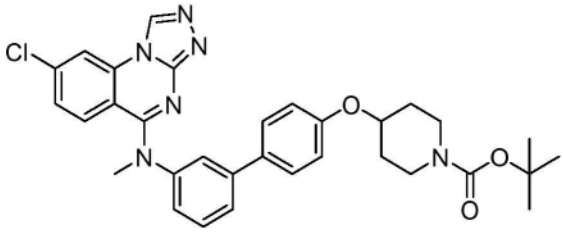
[3348] 实施例278. 8-氯-N-(4'-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3349] 

[3350] 向带搅拌棒的小瓶中装入N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,30mg,0.077mmol)、N,N-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基]乙胺(45mg,0.15mmol)和(dtbpf)$PdCl_2$(2.7mg,0.004mmol)。然后将小瓶用氮气冲洗并装入二氧杂环己烷(1.0mL)和氮气吹扫的2M Na_2CO_3

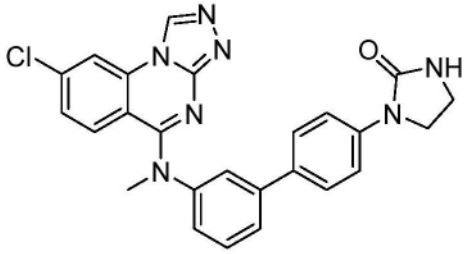
水溶液(0.2mL)。将反应升温至50℃并通过LC/MS监测。完成(约18小时)后,将反应物通过硅藻土塞过滤并用EtOAc洗脱。然后蒸发滤液,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),9.57(s,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),7.67-7.58(m,4H),7.51(t,J=7.8Hz,1H),7.40-7.29(m,2H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),7.09-7.01(m,2H),4.34(t,J=5.0Hz,2H),3.64(s,3H),3.52(q,J=5.0Hz,2H),2.87(s,3H),2.86(s,3H);LCMS(m/z)473.2。

[3351] 实施例279. 4-((3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3352] 

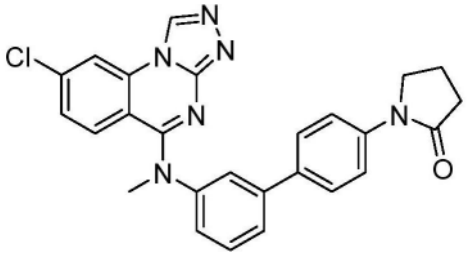
[3353] 根据与针对实施例278所描述的类似程序合成实施例279。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),7.66(s,1H),7.63(d,J=7.9Hz,1H),7.57(d,J=8.8Hz,2H),7.51(t,J=7.9Hz,1H),7.39(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.36-7.30(m,1H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),7.03(d,J=8.8Hz,2H),4.64-4.55(m,1H),3.69-3.60(m,5H),3.27-3.12(m,2H),1.98-1.83(m,2H),1.59-1.45(m,2H),1.40(s,9H);LCMS(m/z)585.2。

[3354] 实施例280. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)咪唑烷-2-酮

[3355] 

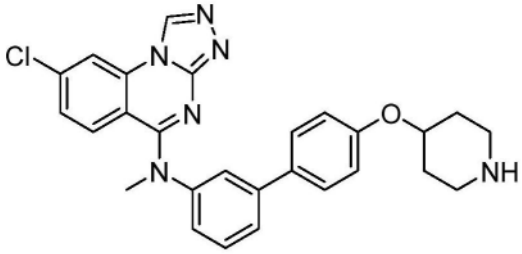
[3356] 根据与针对实施例278所描述的类似程序合成实施例280。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),7.70(s,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.61(s,4H),7.51(t,J=7.9Hz,1H),7.40(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.35-7.30(m,1H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),7.01(s,1H),3.86(dd,J=9.3,6.6Hz,2H),3.66(s,3H),3.46-3.36(m,2H);LCMS(m/z)470.1。

[3357] 实施例281. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)吡咯烷-2-酮

[3358] 

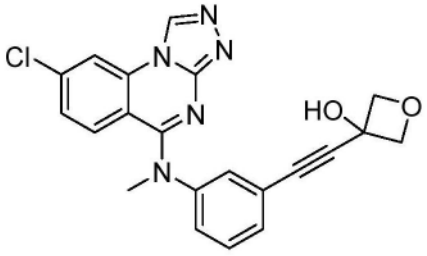
[3359] 向带有搅拌片的微波反应瓶(0.5-2mL)装入1-(4-溴苯基)吡咯烷-2-酮(15mg,0.064mmol)、双(频哪醇合)二硼(20mg,0.077mmol)、$Pd(PPh_3)Cl_2$(4.5mg,0.0064mmol)和KOAc(19mg,0.19mmol)。然后用氮气冲洗小瓶并装入二氧杂环己烷(1.0mL)。在120℃处辐照(Biotage Initiator)反应,直到通过LC/MS观察到完全转化为中间体硼酸酯(通常45-90分钟)。然后添加N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(25mg,0.064mmol)和氮气吹扫的2M Na_2CO_3水溶液(0.16mL),并将反应加热至100℃直到通过LC/MS观察到完全转化(通常15-60分钟)。然后将反应物通过硅藻土塞过滤并用EtOAc洗脱。蒸发滤液,并且通过制备型HPLC纯化残余物,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.56(s,1H),8.48(d,J=2.1Hz,1H),7.81-7.77(m,1H),7.73-7.69(m,3H),7.66-7.61(m,3H),7.43-7.39(m,1H),7.36(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),7.28(d,J=9.2Hz,1H),3.95(t,J=7.1Hz,2H),3.84(s,3H),2.61(t,J=8.1Hz,2H),2.25-2.14(m,2H);LCMS(m/z)469.1。

[3360] 实施例282. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(哌啶-4-基氧基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3361] 

[3362] 向4-[4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(实施例279,98mg,0.15mL)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.23mL,3.0mmol)。3小时后,蒸发反应。通过制备型HPLC纯化所得残余物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),8.43(s,1H),7.64-7.57(m,4H),7.50(t,J=7.8Hz,1H),7.36(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.34-7.30(m,1H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),7.10-7.01(m,2H),4.73-4.64(m,1H),3.64(s,3H),3.32-3.18(m,2H),3.15-3.01(m,2H),2.08(dd,J=15.3,6.3Hz,2H),1.87-1.73(m,2H);LCMS(m/z)485.2。

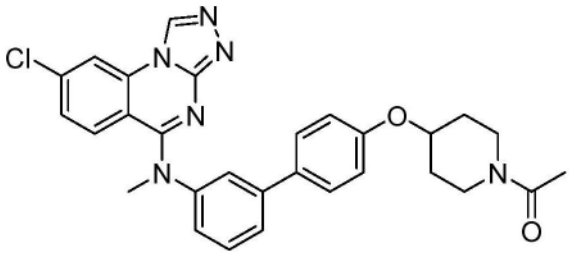
[3363] 实施例283. 3-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)乙炔基)氧杂环丁烷-3-醇

[3364] 

[3365] 以与针对实施例277描述的程序类似的方式合成实施例283。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.57-7.50(m,1H),7.50-7.38(m,4H),7.23(d,J=9.0Hz,1H),6.61(s,1H),4.72(d,J=6.4Hz,2H),4.57(d,J=6.4Hz,2H),3.58(s,3H);LCMS(m/z)406.1。

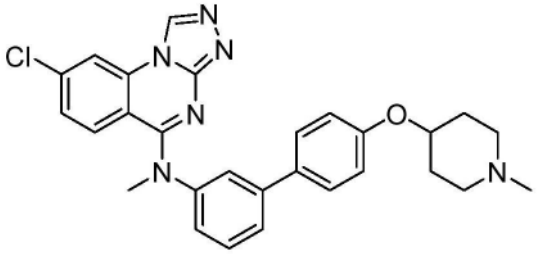
[3366] 实施例284. 1-(4-((3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨

基)-[1,1'-二苯基]-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[3367] 

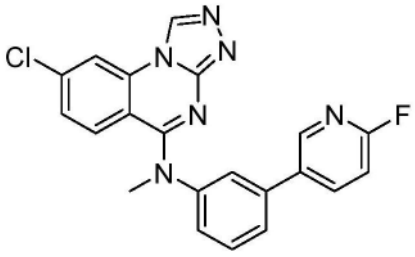
[3368] 将8-氯-N-甲基-N-[3-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例282,10mg,0.017mmol)在DCM(0.75mL)中的悬浮液用乙酸酐(0.017mmol)处理,并在环境温度下搅拌。2小时后,添加三乙胺(0.002mL,0.017mmol),并且将溶液再搅拌一小时,此时LC/MS指示完全转化。蒸发反应,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),8.54(d,J=1.3Hz,1H),7.61-7.51(m,4H),7.44(t,J=7.8Hz,1H),7.31(s,2H),7.27-7.22(m,1H),7.05-6.99(m,2H),4.68-4.61(m,1H),3.87-3.78(m,1H),3.71-3.62(m,1H),3.59(s,3H),3.38-3.33(m,1H),3.28-3.17(m,1H),2.01(s,3H),2.00-1.91(m,1H),1.93-1.81(m,1H),1.67-1.54(m,1H),1.56-1.42(m,1H);LCMS(m/z)527.2。

[3369] 实施例285. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3370] 

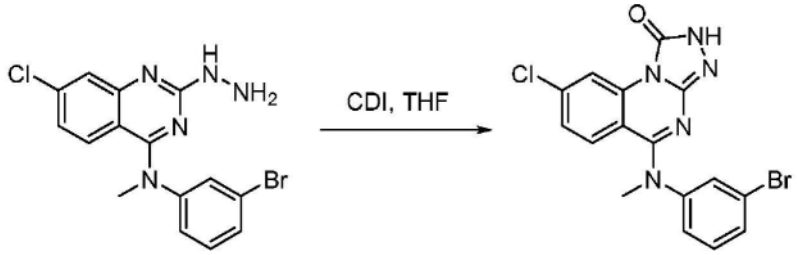
[3371] 将8-氯-N-甲基-N-[3-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例282,15mg,0.025mmol)在DCM(1.0mL)中的悬浮液用甲醛(0.005mL,0.063mmol)处理,并在环境温度下搅拌5分钟。然后添加Na(OAc)$_3$BH(5.8mg,0.028mmol),并将溶液在环境温度下搅拌3小时。添加第二部分的硼氢化物,并且将反应再搅拌45分钟至实现完全转化。蒸发反应,并且通过制备型HPLC纯化残余物,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.58(d,J=2.0Hz,1H),7.66-7.55(m,4H),7.49(t,J=7.8Hz,1H),7.39-7.25(m,3H),7.12-7.00(m,2H),4.81-4.51(m,1H),3.63(s,3H),3.51(d,J=12.4Hz,1H),3.32(d,J=12.2Hz,1H),3.23-3.02(m,2H),2.82(dd,J=10.1,4.8Hz,3H),2.26(d,J=13.5Hz,1H),2.07(d,J=14.8Hz,1H),1.95(t,J=13.4Hz,1H),1.79-1.64(m,1H);LCMS(m/z)499.2。

[3372] 实施例286. 8-氯-N-(3-(6-氟吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3373] 

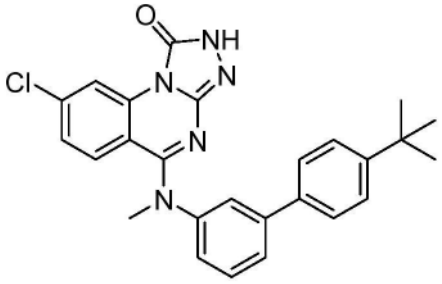
[3374] 以与针对实施例278描述的程序类似的方式合成实施例286。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),8.63(d,J=2.1Hz,1H),8.54(d,J=2.6Hz,1H),8.28(td,J=8.2,2.7Hz,1H),7.86-7.81(m,1H),7.76-7.70(m,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.32-7.25(m,2H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)405.1。

[3375] 实施例287. 5-((3-溴苯基)(甲基)氨基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1(2H)-酮

[3376] 

[3377] 将N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基-喹唑啉-4-胺(216mg,0.46mmol)和羰基二咪唑(CDI,89mg,0.55mmol)在THF(4mL)中的溶液在环境温度下搅拌90分钟。然后将溶液蒸发,并且使用10%MeOH/DCM通过快速色谱法纯化所得残余物。通过制备型HPLC进一步纯化一部分,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),8.75(d,J=2.3Hz,1H),7.63(s,1H),7.46-7.41(m,1H),7.36-7.28(m,2H),7.24(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),3.45(s,3H);LCMS(m/z)406.0/404.0。

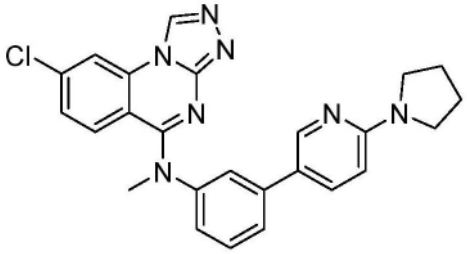
[3378] 实施例288. 5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1(2H)-酮

[3379] 

[3380] 向带搅拌棒的小瓶中装入5-(3-溴-N-甲基-苯胺基)-8-氯-2H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-酮(实施例287,36mg,0.079mmol)、4-叔丁基苯基硼酸(15mg,0.083mmol)和Pd(PPh_3)Cl_2(5.5mg,0.008mmol)。然后将小瓶用氮气冲洗并装入二氧杂环己烷(1.0mL)和氮气吹扫的2M Na_2CO_3水溶液(0.08mL)。将反应物加热至100℃持续18小时,此时LC/MS指示部分转化。添加附加部分的硼酸、催化剂和碱,并且将反应再加热4.5小时,此时LC/MS指示接近完全转化。将反应物通过硅藻土塞过滤并用EtOAc洗脱。蒸发滤液,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物:^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),8.75(d,J=2.0Hz,

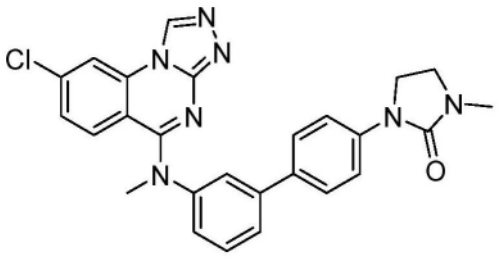
1H),7.60-7.54(m,4H),7.50-7.42(m,3H),7.29(dd,J＝7.4,2.1Hz,1H),7.19-7.10(m,2H),3.52(s,3H),1.29(s,9H);LCMS(m/z)458.2。

[3381] 实施例289. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3382] 

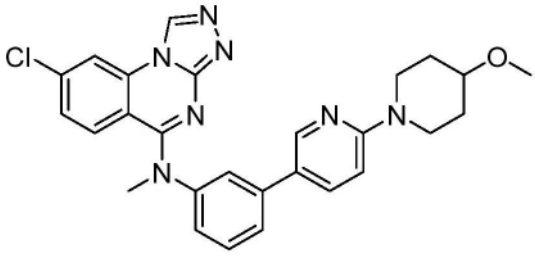
[3383] 将8-氯-N-[3-(6-氟-3-吡啶基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例286,16.5mg,0.037mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液用吡咯烷(0.005mL,0.055mmol)处理,并将反应升温至80℃。18小时后,LC/MS指示部分转化。添加吡咯烷(0.002mL,0.028mmol),并且将反应再加热5小时。然后将反应用EtOAc稀释,并用饱和盐水洗涤一次。然后将有机相通过硅藻土塞过滤,蒸发,并且通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.60(d,J＝2.1Hz,1H),8.20(s,1H),8.11(s,1H),7.72(t,J＝2.0Hz,1H),7.65(d,J＝7.9Hz,1H),7.52(t,J＝7.9Hz,1H),7.41-7.32(m,2H),7.28(d,J＝9.0Hz,1H),6.92(s,1H),3.65(s,3H),3.54-3.44(m,4H),2.06-1.95(m,4H);LCMS(m/z)456.1。

[3384] 实施例290. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)-3-甲基咪唑烷-2-酮

[3385] 

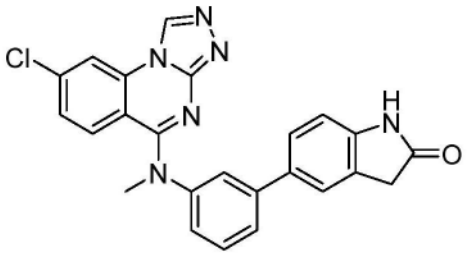
[3386] 根据针对实施例281描述的一般途径合成实施例290。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.61(d,J＝2.1Hz,1H),7.70(t,J＝1.8Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.62(s,4H),7.52(t,J＝7.9Hz,1H),7.40(dd,J＝9.1,2.1Hz,1H),7.35-7.31(m,1H),7.28(d,J＝9.0Hz,1H),3.85-3.76(m,2H),3.67(s,3H),3.50-3.41(m,2H),2.77(s,3H);LCMS(m/z)484.2。

[3387] 实施例291. 8-氯-N-(3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3388] 

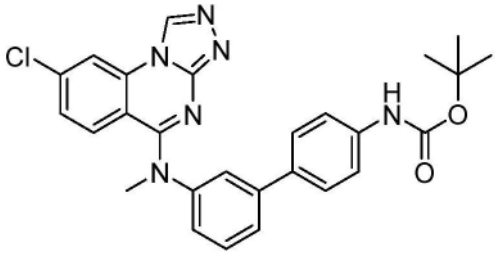
[3389] 将8-氯-N-[3-(6-氟-3-吡啶基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例286,20mg,0.045mmol)在DMSO(0.75mL)中的溶液用$NaHCO_3$(19mg,0.22mmol)和4-甲氧基-哌啶(0.009mL,0.078mmol)处理。将反应在100℃处加热3.5小时并在130℃处再加热18小时。然后将反应物过滤并通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),8.36(d,J=2.6Hz,1H),7.87(d,J=9.1Hz,1H),7.70-7.66(m,1H),7.64(d,J=8.0Hz,1H),7.51(t,J=7.8Hz,1H),7.39(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.32(d,J=8.9Hz,1H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),6.97(d,J=9.0Hz,1H),3.95(dt,J=13.4,4.8Hz,2H),3.66(s,3H),3.48-3.38(m,1H),3.27(s,3H),3.25-3.19(m,2H),1.94-1.83(m,2H),1.48-1.36(m,2H);LCMS(m/z)500.2。

[3390] 实施例292. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)二氢吲哚-2-酮

[3391] 

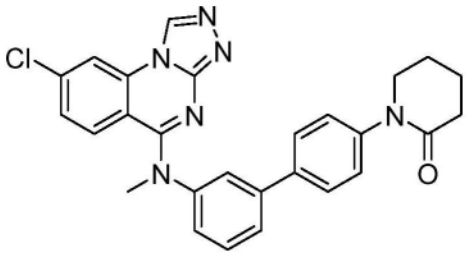
[3392] 根据针对实施例278描述的一般途径合成实施例292。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.49(s,1H),9.82(s,1H),8.64(d,J=2.1Hz,1H),7.69(t,J=2.0Hz,1H),7.69-7.63(m,1H),7.57-7.51(m,2H),7.48(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),7.44(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.39-7.34(m,1H),7.25(d,J=9.1Hz,1H),6.87(d,J=8.1Hz,1H),3.69(s,3H),3.51(s,2H);LCMS(m/z)441.1。

[3393] 实施例293.(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[3394] 

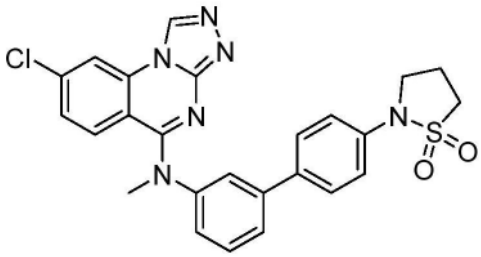
[3395] 根据针对实施例278描述的一般途径合成实施例293。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),9.46(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.69(t,J=2.0Hz,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.59-7.49(m,5H),7.41(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.35-7.30(m,1H),7.27(d,J=9.1Hz,1H),3.67(s,3H),1.48(s,9H);LCMS(m/z)501.2。

[3396] 实施例294. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)哌啶-2-酮

[3397] 

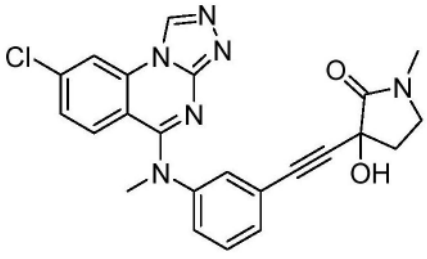
[3398] 根据针对实施例281描述的一般途径合成实施例294。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.77(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.74(t,J=2.0Hz,1H),7.72-7.68(m,1H),7.68-7.63(m,2H),7.56(t,J=7.9Hz,1H),7.42-7.37(m,2H),7.37-7.32(m,2H),7.27(d,J=9.1Hz,1H),3.68(s,3H),3.65-3.59(m,2H),2.43-2.37(m,2H),1.91-1.80(m,4H);LCMS(m/z)483.2。

[3399] 实施例295. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)哌啶2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)异噻唑烷1,1-二氧化物

[3400] 

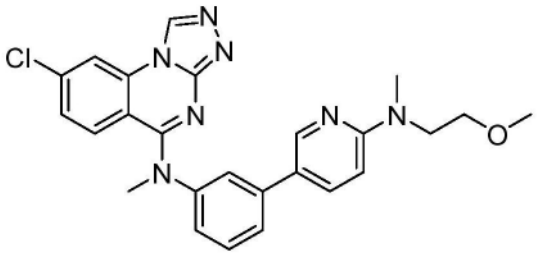
[3401] 根据针对实施例278描述的一般途径合成实施例295。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.79(s,1H),8.63(d,J=2.1Hz,1H),7.73(t,J=2.0Hz,1H),7.71-7.65(m,3H),7.55(t,J=7.9Hz,1H),7.42(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.37(dd,J=7.6,2.1Hz,1H),7.29-7.23(m,3H),3.77(t,J=6.5Hz,2H),3.68(s,3H),3.53(t,J=7.4Hz,2H),2.42(p,J=6.9Hz,2H);LCMS(m/z)505.1。

[3402] 实施例296. 3-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)乙炔基)-3-羟基-1-甲基吡咯烷-2-酮

[3403] 

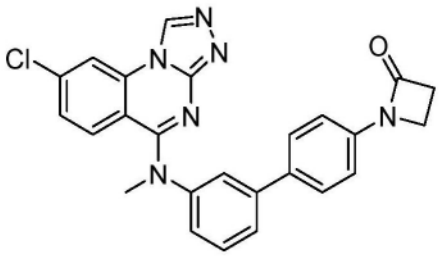
[3404] 根据针对实施例277描述的一般途径合成实施例296。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.74(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.49-7.35(m,5H),7.21(d,J=9.0Hz,1H),3.58(s,3H),3.37-3.26(m,2H),2.77(s,3H),2.43-2.35(m,1H),2.20-2.10(m,1H);LCMS(m/z)447.1。

[3405] 实施例297. 8-氯-N-(3-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3406] 

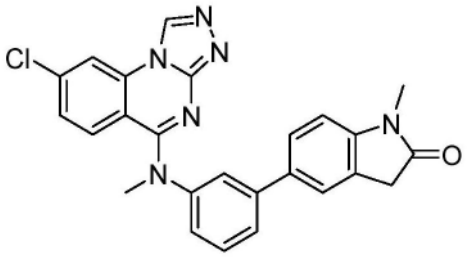
[3407] 根据针对实施例291描述的一般途径合成实施例297。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.77(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),8.30(s,1H),7.91(s,1H),7.68(s,1H),7.64(d,J=7.9Hz,1H),7.52(t,J=7.9Hz,1H),7.39(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.33(d,J=7.9Hz,1H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),6.84(s,1H),3.74(t,J=5.7Hz,2H),3.66(s,3H),3.51(t,J=5.6Hz,2H),3.24(s,3H),3.08(s,3H);LCMS(m/z)474.2。

[3408] 实施例298. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)氮杂环丁-2-酮

[3409] 

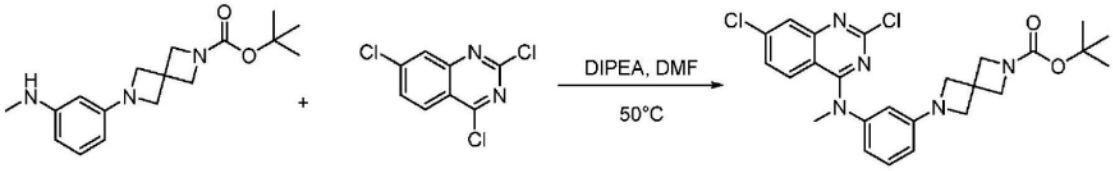
[3410] 根据针对实施例281描述的一般途径合成实施例298。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.78(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.73(t,J=2.0Hz,1H),7.71-7.64(m,3H),7.53(t,J=7.9Hz,1H),7.44-7.37(m,3H),7.37-7.33(m,1H),7.27(d,J=9.1Hz,1H),3.67(s,3H),3.65(t,J=4.6Hz,2H),3.10(t,J=4.5Hz,2H);LCMS(m/z)455.1。

[3411] 实施例299. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-1-甲基二氢吲哚-2-酮

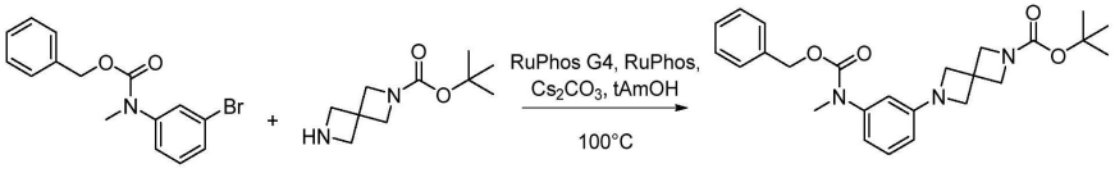
[3412] 

[3413] 根据针对实施例278描述的一般途径合成实施例299。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.78(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.73(t,J=2.0Hz,1H),7.71-7.64(m,3H),7.53(t,J=7.9Hz,1H),7.44-7.37(m,3H),7.37-7.33(m,1H),7.27(d,J=9.1Hz,1H),3.67(s,3H),3.65(t,J=4.6Hz,2H),3.10(t,J=4.5Hz,2H);LCMS(m/z)455.1。

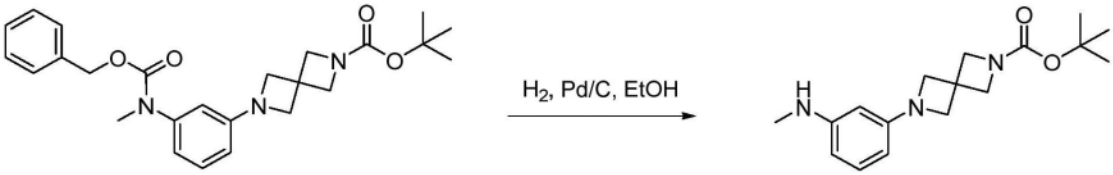
[3414] 实施例300. 6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[3415] 

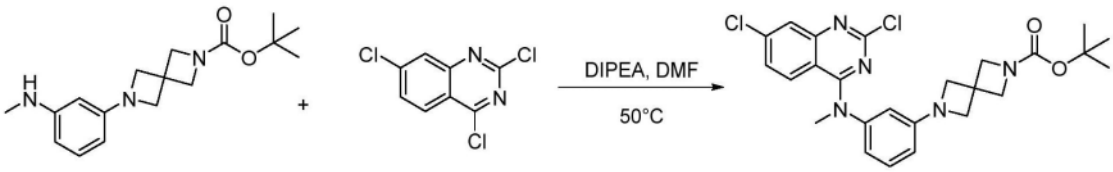
[3416] N-(3-溴苯基)-N-甲基-氨基甲酸苄酯的合成:将3-溴-N-甲基苯胺(500mg,2.7mmol)在甲苯(13mL)中的溶液用碳酸钾(743mg,5.4mmol)和苄基氯甲酸酯(0.66mL,4.7mmol)处理。将反应升温至50℃并搅拌16小时。然后将反应在EtOAc与水之间分配。将水溶液用EtOAc萃取一次,将合并的有机物用盐水洗涤并经$MgSO_4$干燥。将有机物过滤,蒸发,并且使用30% EtOAc/己烷通过正相快速色谱法纯化所得残余物。ES/MS m/z:322.0/320.1。

[3417] 

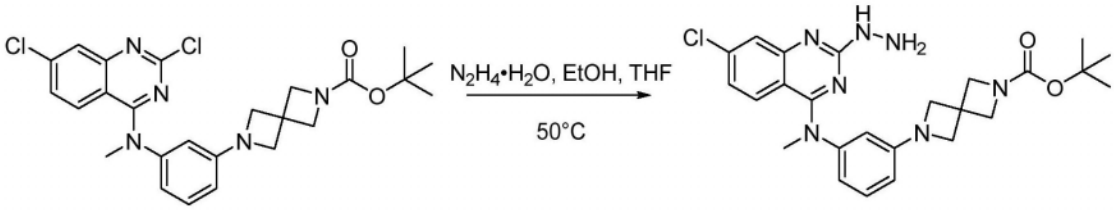
[3418] 6-[3-[苄基氧基羰基(甲基)氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成:向带搅拌棒的小瓶中装入2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(650mg,3.3mmol)、RuPhos Pd Gen 4(93mg,0.11mmol)、RuPhos(98mg,0.22mmol)和Cs_2CO_3(1780mg,5.5mmol)。然后将小瓶用氮气冲洗并装入N-(3-溴苯基)-N-甲基-氨基甲酸苄酯(700mg,2.2mmol)在叔戊醇(8mL)中的溶液。将反应升温至100℃,持续2.5小时,然后通过硅藻土塞过滤。用EtOAc洗脱产物,然后将滤液蒸发。使用50% EtOAc/己烷通过正相快速色谱法纯化粗物质,得到纯化的产物:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.31(d,J=3.7Hz,5H),7.17(t,J=8.0Hz,1H),6.63(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),6.35-6.27(m,2H),5.16(s,2H),4.07(s,4H),3.92(s,4H),3.29(s,3H),1.45(s,9H);ES/MS m/z:438.4。

[3419] 

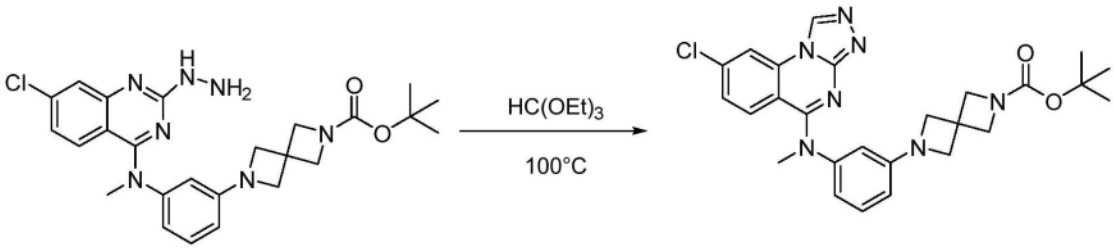
[3420] 叔丁基6-[3-(甲基氨基)苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯的合成:将10% Pd/C(100mg)添加到氮气冲洗的小瓶中并用EtOH(5mL)湿润。然后添加6-[3-[苄基氧基羰基(甲基)氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(809mg,1.66mmol)和EtOH(37mL)。用氮气吹扫顶部空间,然后通过球囊添加氢气。将混合物在环境温度下快速搅拌2小时,然后过滤出催化剂。蒸发滤液得到产物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.85(t,J=7.9Hz,1H),5.91(ddd,J=8.0,2.2,0.9Hz,1H),5.64(ddd,J=7.9,2.2,0.9Hz,1H),5.56(t,J=2.1Hz,1H),5.42(q,J=5.0Hz,1H),4.00(s,4H),3.83(s,4H),1.38(s,9H);ES/MS m/z:304.3。

[3421] 

[3422] 叔丁基6-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯的合成:将6-[3-(甲基氨基)苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(239mg,0.79mmol)和2,4,7-三氯喹唑啉(184mg,0.79mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液用DIPEA(0.34mL,2.0mmol)处理并升温至50℃。45分钟后,将反应冷却并用水稀释。用EtOAc萃取混合物三次,并且将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。使用40% EtOAc/己烷通过正相快速色谱法纯化残余物,提供产物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.72(d,J=2.2Hz,1H),7.26(dd,J=8.8,7.8Hz,1H),7.19(dd,J=9.2,2.3Hz,1H),6.90(d,J=9.2Hz,1H),6.66-6.61(m,1H),6.49-6.43(m,2H),4.00(s,4H),3.91(s,4H),3.51(s,3H),1.37(s,9H);ES/MS m/z:502.2/500.3。

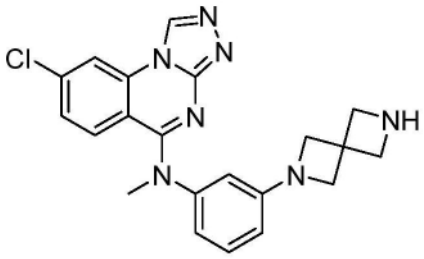
[3423] 

[3424] 6-[3-[(7-氯-2-肼基-喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成:将6-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(331mg,0.63mmol)在EtOH(14ml)和THF(6.9ml)中的溶液用水合肼(0.31mL,6.3mmol)处理。将其在环境温度下搅拌90分钟,然后升温至50℃持续21小时。蒸发挥发物,并将残余物用庚烷研磨,得到产物:ES/MS m/z:496.4。

[3425] 

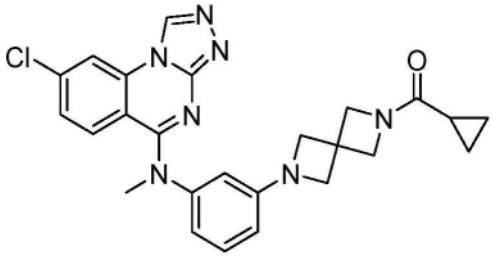
[3426] 6-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成:将6-[3-[(7-氯-2-肼基-喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(312mg,0.63mmol)悬浮在原甲酸三乙酯(5.0mL,30mmol),并加热至100℃持续1小时。蒸发挥发物。使用80%(3:1EtOAc:EtOH)/庚烷通过正相快速色谱法纯化残余物以提供产物。通过制备型HPLC纯化一小部分,得到标题化合物:^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(s,1H),8.60(d,J=2.1Hz,1H),7.42(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.28-7.20(m,2H),6.63(dd,J=7.8,2.0Hz,1H),6.49-6.38(m,2H),4.00(s,4H),3.90(s,4H),3.58(s,3H),1.37(s,9H);LCMS(m/z)506.2。

[3427] 实施例301.N-(3-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3428] 

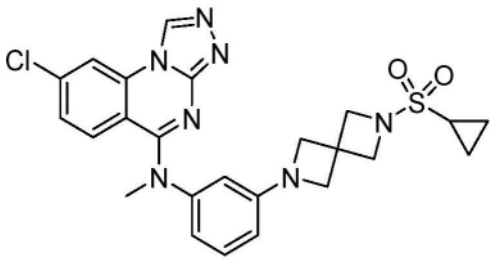
[3429] 将6-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(实施例300,80mg,0.14mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液用85%磷酸水溶液(0.029mL,0.43mmol)处理,并在环境温度下搅拌。30分钟后,将反应蒸发,并且将残余物通过制备型HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),8.56(d,J=2.1Hz,1H),7.34(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),7.20(t,J=8.0Hz,1H),6.65-6.57(m,1H),6.43(t,J=2.2Hz,1H),6.41-6.37(m,1H),4.13(t,J=6.1Hz,4H),3.93(s,4H),3.53(s,3H);LCMS(m/z)406.1。

[3430] 实施例302.(6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)(环丙基)甲酮

[3431] 

[3432] 将8-氯-N-[3-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例301,13mg,0.023mmol)在DCM(1.0mL)中的悬浮液用环丙烷甲酰氯(0.003mL,0.028mmol)和TEA(0.010mL,0.068mmol)处理。将混合物在环境温度下搅拌80分钟,然后蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.60(d,J=2.1Hz,1H),7.42(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),6.63(d,J=7.9Hz,1H),6.48-6.46(m,1H),6.46-6.42(m,1H),4.41(s,2H),4.01(s,2H),3.98-3.90(m,4H),3.58(s,3H),1.54-1.46(m,1H),0.74-0.63(m,4H);LCMS(m/z)474.2。

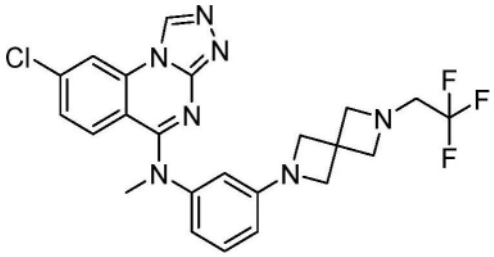
[3433] 实施例303. 8-氯-N-(3-(6-(环丙基磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3434] 

[3435] 将8-氯-N-[3-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例301,15mg,0.026mmol)在DCM(1.2mL)中的悬浮液用环丙烷磺酰氯(0.003mL,0.031mmol)和TEA(0.011mL,0.078mmol)处理。将混合物在环境温度下搅拌90分钟,然后蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

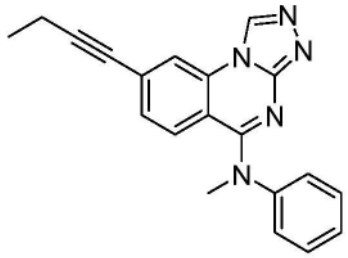
9.76(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),7.42(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.28-7.21(m,2H),6.68-6.61(m,1H),6.49-6.46(m,1H),6.46-6.43(m,1H),4.08(s,4H),3.95(s,4H),3.58(s,3H),2.79-2.69(m,1H),1.05-0.98(m,2H),0.96-0.89(m,2H);LCMS(m/z)510.2。

[3436] 实施例304. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3437] 

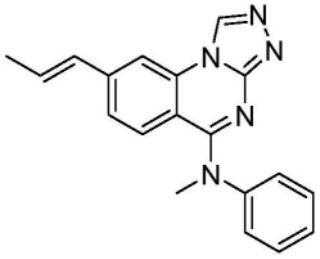
[3438] 将8-氯-N-[3-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(13mg,0.022mmol)在ACN(1.0mL)中的溶液用2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(0.004mL,0.026mmol)和DIPEA(0.011mL,0.066mmol)处理。将混合物在环境温度下搅拌2小时,然后蒸发。通过制备型HPLC纯化残余物,得到产物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.49(s,1H),8.43(d,J=2.0Hz,1H),7.45(d,J=9.0Hz,1H),7.31(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.24(t,J=8.0Hz,1H),6.68-6.61(m,1H),6.49(t,J=2.1Hz,1H),6.47-6.42(m,1H),3.93(s,4H),3.66(s,4H),3.63(s,3H),3.23(q,J=9.8Hz,2H);LCMS(m/z)488.1。

[3439] 实施例305. 8-(丁-1-炔-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3440] 

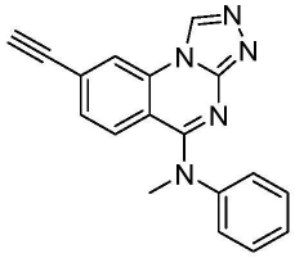
[3441] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28,10.0mg,28.2μmol)、丁-1-炔(36.7mg,678μmol)、三乙胺(100μL、717μmol)、碘化亚铜(I)(5.4mg,28μmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基二苯基(9.1mg,19μmol)、三(二苯亚甲基丙酮)钯(0)(5.2mg,5.7μmol)和1-甲基吡咯烷-2-酮(0.5mL)的剧烈搅拌混合物加热至75℃。4小时后,将所得混合物冷却至室温,并且通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.30(s,1H),7.51-7.27(m,7H),7.19(d,J=8.5Hz,1H),2.49(q,J=7.5Hz,2H),1.22(t,J=7.5Hz,3H);LCMS(m/z)328.3。

[3442] 实施例306.(E)-N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3443] 

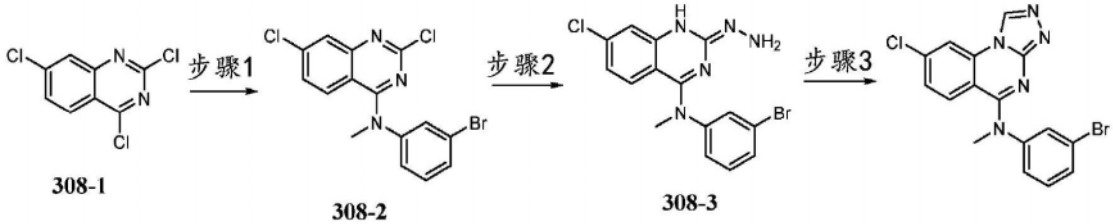
[3444] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28、10.0mg,28.2μmol)、反式-1-丙烯基三氟硼酸钾(16.7mg,113μmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)(4.4mg,5.7μmol)和1,4-二氧杂环己烷(0.5mL)的剧烈搅拌混合物加热至100℃。10分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水),得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.58(s,1H),8.36(d,J=1.7Hz,1H),7.56-7.48(m,2H),7.48-7.38(m,3H),7.32(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),6.73(dq,J=15.6,6.6Hz,1H),6.57(dd,J=15.9,1.9Hz,1H),3.72(s,3H),1.94(dd,J=6.6,1.6Hz,3H);LCMS(m/z)316.3。

[3445] 实施例307. 8-乙炔基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3446] 

[3447] 除了使用乙炔基三氟硼酸钾代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例307。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.51(s,1H),8.42(s,1H),7.51-7.24(m,8H),4.07(s,1H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)300.3。

[3448] 实施例308.N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3449] 

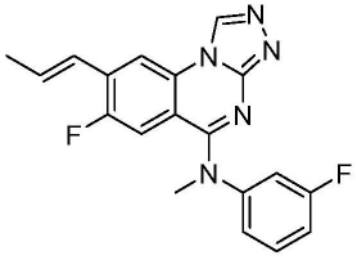
[3450] 步骤1:在0℃处将氢化钠(在矿物油中的60重量%分散体,382mg,9.97mmol)添加到2,4,7-三氯喹唑啉(化合物308-1,1.94g,8.31mmol)和3-溴-N-甲基苯胺(1.11mL,8.72mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的剧烈搅拌混合物中。60分钟后,添加氢化钠(在矿物油中60重量%分散体,260mg,6.79mmol)。2小时后,将所得混合物倒入饱和氯化铵水溶液(50mL)、盐水(5100mL)和冰(75g)的混合物中,并且将所得悬浮液剧烈涡旋直到所有冰熔化。过滤所得悬浮液,并且将滤饼依次用冰冷的水(2×25mL)和己烷(25mL)洗涤,得到化合物308-2。

[3451] 步骤2:在室温下将一水合肼(3.22mL,66.5mmol)通过注射器添加到308-2(3.18g,

8.31mmol)在乙醇(60mL)和四氢呋喃(40mL)中的剧烈搅拌溶液中。35分钟后,通过注射器添加一水合肼(6.00mL,123mmol)。19小时后,依次添加水(100mL)、盐水(100mL)、乙酸乙酯(150mL)和四氢呋喃(75mL)。搅拌两相混合物,并分离各层。将水层用乙酸乙酯(200mL)和四氢呋喃(100mL)的混合物萃取。将合并的有机层用水(235mL)和盐水(115mL)的混合物洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到化合物308-3。

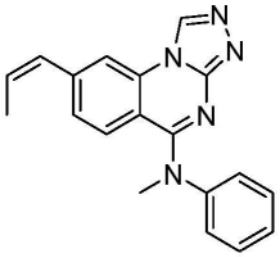
[3452] 步骤3:将化合物308-3(3.15g,8.31mmol)和原甲酸三乙酯(60mL)的剧烈搅拌混合物加热至120℃。212分钟后,将所得混合物加热至150℃。90分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩,直到所得悬浮液的体积为大约10mL。添加己烷(70mL)并研磨所得粗物质。将所得悬浮液冷却至0℃。20分钟后,过滤所得悬浮液,并将滤饼依次用己烷和乙醚(4:1v:v,60mL)和己烷(75mL)的混合物洗涤,并且在减压下干燥,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.67(s,1H),8.58(d,J=2.1Hz,1H),7.63(q,J=1.5Hz,1H),7.48-7.37(m,2H),7.35-7.26(m,3H),3.54(s,3H);LCMS(m/z)388.1。

[3453] 实施例309.(E)-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-8-(丙-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3454] 

[3455] 除了使用8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例215)代替8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28)和使用乙炔基三氟硼酸钾代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例309。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.58(s,1H),8.58(d,J=6.6Hz,1H),7.55(td,J=8.2,6.5Hz,1H),7.34-7.25(m,2H),7.18(tdd,J=8.4,2.5,0.9Hz,1H),6.98(d,J=12.1Hz,1H),6.86(dq,J=15.9,6.7Hz,1H),6.70-6.56(m,1H),3.70(s,3H),1.99(dd,J=6.7,1.7Hz,3H);LCMS(m/z)352.3。

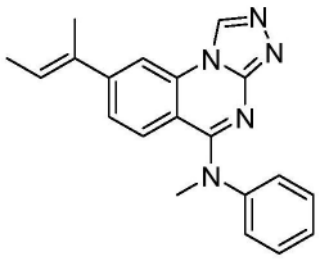
[3456] 实施例310.(Z)-N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3457] 

[3458] 除了使用顺式-1-丙烯-1-基硼酸代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例310。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.56(s,1H),8.24(d,J=1.5Hz,1H),7.55-7.46(m,2H),7.46-7.36(m,3H),7.30(d,J=8.7Hz,1H),7.24(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),6.56(dd,J=11.7,2.0Hz,1H),6.09(dq,J=11.7,7.3Hz,1H),3.71(s,3H),1.96

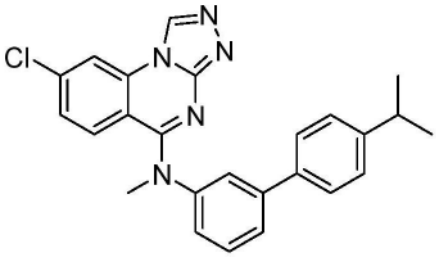
(dd,J＝7.3,1.9Hz,3H);LCMS(m/z)316.3。

[3459] 实施例311.(E)-8-(丁-2-烯-2-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3460] 

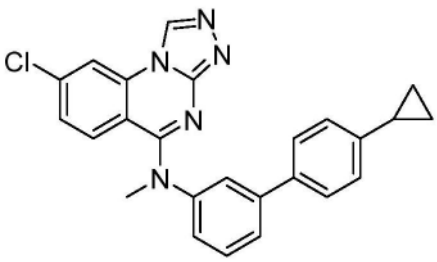
[3461] 除了使用(2Z)-2-丁烯-2-基三氟硼酸钾代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例311。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.67(s,1H),8.35(d,J＝1.9Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),7.48-7.41(m,3H),7.38(dd,J＝8.9,1.9Hz,1H),7.22(d,J＝8.9Hz,1H),6.29(q,J＝6.9Hz,1H),3.72(s,3H),2.11(t,J＝1.3Hz,3H),1.86(dq,J＝6.9,1.1Hz,3H);LCMS(m/z)330.3。

[3462] 实施例312. 8-氯-N-(4'-异丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3463] 

[3464] 将实施例308(5.0mg,13μmol)、(4-异丙基苯基)硼酸(8.4mg,52μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(1.9mg,2.6μmol)、碳酸钠水溶液(2.0M,97μL,190μmol)和1,4-二氧杂环己烷(0.5mL)的剧烈搅拌混合物加热至100℃。5分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.44(s,1H),8.39(d,J＝2.1Hz,1H),7.66(t,J＝2.0Hz,1H),7.61(dt,J＝7.9,1.4Hz,1H),7.59-7.47(m,4H),7.39-7.29(m,3H),7.26(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),3.70(s,3H),3.08-2.75(m,1H),1.26(d,J＝6.9Hz,6H);LCMS(m/z)428.3。

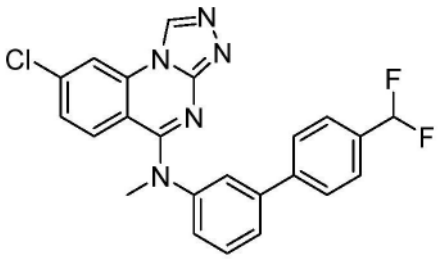
[3465] 实施例313. 8-氯-N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3466] 

[3467] 除了使用(4-环丙基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例313。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.49(s,1H),8.43(d,J＝2.1Hz,1H),

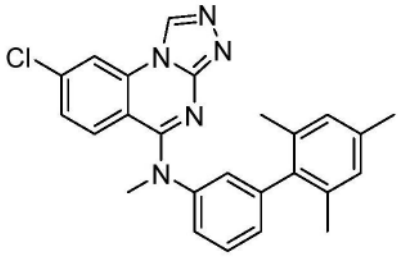
7.67(t,J＝2.0Hz,1H),7.63(ddd,J＝7.8,1.8,1.1Hz,1H),7.57-7.45(m,4H),7.36(ddd,J＝7.9,2.2,1.1Hz,1H),7.29(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),7.18-7.06(m,2H),3.72(s,3H),2.03-1.85(m,1H),1.03-0.93(m,2H),0.77-0.64(m,2H);LCMS(m/z)426.3。

[3468] 实施例314. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3469] 

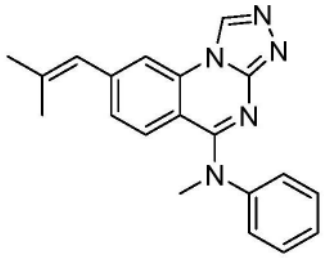
[3470] 除了使用[4-(二氟甲基)苯基]硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例314。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.47(s,1H),8.42(d,J＝2.1Hz,1H),7.83-7.74(m,3H),7.67(dd,J＝13.3,7.8Hz,3H),7.58(t,J＝7.9Hz,1H),7.52(d,J＝9.0Hz,1H),7.43(d,J＝8.0Hz,1H),7.29(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),6.95(t,J＝56.1Hz,1H),3.72(s,3H);LCMS(m/z)436.3。

[3471] 实施例315. 8-氯-N-甲基-N-(2',4',6'-三甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3472] 

[3473] 除了使用(2,4,6-三甲基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例315。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.51(s,1H),8.46(d,J＝2.1Hz,1H),7.64(t,J＝7.8Hz,1H),7.58-7.47(m,2H),7.39(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),7.16(dt,J＝7.6,1.3Hz,1H),7.04(t,J＝1.9Hz,1H),6.88(s,2H),3.73(s,3H),2.25(s,3H),1.89(s,6H);LCMS(m/z)428.3。

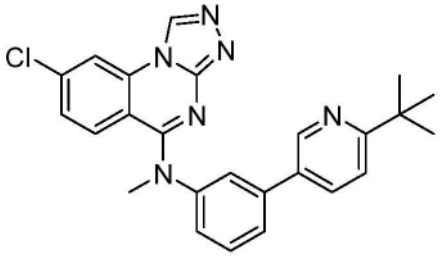
[3474] 实施例316.N-甲基-8-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3475] 

[3476] 除了使用4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例316。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.56(s,1H),8.17(d,J＝1.6Hz,1H),7.56-7.47(m,2H),7.47-7.37(m,

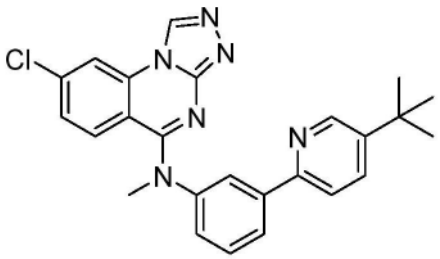
3H),7.26(d,J＝8.7Hz,1H),7.17(dd,J＝8.8,1.6Hz,1H),6.41(s,1H),3.71(s,3H),1.97(d,J＝1.5Hz,3H),1.96(d,J＝1.4Hz,3H);LCMS(m/z)330.3。

[3477] 实施例317.N-(3-(6-(叔丁基)吡啶-3-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3478] 

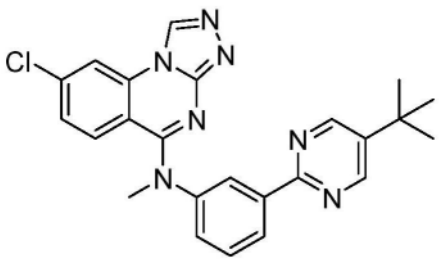
[3479] 除了使用5-溴-2-叔丁基-吡啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例317。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.47(s,1H),8.75(d,J＝2.6Hz,1H),8.42(d,J＝2.2Hz,1H),7.96(dd,J＝8.3,2.6Hz,1H),7.77-7.72(m,1H),7.68-7.63(m,1H),7.59(t,J＝8.0Hz,1H),7.55-7.47(m,2H),7.47-7.41(m,1H),7.29(dd,J＝8.9,2.2Hz,1H),3.72(s,3H),1.37(s,9H);LCMS(m/z)443.3。

[3480] 实施例318.N-(3-(5-(叔丁基)吡啶-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3481] 

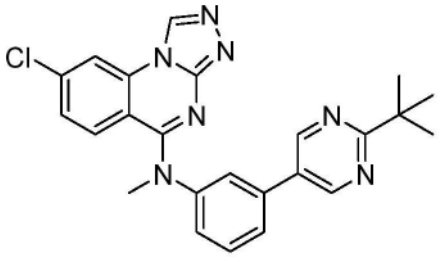
[3482] 除了使用5-叔丁基-2-氯-吡啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例318。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.51(s,1H),8.75(s,1H),8.44(d,J＝2.3Hz,1H),8.15(t,J＝2.1Hz,1H),8.12(d,J＝8.1Hz,1H),7.94-7.83(m,2H),7.58(t,J＝7.8Hz,1H),7.50(d,J＝9.1Hz,1H),7.47-7.33(m,1H),7.30(dd,J＝8.9,2.2Hz,1H),3.74(s,3H),1.39(s,9H);LCMS(m/z)443.3。

[3483] 实施例319.N-(3-(5-(叔丁基)嘧啶-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3484] 

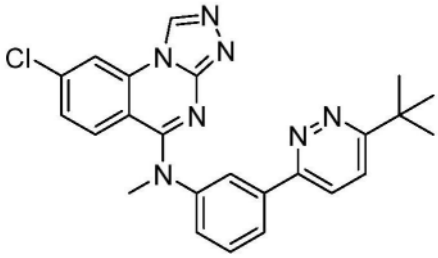
[3485] 除了使用2-溴-5-叔丁基-嘧啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪并使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例319。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.76(d,J=5.3Hz,1H),8.48-8.40(m,3H),7.64-7.41(m,4H),7.28(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.71(s,3H),1.40(s,9H);LCMS(m/z)444.3。

[3486] 实施例320.N-(3-(2-(叔丁基)嘧啶-5-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3487] 

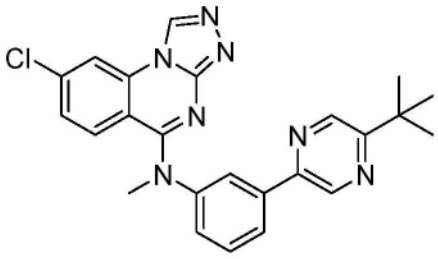
[3488] 除了使用5-溴-2-叔丁基-嘧啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例320。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.54(s,1H),8.94(s,2H),8.47(d,J=2.2Hz,1H),7.84(t,J=2.0Hz,1H),7.79-7.72(m,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.58-7.46(m,2H),7.32(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.76(s,3H),1.40(s,9H);LCMS(m/z)444.3。

[3489] 实施例321.N-(3-(6-(叔丁基)哒嗪-3-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3490] 

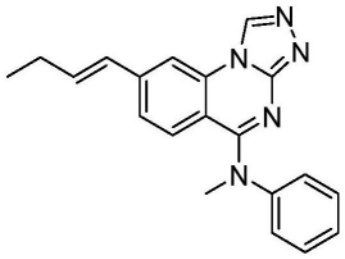
[3491] 除了使用3-溴-6-叔丁基-哒嗪代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例321。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.53(s,1H),8.46(d,J=2.1Hz,1H),8.23(t,J=2.0Hz,1H),8.22-8.15(m,1H),8.08(d,J=9.0Hz,1H),7.80(d,J=9.0Hz,1H),7.65(t,J=7.9Hz,1H),7.58-7.51(m,2H),7.31(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.76(s,3H),1.47(s,9H);LCMS(m/z)444.3。

[3492] 实施例322.N-(3-(5-(叔丁基)吡嗪-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3493] 

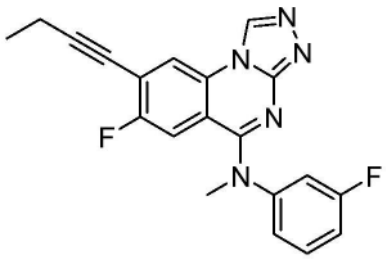
[3494] 除了使用2-叔丁基-5-氯-吡嗪代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例322。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.50(s,1H),9.06(d,J=1.6Hz,1H),8.75(d,J=1.6Hz,1H),8.43(d,J=2.1Hz,1H),8.15(t,J=2.0Hz,1H),8.12(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.62(t,J=7.9Hz,1H),7.55-7.46(m,2H),7.29(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.73(s,3H),1.42(s,9H);LCMS(m/z)444.3。

[3495] 实施例323.(E)-8-(丁-1-烯-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3496] 

[3497] 除了使用[(E)-丁-1-烯基]硼酸代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例323。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.56(s,1H),8.38(d,J=1.7Hz,1H),7.58-7.47(m,2H),7.47-7.38(m,3H),7.34(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),6.77(dt,J=16.0,6.6Hz,1H),6.55(d,J=15.9Hz,1H),3.71(s,3H),2.31(pd,J=7.5,1.6Hz,2H),1.10(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(m/z)330.3。

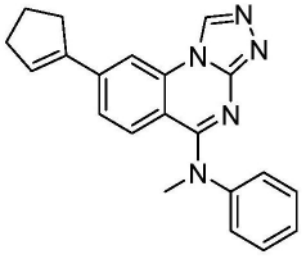
[3498] 实施例324. 8-(丁-1-炔-1-基)-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3499] 

[3500] 除了使用8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例215)代替8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,以与实施例305类似的方式合成实施例324。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.61(s,1H),8.49(d,J=6.2Hz,1H),7.55(td,J=8.1,6.5Hz,1H),7.37-7.26(m,2H),7.22-7.17(m,1H),7.05(d,J=10.7Hz,1H),3.71(s,3H),2.56(q,J=7.5Hz,2H),1.25(t,J=7.5Hz,3H);LCMS(m/z)364.3。

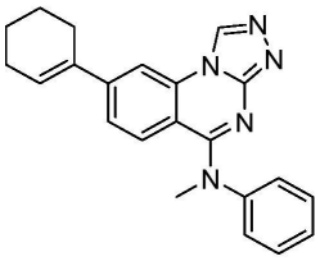
[3501] 实施例325. 8-(环戊-1-烯-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑

啉-5-胺

[3502] 

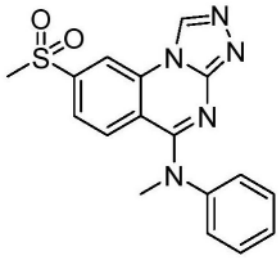
[3503] 除了使用环戊-1-基硼酸代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例325。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.59(s,1H),8.37-8.19(m,1H),7.55-7.45(m,2H),7.45-7.32(m,4H),7.26(d,J=8.9Hz,1H),6.75-6.60(m,1H),3.68(s,3H),2.86-2.71(m,2H),2.65-2.48(m,2H),2.15-1.98(m,2H);LCMS(m/z)342.3。

[3504] 实施例326. 8-(环己-1-烯-1-基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3505] 

[3506] 除了使用环己烯-1-基硼酸代替反式-1-丙烯基三氟硼酸钾之外,以与实施例306类似的方式合成实施例326。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.65(s,1H),8.32(d,J=1.9Hz,1H),7.57-7.47(m,2H),7.47-7.40(m,3H),7.40-7.35(m,1H),7.24(d,J=9.0Hz,1H),6.54(td,J=4.1,2.1Hz,1H),3.70(s,3H),2.55-2.44(m,2H),2.35-2.23(m,2H),1.88-1.74(m,2H),1.74-1.62(m,2H);LCMS(m/z)356.3。

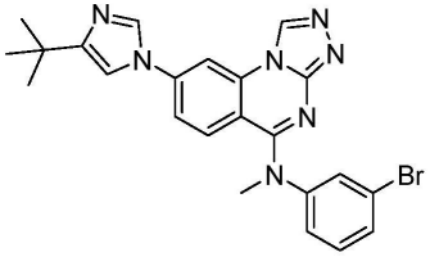
[3507] 实施例327.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3508] 

[3509] 将8-溴-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例28,10.0mg,28.2μmol)、甲磺酸钠(28.8mg,282μmol)、碘化亚铜(I)(53.8mg,282μmol)和1-甲基吡咯烷-2-酮(0.5mL)的剧烈搅拌混合物加热至140℃。60分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.67(s,1H),8.77(d,J=1.7Hz,1H),7.73(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.62(d,J=8.7Hz,1H),7.53-7.43(m,2H),7.43-7.39(m,2H),7.39-7.31(m,1H),3.67(s,3H),3.25(s,3H);LCMS(m/z)354.3。

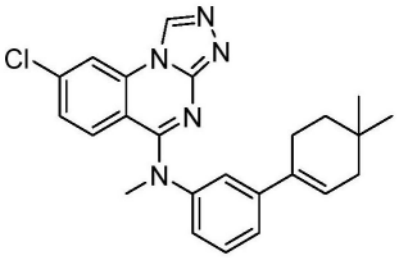
[3510] 实施例328.N-(3-溴苯基)-8-(4-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3511] 

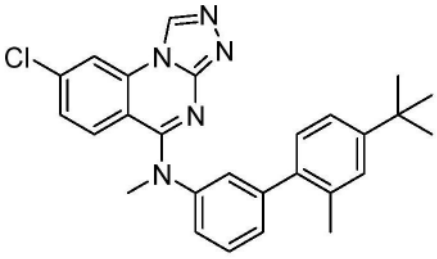
[3512] 将实施例308(10.0mg,25.7μmol)、4-(叔丁基)-1H-咪唑(9.6mg,77μmol)、碘化亚铜(I)(2.5mg,13μmol)、碳酸钾(17.9mg,129μmol)、L-脯氨酸(3.0mg,26μmol)和二甲基亚砜(0.7mL)的剧烈搅拌混合物加热至90℃。30分钟后,将所得混合物加热至120℃。13.5小时后,将所得混合物冷却至室温,并且通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.49(s,1H),8.74(d,J=2.3Hz,1H),8.64(d,J=1.5Hz,1H),7.76-7.65(m,3H),7.58(d,J=9.1Hz,1H),7.53(dt,J=6.8,1.9Hz,1H),7.48-7.38(m,2H),3.69(s,3H),1.36(s,9H);LCMS(m/z)476.3。

[3513] 实施例329. 8-氯-N-(4',4'-二甲基-2',3',4',5'-四氢-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3514] 

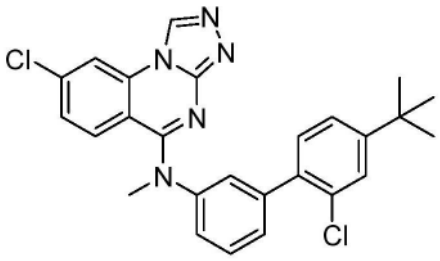
[3515] 除了使用(4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例329。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.53(s,1H),8.46(d,J=2.1Hz,1H),7.52-7.36(m,4H),7.33(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.27(dt,J=7.3,1.9Hz,1H),6.13(tt,J=3.9,1.7Hz,1H),3.70(s,3H),2.45-2.33(m,2H),2.01-1.95(m,2H),1.51(t,J=6.4Hz,2H),0.95(s,6H);LCMS(m/z)476.3。

[3516] 实施例330.N-(4'-(叔丁基)-2'-甲基-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3517] 

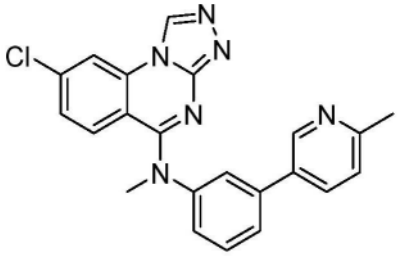
[3518] 除了使用4-(叔丁基)-2-甲基苯基三氟甲磺酸酯代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例330。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.41(s,1H),8.38(s,1H),7.61-7.14(m,8H),7.08(d,J=7.9Hz,1H),3.67(s,3H),2.81(s,3H),1.31(s,9H);LCMS(m/z)456.4。

[3519] 实施例331.N-(4'-(叔丁基)-2'-氯-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3520] 

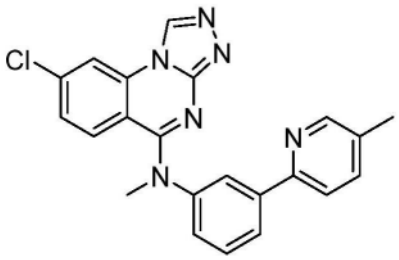
[3521] 除了使用4-(叔丁基)-2-氯苯基三氟甲磺酸酯代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例331。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.43(s,1H),8.39(d,J=2.1Hz,1H),7.65-7.40(m,6H),7.40-7.25(m,3H),3.68(s,3H),1.34(s,9H);LCMS(m/z)476.3。

[3522] 实施例332. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-甲基吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3523] 

[3524] 除了使用5-溴-2-甲基吡啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例332。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.44(s,1H),8.69(s,1H),8.39(d,J=2.0Hz,1H),7.92-7.86(m,1H),7.72(s,1H),7.63(d,J=7.9Hz,1H),7.57(d,J=7.8Hz,1H),7.52(d,J=9.1Hz,1H),7.44-7.36(m,1H),7.35-7.22(m,2H),3.70(s,3H),2.52(s,3H);LCMS(m/z)401.2。

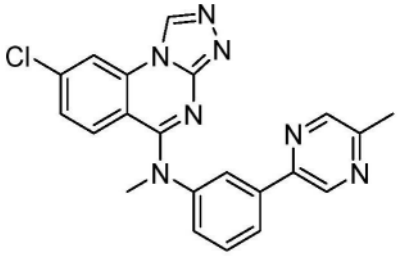
[3525] 实施例333. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3526] 

[3527] 除了使用2-溴-5-甲基吡啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例333。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.48(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.42(d,J=2.1Hz,1H),8.13(d,J=2.1Hz,1H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.1Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.57-

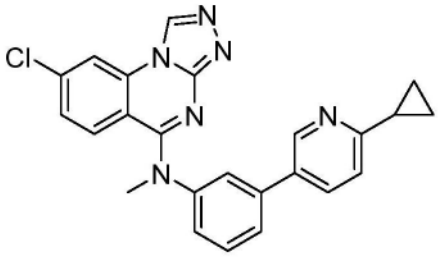
7.47(m,2H),7.41(d,J＝7.8Hz,1H),7.28(dd,J＝9.1,2.1Hz,1H),3.72(s,3H),2.37(s,3H);LCMS(m/z)401.2。

[3528] 实施例334. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3529] 

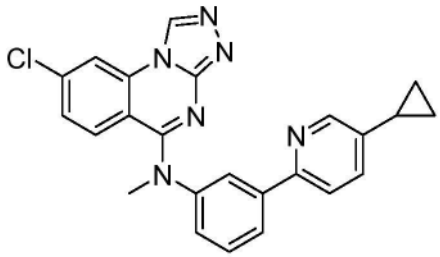
[3530] 除了使用2-溴-5-甲基吡嗪代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例334。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.48(s,1H),9.02(s,1H),8.56(s,1H),8.42(d,J＝2.0Hz,1H),8.24-8.07(m,2H),7.70-7.41(m,3H),7.32-7.25(m,1H),3.72(s,3H),2.56(s,3H);LCMS(m/z)402.2。

[3531] 实施例335. 8-氯-N-(3-(6-环丙基吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3532] 

[3533] 除了使用2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例335。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.59(s,1H),8.69(d,J＝2.5Hz,1H),8.50(d,J＝2.3Hz,1H),7.97(dd,J＝8.1,2.5Hz,1H),7.84-7.77(m,1H),7.77-7.70(m,1H),7.64(dd,J＝9.0,6.6Hz,1H),7.56-7.44(m,2H),7.44-7.33(m,2H),3.79(d,J＝2.8Hz,3H),2.27-2.14(m,1H),1.08-0.99(m,4H);LCMS(m/z)427.3。

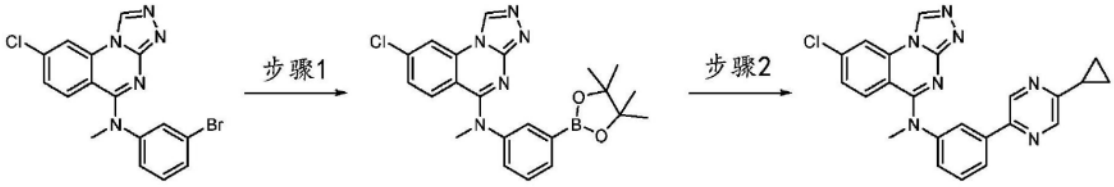
[3534] 实施例336. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3535] 

[3536] 除了使用2-溴-5-环丙基吡啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二

苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例336。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.49(d,J=2.3Hz,1H),8.39(d,J=2.3Hz,1H),8.14-8.02(m,2H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.59-7.41(m,3H),7.42-7.33(m,1H),7.25(d,J=8.9Hz,1H),3.69(s,3H),2.03-1.52(m,1H),1.12-1.00(m,2H),0.84-0.73(m,2H);LCMS(m/z)427.3。

[3537] 实施例337. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

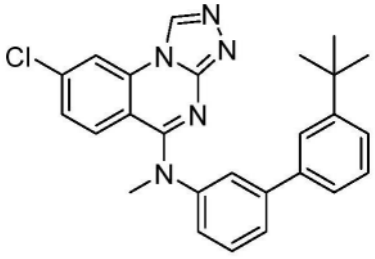
[3538] 

337-1

[3539] 步骤1:将实施例308(300mg,772μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(216mg,849μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(28.2mg,38.6μmol)、乙酸钾(379mg,3.86mmol)和1,4-二氧杂环己烷(10mL)的剧烈搅拌混合物加热至110℃。在20分钟后,将所得混合物冷却至室温。依次添加硅胶(12g)和乙酸乙酯(75mL),并将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至15%甲醇于二氯甲烷中)纯化,得到化合物337-1。

[3540] 步骤2:将化合物313-1(60.0mg,138μmol)、2-溴-5-环丙基吡嗪(41.1mg,207μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(10.1mg,13.8μmol)、碳酸钠水溶液(2.0M,689μL,1.38mmol)和1,4-二氧杂环己烷(0.5mL)的剧烈搅拌混合物加热至120℃。35分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.48(s,1H),8.95(d,J=1.5Hz,1H),8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.42(d,J=2.1Hz,1H),8.12(t,J=2.0Hz,1H),8.10-8.03(m,1H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.51(d,J=9.0Hz,1H),7.48-7.43(m,1H),7.28(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.72(s,3H),2.29-2.20(m,1H),1.12-1.00(m,4H);LCMS(m/z)428.3。

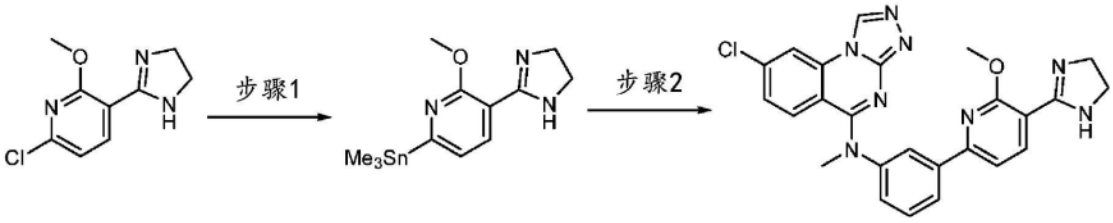
[3541] 实施例338.N-(3'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3542] 

[3543] 除了使用(3-叔丁基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例338。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.50(s,1H),8.45(d,J=2.1Hz,1H),7.71(t,J=2.1Hz,1H),7.65(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),7.60(t,J=1.9Hz,1H),7.56(t,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=9.0Hz,1H),7.47-7.34(m,4H),7.32(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.74

(s,3H),1.33(s,9H);LCMS(m/z)442.3。

[3544] 实施例339. 8-氯-N-(3-(5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

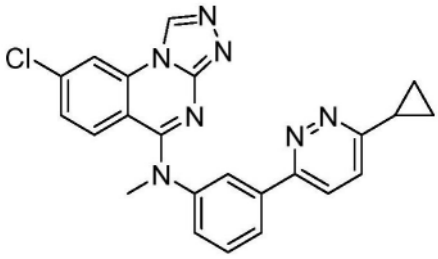
[3545] 

339-1

[3546] 步骤1:将6-氯-3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶(500mg,2.36mmol)、六甲基二锡(967mg,2.95mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(86.4mg,118μmol)和甲苯(10mL)的搅拌混合物加热至115℃。17小时后,将所得混合物冷却至室温,并且通过硅胶快速柱色谱法(0至100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到化合物339-1。

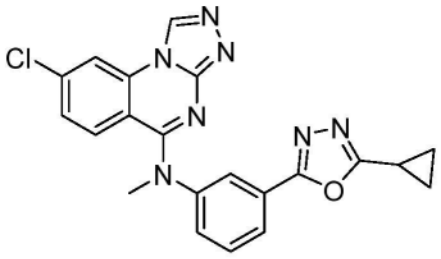
[3547] 步骤2:将实施例308(10.0mg,25.7μmol)、339-1(13.1mg,38.6μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(3.8mg,5.2μmol)、氟化铯(39.1mg,257μmol)和1,4-二氧杂环己烷(1.0mL)的剧烈搅拌混合物加热至105℃。7分钟后,将所得混合物加热至120℃。3小时后,将所得混合物冷却至80℃。13小时后,将所得混合物冷却至室温并且通过Celite®过滤。用二氯甲烷萃取滤饼,并且在减压下浓缩合并的滤液。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.52(d,J=2.0Hz,1H),8.40-8.27(m,1H),7.99(d,J=11.4Hz,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.75(d,J=7.9Hz,1H),7.70(d,J=9.7Hz,1H),7.60(ddd,J=7.9,2.2,1.0Hz,1H),7.38-7.33(m,1H),7.33-7.28(m,1H),4.21(s,3H),4.11(s,4H),3.88(s,3H);LCMS(m/z)485.3。

[3548] 实施例340. 8-氯-N-(3-(6-环丙基哒嗪-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3549] 

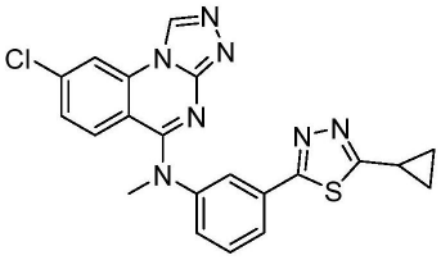
[3550] 除了使用3-溴-6-环丙基哒嗪代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例340。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.48(s,1H),8.42(d,J=2.2Hz,1H),8.12(d,J=7.9Hz,1H),7.99(d,J=8.9Hz,1H),7.88-6.99(m,6H),3.72(s,3H),2.34-2.17(m,1H),1.33-0.94(m,4H);LCMS(m/z)428.3。

[3551] 实施例341. 8-氯-N-(3-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3552] 

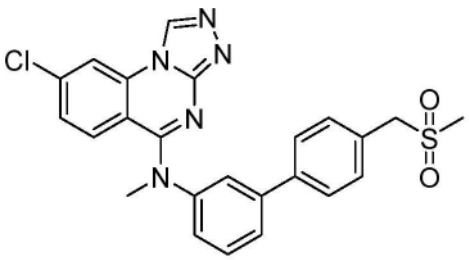
[3553] 除了使用2-溴-5-环丙基-1,3,4-噁二唑代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例341。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.49(s,1H),8.43(d,J=2.0Hz,1H),8.01(d,J=2.5Hz,1H),7.91(d,J=7.5Hz,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.56-7.52(m,1H),7.51(d,J=9.0Hz,1H),7.29(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.70(s,3H),2.50-2.19(m,1H),1.41-0.79(m,4H);LCMS(m/z)418.2。

[3554] 实施例342. 8-氯-N-(3-(5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3555] 

[3556] 除了使用2-溴-5-环丙基-1,3,4-噻二唑代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2二环己基膦2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例342。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.60(s,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),8.02(t,J=2.0Hz,1H),7.92(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.58(ddd,J=8.1,2.3,1.2Hz,1H),7.51(d,J=9.0Hz,1H),7.38(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.78(s,3H),2.54(tt,J=8.3,4.9Hz,1H),1.33-1.24(m,2H),1.16-1.07(m,2H);LCMS(m/z)434.2。

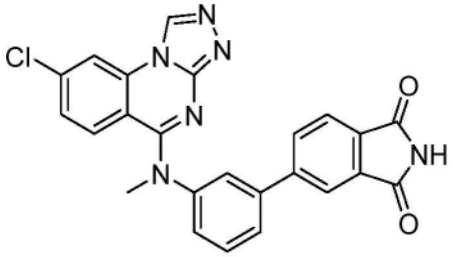
[3557] 实施例343. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((甲基磺酰基)甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3558] 

[3559] 除了使用1-溴-4-((甲基磺酰基)甲基)苯代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与实施例337类似的方式合成实施例343。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.44(s,1H),8.39(d,J=2.2Hz,1H),7.77-7.42(m,8H),

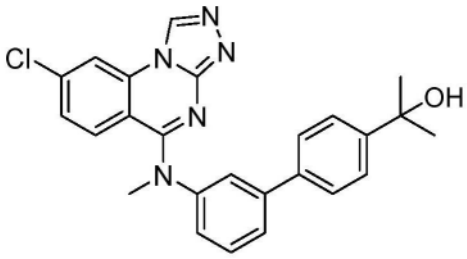
7.42-7.35(m,1H),7.26(dd,J＝8.9,2.1Hz,1H),4.43(s,2H),3.70(s,3H),2.88(s,3H);LCMS(m/z)478.2。

[3560] 实施例344. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)异吲哚啉-1,3-二酮

[3561] 

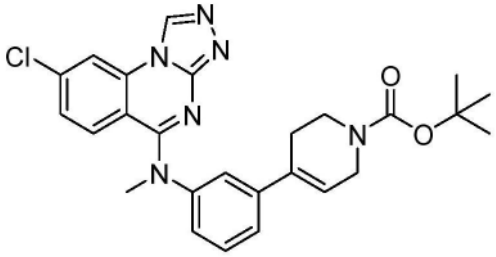
[3562] 除了使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例344。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ10.14(s,1H),9.52(s,1H),8.45(d,J＝2.2Hz,1H),8.17-8.10(m,1H),8.10-8.03(m,1H),7.95(t,J＝2.1Hz,1H),7.89(d,J＝7.9Hz,1H),7.82(d,J＝7.7Hz,1H),7.71-7.59(m,1H),7.59-7.45(m,2H),7.42-7.25(m,1H),3.76(s,3H);LCMS(m/z)455.3。

[3563] 实施例345. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)丙-2-醇

[3564] 

[3565] 除了使用(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例345。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.55(s,1H),8.47(dd,J＝1.8,0.7Hz,1H),7.77(ddd,J＝7.9,1.8,1.0Hz,1H),7.70(t,J＝2.0Hz,1H),7.62(t,J＝7.9Hz,1H),7.58(s,4H),7.39(ddd,J＝7.9,2.3,1.0Hz,1H),7.37-7.30(m,2H),3.83(s,3H),1.56(s,6H);LCMS(m/z)444.3。

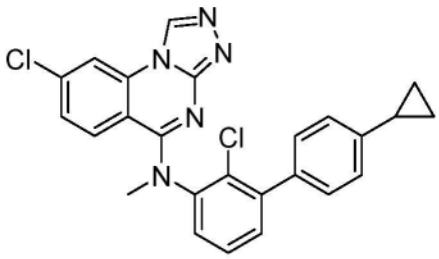
[3566] 实施例346.叔丁基4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

[3567] 

[3568] 除了使用叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例346。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.54(s,1H),8.47(s,1H),7.56-7.43(m,3H),7.43-7.36(m,1H),7.36-7.26(m,2H),6.19(s,1H),4.08-3.93(m,2H),3.70(s,3H),3.63-3.54(m,2H),

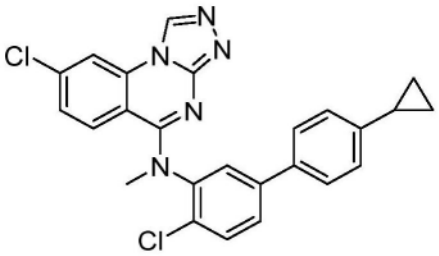
2.58-2.37(m,2H),1.46(d,J＝3.1Hz,9H);LCMS(m/z)491.2。

[3569] 实施例347. 8-氯-N-(2-氯-4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3570] 

[3571] 除了使用化合物349-3代替实施例308和使用(4-环丙基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例347。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.55(s,1H),8.51(d,J＝2.1Hz,1H),7.60-7.48(m,3H),7.48-7.36(m,3H),7.30(d,J＝9.0Hz,1H),7.22(d,J＝8.3Hz,2H),3.65(s,3H),2.30-1.80(m,1H),1.18-0.58(m,4H);LCMS(m/z)460.3。

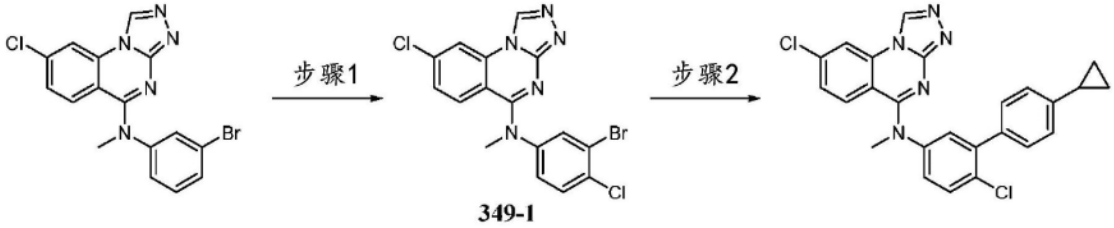
[3572] 实施例348. 8-氯-N-(4-氯-4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3573] 

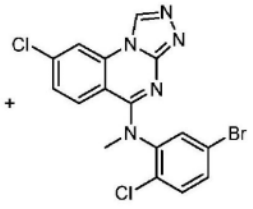
[3574] 除了使用化合物349-2代替实施例308和使用(4-环丙基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例348。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.66(s,1H),8.58(d,J＝2.1Hz,1H),7.89(d,J＝2.1Hz,1H),7.84(dd,J＝8.4,2.2Hz,1H),7.78(d,J＝8.4Hz,1H),7.73-7.50(m,2H),7.46(dd,J＝9.1,2.0Hz,1H),7.36(d,J＝9.0Hz,1H),7.19-7.11(m,2H),3.73(s,3H),2.28-1.79(m,1H),1.09-0.95(m,2H),0.80-0.61(m,2H);LCMS(m/z)460.3。

[3575] 实施例349. 8-氯-N-(6-氯-4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

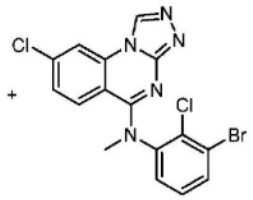
[3576]



349-1



349-2



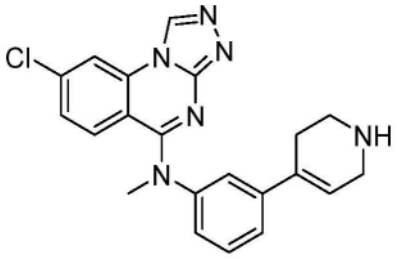
349-3

[3577] 步骤1:在0℃处将2-氯-1,3-双(甲氧基羰基)胍(10.8mg,51.5μmol)添加到实施例308(20.0mg,51.5μmol)在乙腈(0.8mL)和氯仿(0.5mL)中的搅拌溶液中。5分钟后,将所得混合物升温至室温。25分钟后,通过注射器添加氯化氢溶液(4.0M于1,4-二氧杂环己烷中,12.9μL,52μmol)。在95分钟后,在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到化合物349-1、349-2和349-3。

[3578] 步骤2:除了使用化合物349-1代替实施例308和使用(4-环丙基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例349。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.50(s,1H),8.45(d,J=2.1Hz,1H),7.59(dd,J=8.7,1.5Hz,2H),7.46-7.35(m,3H),7.31-7.23(m,2H),7.18-7.10(m,2H),3.71(s,3H),2.05-1.87(m,1H),1.08-0.94(m,2H),0.76-0.60(m,2H);LCMS(m/z)460.3。

[3579] 实施例350. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

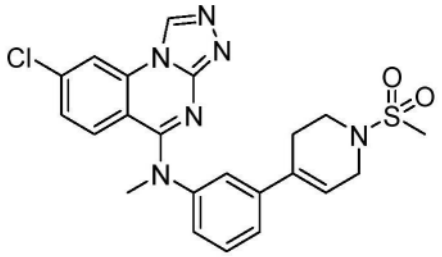
[3580]



[3581] 在室温下通过注射器将三氟乙酸(1.0mL)添加到实施例346(61.5mg,125μmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的搅拌溶液中。在20分钟后,在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.66-7.56(m,2H),7.54(d,J=2.2Hz,1H),

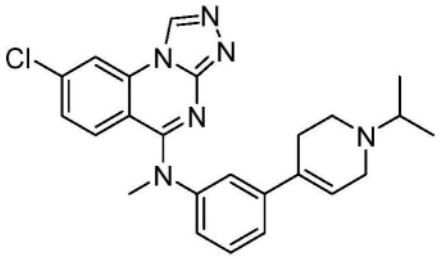
7.43(dt,J＝7.1,2.0Hz,1H),7.32(dd,J＝9.1,2.1Hz,1H),7.23(d,J＝9.1Hz,1H),6.23(dt,J＝3.9,2.1Hz,1H),3.85(q,J＝2.8Hz,2H),3.79(s,3H),3.47(t,J＝6.1Hz,2H),2.82-2.73(m,2H);LCMS(m/z)391.2。

[3582] 实施例351. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3583] 

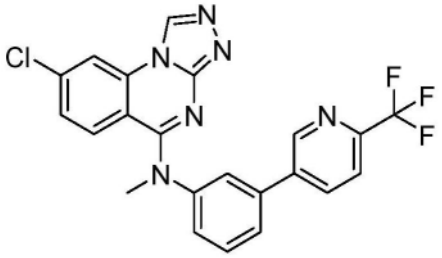
[3584] 在室温下通过注射器将甲磺酰氯(5.0μL,64μmol)添加到实施例350(5.0mg,13μmol)和三乙胺(35.7μL,256μmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌混合物中。在20分钟后,在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.53(s,1H),8.46(d,J＝2.1Hz,1H),7.57-7.54(m,1H),7.54-7.45(m,2H),7.41(d,J＝9.0Hz,1H),7.38-7.28(m,2H),6.29-6.20(m,1H),3.91(q,J＝2.9Hz,2H),3.70(s,3H),3.46(t,J＝5.7Hz,2H),2.87(s,3H),2.70-2.56(m,2H);LCMS(m/z)469.3。

[3585] 实施例352. 8-氯-N-(3-(1-异丙基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3586] 

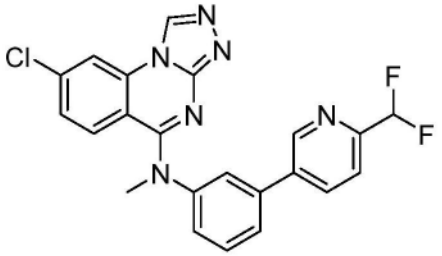
[3587] 将三乙酰氧基硼氢化钠(54.0mg,256μmol)添加到实施例350(5.0mg,13μmol)、丙酮(18.9μL,256μmol)、三乙胺(17.8μL,128μmol)和乙酸(7.3μL,128μmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌混合物中,并且将所得混合物加热至45℃。150分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.58(s,1H),8.50(d,J＝2.1Hz,1H),7.68-7.57(m,2H),7.54(s,1H),7.46(d,J＝7.3Hz,1H),7.31(dd,J＝9.1,2.1Hz,1H),7.22(d,J＝9.1Hz,1H),6.28-6.20(m,1H),3.98-3.89(m,2H),3.80(s,3H),3.77-3.70(m,2H),3.66(hept,J＝6.9Hz,1H),2.95-2.78(m,2H),1.43(d,J＝6.6Hz,6H);LCMS(m/z)433.2。

[3588] 实施例353. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3589] 

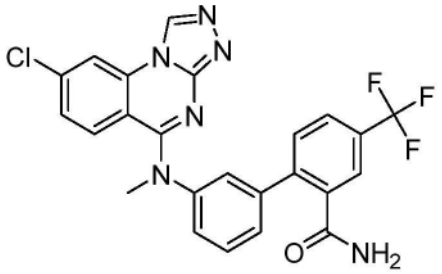
[3590] 除了使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例353。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.50(s,1H),9.00(d,J=2.3Hz,1H),8.44(d,J=2.2Hz,1H),8.32(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),7.95-7.85(m,2H),7.85-7.73(m,1H),7.66(t,J=7.9Hz,1H),7.58-7.45(m,2H),7.30(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.74(s,3H);LCMS(m/z)455.3。

[3591] 实施例354. 8-氯-N-(3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3592] 

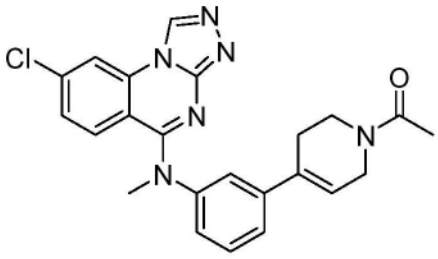
[3593] 除了使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(二氟甲基)吡啶代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例354。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.63(s,1H),8.92(d,J=2.2Hz,1H),8.54(d,J=2.1Hz,1H),8.26(dd,J=8.1,2.3Hz,1H),7.94(t,J=2.0Hz,1H),7.85(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),7.78(d,J=8.1Hz,1H),7.71(t,J=7.9Hz,1H),7.59(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),7.50(d,J=9.1Hz,1H),7.39(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),6.84(t,J=55.3Hz,1H),3.82(s,3H);LCMS(m/z)437.3。

[3594] 实施例355. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-2-甲酰胺

[3595] 

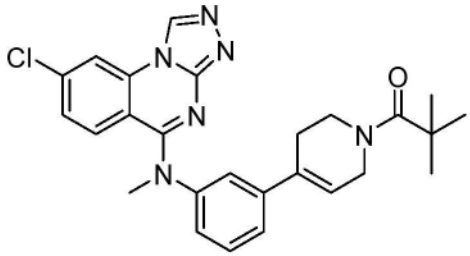
[3596] 除了使用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5-(三氟甲基)苄腈代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例355。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ9.11(d,J=3.7Hz,1H),8.23(s,1H),7.95-7.80(m,2H),7.70-7.41(m,4H),7.43-7.18(m,3H),6.58(s,1H),6.13(s,1H),3.76(s,3H);LCMS(m/z)497.3。

[3597] 实施例356. 1-(4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮

[3598] 

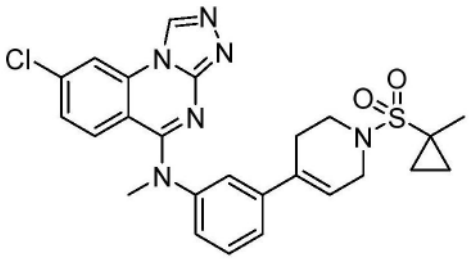
[3599] 在室温下通过注射器将乙酸酐(9.6μL,100μmol)添加到实施例350(4.0mg,10μmol)和N,N-二异丙基乙胺(28.5μL,164μmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌混合物中。在10分钟后,在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.57(s,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.61-7.43(m,3H),7.43-7.28(m,3H),6.28-6.14(m,1H),4.21-4.08(m,2H),3.72(s,3H),3.72-3.64(m,2H),2.65-2.52(m,1H),2.52-2.38(m,1H),2.16-1.94(m,3H);LCMS(m/z)433.3。

[3600] 实施例357. 1-(4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

[3601] 

[3602] 在室温下通过注射器将特戊酸酐(12.6μL,62.1μmol)添加到实施例350(4.0mg,10μmol)和N,N-二异丙基乙胺(28.5μL,164μmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌混合物中。在20分钟后,在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.54(s,1H),8.47(d,J=2.1Hz,1H),7.57-7.44(m,3H),7.41(d,J=9.0Hz,1H),7.38-7.29(m,2H),6.25(tt,J=3.5,1.6Hz,1H),4.21(q,J=3.0Hz,2H),3.82(t,J=5.7Hz,2H),3.71(s,3H),2.54(dt,J=7.9,3.9Hz,2H),1.26(s,9H);LCMS(m/z)475.3。

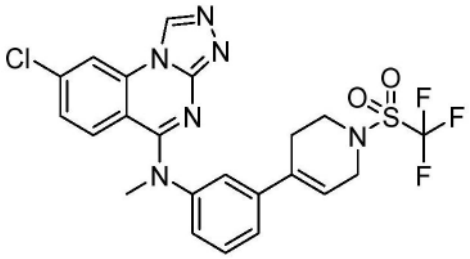
[3603] 实施例358. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-((1-甲基环丙基)磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3604] 

[3605] 在室温下将1-甲基环丙烷-1-磺酰氯(16.0mg,104μmol)添加到实施例350(4.0mg,10μmol)和N,N-二异丙基乙胺(28.5μL,164μmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌混合物中。23分钟后,将所得混合物加热至60℃。30分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H

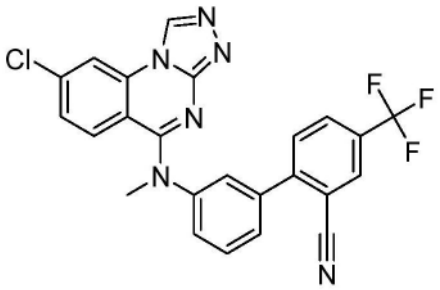
NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.50(s,1H),8.44(d,J=2.0Hz,1H),7.57-7.49(m,1H),7.49-7.44(m,2H),7.42(d,J=9.0Hz,1H),7.39-7.25(m,2H),6.28-6.16(m,1H),4.04(q,J=3.0Hz,2H),3.68(s,3H),3.59(t,J=5.7Hz,2H),2.66-2.50(m,2H),1.45(s,3H),1.31-1.21(m,2H),0.91-0.75(m,2H);LCMS(m/z)509.3。

[3606] 实施例359. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-((三氟甲基)磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3607] 

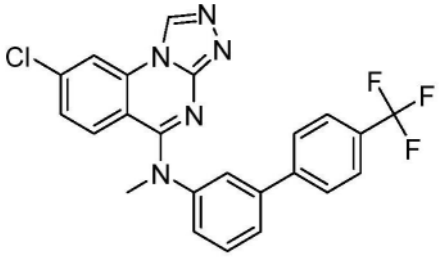
[3608] 在-78℃处通过注射器将三氟甲磺酸酐(2.6μL,15μmol)添加到实施例350(4.0mg,10μmol)和N,N-二异丙基乙胺(28.5μL,164μmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌混合物中。10分钟后,添加水(0.1mL),并将所得混合物升温至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),7.53(t,J=1.6Hz,1H),7.50-7.39(m,3H),7.39-7.30(m,1H),7.27(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),6.32-6.16(m,1H),4.28-4.13(m,2H),3.91-3.69(m,2H),3.65(s,3H),2.79-2.61(m,2H);LCMS(m/z)523.2。

[3609] 实施例360.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3610] 

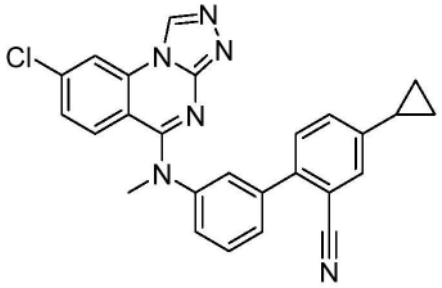
[3611] 将实施例308(5.0mg,13μmol)、(2-氰基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(4.2mg,19μmol)、氟化铯(19.5mg,129μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(1.0mg,1.4μmol)和1,4-二氧杂环己烷的剧烈搅拌混合物加热至100℃。14分钟后,将所得混合物加热至120℃。50分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ9.13(s,1H),8.36-8.17(m,2H),8.17-7.99(m,1H),7.84-7.60(m,4H),7.52(s,1H),7.33(s,2H),3.79(s,3H);LCMS(m/z)479.3。

[3612] 实施例361. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3613] 

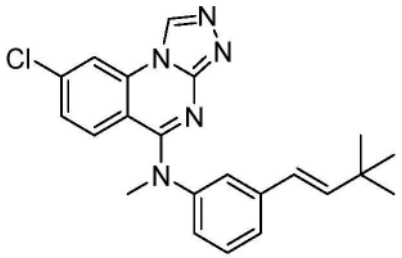
[3614] 除了使用[4-(三氟甲基)苯基]硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例361。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.41(d,J=2.3Hz,1H),7.88(d,J=8.0Hz,2H),7.84-7.73(m,3H),7.70(d,J=7.5Hz,1H),7.59(t,J=7.9Hz,1H),7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.50-7.41(m,1H),7.28(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)454.3。

[3615] 实施例362. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-4-环丙基-[1,1'-二苯基]-2-甲腈

[3616] 

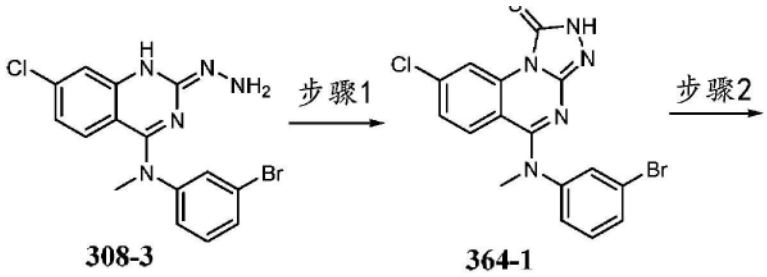
[3617] 除了使用5-环丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例362。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ9.11(s,1H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),7.70-7.50(m,4H),7.49-7.43(m,2H),7.40(dt,J=7.2,2.1Hz,1H),7.35(d,J=9.1Hz,1H),7.27(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),3.73(s,3H),2.07-1.92(m,1H),1.25-0.94(m,2H),0.80(dt,J=6.8,4.6Hz,2H);LCMS(m/z)451.3。

[3618] 实施例363.(E)-8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-烯-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3619] 

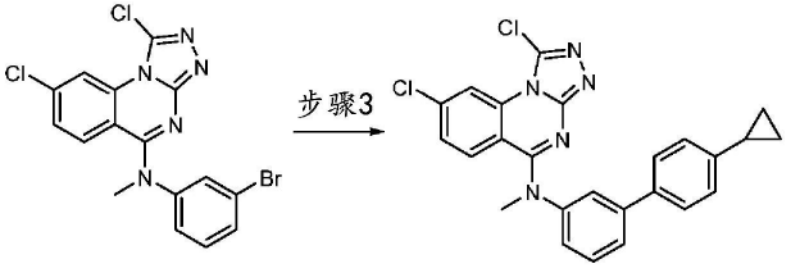
[3620] 除了使用[(E)-3,3-二甲基丁-1-烯基]硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例363。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.43(s,1H),8.39(d,J=2.1Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),7.44-7.32(m,2H),7.28(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.16(dt,J=7.4,1.8Hz,1H),6.42(d,J=16.3Hz,1H),6.35(d,J=16.3Hz,1H),3.62(s,3H),1.10(s,9H);LCMS(m/z)392.3。

[3621] 实施例364. 1,8-二氯-N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



308-3 364-1

[3622]



364-2

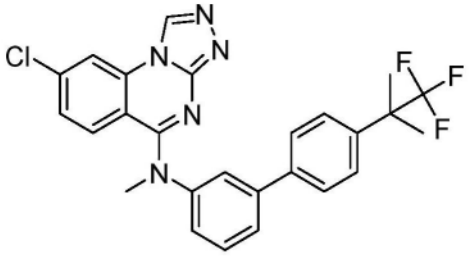
[3623] 步骤1:将化合物308-3(1.00g,2.64mmol)、二硫化碳(1.36mL,22.7mmol)和吡啶(13.6mL,169mmol)的剧烈搅拌混合物加热至110℃。17小时后,将所得混合物倒入冰(75g)、水(25mL)和饱和氯化铵水溶液(40mL)的混合物中,并且将所得悬浮液涡旋直到所有冰熔化。过滤所得悬浮液,并且将滤饼依次用水(50mL)和己烷(30mL)洗涤,并在减压下干燥,得到化合物364-1。

[3624] 步骤2:将化合物364-1(98.0mg,233μmol)和三氯化磷(2.3mL)的搅拌混合物加热至110℃。19分钟后,将所得混合物加热至120℃。在17小时后,在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到化合物364-2。

[3625] 步骤3:将化合物364-2(21.2mg,50.1μmol)、(4-环丙基苯基)硼酸(16.2mg,100μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(3.7mg,5.0μmol)、碳酸钠水溶液(2.0M,250μL,500μmol)和1,4-二氧杂环己烷(0.5mL)的剧烈搅拌混合物加热至90℃。25分钟后,将所得混合物冷却至室温。通过注射器添加乙酸(0.4mL),并将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.78(d,J=2.1Hz,1H),7.68-7.61(m,2H),7.59(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.54-7.47(m,3H),7.37-7.31(m,2H),7.18-7.12(m,2H),3.69(s,3H),2.03-1.91(m,1H),1.05-0.93(m,2H),0.78-0.68(m,2H);LCMS(m/z)460.3。

[3626] 实施例365. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

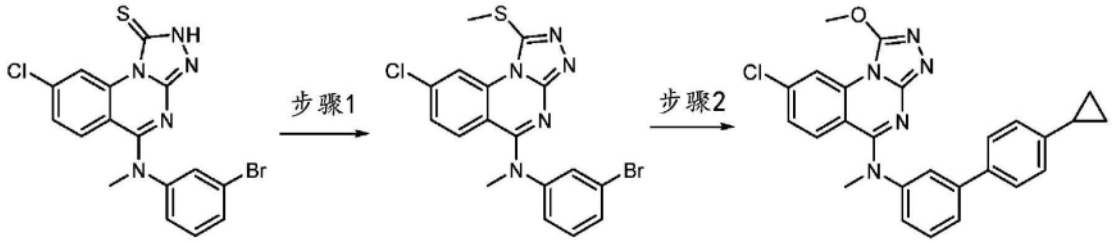
[3627]



[3628] 除了使用4,4,5,5-四甲基-2-(4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例

365。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.44(s,1H),8.39(d,J=2.1Hz,1H),7.70(t,J=2.0Hz,1H),7.68-7.48(m,5H),7.38(ddd,J=7.9,2.3,1.1Hz,2H),7.26(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),6.88-6.80(m,1H),3.69(s,3H),1.62(s,6H);LCMS(m/z)496.3。

[3629] 实施例366. 8-氯-N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-1-甲氧基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

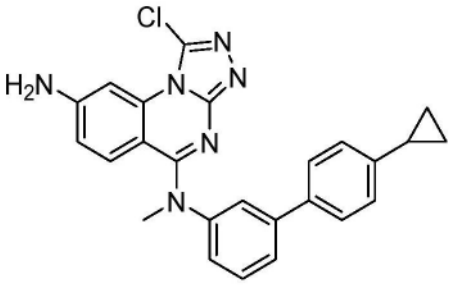
[3630] 

364-1 366-1

[3631] 步骤1:在室温下通过注射器将氢氧化钠水溶液(2.0M,360μL,720μmol)添加到化合物364-1(316mg,631μmol)在乙醇(9.0mL)和四氢呋喃(3.0mL)中的搅拌溶液中。5分钟后,将所得混合物冷却至0℃,并且通过注射器添加碘甲烷(78.8μL,1.26mmol)。90分钟后,依次添加柠檬酸(200mg)、水(60mL)、乙酸乙酯(120mL)和盐水(40mL)。搅拌所得两相混合物,并分离各层。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至100%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物366-1。

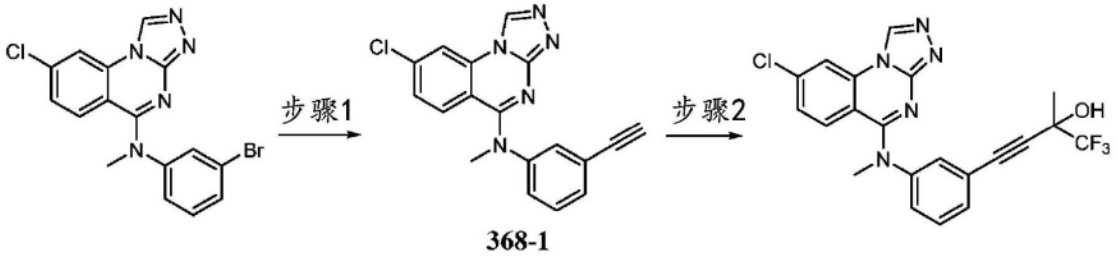
[3632] 步骤2:在室温下将3-氯苯并过氧化酸(77重量%,6.0mg,27μmol)添加到化合物366-1(5.0mg,12μmol)在甲醇(1.0mL)中的搅拌溶液中。25分钟后,添加3-氯苯并过氧化酸(77重量%,8.0mg,36μmol)。29分钟后,将所得混合物加热至60℃。30分钟后,将所得混合物加热至70℃。80分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且通过注射器添加三乙胺(16.0μL,115μmol)。2分钟后,通过注射器添加甲醇钠溶液(25重量%于甲醇中,78.9μL,350μmol)。35分钟后,依次添加饱和氯化铵水溶液(1.0mL)和乙酸乙酯(50mL)。将有机层依次用水(25mL)以及水和盐水的混合物(1:1v:v,25mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于1,4-二氧杂环己烷(0.5mL)中,并在室温下搅拌所得混合物。依次添加(4-环丙基苯基)硼酸(2.8mg,17μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(.8mg,1μmol)和碳酸钠水溶液(2.0M,58μL,120μmol),并将所得混合物加热至100℃。5分钟后,将所得混合物冷却至室温。通过注射器添加乙酸(0.1mL),并在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.33(d,J=2.2Hz,1H),7.65-7.42(m,6H),7.31-7.25(m,1H),7.21(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),7.19-7.10(m,2H),4.37(s,3H),3.63(s,3H),2.03-1.89(m,1H),1.07-0.89(m,2H),0.74-0.66(m,2H);LCMS(m/z)456.3。

[3633] 实施例367. 1-氯-N5-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[3634] 

[3635] 将化合物364-2(20.0mg,47.3μmol)、叠氮化钠(38.3mg,589μmol)和二甲基亚砜(0.7mL)的搅拌混合物加热至80℃。44分钟后,将所得混合物加热至95℃。30分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且依次添加乙酸(33.8μL,591μmol)、三甲基膦溶液(1.0M于四氢呋喃中,615μL,620μmol)和水(0.5mL)。75分钟后,依次添加乙酸乙酯(30mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)。将有机层依次用水(50mL)以及水和盐水的混合物(6:1v:v,50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于1,4-二氧杂环己烷(1.3mL)中,并在室温下搅拌所得混合物。依次添加(4-环丙基苯基)硼酸(15.3mg,94.5μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.1mg,2.8μmol)和碳酸钠水溶液(2.0M,180μL,360μmol),并将所得混合物加热至100℃。35分钟后,将所得混合物冷却至室温。通过注射器添加乙酸(0.1mL),并在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.92(d,J=2.2Hz,1H),7.67(d,J=8.1Hz,1H),7.60-7.53(m,2H),7.53-7.25(m,3H),7.15(d,J=8.3Hz,2H),7.11(d,J=9.4Hz,1H),6.50(dd,J=9.3,2.2Hz,1H),3.76(s,3H),2.00-1.89(m,1H),1.04-0.96(m,3H),0.72(dt,J=6.6,4.5Hz,3H);LCMS(m/z)441.3。

[3636] 实施例368. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-1,1,1-三氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[3637] 

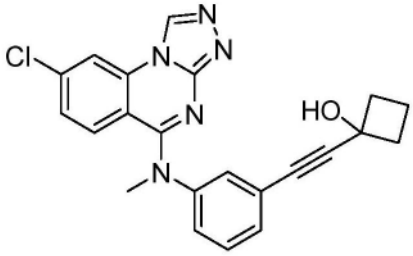
368-1

[3638] 步骤1:将实施例308(38.6mg,99.3μmol)、三甲基((三丁基锡基)乙炔基)甲硅烷(55.5μL,149μmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(7.3mg,9.9μmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(2.0mL)中的搅拌混合物加热至110℃。20分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且依次添加甲醇(2.0mL)和碳酸钾(207mg,1.49mmol)。20分钟后,通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化所得混合物,得到化合物368-1。

[3639] 步骤2:在-20℃处通过注射器将双(三甲基硅烷基)氨基锂溶液(1.0M于四氢呋喃中,150μL,150μmol)添加到化合物368-1(5.0mg,15μmol)在四氢呋喃(1.0mL)中的搅拌溶液中。10分钟后,通过注射器添加1,1,1-三氟丙酮(26.8μL,300μmol)。10分钟后,通过注射器添加三氟乙酸(0.1mL),并将所得混合物升温至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}HNMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.42(d,J=2.1Hz,1H),7.53-7.43(m,3H),7.43-7.37(m,2H),7.33(dd,J=

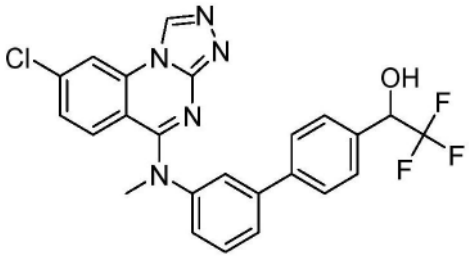
9.0,2.1Hz,1H),5.96(br-s,1H),3.63(s,3H),1.68(d,J＝1.0Hz,3H);LCMS(m/z)446.3。

[3640] 实施例369. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)乙炔基)环丁-1-醇

[3641] 

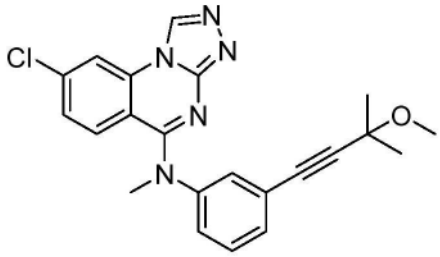
[3642] 除了使用环丁酮代替1,1,1-三氟丙酮之外,以与实施例368类似的方式合成实施例369。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(d,J＝1.8Hz,1H),8.41(d,J＝2.1Hz,1H),7.52-7.37(m,3H),7.36-7.30(m,3H),3.62(s,2H),2.50-1.69(m,8H);LCMS(m/z)446.3。

[3643] 实施例370. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇

[3644] 

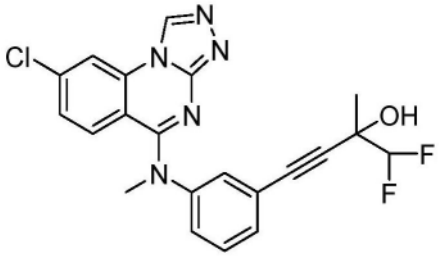
[3645] 除了使用2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙-1-醇代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成实施例370。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.44(s,1H),8.39(d,J＝2.0Hz,1H),7.75-7.59(m,6H),7.58-7.50(m,2H),7.38(ddd,J＝7.9,2.2,1.1Hz,1H),7.26(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),5.92(br-s,1H),5.27(q,J＝7.2Hz,1H),3.70(s,3H);LCMS(m/z)484.3。

[3646] 实施例371. 8-氯-N-(3-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3647] 

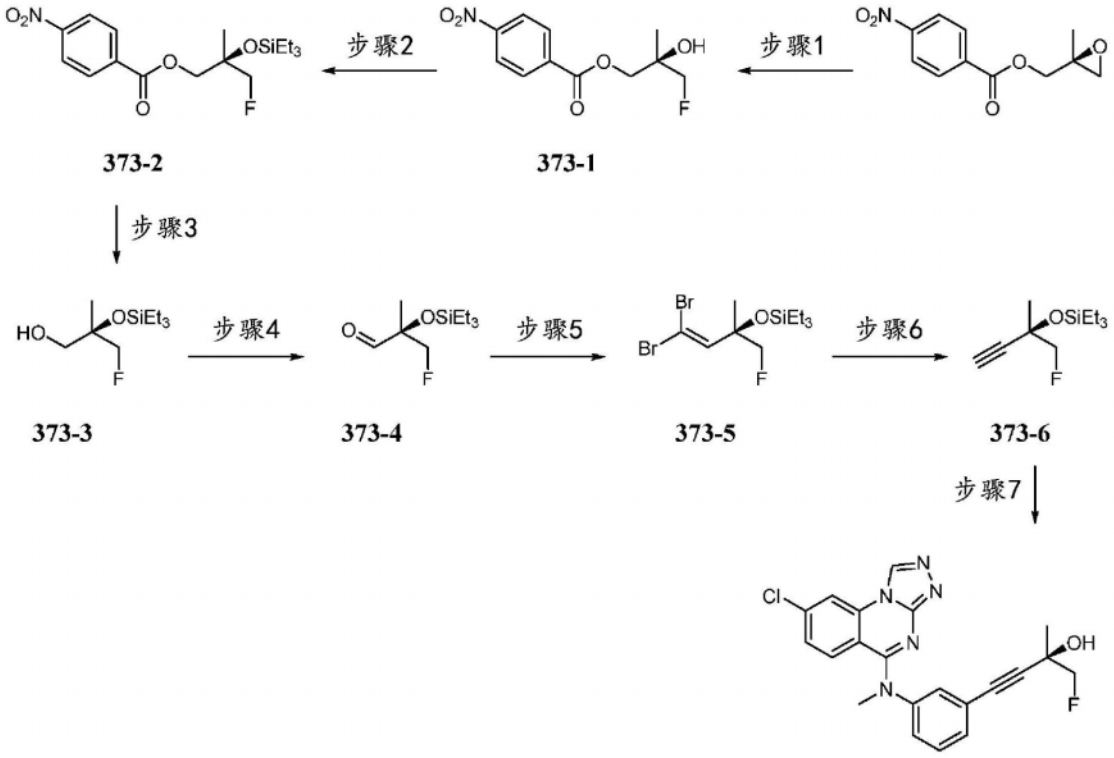
[3648] 除了使用实施例308代替化合物364-2和使用3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例376类似的方式合成实施例371。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.41(d,J＝2.1Hz,1H),7.51-7.44(m,2H),7.44-7.29(m,4H),3.62(s,3H),3.34(s,3H),1.47(s,6H);LCMS(m/z)406.2。

[3649] 实施例372. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-1,1-二氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[3650] 

[3651] 除了使用实施例308代替化合物364-2和使用1,1-二氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例376类似的方式合成实施例372。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),7.50-7.30(m,6H),5.84(t,J=56.3Hz,1H),3.62(s,3H),1.54(t,J=1.6Hz,3H);LCMS(m/z)428.3。

[3652] 实施例373.(R)-4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-1-氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[3653] 

[3654] 步骤1:将(S)-(2-甲基环氧乙烷-2-基)甲基4-硝基苯甲酸酯(4.00g,16.9mmol)和三乙胺三氢氟化物(6.87mL,42.2mmol)的搅拌非均匀混合物加热至80℃。在混合物变得均匀之后,将混合物加热至120℃。90分钟后,将所得混合物冷却至室温并且添加水。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将碳酸氢钠水溶液(1.0M)添加到合并的有机层中,并且剧烈搅拌所得混合物。15分钟后,将所得混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至20%乙酸乙酯于已烷中)纯化,得到化合物373-1。

[3655] 步骤2:在-78℃处通过注射器将三乙基硅烷基三氟甲磺酸酯(3.82mL,16.9mmol)添加到化合物373-1(2.90g,11.3mmol)和2,6-二甲基吡啶(3.94mL,33.8mmol)在二氯甲烷(30mL)中的搅拌混合物中,并且将所得混合物升温至0℃。60分钟后,将所得混合物升温至室温,并且用碳酸氢钠水溶液(1.0M,50mL)洗涤有机层。用二氯甲烷(20mL)萃取水层,并且将合并的有机层用乙酸水溶液(20%v,50mL)洗涤并用二氯甲烷(10mL)萃取水层。将合并的

有机层用水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(10%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物373-2。

[3656] 步骤3:在-78℃处通过注射器将二异丁基氢化铝溶液(1.0M于己烷中,23.6mL,24mmol)逐滴添加到化合物373-2(3.48g,9.37mmol)在二氯甲烷(30mL)和己烷(10mL)中的搅拌溶液中。60分钟后,缓慢添加饱和酒石酸钠钾水溶液(50mL),并将所得混合物升温至0℃。45分钟后,添加Celite®并过滤所得悬浮液。用二氯甲烷萃取滤饼,并将合并的滤液的水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至10%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物373-3。

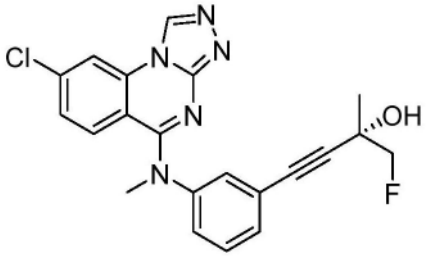
[3657] 步骤4:在室温下将1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮(1.76g,4.16mmol)添加到化合物373-3(840mg,3.78mmol)在二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中。90分钟后,将所得混合物在减压下浓缩,并将残余物用己烷(10mL)研磨。过滤所得悬浮液,并用己烷萃取滤饼。将合并的滤液依次用水(10mL)和碳酸氢钠水溶液(1.0M)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到化合物373-4。

[3658] 步骤5:在室温下将四溴化碳(3.76g,11.3mmol)在甲苯(6mL)中的溶液添加到化合物373-4(832mg,3.78mmol)和三苯基膦(5.94g,22.7mmol)在甲苯(30mL)中的搅拌混合物中。90分钟后,过滤所得的不均匀混合物,并用己烷萃取滤饼。在减压下浓缩合并的滤液。将残余物溶解于己烷中,并且将所得混合物通过二氧化硅塞子过滤。用己烷(100mL)萃取滤饼,并在减压下浓缩合并的滤液。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷)纯化,得到化合物373-5。

[3659] 步骤6:在0℃处通过注射器将乙基溴化镁溶液(3.0M于乙醚中,3.80mL,11mmol)逐滴添加到化合物373-5(1.10g,2.92mmol)在2-甲基四氢呋喃(12mL)中的搅拌溶液中。2小时后,依次添加氯化铵水溶液(4.0M,20mL)和2-甲基四氢呋喃(10mL)。搅拌所得两相混合物,并分离各层。将水层用2-甲基四氢呋喃萃取,并且将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(戊烷)纯化,得到化合物373-6。

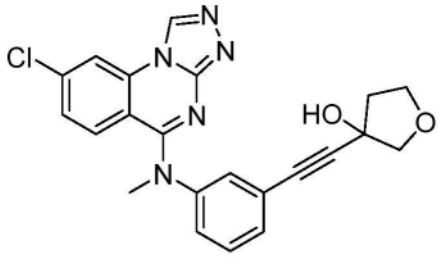
[3660] 步骤7:将实施例308(5.0mg,13μmol)、化合物373-6(8.4mg,39μmol)、溴化锌(II)(14.5mg,64.3μmol)、三乙胺(35.9μL,257μmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.8mg,3.9μmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(0.9mL)中的剧烈搅拌混合物加热至110℃。5分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且通过注射器添加三乙胺三氢氟化物(69.2μL,425μmol)。20分钟后,添加硼酸(40.0mg,647μmol)。5分钟后,将所得混合物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),7.50-7.39(m,3H),7.34(tdd,J=8.9,4.3,1.8Hz,3H),4.36(d,J=47.6Hz,1H),3.62(s,3H),1.52(d,J=2.1Hz,3H);LCMS(m/z)410.3。

[3661] 实施例374.(S)-4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-1-氟-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[3662] 

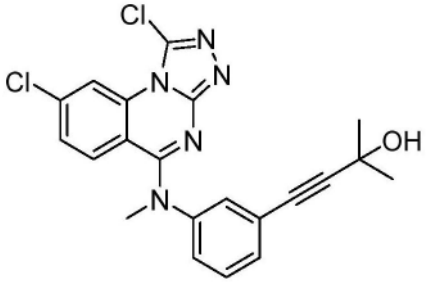
[3663] 除了使用(R)-(2-甲基环氧乙烷-2-基)甲基4-硝基苯甲酸酯代替(S)-(2-甲基环氧乙烷-2-基)甲基4-硝基苯甲酸酯之外,以与实施例373类似的方式合成实施例374。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.41(d,J=2.0Hz,1H),7.51-7.39(m,3H),7.39-7.29(m,3H),4.36(d,J=47.6Hz,2H),3.62(s,3H),1.52(d,J=2.1Hz,3H);LCMS(m/z)410.3。

[3664] 实施例375. 3-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)乙炔基)四氢呋喃-3-醇

[3665] 

[3666] 将实施例308(5.0mg,13μmol)、3-((三甲基硅烷基)乙炔基)四氢呋喃-3-醇(10mg,54.3μmol)、溴化锌(II)(14.5mg,64.3μmol)、三乙胺(35.9μL,257μmol)、氟化铯(19.7mg,130μmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.8mg,3.9μmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(0.9mL)中的剧烈搅拌混合物加热至110℃。5分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且将所得混合物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.47(s,1H),8.42(d,J=2.0Hz,1H),7.49-7.30(m,6H),4.10-3.64(m,4H),3.63(s,3H),2.36-2.16(m,2H);LCMS(m/z)420.3。

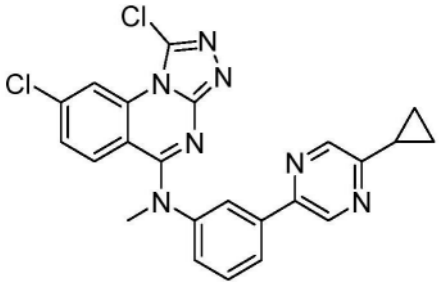
[3667] 实施例376. 4-(3-((1,8-二氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[3668] 

[3669] 将化合物364-2(10.0mg,23.6μmol)、2-甲基丁-3-炔-2-醇(6.9μL,71μmol)、溴化锌(II)(26.6mg,118μmol)、三乙胺(65.9μL,473μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(5.2mg,7.1μmol)和1-甲基吡咯烷-2-酮(0.9mL)的剧烈搅拌混合物加热至110℃。5分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.80(d,J=2.1Hz,1H),7.57(d,J=8.9Hz,1H),7.46-7.36(m,3H),7.36-7.28(m,2H),3.62(s,3H),1.51(s,6H);LCMS(m/z)

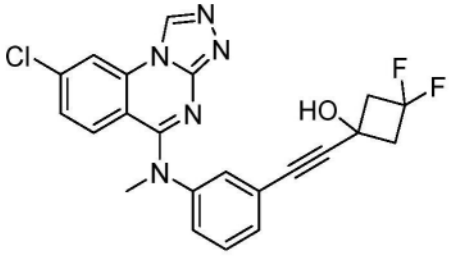
426.2。

[3670] 实施例377. 1,8-二氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3671] 

[3672] 将化合物364-2(14.0mg,33.1μmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(10.1mg,39.7μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(3.6mg,5.0μmol)、乙酸钾(32.5mg,331mmol)和1,4-二氧杂环己烷(1.0mL)的剧烈搅拌混合物加热至115℃。10分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且依次添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(4.2mg,17μmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(1.8mg,2.5μmol)。将所得混合物加热至125℃。47分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且依次添加2-溴-5-环丙基吡嗪(32.9mg,165μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.4mg,3.3μmol)和碳酸钠水溶液(2.0M,165μL,330μmol)。将所得混合物加热至110℃。40分钟后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.91(d,J=1.5Hz,1H),8.79(d,J=2.0Hz,1H),8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.09(t,J=2.0Hz,1H),8.07(s,1H),7.63(d,J=9.0Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.45(ddd,J=8.0,2.3,1.0Hz,1H),7.35(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.71(s,3H),2.35-1.88(m,1H),1.18-0.99(m,4H);LCMS(m/z)462.3。

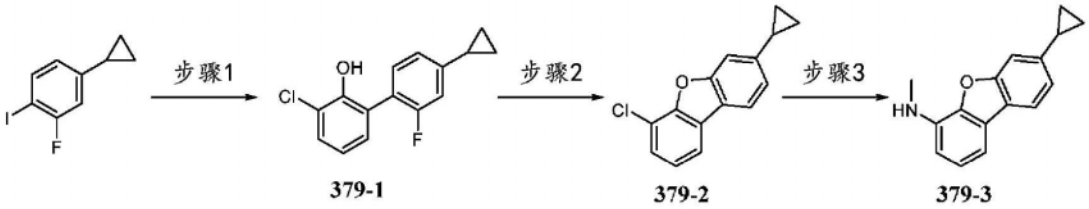
[3673] 实施例378. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)乙炔基)-3,3-二氟环丁-1-醇

[3674] 

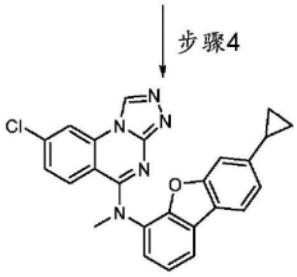
[3675] 在0℃处通过注射器将双(三甲基硅烷基)氨基锂溶液(1.0M于四氢呋喃中,193μL,190μmol)添加到1-乙炔基-3,3-二氟环丁-1-醇(8.5mg,64μmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的搅拌溶液中。10分钟后,通过注射器添加氯化三丁基锡(41.9μL,154μmol)。1分钟后,将所得混合物升温至室温。25分钟后,依次添加乙醚(30mL)和饱和氯化铵水溶液(5mL),并且将有机层用水(20mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物溶解于1-甲基吡咯烷-2-酮(0.9mL)中,并在室温下搅拌所得混合物。依次添加实施例308(5.0mg,13μmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.8mg,3.9μmol),并将所得混合物加热至120℃。25分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙

腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.42(s,1H),7.52-7.29(m,6H),3.62(s,3H),3.17-3.03(m,2H),3.02-2.69(m,2H);LCMS(m/z)440.1。

[3676] 实施例379. 8-氯-N-(7-环丙基二苯并[b,d]呋喃-4-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



[3677]



[3678] 步骤1:4-环丙基-2-氟-1-碘苯(250mg,954μmol)、(3-氯-2-羟基苯基)硼酸(164mg,954μmol)、四(三苯基膦)钯(0)(33.1mg,28.6μmol)、碳酸钠水溶液(2.0M,1.43mL,2.9mmol)和四氢呋喃(2.4mL)的剧烈搅拌混合物加热至75℃。16小时后,将所得混合物冷却至室温,并且依次添加乙酸乙酯(60mL)和柠檬酸水溶液(10重量%,5mL)。将有机层用水和盐水的混合物(2:1v:v,50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至20%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物379-1。

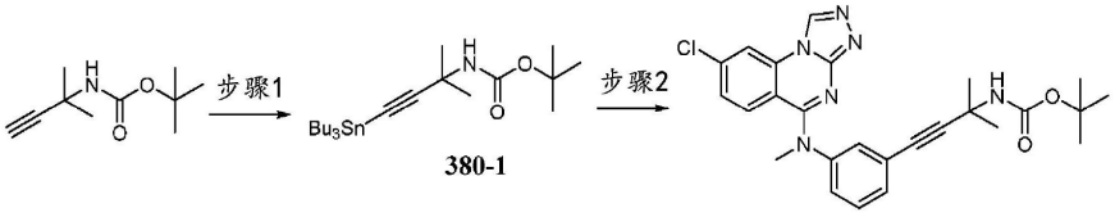
[3679] 步骤2:将化合物379-1(240mg,914μml)和碳酸钾(158mg,1.13mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)中的剧烈搅拌混合物加热至100℃。69分钟后,将所得混合物加热至140℃。125分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且依次添加乙酸乙酯(20mL)、乙醚(100mL)和饱和氯化铵水溶液(5mL)。将有机层用水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至5%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物379-2。

[3680] 步骤3:将化合物379-2(100mg,412μmol)、甲胺溶液(2.0M于四氢呋喃中,412μL,820μmol)、叔丁醇钠溶液(2.0M于四氢呋喃中,278μL,560μmol)和[(2-二-环己基膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)-2-(2'-(甲基氨基)-1,1'-二苯基)]甲烷磺酸钯(II)(19.0mg,20.6μmol)在叔丁醇(1.0mL)中的剧烈搅拌混合物加热至65℃。15分钟后,将所得混合物冷却至室温,并且依次添加饱和氯化铵水溶液(5mL)和乙酸乙酯(60mL)。将有机层用水和盐水的混合物(1:1v:v,50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至20%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物379-3。

[3681] 步骤4:在0℃处通过注射器将双(三甲基硅烷基)氨基钠溶液(1.0M于四氢呋喃中,62.1μL,120μmol)添加到化合物379-3(27.0mg,113μmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中的搅拌溶液中。5秒钟后,通过注射器添加中间体5(13.4mg,56.5μmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.7mL)和四氢呋喃(0.3mL)中的溶液。1分钟后,将所得混合物升温至室温。15分钟后,添加乙酸(0.1mL),并将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟

乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.56(s,1H),8.46(d,J=2.1Hz,1H),8.09-8.05(m,1H),8.03(d,J=8.1Hz,1H),7.45-7.36(m,3H),7.32(d,J=1.4Hz,1H),7.24(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.20(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.80(s,3H),2.18-1.95(m,1H),1.13-1.01(m,2H),0.89-0.76(m,2H);LCMS(m/z)440.2。

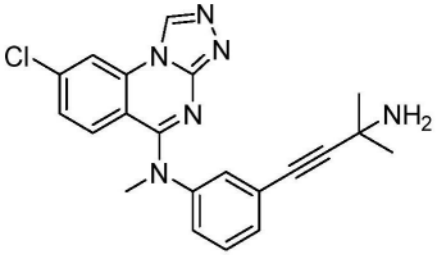
[3682] 实施例380.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3683] 

[3684] 步骤1:在-78℃处在1分钟内通过注射器将正丁基锂溶液(2.2M于庚烷中,1.27mL,2.8mmol)添加到叔丁基(2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸酯(252mg,1.38mmol)在四氢呋喃(6.0mL)中的搅拌溶液中,并将所得的混合物升温至0℃。15分钟后,通过注射器添加氯化三丁基锡(747μL,2.75μmol)。20分钟后,将所得混合物升温至室温。90分钟后,依次添加乙醚(50mL)和饱和氯化铵水溶液(10mL)。将有机层依次用水(30mL)以及水和盐水的混合物(1:1v:v,30mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到化合物380-1。

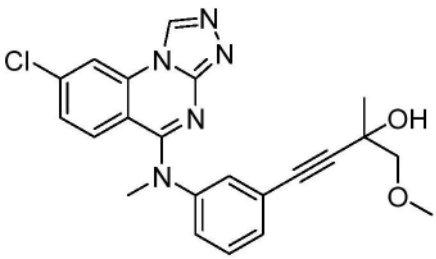
[3685] 步骤2:除了使用化合物380-1代替化合物385-3之外,以与实施例385类似的方式合成实施例380。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.40(d,J=2.1Hz,1H),7.46(d,J=8.9Hz,1H),7.44-7.26(m,5H),3.61(s,3H),1.62(s,6H),1.39(s,9H);LCMS(m/z)491.3。

[3686] 实施例381.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3687] 

[3688] 除了从实施例380开始之外,以与实施例350类似的方式合成实施例381。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.61-7.46(m,4H),7.35(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),3.74(s,3H),1.71(s,6H);LCMS(m/z)391.2。

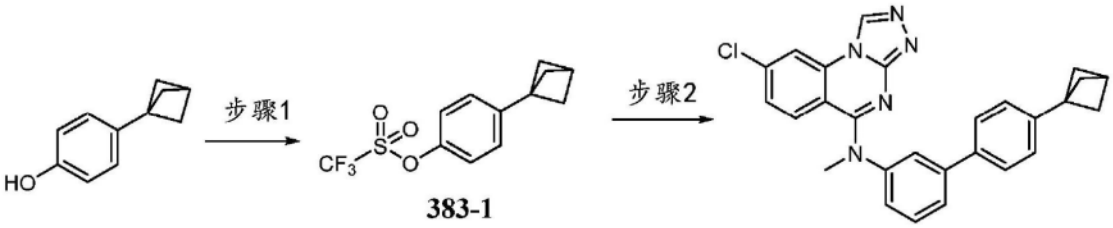
[3689] 实施例382.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3690] 

[3691] 除了使用实施例308代替化合物364-2和使用1-甲氧基-2-甲基丁-3-炔-2-醇代替

2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例376类似的方式合成实施例382。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),7.45(d,J=8.9Hz,1H),7.43-7.36(m,2H),7.36-7.27(m,3H),3.62(s,3H),3.44(s,2H),3.40(s,3H),1.46(s,3H);LCMS(m/z)422.2。

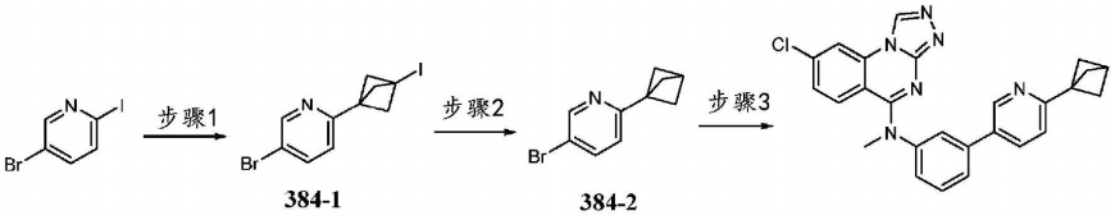
[3692] 实施例383.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3693] 

[3694] 步骤1:在0℃处在3分钟内通过注射器向4-(双环[1.1.1]戊-1-基)苯酚(122mg,763μmol)和N,N-二异丙基乙胺(532μL,3.05mmol)在二氯甲烷(3.0mL)中的搅拌混合物中添加三氟甲磺酸酐(257μL,1.53mmol)。20分钟后,通过硅胶快速柱色谱法(已烷)纯化所得混合物,得到化合物383-1。

[3695] 步骤2:使用化合物383-1代替2-溴-5-环丙基吡嗪,以与实施例337类似的方式合成实施例383。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.43(s,1H),8.38(d,J=2.1Hz,1H),7.64(t,J=2.0Hz,1H),7.61-7.47(m,5H),7.40-7.31(m,1H),7.31-7.22(m,3H),3.68(s,3H),2.55(s,1H),2.10(s,6H);LCMS(m/z)452.3。

[3696] 实施例384.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3697] 

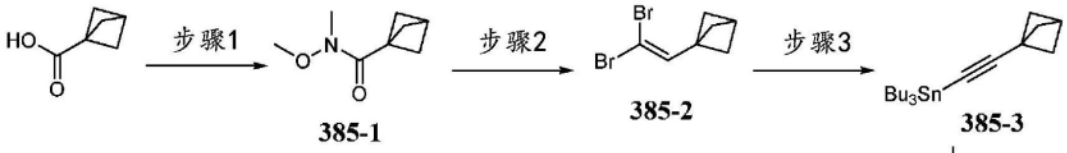
[3698] 步骤1:将5-溴-2-碘吡啶(500mg,1.76mmol)、三环[1.1.1.0^{1,3}]戊烷溶液(0.77M于乙醚下,4.55mL,3.5mmol)、[4,4′-双(1,1-二甲基乙基)-2,2′-二吡啶-N1,N1′]双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶yl-N]苯基-C]六氟磷酸铱(III)(49.4mg,44.0μmol)和三甲基乙腈(11.7mL)的混合物通过三个冻融泵循环脱气(仅在-78℃处施加减压),放置于氩气气氛下,并在室温下搅拌。将所得混合物用蓝光照射16小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(二氯甲烷)纯化,得到化合物384-1。

[3699] 步骤2:在-78℃处通过注射器将三乙基硼烷溶液(1.0M于已烷中,80.4μL,80μmol)添加到化合物384-1(281mg,804μmol)和三丁基锡烷(237μL,884μmol)在四氢呋喃中的搅拌混合物中。15分钟后,将所得混合物升温至室温,剧烈搅拌,并且向空气打开。120分钟后,依次添加硫代硫酸钠水溶液(1.0M,5mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)和水(30mL)。用乙醚(60mL)萃取水层,并将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并通过硅胶快速柱色谱法(0至90%二氯甲烷/已烷)纯化,得到化合物384-2。

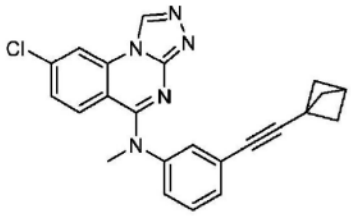
[3700] 步骤3:使用化合物384-2代替2-溴-5-环丙基吡嗪,以与实施例337类似的方式合成实施例384。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.71(dd,J=2.4,0.9Hz,1H),8.40(d,

J＝2.1Hz,1H),7.95(dd,J＝8.1,2.4Hz,1H),7.71(t,J＝2.0Hz,1H),7.64(dt,J＝7.8,1.4Hz,1H),7.58(t,J＝7.8Hz,1H),7.51(d,J＝9.0Hz,1H),7.44(ddd,J＝7.8,2.2,1.2Hz,1H),7.31(dd,J＝8.1,0.9Hz,1H),7.27(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),3.71(s,3H),2.55(s,1H),2.16(s,6H);LCMS(m/z)453.3。

[3701] 实施例385.N-甲基-8-(甲基磺酰基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



[3702]



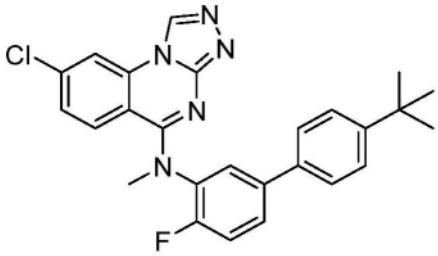
[3703] 步骤1:在室温下将3-(((乙基亚胺基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(573mg,2.99mmol)添加到二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(223mg,1.99mmol)在二氯甲烷(2.5mL)中的搅拌溶液中。5分钟后,依次添加1-羟基苯并三唑(53.8mg,398μmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(389mg,3.98mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.21mL,6.97mmol)。63小时后,通过硅胶快速柱色谱法(己烷中的0至65%乙醚)纯化所得混合物,得到化合物385-1。

[3704] 步骤2:在-78℃处通过注射器将二异丁基氢化铝溶液(1.0M于二氯甲烷中,2.32mL,2.3mmol)添加到化合物385-1(266mg,1.72mmol)在二氯甲烷(3.0mL)中的搅拌溶液中。85分钟后,将所得混合物升温至0℃。17分钟后,将所得混合物升温至室温,并且通过注射器添加二异丁基氢化铝溶液(1.0M于二氯甲烷中,1.80mL,1.8mmol)。273分钟后,将所得混合物冷却至0℃,并且依次添加水(2.0mL)和氯化氢水溶液(2.0M,3.0mL)。将所得混合物升温至室温,并且添加水(15mL)。将所得混合物通过Celite®过滤,并且将滤饼用二氯甲烷(25mL)萃取。搅拌合并的滤液,并分离各层。用二氯甲烷(25mL)萃取水层,并且将合并的有机层经无水硫酸镁干燥并通过Celite®过滤。将三苯基膦(3.69g,14.1mmol)添加到滤液中,并且将所得混合物搅拌并冷却至0℃。添加四溴化碳(2.28g,6.87mmol),并将所得混合物升温至室温。12小时后,将所得混合物在减压下浓缩至大约60mL的体积。用己烷和乙醚(10:1v:v,60mL)的混合物彻底研磨混合物,并过滤。用己烷(60mL)萃取滤饼,并在减压下浓缩合并的滤液。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷)纯化,得到化合物385-2。

[3705] 步骤3:在1分钟内在-78℃处通过注射器向化合物385-2(7.1mg,28.2μmol)在四氢呋喃(3.0mL)中的搅拌溶液中添加正丁基锂溶液(2.7M于庚烷中,83.5μL,230μmol)。60分钟后,将所得混合物升温至0℃。45分钟后,通过注射器添加氯化三丁基锡(61.2μL,225μmol),并将所得混合物升温至室温。45分钟后,依次添加乙醚(40mL)、己烷(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)。将有机层用无水硫酸镁洗涤,过滤并在减压下浓缩,得到化合物385-3。

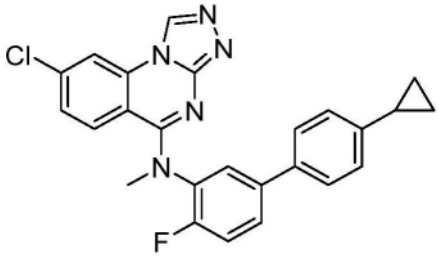
[3706] 步骤4:将实施例308(5.0mg,13μmol)、化合物385-3(16.0mg,41.9μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(2.8mg,3.9μmol)和1-甲基吡咯烷-2-酮(0.9mL)的剧烈搅拌混合物加热至110℃。12分钟后,将所得混合物冷却至室温并且通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到部分纯化的产物,其通过硅胶快速柱色谱法(0至100%乙酸乙酯的已烷溶液至含0至10%甲醇的二氯甲烷)进一步纯化,并且另外通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.47(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),7.46-7.36(m,3H),7.36-7.29(m,3H),3.63(s,3H),2.32(s,1H),2.13(s,6H);LCMS(m/z)400.2。

[3707] 实施例386.N-(4'-(叔丁基)-4-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3708] 

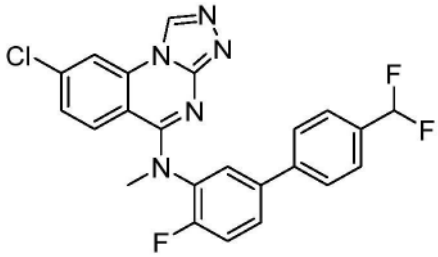
[3709] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.53(d,J=1.9Hz,1H),7.81(ddd,J=6.9,3.3,1.2Hz,2H),7.68-7.28(m,7H),3.81(s,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)460.4。

[3710] 实施例387. 8-氯-N-(4'-环丙基-4-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3711] 

[3712] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.53(d,J=1.8Hz,1H),7.86-7.34(m,7H),7.16(d,J=8.3Hz,2H),3.81(s,3H),1.94(tt,J=8.7,4.2Hz,1H),1.06-0.91(m,2H),0.72(dt,J=6.6,4.5Hz,2H);LCMS(m/z)444.4。

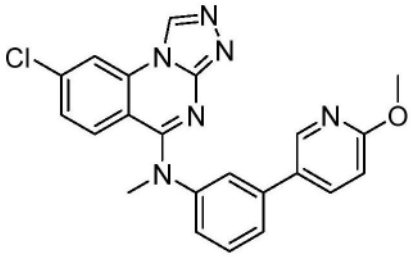
[3713] 实施例388. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-4-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3714] 

[3715] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ

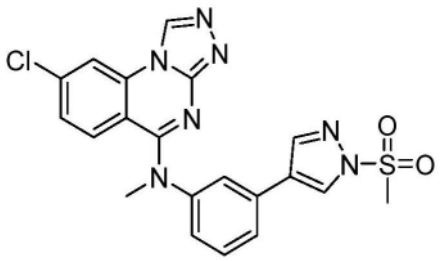
9.61(s,1H),8.62-8.49(m,1H),7.88(ddd,J＝10.5,7.3,3.1Hz,2H),7.74(d,J＝7.9Hz,2H),7.63(d,J＝8.0Hz,2H),7.59-7.38(m,3H),6.82(t,J＝56.2Hz,1H),3.82(s,3H);LCMS(m/z)454.3。

[3716] 实施例389. 8-氯-N-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3717] 

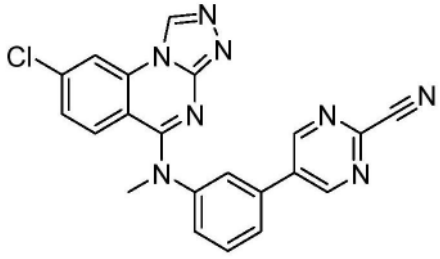
[3718] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.51(d,J＝2.2Hz,1H),8.38(d,J＝2.7Hz,1H),8.03-7.92(m,1H),7.88-7.59(m,3H),7.54-7.23(m,3H),6.90(d,J＝8.8Hz,1H),3.96(s,3H),3.87(s,3H);LCMS(m/z)417.3。

[3719] 实施例390. 8-氯-N-甲基-N-(3-(1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3720] 

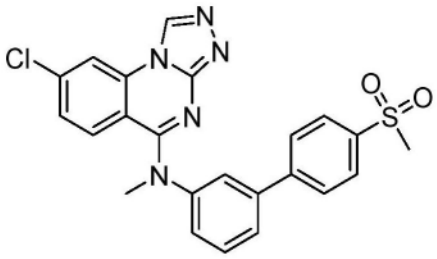
[3721] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.62(d,J＝0.8Hz,1H),8.50(d,J＝2.0Hz,1H),8.29(d,J＝0.8Hz,1H),7.88-7.77(m,2H),7.61(t,J＝7.9Hz,1H),7.46-7.25(m,3H),3.83(s,3H),3.45(s,3H);LCMS(m/z)454.1。

[3722] 实施例391. 5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)嘧啶-2-甲腈

[3723] 

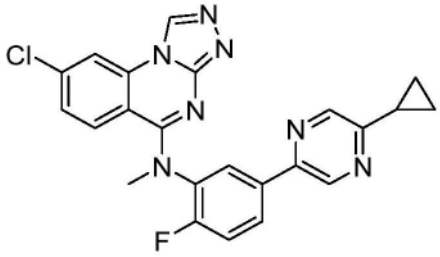
[3724] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),9.22(s,2H),8.58-8.46(m,1H),7.93(dt,J＝6.8,1.6Hz,2H),7.75(t,J＝8.2Hz,1H),7.67-7.51(m,1H),7.44-7.26(m,2H),3.85(s,3H);LCMS(m/z)413.3。

[3725] 实施例392. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3726] 

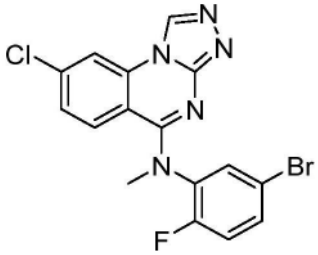
[3727] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.51(d,J=2.2Hz,1H),8.38(d,J=2.7Hz,1H),8.02-7.88(m,1H),7.85-7.60(m,3H),7.55-7.20(m,3H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),3.96(d,J=3.1Hz,3H),3.87(s,3H);LCMS(m/z)464.3。

[3728] 实施例393. 8-氯-N-(5-(5-环丙基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3729] 

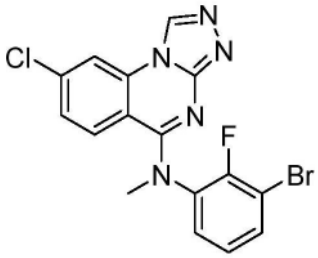
[3730] 根据针对实施例413描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.63(s,1H),8.91(d,J=1.4Hz,1H),8.66-8.49(m,2H),8.43-8.18(m,2H),7.70-7.31(m,3H),3.83(s,3H),2.22(ddd,J=8.0,5.3,3.1Hz,1H),1.23-0.99(m,4H);LCMS(m/z)446.3。

[3731] 实施例394.N-(5-溴-2-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3732] 

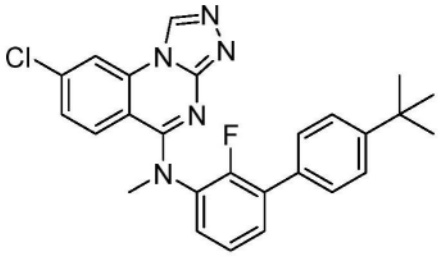
[3733] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.67(s,1H),8.60(d,J=2.1Hz,1H),7.76(dd,J=7.4,2.5Hz,1H),7.56(ddd,J=8.8,4.3,2.5Hz,1H),7.48-7.23(m,3H),3.33(s,3H);LCMS(m/z)406.3。

[3734] 实施例395.N-(3-溴-2-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3735] 

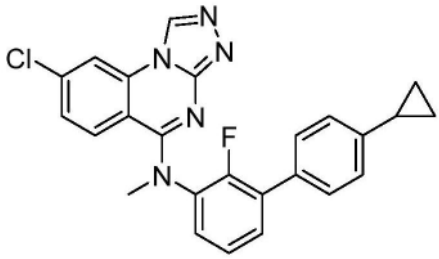
[3736] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.67(s,1H),8.60(d,J=2.1Hz,1H),7.68(ddd,J=8.0,6.4,1.6Hz,1H),7.49-7.36(m,2H),7.27(d,J=8.9Hz,1H),7.18(td,J=8.0,1.3Hz,1H),3.49(s,3H);LCMS(m/z)406.2。

[3737] 实施例396.N-(4'-(叔丁基)-2-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3738] 

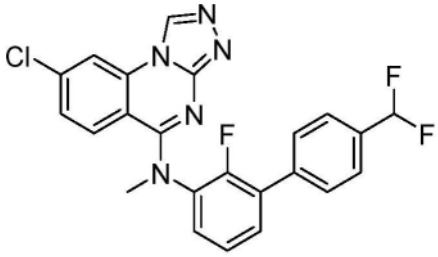
[3739] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.55(s,1H),8.49(s,1H),7.87-7.37(m,9H),3.77(s,3H),1.38(s,9H);LCMS(m/z)460.4。

[3740] 实施例397. 8-氯-N-(4'-环丙基-2-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3741] 

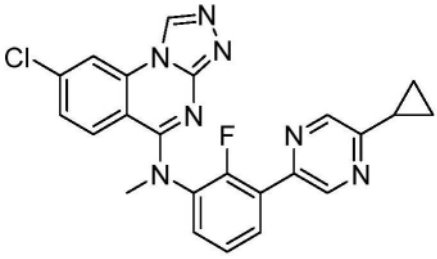
[3742] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.53(d,J=1.8Hz,1H),7.86-7.34(m,7H),7.16(d,J=8.3Hz,2H),3.81(s,3H),1.94(tt,J=8.7,4.2Hz,1H),1.06-0.91(m,2H),0.72(dt,J=6.6,4.5Hz,2H);LCMS(m/z)444.4。

[3743] 实施例398. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-2-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3744] 

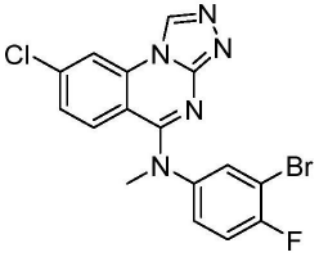
[3745] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.61(s,1H),8.56(d,J=2.1Hz,1H),7.84-7.38(m,9H),6.84(t,J=56.1Hz,1H),3.83(s,3H);LCMS(m/z)454.3。

[3746] 实施例399. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3747] 

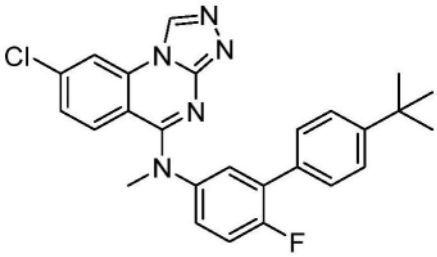
[3748] 根据针对实施例413描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.63(s,1H),8.79(dd,J=2.7,1.5Hz,1H),8.69(d,J=1.5Hz,1H),8.57(d,J=2.0Hz,1H),8.21-8.03(m,1H),7.64(td,J=7.6,1.8Hz,1H),7.57-7.34(m,3H),3.84(s,3H),2.26(tt,J=8.0,4.9Hz,1H),1.14(ddt,J=15.1,5.0,2.7Hz,4H);LCMS(m/z)446.3。

[3749] 实施例400.N-(3-溴-4-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3750] 

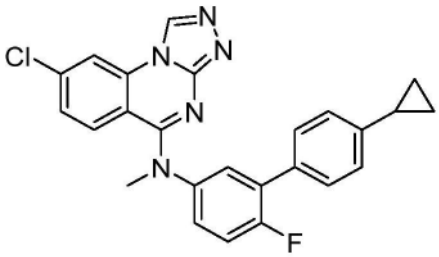
[3751] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.62(s,1H),8.54(d,J=2.1Hz,1H),7.84(dd,J=6.0,2.6Hz,1H),7.59-7.37(m,3H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),3.78(s,3H);LCMS(m/z)406.2。

[3752] 实施例401.N-(4'-(叔丁基)-6-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3753] 

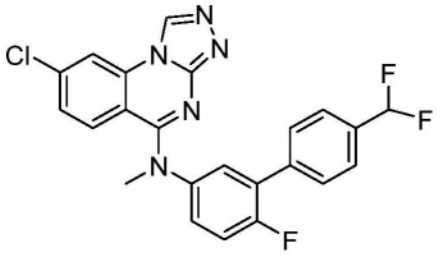
[3754] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.59(s,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),7.70-7.08(m,9H),3.84(s,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)460.4。

[3755] 实施例402. 8-氯-N-(4'-环丙基-6-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3756] 

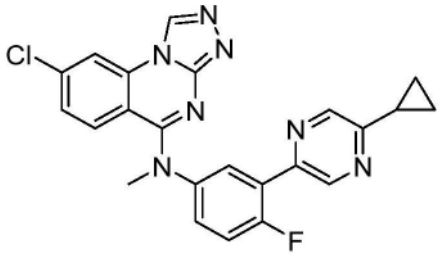
[3757] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.45(s,1H),8.37(d,J=2.3Hz,1H),7.84-7.05(m,9H),3.70(d,J=3.5Hz,3H),2.04-1.86(m,1H),1.10-0.66(m,4H);LCMS(m/z)444.4。

[3758] 实施例403. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-6-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3759] 

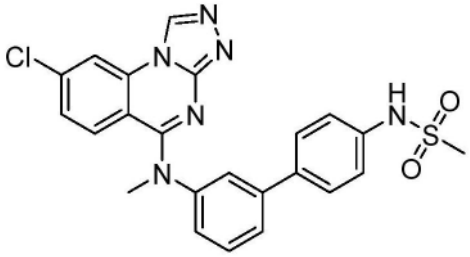
[3760] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.53(d,J=2.0Hz,1H),7.75-7.30(m,9H),6.83(t,J=56.1Hz,1H),3.84(s,3H);LCMS(m/z)454.3。

[3761] 实施例404. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-4-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3762] 

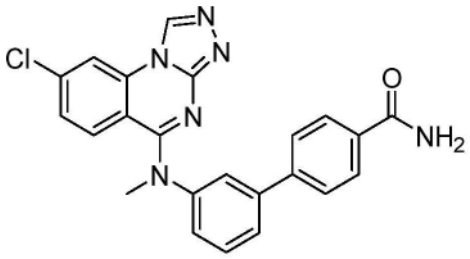
[3763] 根据针对实施例413描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.92(dd,J=2.6,1.5Hz,1H),8.63(d,J=1.5Hz,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),8.18-8.02(m,1H),7.61-7.26(m,4H),3.84(s,3H),2.24(tt,J=7.9,5.0Hz,1H),1.14(tt,J=7.8,2.8Hz,4H);LCMS(m/z)446.3。

[3764] 实施例405.N-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)甲烷磺酰胺

[3765] 

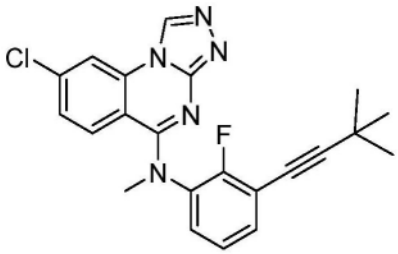
[3766] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.58(s,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.79(dt,J=8.1,1.2Hz,1H),7.72(t,J=1.9Hz,1H),7.71-7.54(m,3H),7.51-7.23(m,5H),3.86(s,3H),3.00(s,3H);LCMS(m/z)479.3。

[3767] 实施例406. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-甲酰胺

[3768] 

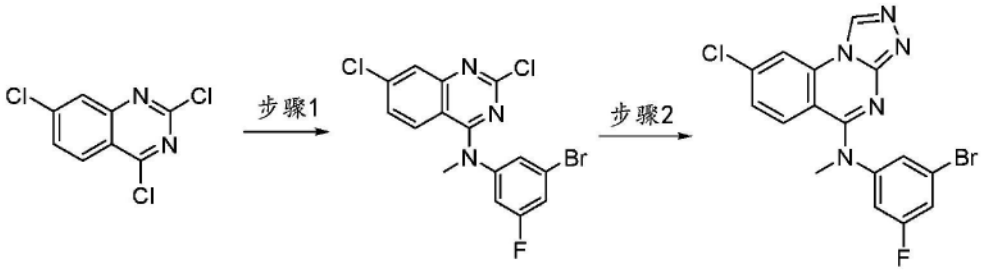
[3769] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.52(d,J=2.0Hz,1H),8.03-7.92(m,2H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.81(t,J=1.9Hz,1H),7.71(dd,J=17.1,8.3Hz,3H),7.56-7.48(m,1H),7.39(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),3.88(s,3H);LCMS(m/z)429.3。

[3770] 实施例407. 8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3771] 

[3772] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.61(s,1H),8.55(d,J=2.0Hz,1H),7.64-7.39(m,3H),7.38-7.24(m,2H),3.74(s,3H),1.33(s,9H);LCMS(m/z)408.3。

[3773] 实施例408.N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

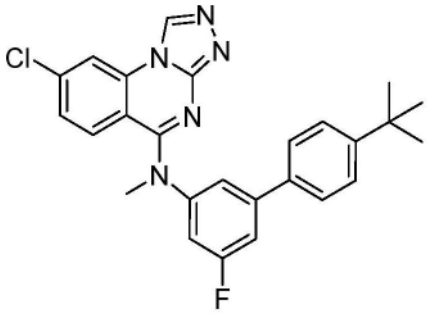
[3774] 

[3775] 步骤1:向在0℃处的2,4,7-三氯喹唑啉(400mg,1.71mmol)和3-溴-5-氟-N-甲基苯胺(447mg,2.19mmol,1.28当量)在DMF(5mL)中的溶液中一次性(in one portion)添加氢化钠(在矿物油中的60%分散体,51mg,2.19mmol,1.28当量)。去除冰浴,并将混合物在室温下搅拌2小时。完成后,将反应混合物冷却至0℃并且通过缓慢添加饱和氯化铵水溶液淬灭。通过过滤收集物质,用水、己烷和己烷/醚(2:1)洗涤以去除所有杂质。然后将残余物在高真空下进一步干燥,提供N-(3-溴-5-氟苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺。

[3776] 步骤2:向N-(3-溴-5-氟苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(1.71mmol)在THF(15mL)/乙醇(10mL)中的溶液中添加一水合肼(1.7ml,34.3mmol,20当量),并将混合物在室温下搅拌过夜。完成后,将乙酸乙酯和水添加到混合物中。用乙酸乙酯(X2)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。向粗品(1.71mmol)中添加原甲酸三乙酯

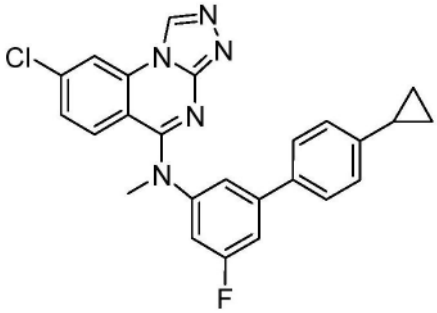
(12ml,74.3mmol,43.4当量),并将混合物加热至100℃并搅拌30分钟。完成后,将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩至最小体积(<1ml)。将残余物用己烷研磨并超声处理数分钟。将残余物通过过滤收集,用己烷:醚(5:1)洗涤并在高真空下干燥,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.64(s,1H),8.55(d,J=2.0Hz,1H),7.58-7.46(m,3H),7.37(t,J=9.1Hz,2H),3.78(s,3H);LCMS(m/z)406.2。

[3777] 实施例409.N-(4'-(叔丁基)-5-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3778] 

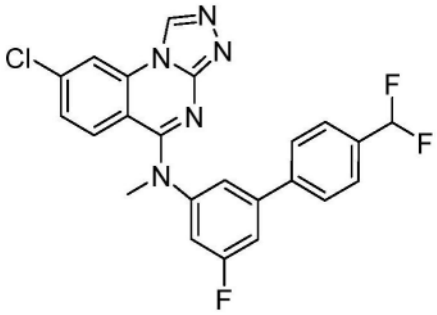
[3779] 将N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例408,25mg,61.5μmol)、(4-叔丁基苯基)硼酸(11mg,61.5μmol、1.0当量)溶解于二甲基甲酰胺(1ml)和水(0.1ml)中。添加碳酸钾(21mg,154μmol,2.5当量)和四(三苯基膦)钯(0)(14mg,12.3μmol,20mol%)。用氩气吹扫混合物,然后加热至84℃。完成后,将乙酸乙酯和水添加到混合物中。真空浓缩有机层。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.50(s,1H),8.41(d,J=2.0Hz,1H),7.54-7.43(m,5H),7.45-7.28(m,3H),7.13(dt,J=9.5,2.1Hz,1H),3.75(s,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)460.4。

[3780] 实施例410. 8-氯-N-(4'-环丙基-5-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3781] 

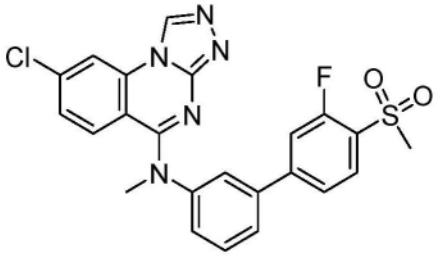
[3782] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.48(s,1H),8.39(d,J=2.0Hz,1H),7.47(dd,J=14.6,8.7Hz,3H),7.40-7.25(m,3H),7.19-7.00(m,3H),3.73(s,3H),1.99-1.85(m,1H),1.00(dd,J=8.5,2.1Hz,2H),0.78-0.62(m,2H);LCMS(m/z)444.4。

[3783] 实施例411. 8-氯-N-(4'-(二氟甲基)-5-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3784] 

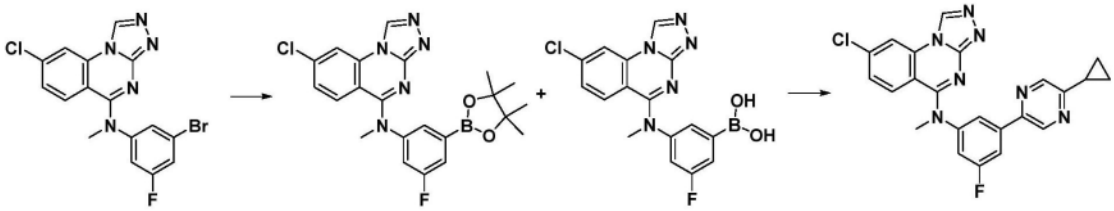
[3785] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.61(s,1H),8.52(t,J=1.2Hz,1H),7.74(d,J=8.1Hz,2H),7.68-7.55(m,4H),7.50-7.39(m,2H),7.34(dt,J=9.1,2.2Hz,1H),6.82(t,J=56.1Hz,1H),3.84(s,3H);LCMS(m/z)454.3。

[3786] 实施例412. 8-氯-N-(3'-氟-4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3787] 

[3788] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),8.01(t,J=7.7Hz,1H),7.92-7.81(m,2H),7.79-7.65(m,3H),7.56(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),7.38(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),7.31(d,J=9.1Hz,1H),3.86(s,3H),3.29(s,3H);LCMS(m/z)482.2。

[3789] 实施例413. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

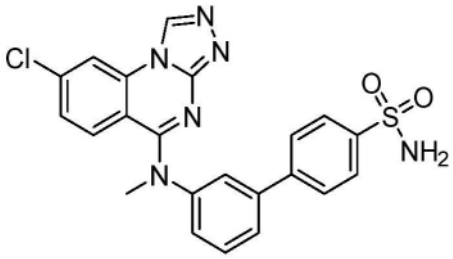
[3790] 

[3791] 向N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例408,60mg,148μmol)和双(频哪醇合)二硼(41mg,162μmol,1.1当量)在1,4-二氧杂环己烷(2ml)中的混合物中添加乙酸钾(72mg,738μmol,5.0当量)、双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(5.4mg,7.38μmol,5mol%)。用氩气吹扫混合物,然后加热至110℃。完成后,将混合物冷却至室温,添加硅胶(250mg)和乙酸乙酯,并将混合物浓缩至干。将粗品干燥加载到硅胶柱上和用0-20%甲醇/二氯甲烷洗脱,提供8-氯-N-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺及其对应硼酸的混合物。

[3792] 向在1,4-二氧杂环己烷(1ml)和水(0.1ml)中的上述混合物(148μmol)添加2-溴-

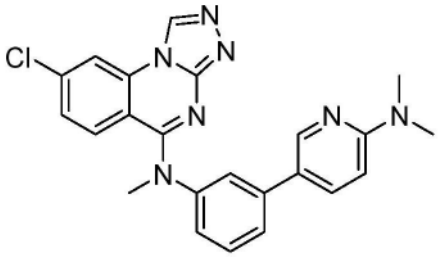
5-环丙基吡嗪(44mg,221δμmol,1.5当量)、碳酸钾(72mg,516μmol,3.5当量)和双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(12mg,14.8μmol,10mol%)。用氩气吹扫混合物,然后加热至120℃。完成后,通过Celite®短床过滤混合物,用乙酸乙酯冲洗该Celite®,真空浓缩滤液。将残余物溶解于甲醇(3ml)和三氟乙酸(0.2ml)中,并且通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.64(s,1H),8.92(d,J=1.5Hz,1H),8.60(d,J=1.5Hz,1H),8.54(dd,J=1.7,0.7Hz,1H),8.04-7.92(m,2H),7.49-7.24(m,3H),3.86(s,3H),2.23(tt,J=8.0,4.9Hz,1H),1.12(ddt,J=14.5,5.0,2.7Hz,4H);LCMS(m/z)446.3。

[3793] 实施例414. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-磺酰胺

[3794] 

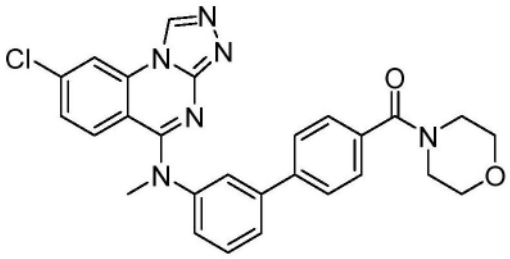
[3795] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.98(d,J=8.5Hz,2H),7.93-7.77(m,4H),7.69(t,J=7.9Hz,1H),7.50(ddd,J=7.9,2.3,1.0Hz,1H),7.43-7.27(m,2H),3.86(s,3H);LCMS(m/z)465.3。

[3796] 实施例415. 8-氯-N-(3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3797] 

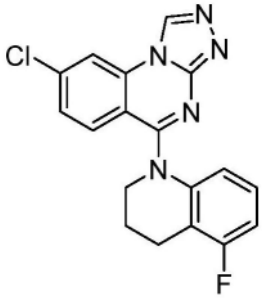
[3798] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.50(dd,J=1.9,0.6Hz,1H),8.27(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),8.17(dd,J=2.4,0.7Hz,1H),7.77(dt,J=3.2,1.9Hz,2H),7.67(t,J=8.1Hz,1H),7.48(ddd,J=7.9,2.1,1.1Hz,1H),7.36-7.26(m,3H),3.84(s,3H),3.33(s,6H);LCMS(m/z)430.3。

[3799] 实施例416.(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)(吗啉代)甲酮

[3800] 

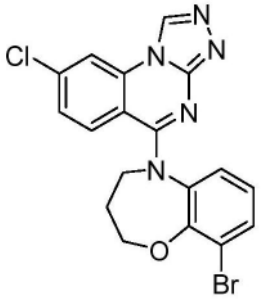
[3801] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.59(s,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),7.85(ddd,J=7.8,1.8,1.0Hz,1H),7.80-7.64(m,4H),7.61-7.45(m,3H),7.38(dd,J=9.2,2.1Hz,1H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),3.87(s,3H),3.84-3.38(m,8H);LCMS(m/z)499.3。

[3802] 实施例417. 8-氯-5-(5-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[3803] 

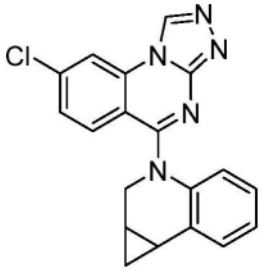
[3804] 根据针对实施例498描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.66(s,1H),8.56(d,J=2.0Hz,1H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.52(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.17-6.93(m,2H),6.79(d,J=8.1Hz,1H),4.22(t,J=6.3Hz,2H),3.01(t,J=6.8Hz,2H),2.25(q,J=6.5Hz,2H);LCMS(m/z)354.3。

[3805] 实施例418. 9-溴-5-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[3806] 

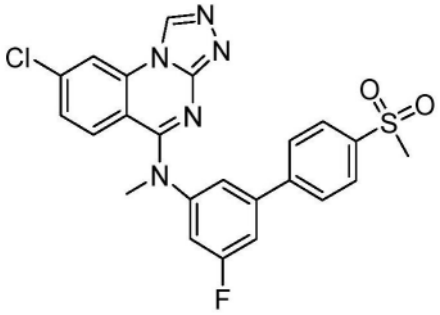
[3807] 根据针对实施例498描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.61(s,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),7.75(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),7.44(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.18-6.95(m,3H),4.50-4.29(m,2H),3.37-3.28(m,2H),2.37-2.16(m,2H);LCMS(m/z)430.4。

[3808] 实施例419. 8-氯-5-(1,1a,2,7b-四氢-3H-环丙[c]喹啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[3809] 

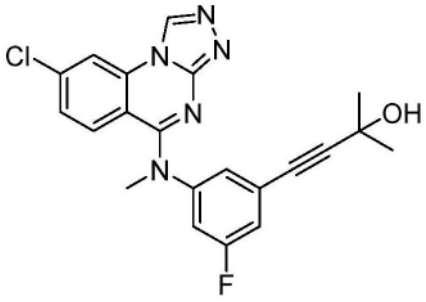
[3810] 根据针对实施例498描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.62(s,1H),8.53(d,J=2.0Hz,1H),7.57(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),7.51(d,J=9.0Hz,1H),7.45(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.26(td,J=7.5,1.2Hz,1H),7.04(td,J=7.8,1.5Hz,1H),6.84(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),5.12(dd,J=12.6,1.7Hz,1H),3.40(dd,J=12.7,2.0Hz,1H),2.32(q,J=7.2Hz,1H),2.16(dp,J=8.1,1.9Hz,1H),1.31-1.13(m,2H);LCMS(m/z)348.3。

[3811] 实施例420. 8-氯-N-(5-氟-4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3812] 

[3813] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.64(s,1H),8.55(d,J=1.9Hz,1H),8.05(d,J=8.5Hz,2H),7.89(d,J=8.6Hz,2H),7.73-7.61(m,2H),7.50-7.36(m,3H),3.87(s,3H),3.16(s,3H);LCMS(m/z)482.3。

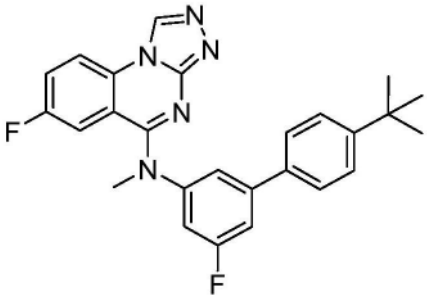
[3814] 实施例421. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[3815] 

[3816] 将N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(20mg,49.2μmol)、2-甲基丁-3-炔-2-醇(12mg,148μmol,3.0当量)溶解于N-甲基-2-吡咯烷酮(1ml)中。添加溴化锌(55mg,246μmol,5.0当量)、(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(11mg,14.8μmol,30mol%)和三乙胺(0.14ml,984μmol,20.0当量)。将混合物在110℃处加热10分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并将乙酸乙酯和水添加到混合物中。真空浓缩有机层。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.63(s,1H),8.55(d,J=2.1Hz,1H),7.49(dd,J=9.1,

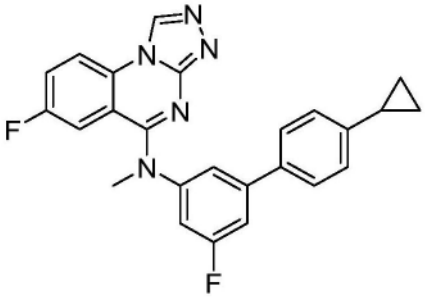
2.1Hz,1H),7.43-7.19(m,4H),3.78(s,3H),1.53(s,6H);LCMS(m/z)410.2。

[3817] 实施例422.N-(4'-(叔丁基)-5-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3818] 

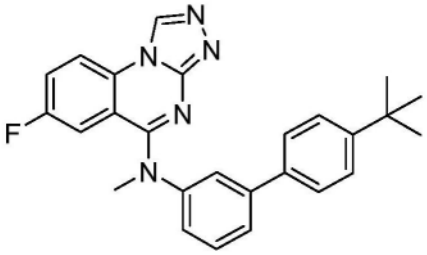
[3819] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.41(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.79(ddd,J=9.2,7.5,2.7Hz,1H),7.64-7.45(m,6H),7.35-7.23(m,1H),7.03(dd,J=10.3,2.7Hz,1H),3.86(s,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)444.4。

[3820] 实施例423.N-(4'-环丙基-5-氟-[1,1'-二苯基]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3821] 

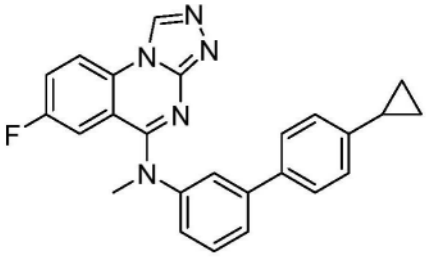
[3822] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.42(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.80(ddd,J=9.2,7.5,2.7Hz,1H),7.69-7.52(m,6H),7.30(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.02(dd,J=10.3,2.7Hz,1H),3.85(s,3H),2.02-1.91(m,1H),1.06-0.96(m,2H),0.79-0.68(m,2H);LCMS(m/z)428.3。

[3823] 实施例424.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3824] 

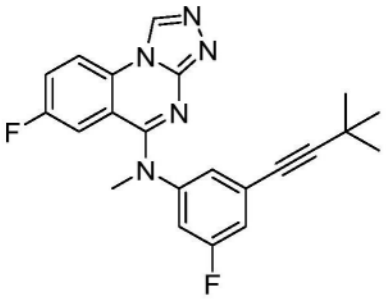
[3825] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.40(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.89-7.82(m,1H),7.80-7.33(m,8H),6.88(dd,J=10.6,2.7Hz,1H),3.88(s,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)426.3。

[3826] 实施例425.N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3827] 

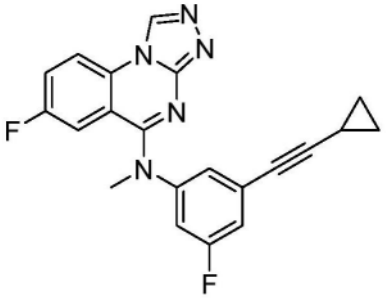
[3828] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.59(s,1H),8.39(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.94-7.38(m,9H),6.95-6.83(m,1H),3.87(s,3H),1.99-1.90(m,1H),1.06-0.97(m,2H),0.82-0.67(m,2H);LCMS(m/z)410.4。

[3829] 实施例426.N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3830] 

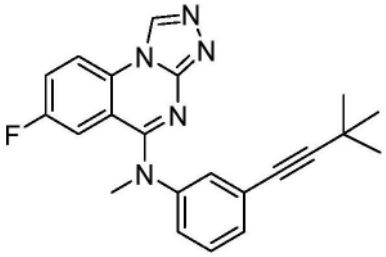
[3831] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.63(s,1H),8.43(dd,J=9.3,4.7Hz,1H),7.83(ddd,J=9.2,7.6,2.7Hz,1H),7.40-7.15(m,3H),6.96(dd,J=10.2,2.7Hz,1H),3.78(s,3H),1.31(s,9H);LCMS(m/z)392.4。

[3832] 实施例427.N-(3-(环丙基乙炔基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3833] 

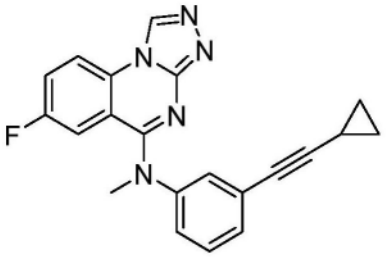
[3834] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.62(s,1H),8.42(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.82(ddd,J=10.0,7.6,2.7Hz,1H),7.34-7.12(m,3H),6.96(dd,J=10.2,2.7Hz,1H),3.76(s,3H),1.58-1.43(m,1H),0.91(dt,J=8.2,3.3Hz,2H),0.85-0.66(m,2H);LCMS(m/z)376.3。

[3835] 实施例428.N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3836] 

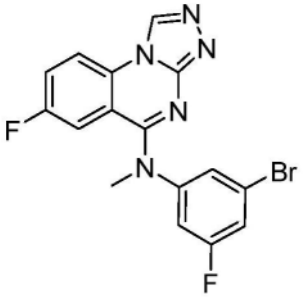
[3837] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.41(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.81(ddd,J=9.2,7.5,2.7Hz,1H),7.61-7.37(m,4H),6.83(dd,J=10.5,2.7Hz,1H),3.80(s,3H),1.32(s,9H);LCMS(m/z)374.3。

[3838] 实施例429.N-(3-(环丙基乙炔基)苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3839] 

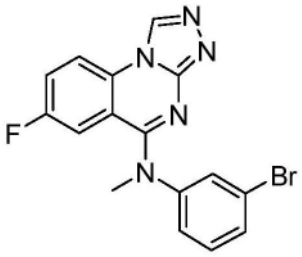
[3840] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物:1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.60(s,1H),8.41(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.86-7.73(m,1H),7.64-7.32(m,4H),6.81(dd,J=10.5,2.7Hz,1H),3.79(s,3H),1.48(ddd,J=8.2,5.0,3.3Hz,1H),0.97-0.85(m,2H),0.76(dt,J=4.9,3.1Hz,2H);LCMS(m/z)358.3。

[3841] 实施例430.N-(3-溴-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3842] 

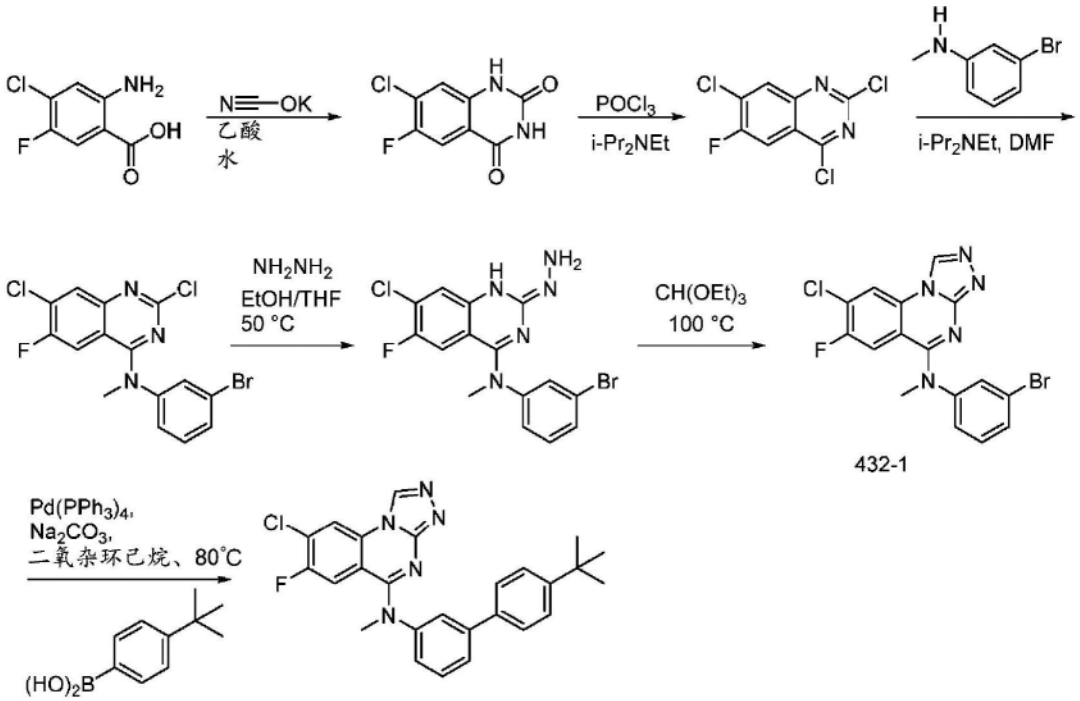
[3843] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.65(s,1H),8.45(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.84(ddd,J=9.2,7.6,2.7Hz,1H),7.56(dd,J=7.1,2.2Hz,2H),7.38(dt,J=9.3,2.2Hz,1H),7.00(dd,J=10.0,2.7Hz,1H),3.78(s,3H);LCMS(m/z)390.2。

[3844] 实施例431.N-(3-溴苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3845] 

[3846] 根据针对实施例409描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.63(s,1H),8.43(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.82(ddd,J=9.2,7.5,2.7Hz,1H),7.74(tq,J=3.1,1.8Hz,2H),7.60-7.47(m,2H),6.86(dd,J=10.3,2.7Hz,1H),3.80(s,3H);LCMS(m/z)372.2。

[3847] 实施例432.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3848] 

[3849] 7-氯-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成:将2-氨基-4-氯-5-氟苯甲酸(10g,51.7mmol)溶解于AcOH(100ml)并用氰酸钾(8.7g,103mmol)在水(100ml)中的溶液缓慢处理。在室温下搅拌24小时后,添加水(500ml)。将所得沉淀物通过过滤收集并用水洗涤。将所得物质悬浮于MeOH(500mL)中并且添加3N NaOH(110mL)。将悬浮液在室温下搅拌12小时,此后,用6N HCl将反应混合物调节至pH~3。将所得物质通过过滤收集,用水(100ml)洗涤并在高真空下干燥,提供所需产物:MS(m/z)215.0[M+H]$^+$。

[3850] 2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉的合成:在室温下向7-氯-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1g,4.66mmol)和DIPEA(1.51mL,8.68mmol)的混合物逐滴添加磷酰氯(3.25mL,34.9mmol),并将混合物搅拌5分钟,然后在100℃处加热3小时。然后将混合物小心地倒在碎冰上并且剧烈搅拌直至形成悬浮液。向该混合物中添加DCM并转移到分液漏斗中。用DCM(×2)萃取水层,并将合并的有机层用10%柠檬酸溶液(水溶液)洗涤,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。在减压下去除溶剂并在减压下干燥,提供2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉:MS(m/z)252.4[M+H]$^+$。

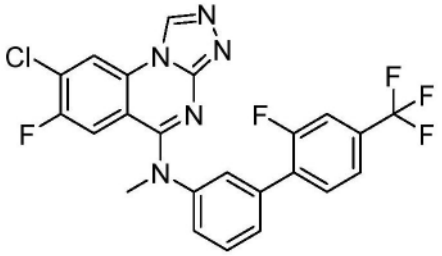
[3851] N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-6-氟-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成:在室温下向2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉(860mg,3.42mmol)和3-溴-N-甲基苯胺(636mg,3.42mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加DIPEA(1.52mL,8.55mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。完成后,将反应物倒入水中并转移到分液漏斗中并用EA(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,提供粗产物。将残余物悬浮于庚烷中,过滤并进一步真空干燥,提供所需产物:MS(m/z)402.0$[M+H]^+$。

[3852] (E)-N-(3-溴苯基)-7-氯-6-氟-2-亚肼基-N-甲基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺的合成:在0℃处向N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-6-氟-N-甲基喹唑啉-4-胺(1470mg,3.67mmol)在THF(20mL)和乙醇(20mL)中的溶液中添加肼(1470mg,39.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。完成后,将反应物在减压下浓缩并真空干燥,提供产物:MS(m/z)398.0$[M+H]^+$。

[3853] N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将(E)-N-(3-溴苯基)-7-氯-6-氟-2-亚肼基-N-甲基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺(1400mg,3.53mmol)和原甲酸三乙酯(6.27g,42.4mmol)的溶液加热至100℃,持续1小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨。通过过滤收集所得物质,用庚烷:醚(1:1)洗涤并真空干燥,提供化合物432-1。

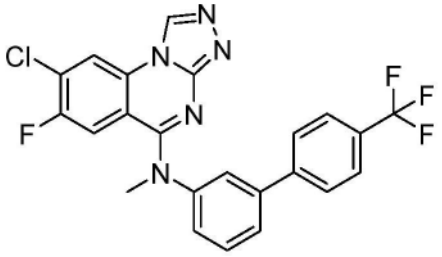
[3854] N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:向N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物432-1,25.0mg,0.062mmol)在二氧杂环己烷(1.0mL)中的溶液中添加(4-(叔丁基)苯基)硼酸(24.2mg,0.14mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(2.16mg,1.9μmmol)和Na_2CO_3(水性)的2M溶液(0.154mL,0.307mmol),并将混合物用氮气吹扫并在80℃处加热20分钟。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),7.71(dd,J=4.3,2.3Hz,2H),7.59(dd,J=8.2,4.6Hz,3H),7.49-7.36(m,3H),6.99(d,J=10.9Hz,1H),3.67(s,3H),1.29(s,9H);LCMS(m/z)460.2。

[3855] 实施例433. 8-氯-7-氟-N-[3-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3856] 

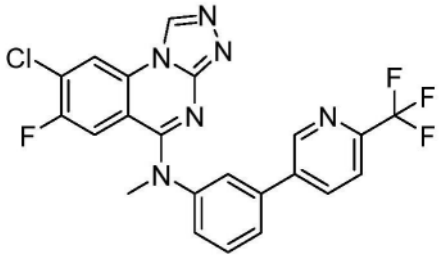
[3857] 根据为合成实施例432提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),7.82-7.71(m,2H),7.69-7.59(m,4H),7.55(dt,J=7.7,1.9Hz,1H),7.03(d,J=10.8Hz,1H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)490.1。

[3858] 实施例434. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3859] 

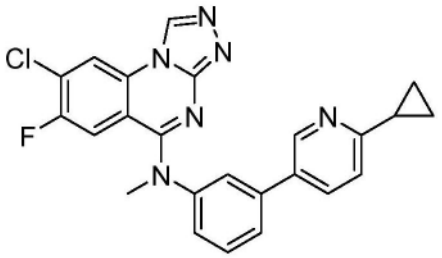
[3860] 根据为合成实施例432提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和(三氟甲基)苯基]硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),7.97-7.76(m,7H),7.62(t,J=7.9Hz,1H),7.53-7.42(m,1H),7.04(d,J=10.7Hz,1H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)472.1。

[3861] 实施例435. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3862] 

[3863] 向N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物432-1,25mg,0.062mmol)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸(24.6mg,0.13mmol)、Pd(dppf)Cl_2(2.54mg,3.07μmol)和Na_2CO_3(水性)的2M溶液(0.154mL,0.307mmol),并将混合物用氮气吹扫并在80℃处加热20分钟。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),9.08(d,J=2.2Hz,1H),8.84(d,J=6.6Hz,1H),8.39(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),7.93(d,J=1.9Hz,1H),7.85(d,J=7.7Hz,1H),7.65(t,J=7.9Hz,1H),7.53(dd,J=8.1,2.1Hz,1H),7.07(d,J=10.7Hz,1H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)473.1。

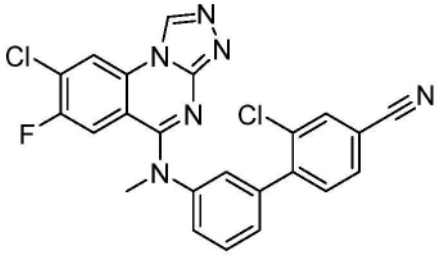
[3864] 实施例436. 8-氯-N-[3-(6-环丙基-3-吡啶基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3865] 

[3866] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和(6-环丙基-3-吡啶基)硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.81(d,J=6.6Hz,1H),8.70(d,J=2.3Hz,1H),8.00(d,J=8.1Hz,1H),7.76(s,1H),7.72(d,J=7.9Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.41(dd,J=17.8,7.9Hz,2H),7.04(d,J=10.7Hz,1H),2.14(dd,J=8.6,4.1Hz,1H),1.00(d,J=8.0Hz,

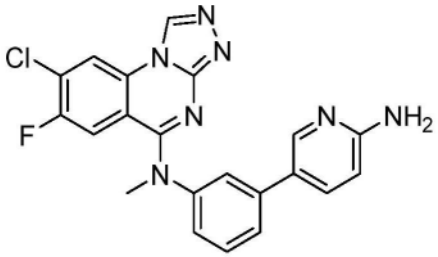
2H),0.95(dd,J＝5.0,2.5Hz,2H);LCMS(m/z)445.1。

[3867] 实施例437. 3-氯-4-[3-[(8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]苄腈

[3868] 

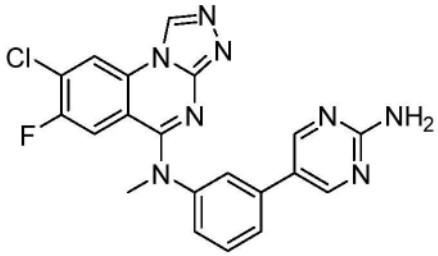
[3869] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和(2-氯-4-氰基-苯基)硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.83(d,J＝6.6Hz,1H),8.15(d,J＝1.6Hz,1H),7.91(dd,J＝7.9,1.7Hz,1H),7.76-7.53(m,3H),7.54-7.41(m,2H),7.05(d,J＝10.7Hz,1H),3.64(s,3H);LCMS(m/z)463.0.

[3870] 实施例438.N-[3-(6-氨基-3-吡啶基)苯基]-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3871] 

[3872] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.68(s,1H),8.80(d,J＝6.6Hz,1H),8.27(d,J＝8.9Hz,2H),7.98(s,2H),7.73(d,J＝2.0Hz,1H),7.65(d,J＝7.8Hz,1H),7.55(t,J＝7.9Hz,1H),7.40(dd,J＝7.9,2.1Hz,1H),7.03(dd,J＝16.9,9.9Hz,2H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)420.1。

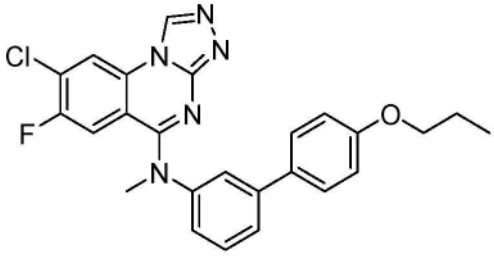
[3873] 实施例439.N-[3-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3874] 

[3875] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.83(d,J＝6.6Hz,1H),8.61(s,2H),7.79-7.63(m,2H),7.53(t,J＝7.9Hz,1H),7.44-7.29(m,1H),7.02(d,J＝

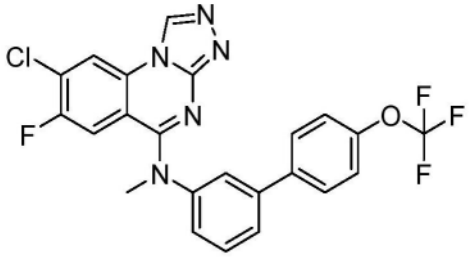
10.8Hz,1H),6.96(s,2H),3.65(s,3H);LCMS(m/z)421.1。

[3876] 实施例440. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-(4-丙氧基苯基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3877] 

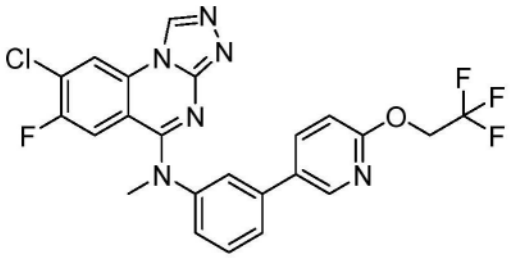
[3878] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和(4-丙氧基苯基)硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),8.81(d,J=6.6Hz,1H),7.77-7.69(m,2H),7.68-7.63(m,2H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.43-7.34(m,3H),7.02(d,J=10.8Hz,1H),4.48(s,2H),3.65(d,J=6.5Hz,3H),3.48(q,J=7.0Hz,2H),1.15(t,J=7.0Hz,3H);LCMS(m/z)462.1。

[3879] 实施例441. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3880] 

[3881] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.82(d,J=6.6Hz,1H),7.86-7.76(m,3H),7.76-7.70(m,1H),7.58(q,J=7.2,6.5Hz,2H),7.48-7.42(m,3H),7.03(d,J=10.7Hz,1H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)488.1。

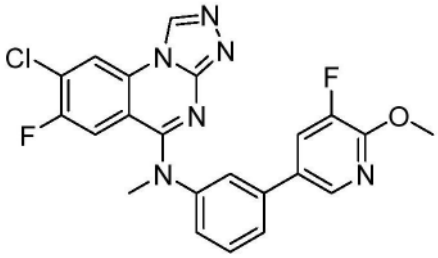
[3882] 实施例442. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3883] 

[3884] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.82(d,J=6.6Hz,1H),8.51(d,J=2.6Hz,1H),8.13(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.78(d,J=2.1Hz,1H),7.73(d,J=7.9Hz,1H),7.57(d,J=7.9Hz,1H),7.48-7.37(m,1H),7.05(dd,J=12.0,9.7Hz,2H),5.03(q,J=9.1Hz,2H),3.65

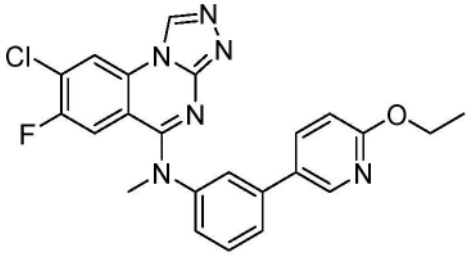
(s,3H);LCMS(m/z)503.1。

[3885] 实施例443. 8-氯-7-氟-N-[3-(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3886] 

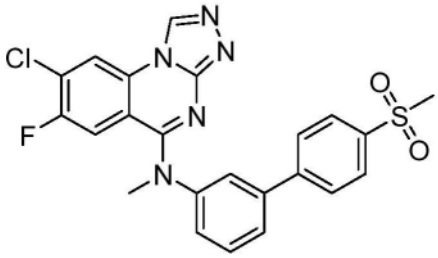
[3887] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和(5-氟-6-甲氧基-3-吡啶基)硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(s,1H),8.84(d,J=6.6Hz,1H),8.34(d,J=2.1Hz,1H),8.09(dd,J=11.9,2.1Hz,1H),7.86-7.76(m,2H),7.58(t,J=7.9Hz,1H),7.43(dd,J=8.0,2.1Hz,1H),7.03(d,J=10.7Hz,1H),3.97(s,3H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)453.1。

[3888] 实施例444. 8-氯-N-[3-(6-乙氧基-3-吡啶基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3889] 

[3890] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和2-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),8.46(d,J=2.6Hz,1H),8.01(dd,J=8.7,2.7Hz,1H),7.79-7.68(m,2H),7.58(t,J=7.9Hz,1H),7.42(dd,J=8.0,2.2Hz,1H),7.02(d,J=10.8Hz,1H),6.86(d,J=8.6Hz,1H),4.32(q,J=7.0Hz,2H),3.66(s,3H),1.32(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(m/z)449.1。

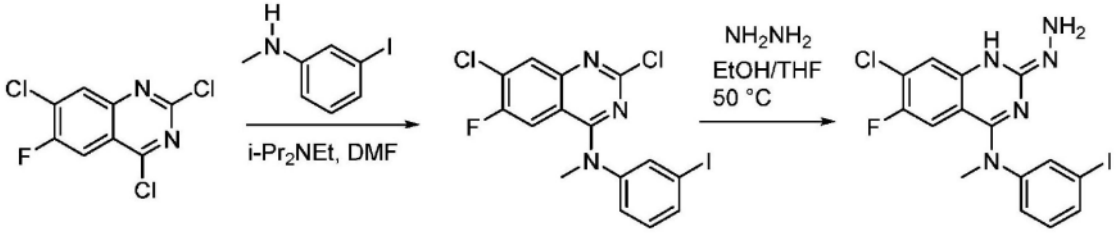
[3891] 实施例445. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-(4-甲基磺酰基苯基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3892] 

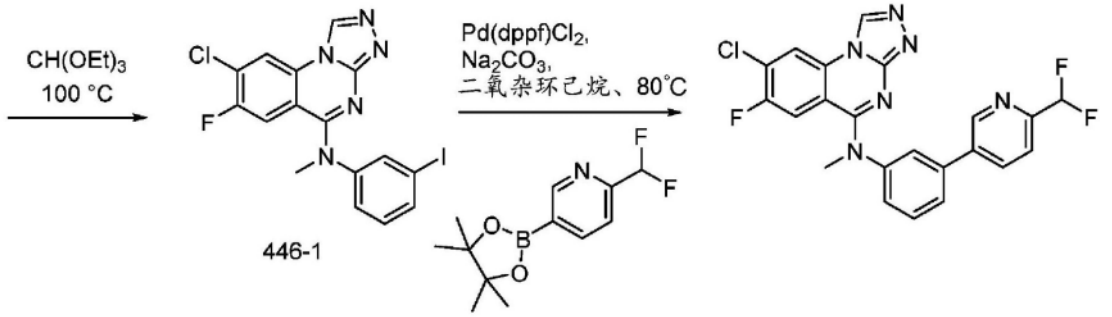
[3893] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和(4-甲基磺酰基苯基)硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),8.05-7.92(m,4H),7.86(t,J=2.0Hz,1H),7.81(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.50(ddd,J=8.0,2.2,

1.0Hz,1H),7.03(d,J＝10.8Hz,1H),3.68(s,3H),3.24(s,3H);LCMS(m/z)482.2。

[3894] 实施例446. 8-氯-N-[3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



[3895]



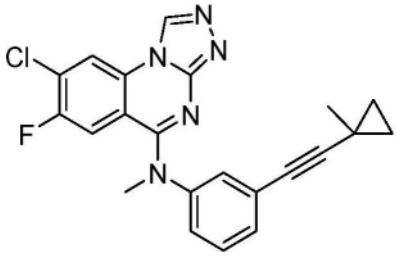
[3896] 2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成:在室温下向2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉(760mg,3.02mmol)和3-碘-N-甲基苯胺(704mg,3.02mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加DIPEA(1.35mL,7.56mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。完成后,将反应物倒入水中并转移到分液漏斗中并用EA(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,提供粗产物。将残余物悬浮于庚烷中,过滤并进一步真空干燥,提供所需化合物:MS(m/z)449.0[M+H]$^+$。

[3897] (E)-N-(3-碘苯基)-7-氯-6-氟-2-亚肼基-N-甲基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺的合成:在0℃处向2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘苯基)-N-甲基喹唑啉-4-胺(653mg,1.46mmol)在THF(10mL)和乙醇(10mL)中的溶液中添加肼(503mg,15.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。完成后,将反应物在减压下浓缩并真空干燥,提供产物:MS(m/z)444.0[M+H]$^+$。

[3898] N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)的合成:将(E)-N-(3-碘苯基)-7-氯-6-氟-2-亚肼基-N-甲基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺(647mg,1.46mmol)和原甲酸三乙酯(2.59g,17.5mmol)的溶液加热至100℃,持续1小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨。通过过滤收集所得物质,用庚烷:醚(1:1)洗涤并真空干燥,提供所需化合物:MS(m/z)454.0[M+H]$^+$。

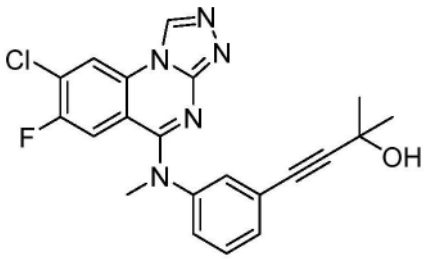
[3899] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.99(d,J＝2.2Hz,1H),8.83(d,J＝6.6Hz,1H),8.30(dd,J＝8.2,2.3Hz,1H),7.93-7.86(m,1H),7.83(d,J＝7.7Hz,1H),7.77(d,J＝8.2Hz,1H),7.63(t,J＝7.9Hz,1H),7.56-7.43(m,1H),7.17-6.80(m,2H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)455.1。

[3900] 实施例447. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-[3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3901] 

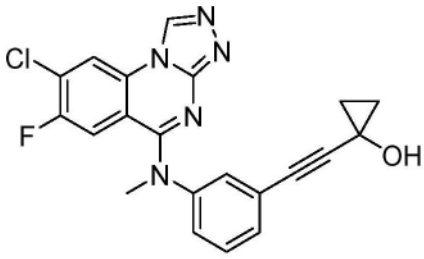
[3902] 向N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1,25mg,0.055mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加1-乙炔基-1-甲基-环丙烷(5.3mg,0.07mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.55mg,2.2μmol)、CuI(0.3mg,0.03mmol)和三乙胺(0.7mL,5.51mmol),并将混合物用氮气吹扫并在84℃处加热持续10分钟。完成后,将混合物在EA(20mL)和水(20mL)之间分配,分离有机物并经Na_2SO_4干燥。在减压下浓缩所得物。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),7.46-7.38(m,2H),7.35(dd,J=6.9,1.8Hz,2H),6.97(d,J=10.7Hz,1H),3.56(s,3H),1.29(s,3H),0.92(q,J=3.9Hz,2H),0.77-0.57(m,2H);LCMS(m/z)406.1。

[3903] 实施例448. 4-[3-[(8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇

[3904] 

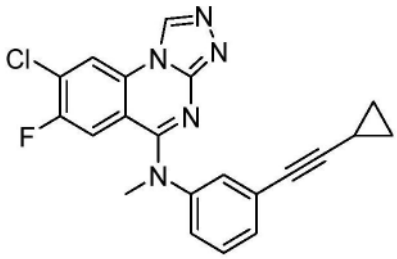
[3905] 根据为合成实施例447提供的方法以N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)和2-甲基丁-3-炔-2-醇开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.84(d,J=6.7Hz,1H),7.51-7.43(m,2H),7.40(d,J=7.9Hz,2H),6.97(dd,J=10.8,1.6Hz,1H),3.58(s,3H),1.44(s,6H);LCMS(m/z)410.1。

[3906] 实施例449. 1-[2-[3-[(8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]乙炔基]环丙醇

[3907] 

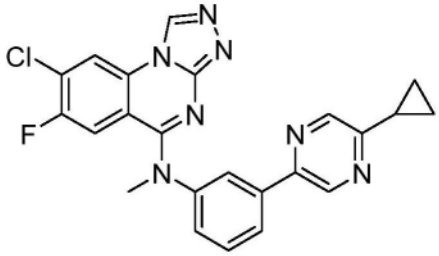
[3908] 根据为合成实施例447提供的方法以N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)和1-乙炔基环丙醇开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.82(d,J=6.6Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.40-7.33(m,2H),6.98(d,J=10.7Hz,1H),3.61-3.52(m,3H),0.97(dd,J=3.3,2.1Hz,2H),0.94(dd,J=3.2,2.2Hz,2H);LCMS(m/z)408.1。

[3909] 实施例450. 8-氯-N-[3-(2-环丙基乙炔基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3910] 

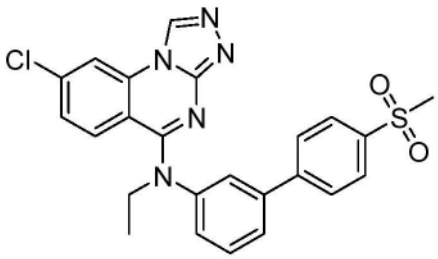
[3911] 根据为合成实施例447提供的方法以N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)和乙炔基环丙烷开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),7.48-7.39(m,2H),7.39-7.33(m,2H),6.97(d,J=10.7Hz,1H),3.56(s,3H),1.52(tt,J=8.3,5.0Hz,1H),0.96-0.84(m,2H),0.72(dq,J=5.0,3.9Hz,2H);LCMS(m/z)392.1。

[3912] 实施例451. 8-氯-N-[3-(5-环丙基吡嗪-2-基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3913] 

[3914] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物446-1)和2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),9.03(d,J=1.5Hz,1H),8.81(d,J=6.6Hz,1H),8.66(d,J=1.5Hz,1H),8.13-8.05(m,2H),7.60(t,J=8.1Hz,1H),7.52-7.42(m,1H),7.04(d,J=10.8Hz,1H),3.64(s,3H),2.24(td,J=8.2,4.2Hz,1H),1.07(dt,J=8.0,3.1Hz,2H),1.01-0.93(m,2H);LCMS(m/z)446.1。

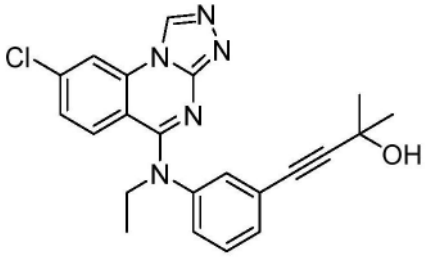
[3915] 实施例452. 8-氯-N-乙基-N-[3-(4-甲基磺酰基苯基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3916] 

[3917] 根据为合成实施例455提供的方法以N-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和(4-甲基磺酰基苯基)硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),8.01-7.90(m,4H),7.83(t,J=2.0Hz,1H),7.79(dd,J=7.7,1.3Hz,1H),7.61(t,J=7.9Hz,1H),7.47(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),7.38(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.23(d,J=9.0Hz,1H),4.26(q,J=6.9Hz,2H),3.24(s,3H),

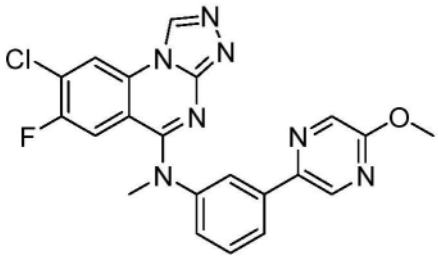
1.29(t,J＝7.0Hz,3H);LCMS(m/z)478.1。

[3918] 实施例453. 4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-乙基-氨基]苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇

[3919] 

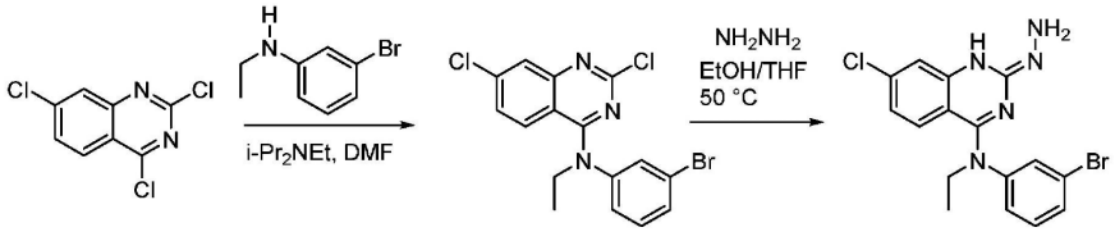
[3920] 向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物455-1、25mg,0.62mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(52mg,0.06mmol)、Pd(dppf)Cl_2(5.13mg,6.2μmol)、二溴化锌(70mg,0.31mmol)和Et_3N(0.173mL,1.24mmol),将混合物用氮气吹扫并在100℃处加热10分钟。完成后,将反应物倒入水中并转移到分液漏斗中并用EA(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,提供粗产物。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.61(d,J＝2.1Hz,1H),7.51-7.41(m,3H),7.37(t,J＝5.0Hz,2H),7.18(d,J＝9.0Hz,1H),4.16(q,J＝6.9Hz,2H),1.43(s,6H),1.23(t,J＝6.9Hz,3H);LCMS(m/z)406.1。

[3921] 实施例454. 8-氯-7-氟-N-[3-(5-甲氧基吡嗪-2-基)苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

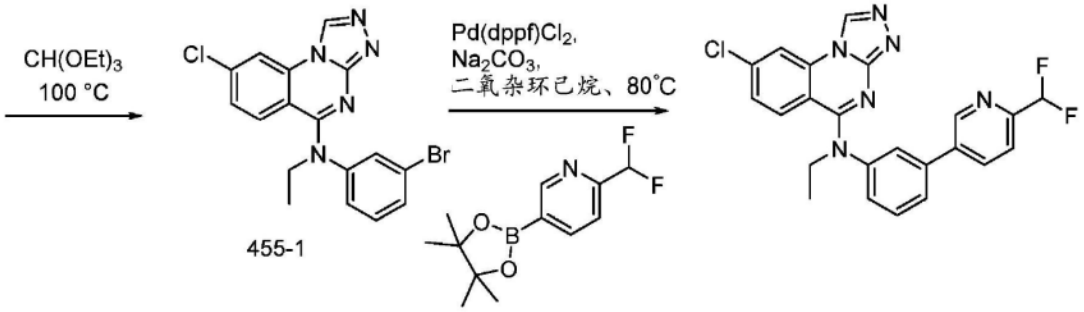
[3922] 

[3923] 根据为合成实施例435提供的方法以N-(3-碘苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(d,J＝4.7Hz,1H),8.95-8.73(m,2H),8.37(d,J＝1.4Hz,1H),8.13-7.98(m,2H),7.61(t,J＝8.0Hz,1H),7.53-7.42(m,1H),7.13-6.91(m,1H),3.95(s,3H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)436.1。

[3924] 实施例455. 8-氯-N-[3-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]苯基]-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



[3925]



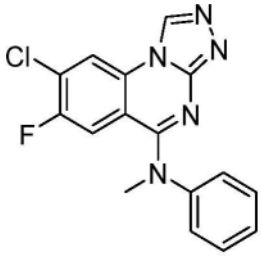
[3926] N-(3-溴苯基)-2,6,7-三氯-N-乙基-喹唑啉-4-胺的合成:在室温下向2,4,7-三氯喹唑啉(1000mg,4.28mmol)和3-溴-N-乙基苯胺(998mg,4.99mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加DIPEA(1.91mL,10.7mmol)。将所得混合物在40℃处搅拌2小时。完成后,将反应物倒入水中并转移到分液漏斗中并用EA(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,提供粗产物。将粗残余物通过硅胶柱色谱法使用0-30% EA的己烷溶液作为洗脱剂纯化,提供所需产物:MS(m/z)398.0$[M+H]^+$。

[3927] 在0℃处N-(3-溴苯基)-7-氯-N-乙基-2-肼基-喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-乙基-喹唑啉-4-胺(511mg,1.29mmol)在THF(10mL)和乙醇(10mL)中的溶液中添加肼(412mg,12.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。完成后,将反应物倒入水中并转移到分液漏斗中并用DCM(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩提供粗产物:MS(m/z)393.0$[M+H]^+$。

[3928] N-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物455-1)的合成:将N-(3-溴苯基)-7-氯-N-乙基-2-肼基-喹唑啉-4-胺(450mg,1.15mmol)和原甲酸三乙酯(2.04g,13.8mmol)中的溶液加热至100℃持续1小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且通过过滤收集物质,用庚烷:醚(1:1)洗涤并真空干燥,提供所需产物:MS(m/z)403.0$[M+H]^+$。

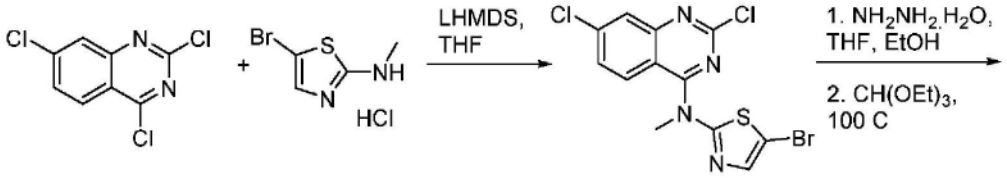
[3929] 向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(25mg,0.062mmol)在二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(15.8mg,0.06mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(2.57mg,3.1μmol)和Na_2CO_3(水性)的2M溶液(0.154mL,0.307mmol),并将混合物用氮气吹扫并在80℃处加热20分钟。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),8.97(d,J=2.2Hz,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),8.28(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),7.89(d,J=2.0Hz,1H),7.80(dd,J=16.7,8.0Hz,2H),7.61(t,J=7.9Hz,1H),7.50-7.41(m,1H),7.38(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.25(d,J=9.0Hz,1H),7.00(t,J=54.9Hz,1H),4.27(q,J=7.0Hz,2H),1.29(t,J=6.9Hz,3H);LCMS(m/z)451.1。

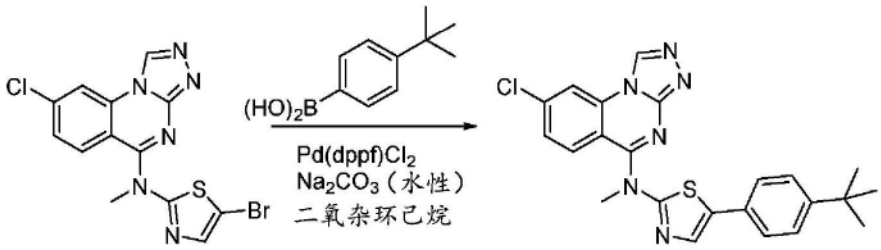
[3930] 实施例456. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3931] 

[3932] 根据针对实施例11描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.60(s,1H),8.75(d,J=6.7Hz,1H),7.47-7.41(m,2H),7.38-7.30(m,3H),6.90(d,J=10.8Hz,1H),3.54(s,3H);LCMS(m/z)328.1。

[3933] 实施例457. 5-(4-(叔丁基)苯基)-N-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-N-甲基噻唑-2-胺



[3934] 

[3935] 向冷却至-20℃的2,4,7-三氯喹唑啉(124mg,0.526mmol)和5-溴-N-甲基噻唑-2-胺盐酸盐(130.0mg,0.565mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加六甲基二硅叠氮化锂在四氢呋喃(1.55mL,1.55mmol)中的1摩尔溶液。将反应在-20℃处搅拌一小时,然后在二氯甲烷和水之间分配。将水相萃取到二氯甲烷中,将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供186mg 5-溴-N-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-2-胺,将其转下一步骤而不经进一步纯化。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.02(d,J=9.1Hz,1H),7.95(d,J=2.2Hz,1H),7.55-7.48(m,2H),4.08(s,3H)。

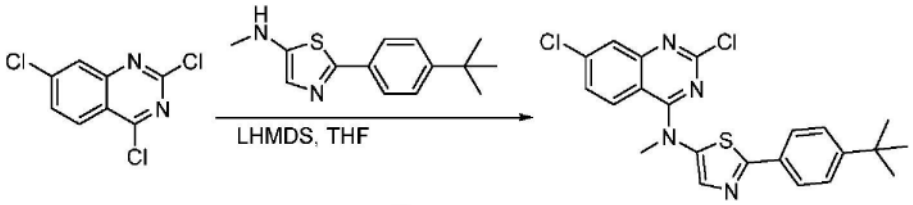
[3936] 向5-溴-N-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-2-胺(186mg,0.477mmol)在四氢呋喃(1.5mL)和乙醇(0.8mL)中的溶液中添加水合肼(0.25mL,5.14mmol),并将混合物搅拌30分钟。用水稀释反应混合物,然后萃取到二氯甲烷中。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,提供粗品5-溴-N-(7-氯-2-肼yl喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-2-胺,将其转下一步骤而不经进一步纯化。

[3937] 将粗品5-溴-N-(7-氯-2-肼yl喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-2-胺(最大值0.477mmol)和原甲酸三乙酯(2.00mL,12.0mmol)的悬浮液在100℃处搅拌90分钟,此时将反应混合物冷却至室温,并将已烷添加到沉淀固体中,将该沉淀固体通过过滤收集,已烷研磨。将收集的固体通过硅胶色谱法(0-100%乙酸乙酯:已烷)纯化,提供5-溴-N-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-N-甲基噻唑-2-胺。

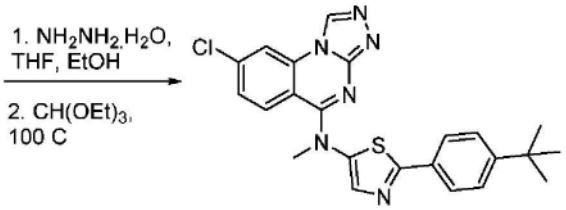
[3938] 将5-溴-N-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-N-甲基噻唑-2-胺

(24.0mg,0.0607mmol)、(4-叔丁基苯基)硼酸(22.0mg,0.124mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(11.0mg,0.0153mmol)在二氧杂环己烷(1mL)和饱和碳酸钠水溶液(0.1mL)中的溶液在90℃处搅拌18小时,然后在120℃处再持续3.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,溶解于N,N-二甲基甲酰胺中,通过注射器过滤器,并通过制备型HPLC(10-100%乙腈于水中,0.1% TFA缓冲液)纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),8.71(d,J=2.0Hz,1H),7.97(d,J=8.9Hz,1H),7.80(s,1H),7.66(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.41(m,2H),3.80(s,3H),1.30(s,9H);LCMS(m/z)449.3。

[3939] 实施例458. 2-(4-(叔丁基)苯基)-N-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-N-甲基噻唑-5-胺



[3940]

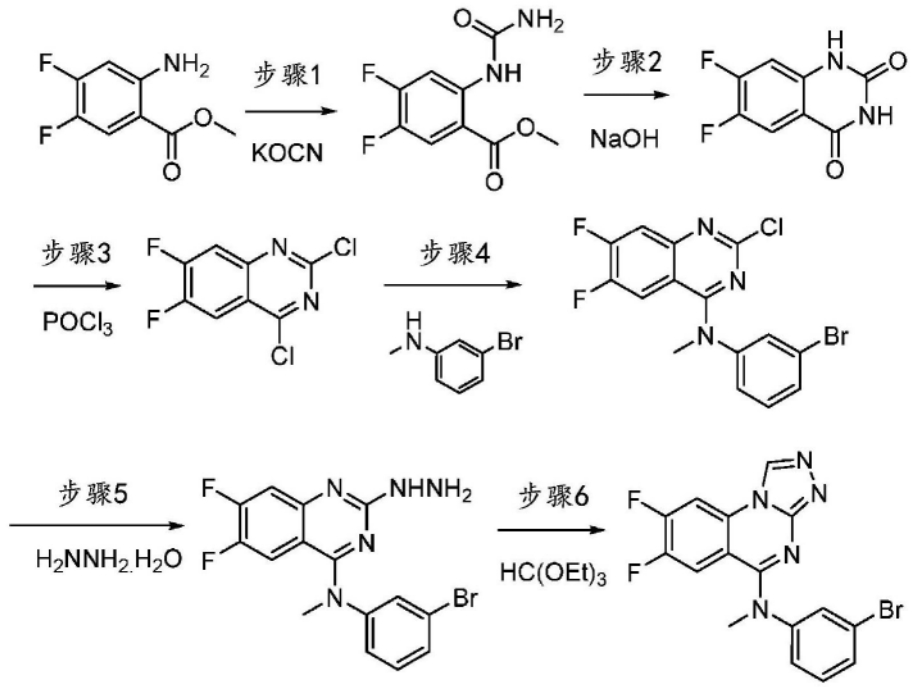


[3941] 向冷却至-20℃的2,4,7-三氯喹唑啉(34mg,0.114mmol)和2-(4-(叔丁基)苯基)-N-甲基噻唑-5-胺(35.7mg,0.145mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中添加六甲基二硅叠氮化锂在四氢呋喃(0.3mL,0.3mmol)中的1摩尔溶液。将反应在-20℃处搅拌30分钟,然后在二氯甲烷和水之间分配。将水相萃取到二氯甲烷中,将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤,在减压下浓缩并通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯:己烷)纯化,提供2-(4-(叔丁基)苯基)-N-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-5-胺。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.96(d,J=9.2Hz,1H),8.06-7.98(m,2H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.59(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),7.55(d,J=8.5Hz,2H),3.37(s,3H),1.41(s,9H)。

[3942] 向2-(4-(叔丁基)苯基)-N-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-5-胺(28mg,0.063mmol)在四氢呋喃(1.6mL)和乙醇(0.8mL)中的溶液中添加水合肼(0.05mL,1.03mmol),并且将混合物搅拌2小时,此时添加另外的水合肼(0.05mL,1.03mmol)并继续搅拌18小时。用水稀释反应混合物,然后萃取到二氯甲烷中。将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,提供粗品2-(4-(叔丁基)苯基)-N-(7-氯-2-肼基喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-5-胺,将其转下一步骤而不经进一步纯化。

[3943] 将粗品2-(4-(叔丁基)苯基)-N-(7-氯-2-肼yl喹唑啉-4-基)-N-甲基噻唑-5-胺(最大值0.063mmol)和原甲酸三乙酯(1.00mL,6.0mmol)的悬浮液在100℃处搅拌90分钟,此时将反应混合物冷却至室温,并将已烷添加到沉淀物质中,将该沉淀物质通过过滤收集,已烷研磨。通过制备型HPLC(10-100%乙腈于水中,0.1% TFA缓冲液)纯化粗物质,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(dd,J=12.2,7.2Hz,2H),9.78(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),7.90-7.79(m,3H),7.56(d,J=8.3Hz,2H),3.30(d,J=4.9Hz,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)449.3。

[3944] 实施例459.N-(3-溴苯基)-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3945] 

[3946] 步骤1:4,5-二氟-2-脲基-苯甲酸甲酯的合成:将2-氨基-4,5-二氟-苯甲酸甲酯(52.2g,273mmol)溶解于乙酸(350mL)中,并且用氰酸钾(46.2g,547mmol)在水(150mL)中的溶液缓慢处理。在室温下搅拌20小时、然后在60℃处搅拌2小时后,将350mL水添加到反应混合物中。将所得沉淀物通过过滤收集并用水洗涤。将沉淀物直接用于下一步骤中。

[3947] 步骤2:6,7-二氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮的合成:向上文获得的物质在甲醇(500mL)中的悬浮液中添加109mL的3N氢氧化钠水溶液。将悬浮液在室温下强力搅拌20小时。在剧烈搅拌下缓慢添加165mL 2N HCl水溶液,调节pH至约3。通过过滤收集固体,然后用水(50mL)洗涤。浓缩滤液以去除大部分有机溶剂。通过过滤收集沉淀物。合并两个批次,并在冻干器上干燥24小时,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.48(s,1H),11.27(s,1H),7.84(dd,J=10.3,8.5Hz,1H),7.10(dd,J=11.1,6.6Hz,1H)。

[3948] 步骤3:2,4-二氯-6,7-二氟-喹唑啉的合成:将6,7-二氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(9.4g,47.4mmol)添加到1.0升双颈圆底烧瓶中的甲苯(150mL)中。用$POCl_3$(10.2mL,109mmol)处理混合物。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后升温至55℃。添加三丙胺(19mL,99.6mmol)。在55℃处搅拌10分钟后,将混合物在105℃处加热持续4小时。在冷却至室温后,将溶液缓慢倒入300mL水(含2mL 1N HCl水溶液)中,同时搅拌,然后用甲苯(200ml)稀释。搅拌30分钟后,去除水层。过滤有机层(带碎屑(rag)层),并将滤饼用甲苯(50mL)和水(40mL)洗涤。分离两层滤液,将有机层用水(200mL×2)和盐水(200mL)洗涤直至pH>3。将其经$MgSO_4$干燥并且浓缩至干,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.05(dd,J=9.4,8.0Hz,1H),7.80(dd,J=9.9,7.2Hz,1H)。

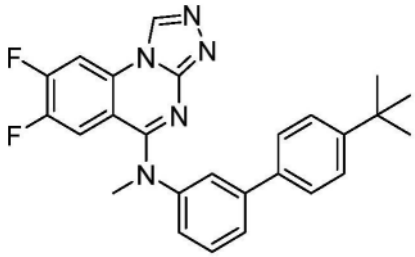
[3949] 步骤4:N-(3-溴苯基)-2-氯-6,7-二氟-N-甲基-喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的3-溴-N-甲基苯胺(1.6mL,12.5mmol)和2,4-二氯-6,7-二氟-喹唑啉(2.68g,11.4mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加NaH(60%纯度)(547mg,13.7mmol)。使反应混合物升温至室温并

搅拌4小时。将混合物用冰冷的饱和NH_4Cl水溶液(40mL)淬灭,用EtOAc(150mL)稀释并用水(100mL)洗涤。通过过滤收集在水层和有机层之间形成的沉淀物,该沉淀物为所需产物。将有机层进一步用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。使用0-35% EtOAc的己烷溶液通过柱色谱法纯化所得残余物,提供所需产物。将两批产物组合:$[M+H]^+$=384.2。

[3950] 步骤5:N-(3-溴苯基)-6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-喹唑啉-4-胺的合成:将来自步骤4的所得产物(1.94g,5.0mmol)添加到EtOH(21mL)和THF(5mL)中。按几份缓慢添加一水合肼(7.5ml,150mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜,直到反应完成。用EtOAc稀释反应混合物。将溶液用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗产物用于下一步骤而不经纯化。$[M+H]^+$=380.2。

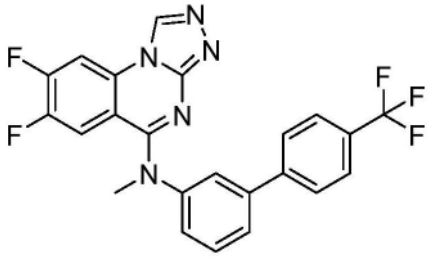
[3951] 步骤6:向来自上文的所得粗品中添加原甲酸三乙酯(4ml)。将混合物在100℃处搅拌16小时。真空浓缩混合物并将EtOAc(100mL)添加到所得残余物中。将溶液用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。使用0-10% MeOH的DCM溶液通过柱色谱法纯化粗品,提供标题化合物:^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.43(s,1H),8.33(dd,J=10.5,7.0Hz,1H),7.59(t,J=2.0Hz,1H),7.55(m,1H),7.39(t,J=8.0Hz,1H),7.32(m,1H),7.16(dd,J=11.8,8.1Hz,1H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)390.2。

[3952] 实施例460.N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3953] 

[3954] 向N-(3-溴苯基)-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例459,100mg,0.256mmol)、(4-叔丁基苯基)硼酸(91mg,0.51mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(30mg,26μmol)的混合物中添加DME(3mL)和2M碳酸钠水溶液(0.26mL)。脱气并用氮气再填充若干次后,将反应混合物在80℃处加热6小时。冷却至室温后,添加水和EtOAc。分离两层并且将有机层干燥并浓缩。通过柱色谱法使用在己烷中的60-100% EtOAc纯化粗品,提供所需产物:^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.36(s,1H),8.32-8.20(m,1H),7.64(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.59-7.42(m,6H),7.26(m,1H),7.19-7.06(m,1H),3.71(s,3H),1.33(s,9H);LCMS(m/z)444.4。

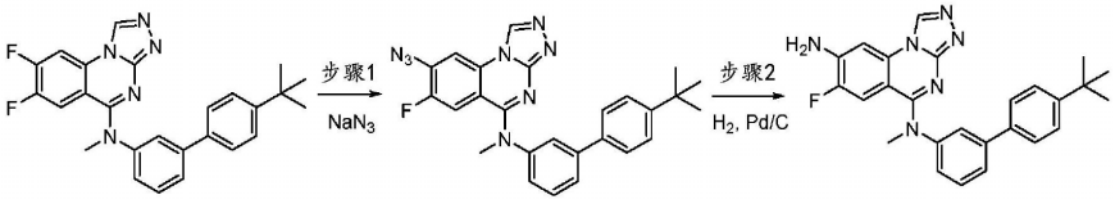
[3955] 实施例461. 7,8-二氟-N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3956] 

[3957] 根据实施例460中描述的程序制备实施例461。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.37(s,

1H),8.27(dd,J＝10.2,7.0Hz,1H),7.79-7.65(m,5H),7.64-7.55(m,2H),7.35(m,1H),7.15(dd,J＝11.8,8.1Hz,1H),3.73(s,3H);LCMS(m/z)456.3。

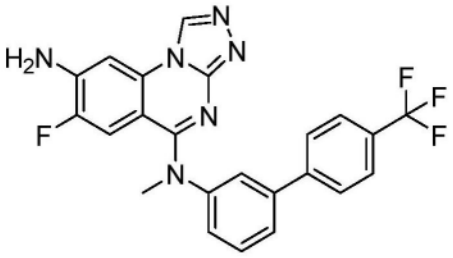
[3958] 实施例462.N5-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-7-氟-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[3959] 

[3960] 步骤1:8-叠氮基-N-[3-(4-叔丁基苯基)苯基]-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-[3-(4-叔丁基苯基)苯基]-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例460,175g,0.40mmol)、叠氮化钠(129mg,1.98mmol)在DMSO(3mL)中的混合物在90℃处加热4小时。向混合物中添加EtOAc(100mL)并将溶液用水和盐水洗涤。将有机层干燥并浓缩,提供粗产物,将其直接用于下一步骤。$[M+H]^+$＝467.1。

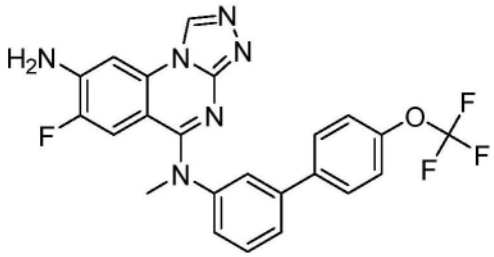
[3961] 步骤2:N5-[3-(4-叔丁基苯基)苯基]-7-氟-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺的合成:向步骤1的产物添加EtOH/EtOAc(3/3mL)和10％ Pd/C(20mg)。使反应混合物脱气并且用氢气(气体袋)再填充若干次。然后将其在氢气下搅拌过夜。过滤出Pd/C。将滤液浓缩并使用5-10％MeOH的DCM溶液通过柱色谱法纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.09(s,1H),7.59(dt,J＝7.8,1.3Hz,1H),7.53-7.47(m,3H),7.46(d,J＝3.3Hz,2H),7.39(d,J＝2.0Hz,1H),7.23(d,J＝7.6Hz,1H),7.19(m,1H),6.74(dd,J＝13.1,1.3Hz,1H),3.67(s,3H),1.33(s,9H);LCMS(m/z)441.4。

[3962] 实施例463. 7-氟-N5-甲基-N5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[3963] 

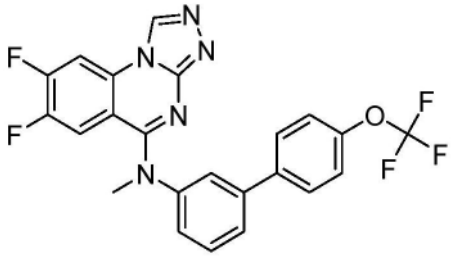
[3964] 根据实施例462中描述的程序从实施例461开始制备实施例463。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.14(s,1H),7.68(s,3H),7.62(d,J＝3.7Hz,2H),7.57(t,J＝7.8Hz,1H),7.47(t,J＝1.9Hz,1H),7.30(m,1H),7.24(d,J＝7.7Hz,1H),6.74(d,J＝13.1Hz,1H),3.69(s,3H);LCMS(m/z)453.3。

[3965] 实施例464. 7-氟-N5-甲基-N5-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5,8-二胺

[3966] 

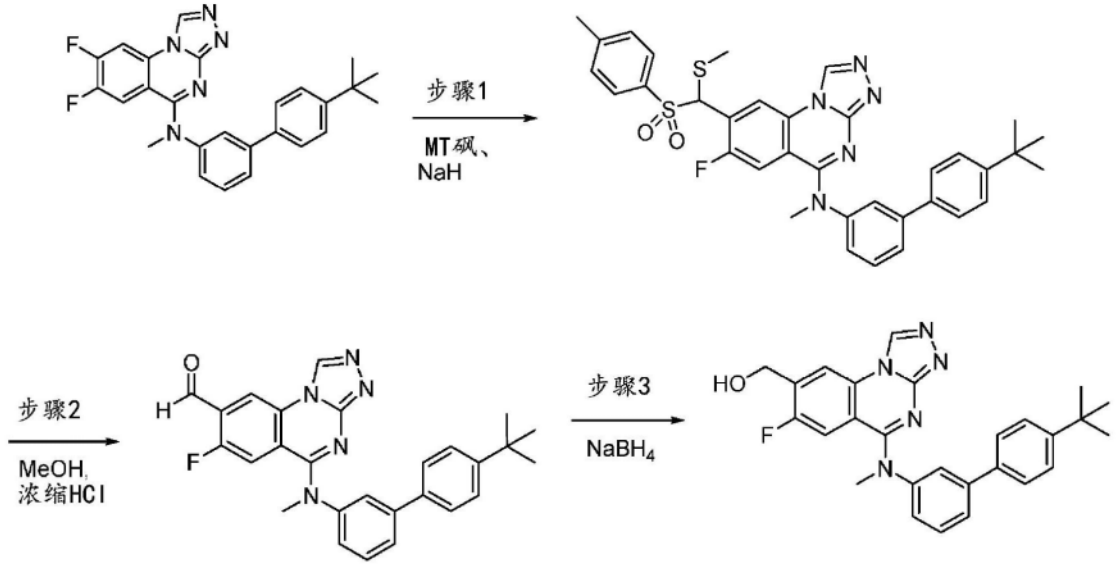
[3967] 根据实施例462中描述的程序从实施例465开始制备实施例464。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.33(s,1H),7.85-7.72(m,2H),7.63(t,J＝2.0Hz,1H),7.60-7.56(m,1H),7.50(t,J＝7.8Hz,1H),7.45-7.39(m,2H),7.31-7.22(m,2H),6.78(d,J＝13.1Hz,1H),6.58(s,2H),3.55(s,3H);LCMS(m/z)469.3。

[3968] 实施例465. 7,8-二氟-N-甲基-N-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3969] 

[3970] 根据实施例460中描述的程序制备实施例465。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.99(s,1H),8.65(m,1H),7.76-7.68(m,2H),7.68-7.59(m,3H),7.48(dd,J＝9.7,7.7Hz,1H),7.30(d,J＝8.1Hz,2H),6.97(dd,J＝11.7,7.7Hz,1H),3.86(s,3H);LCMS(m/z)472.3。

[3971] 实施例466.(5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[3972] 

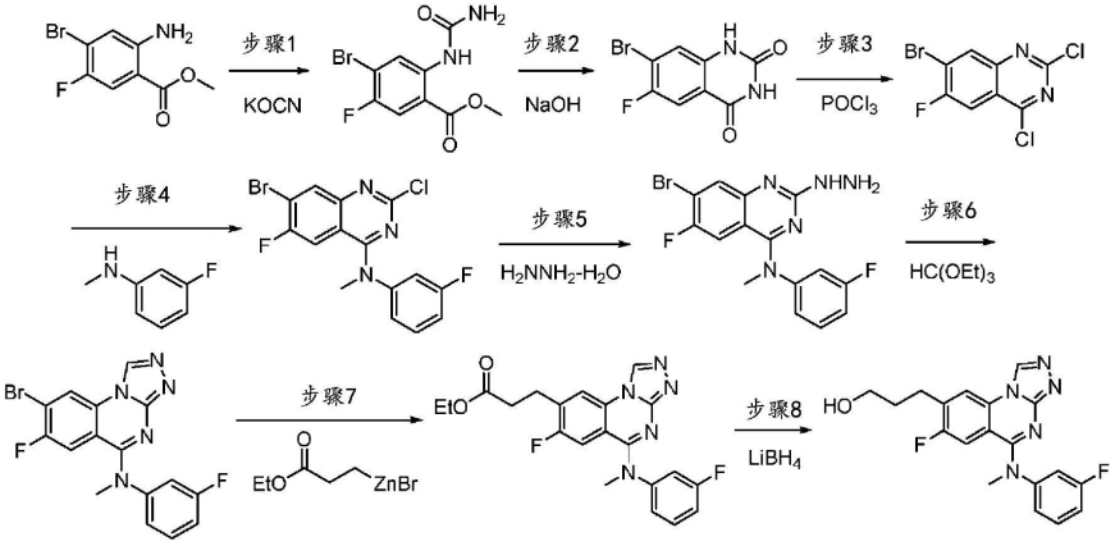
[3973] 步骤1:N-(4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-7-氟-N-甲基-8-((甲基硫代)(甲苯磺酰基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-[3-(4-叔丁基苯基)苯基]-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例460,167mg,0.38mmol)和1-甲基-4-甲基硫烷基甲基磺酰基)苯(163mg,0.75mmol)溶解于DMF(6mL)中。添加氢化钠

(60%,45mg,1.13mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时直到完成。将混合物倒入冰冷的饱和NH_4Cl溶液中并用EtOAc(100ml)稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过柱色谱法使用在己烷中的80-100% EtOAc纯化粗残余物,得到所需产物:$[M+H]^+$=640.1。

[3974] 步骤2:5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲醛的合成:将来自上文步骤1的产物溶解于20ml反应管中的MeOH(4mL)中,添加浓HCl(12N)(1mL)。将反应管密封并在90℃处加热18小时。添加THF(5mL)并浓缩混合物。将THF的添加和蒸发重复四次,提供所需醛:$[M+H]^+$=454.4。

[3975] 步骤3:N-[3-(4-叔丁基苯基)苯基]-7,8-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将上文获得的步骤2的产物溶解于THF(6mL)和水(0.2mL)中。添加5当量$NaBH_4$,并且将反应混合物在室温下搅拌4小时。添加5mL饱和$NaHCO_3$水溶液。用EtOAc(30mL)和DCM/EtOH(5/1,30mL×2)萃取反应混合物。合并有机层,干燥并浓缩。通过RP-HPLC纯化残余物,提供所需产物:^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.42(d,J=6.2Hz,1H),7.85-7.79(m,1H),7.71-7.60(m,2H),7.56-7.52(m,2H),7.50-7.46(m,2H),7.39(m,1H),6.81(d,J=11.7Hz,1H),4.79(s,2H),3.85(s,3H),1.35(s,9H);LCMS(m/z)456.4。

[3976] 实施例467. 3-[7-氟-5-(3-氟-N-甲基-苯胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基]丙-1-醇

[3977] 

[3978] 步骤1:4-溴-5-氟-2-脲基-苯甲酸甲酯的合成:将2-氨基-4-溴-5-氟-苯甲酸甲酯(20.0g,79.0mmol)溶解于乙酸(200mL)中并且用氰酸钾(13.4g,158mmol)在水(40mL)中的溶液缓慢处理。在室温下搅拌20小时、然后在60℃处搅拌2小时后,将250mL水添加到反应混合物中。将所得物质通过过滤收集并用水洗涤。将其直接用于下一步骤。$[M+H]^+$=290.77。

[3979] 步骤2:7-溴-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮的合成:向上文获得的在甲醇(300mL)中的步骤1产物的悬浮液中添加95mL 1N氢氧化钠水溶液。将悬浮液在室温下剧烈搅拌16小时。在剧烈搅拌下缓慢添加49mL 2N HCl水溶液,调节pH至约3。将物质通过过滤收集,然后用水(50mL)洗涤。浓缩滤液以去除大部分有机溶剂。通过过滤收集沉淀物。合并两个批次,并在真空烘箱中干燥,提供所需产物:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),11.25(s,1H),7.77(d,J=34.5,1H),7.44(d,J=5.6Hz,1H)。

[3980] 步骤3:7-溴-2,4-二氯-6-氟-喹唑啉的合成:在1升双颈圆底烧瓶中,将7-溴-6-

氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(6.4g,24.7mmol)添加到甲苯(100mL)中。用$POCl_3$(5.3mL,56.8mmol)处理混合物。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后升温至55℃。添加三丙胺(9.9mL,51.9mmol)。在55℃处搅拌10分钟后,将反应混合物在105℃处加热持续5小时。在冷却至室温后,将溶液缓慢倒入200mL水(含2mL 1N HCl水溶液)中,同时搅拌,然后用甲苯(200ml)稀释。搅拌30分钟后,去除水层。过滤有机层(带碎屑(rag)层),并将滤饼用甲苯(50mL)和水(40mL)洗涤。分离两层滤液,将有机层用水(200mL×2)和盐水(200mL)洗涤直至pH>3。将其经$MgSO_4$干燥并且浓缩至干,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33(d,J=6.3Hz,1H),7.95(d,J=7.8Hz,1H)。

[3981] 步骤4:7-溴-2-氯-6-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的3-氟-N-甲基苯胺(1.76mL,15.6mmol)和7-溴-2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(4.2g,14.2mmol)在DMF(78mL)中的溶液中添加NaH(60%纯度)(738mg,18.5mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物用冰冷的饱和NH_4Cl水溶液(40mL)淬灭,用AcOEt(200mL)稀释并且用水(100mL)洗涤。将有机层进一步用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO4干燥并真空浓缩。向所得残余物再装入EtOAc(30mL),并且通过过滤收集所得沉淀物,该沉淀物为所需产物。使用0-40% EtOAc的己烷溶液通过柱色谱法纯化滤液,提供所需产物。将两批产物组合:$[M+H]^+$=384.3。

[3982] 步骤5:7-溴-N-(3-氟苯基)-6-氟-2-肼基-N-甲基-喹唑啉-4-胺的合成:将来自步骤4的产物(3.8g,5.0mmol)添加到EtOH(44mL)和THF(11mL)中。将一水合肼(7.5ml)按几份缓慢添加,并将反应混合物在室温下搅拌过夜,直到反应完成。通过过滤收集所得沉淀物,该沉淀物是基于LC/MS的所需产物。将滤液用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将粗品与沉淀物批次合并,并且不经纯化用于下一步骤。$[M+H]^+$=380.2。

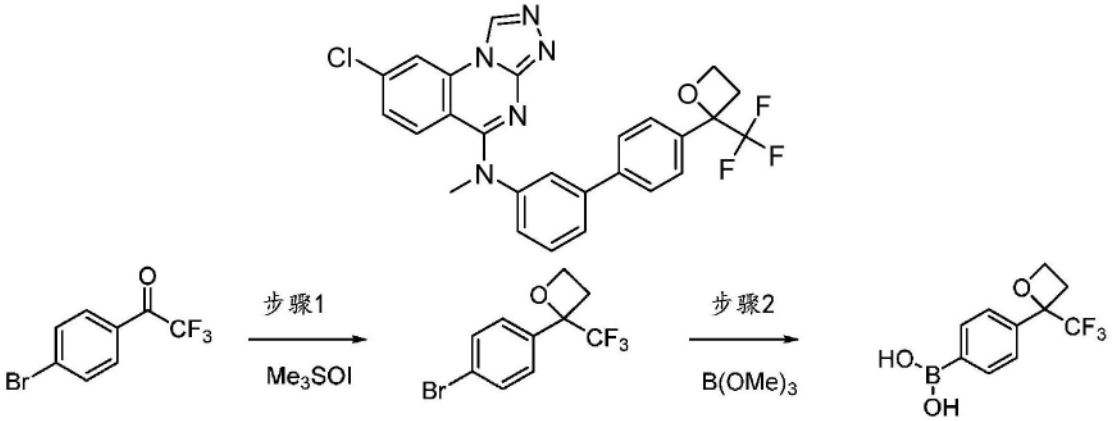
[3983] 步骤6:8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:向从上文获得的来自步骤5的所得产物中添加原甲酸三乙酯(33ml)。将反应混合物在100℃处搅拌16小时。真空浓缩反应混合物并将EtOAc(100mL)添加到所得残余物中。将溶液用水和盐水连续洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。使用5-10% MeOH的DCM溶液通过柱色谱法纯化粗品,提供所需产物。$[M+H]^+$=390.2。

[3984] 步骤7:3-[7-氟-5-(3-氟-N-甲基-苯胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基]丙酸乙酯的合成:将8-溴-7-氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(90mg,0.23mmol)、$Pd(dba)_2$(13mg,0.023mmol)、1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁(16mg,0.023mmol)添加到100mL烧瓶中。使混合物脱气并用氮气再填充若干次,然后添加THF(4mL),随后添加溴-(3-乙氧基-3-氧代-丙基)锌试剂(0.5M于THF中,0.92mL)。将混合物在室温下搅拌15分钟,并且使反应进行完成。添加10mL饱和NH_4Cl水溶液以淬灭反应。添加60mL EtOAc和20mL水。分离两层。将有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩并使用EtOAc通过柱色谱法纯化粗品,提供所需的酯:$[M+H]^+$=412.3。

[3985] 步骤8:向在THF(4mL)中的上文获得的酯(36mg,0.088mmol)中添加$LiBH_4$(4mg,0.18mmol)和0.2mL MeOH。将反应混合物在室温下搅拌18小时直到完成。添加10mL饱和NH_4Cl水溶液以淬灭反应。将混合物用60mL EtOAc稀释并用水(20mL)洗涤。将有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩并将粗品通过RP-HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.63(s,1H),8.40-8.28(m,1H),7.68-7.56(m,1H),7.40-7.26(m,3H),6.79(dd,J=11.4,

8.6Hz,1H),3.80(s,3H),3.63(t,J=6.2Hz,2H),2.98-2.90(m,2H),1.99-1.84(m,2H);LCMS(m/z)370.3。

[3986] 实施例468. 8-氯-N-甲基-N-[3-[4-[2-(三氟甲基)氧杂环丁烷-2-基]苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3987] 

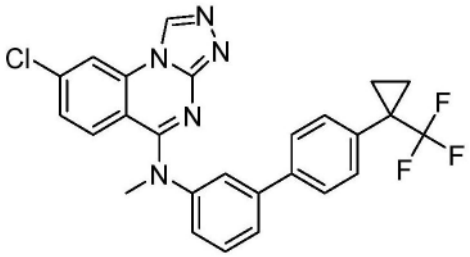
[3988] 步骤1:2-(4-溴苯基)-2-(三氟甲基)氧杂环丁烷的合成:向含有在DMSO(40mL)中的叔丁醇钾(3.30g,29.3mmol)的圆底烧瓶中添加三甲基氧化锍碘化物(6.45g,29.3mmol)和将反应在室温下搅拌20分钟。将4-溴-三氟苯乙酮(2.6g,9.76mmol)在DMSO(10mL)中的溶液逐滴添加到反应中并将所得溶液在室温下搅拌过夜。将粗反应混合物在乙醚与盐水之间分配。将有机层分离,用盐水再洗涤一次,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法使用在己烷中的0-50% EtOAc纯化以提供对应的三氟甲基氧杂环丁烷:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60-7.55(m,2H),7.34(s,2H),4.85(m,1H),4.61(dt,J=9.2,6.0Hz,1H),3.28(m,1H),2.89(m,1H)。

[3989] 步骤2:(4-(2-(三氟甲基)氧杂环丁烷-2-基)苯基)硼酸的合成:向在-78℃处的在THF(15mL)中的上述步骤1的三氟甲基氧杂环丁烷(1.5g,5.07mmol)中添加在己烷中的1.6M丁基锂(3.5mL,5.58mmol)。搅拌一小时之后,添加三甲基硼酸酯(0.87mL,7.6mmol)。升温至室温后,真空去除THF。将残余物溶于水中并用醚萃取以去除非极性杂质。将水层酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。使用在己烷中的20-80% EtOAc通过柱色谱法进一步纯化粗品,提供所需的苯基硼酸:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.31(d,J=7.7Hz,1H),7.60(d,J=7.7Hz,1H),7.48(d,J=7.7Hz,1H),4.89(m,,1H),4.74-4.56(m,1H),3.35(m,1H),2.99(dt,J=19.5,10.0Hz,1H)。

[3990] 将N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,80mg,0.20mmol)、[4-[2-(三氟甲基)氧杂环丁烷-2-基]苯基]硼酸(76mg,0.31mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(24mg,0.02mmol)添加到二氧杂环己烷(3mL)中并且添加2M碳酸钠水溶液(0.2mL)。使混合物脱气并用N_2再填充若干次。将混合物在80℃处加热90分钟。冷却至室温后,添加水和EtOAc。分离两层,并将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。将粗物质通过柱色谱法使用在己烷中的80-100% EtOAc纯化,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.32(d,J=2.1Hz,1H),7.69-7.59(m,4H),7.58-7.45(m,3H),7.36(d,J=9.0Hz,1H),7.32-7.26(m,1H),7.21(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),4.81(m,1H),4.61(dt,J=9.2,6.0Hz,1H),3.72(s,3H),3.32-3.24(m,1H),3.05-2.92(m,1H);LCMS(m/z)510.3。

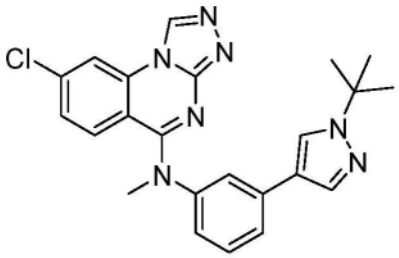
[3991] 实施例469. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(1-(三氟甲基)环丙基)-[1,1'-二苯基]-3-

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3992] 

[3993] 使用针对实施例468描述的方法用对应的硼酸或酯合成实施例469。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.55(s,1H),8.55-8.43(m,1H),7.77(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.71(t,J=2.0Hz,1H),7.67-7.59(m,3H),7.56(d,J=8.2Hz,2H),7.41(m,1H),7.33(t,J=1.5Hz,2H),3.83(s,3H),1.39(d,J=1.9Hz,1H),1.31(s,2H),1.12-1.10(m,1H);LCMS(m/z)494.3。

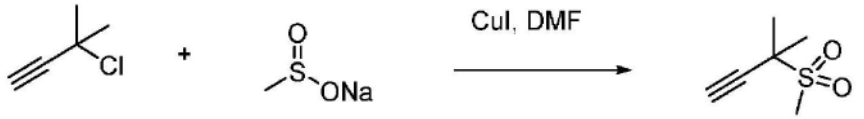
[3994] 实施例470.N-(3-(1-(叔丁基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3995] 

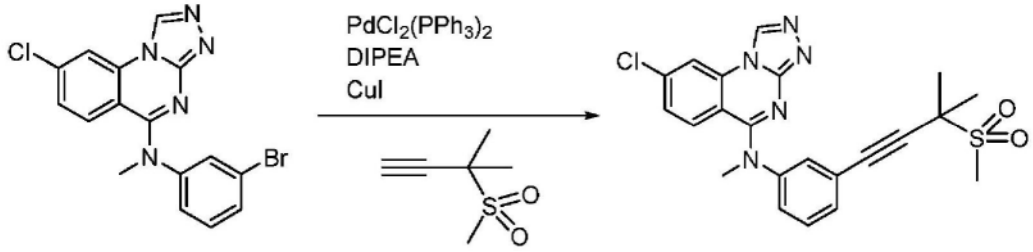
[3996] 使用针对实施例468描述的方法用对应的硼酸或酯合成实施例470。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.32(d,J=2.1Hz,1H),8.16(s,1H),7.85(s,1H),7.61-7.53(m,2H),7.47-7.33(m,2H),7.20(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.14-7.08(m,1H),3.69(s,3H),1.61(s,9H);LCMS(m/z)432.3。

[3997] 实施例471. 8-氯-N-甲基-N-[3-(3-甲基-3-甲基磺酰基-丁-1-炔基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[3998] 3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔的合成

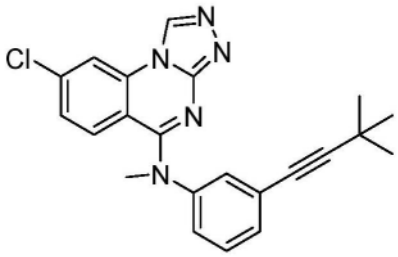
[3999] 

[4000] 向甲磺酸钠(8.96g,83.4mmol)、碘化亚铜(I)(1.39g,7.3mmol)在DMF(25mL)中的搅拌悬浮液中逐滴添加3-氯-3-甲基丁-1-炔(8.2mL,73.1mmol)。将所得反应混合物在40℃处加热20小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(300ml)稀释,用水(100ml)和盐水(100ml)洗涤,干燥并浓缩。使用在己烷中的10-60% EtOAc通过柱色谱法纯化粗品,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.06(s,3H),2.60(s,1H),1.69(s,6H)。

[4001] 

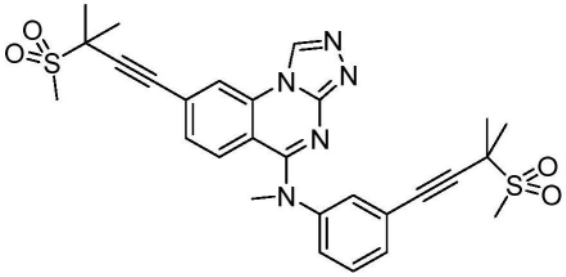
[4002] 将N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,30mg,0.077mmol)、3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔(23mg,0.154mmol)、DIPEA(27uL,0.154mmol)、CuI(3mg,0.015mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(5.4mg,8umol)在DMF(2mL)中的混合物脱气并用氮气再填充若干次,然后将其在100℃处加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。使用在己烷中的20-100%(EtOAc/EtOH 3/1)通过柱色谱法纯化粗品,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.36(d,J=2.0Hz,1H),7.47(dt,J=2.3,1.0Hz,1H),7.45-7.42(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.26(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),3.64(s,3H),3.11(s,3H),1.71(s,6H);LCMS(m/z)454.1。

[4003] 实施例472. 8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4004] 

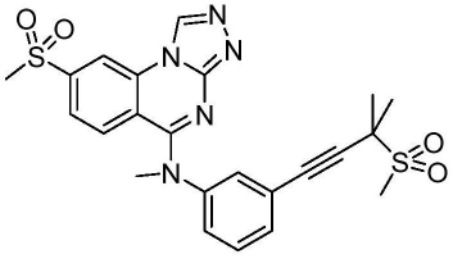
[4005] 根据针对实施例471描述的方法用实施例308和对应的炔烃制备实施例472。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.36(d,J=2.0Hz,1H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.33(dt,J=5.7,2.1Hz,3H),7.27(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.19(m,1H),3.64(s,3H),1.31(s,9H);LCMS(m/z)390.3。

[4006] 实施例473.N-甲基-8-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)-N-(3-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4007] 

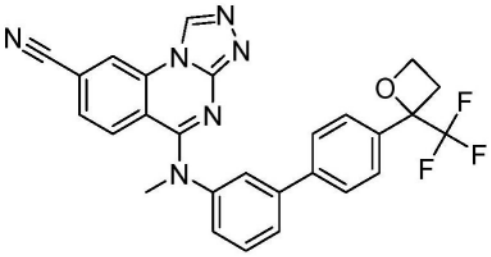
[4008] 从实施例471中描述的Sonogashira反应将实施例473分离为另外的产物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.69(s,1H),8.50(d,J=1.3Hz,1H),7.59-7.53(m,3H),7.46(m,1H),7.40(m,1H),7.27(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),3.77(s,3H),3.18(s,3H),3.10(s,6H),1.80(s,6H),1.67(s,6H);LCMS(m/z)564.1。

[4009] 实施例474.N-甲基-N-(3-(3-甲基-3-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)苯基)-8-(甲基磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4010] 

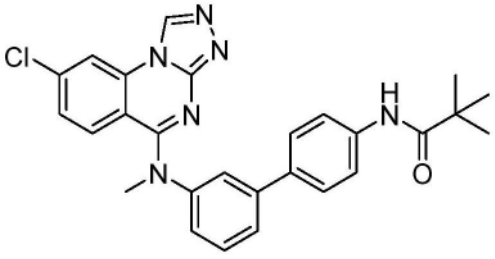
[4011] 从实施例471中描述的Sonogashira反应将实施例474分离为另外的产物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.84(s,1H),8.91(d,J=1.8Hz,1H),7.85(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),7.64-7.50(m,4H),7.48(dt,J=7.7,2.0Hz,1H),3.79(s,3H),3.26(s,3H),3.11(s,3H),1.71(s,6H);LCMS(m/z)498.1。

[4012] 实施例475. 5-(甲基(4'-(2-(三氟甲基)氧杂环丁烷-2-基)-[1,1'-二苯基]-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

[4013] 

[4014] 在THF/水(1mL/1mL)中添加8-氯-N-甲基-N-[3-[4-[2-(三氟甲基)氧杂环丁烷-2-基]苯基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例468,18mg,0.035mmol)、$K_4Fe(CN)_6.3H_2O$(4mg,9umol)、$Pd(OAc)_2$(1mg,4umol)、XPhos(3mg,7umol)、K_2CO_3(1mg,9umol)。使反应混合物脱气并用氮气再填充若干次。将其在120℃处加热10小时。冷却至室温后,添加水和EtOAc。分离两层,将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。使用在己烷中的50-100% EtOH/EtOAc(1/3)通过柱色谱法纯化粗残余物,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.44(s,1H),8.32(d,J=2.1Hz,1H),7.69-7.59(m,4H),7.58-7.45(m,3H),7.36(d,J=9.0Hz,1H),7.32-7.26(m,1H),7.21(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),4.81(m,1H),4.61(dt,J=9.2,6.0Hz,1H),3.72(s,3H),3.32-3.24(m,1H),3.05-2.92(m,1H);LCMS(m/z)510.3。

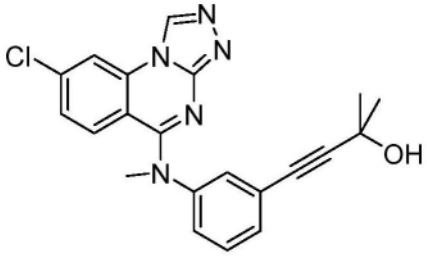
[4015] 实施例476.N-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)特戊酰胺

[4016] 

[4017] 根据针对实施例468描述的方法使用实施例308和对应的硼酸或酯制备实施例476。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.58(s,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.80(m,1H),7.73(t,J=2.0Hz,1H),7.69-7.63(m,3H),7.61-7.57(m,2H),7.44-7.34(m,2H),7.30(d,J=9.1Hz,1H),3.86(s,3H),1.32(s,9H);LCMS(m/z)485.4。

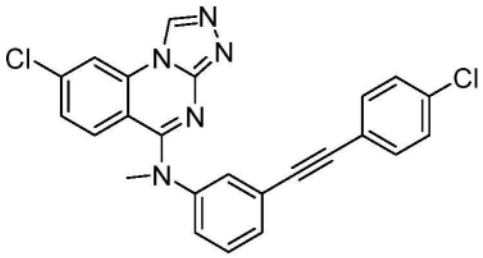
[4018] 实施例477. 4-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯

基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4019] 

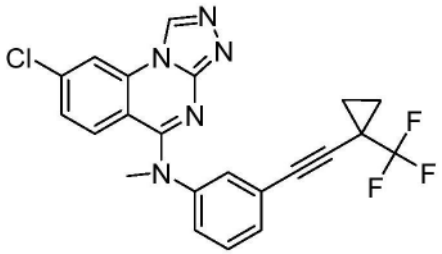
[4020] 根据针对实施例471描述的方法用实施例308和对应的炔烃制备实施例477。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),7.57-7.51(m,2H),7.51-7.48(m,1H),7.44(m,1H),7.39(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),7.23(dd,J=9.1,1.2Hz,1H),3.78(s,3H),1.54(s,6H);LCMS(m/z)392.2。

[4021] 实施例478. 8-氯-N-(3-((4-氯苯基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4022] 

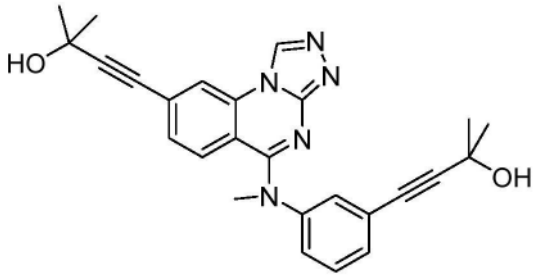
[4023] 根据针对实施例471描述的方法用实施例308和对应的炔烃制备实施例478。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),7.65(d,J=7.7Hz,2H),7.62-7.55(m,2H),7.47(d,J=8.6Hz,2H),7.40-7.35(m,2H),7.24(d,J=9.1Hz,2H),3.81(s,3H);LCMS(m/z)444.3。

[4024] 实施例479. 8-氯-N-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4025] 

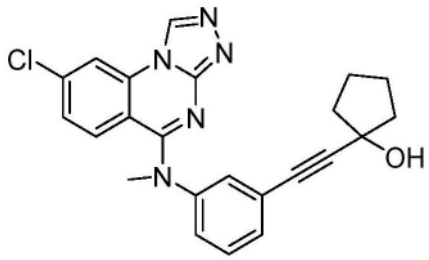
[4026] 根据针对实施例471描述的方法用实施例308和对应的炔烃制备实施例479。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.43(s,1H),8.34(d,J=1.9Hz,1H),7.42-7.36(m,3H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),7.23(m,2H),3.65(s,3H),1.43-1.35(m,2H),1.28(d,J=3.2Hz,2H);LCMS(m/z)442.3。

[4027] 实施例480. 4-(3-((8-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4028] 

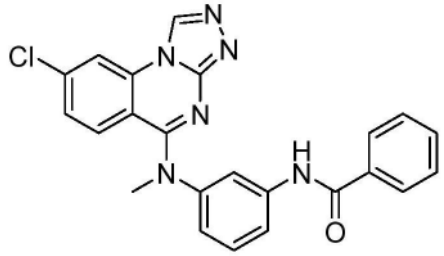
[4029] 根据针对实施例471描述的方法用实施例308和对应的炔烃制备实施例480。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.42(d,J=1.5Hz,1H),7.54(m,2H),7.50(m,1H),7.48-7.40(m,1H),7.33(dd,J=8.8,1.5Hz,1H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),3.79(s,3H),1.59(s,6H),1.54(s,6H);LCMS(m/z)440.3。

[4030] 实施例481. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)乙炔基)环戊-1-醇

[4031] 

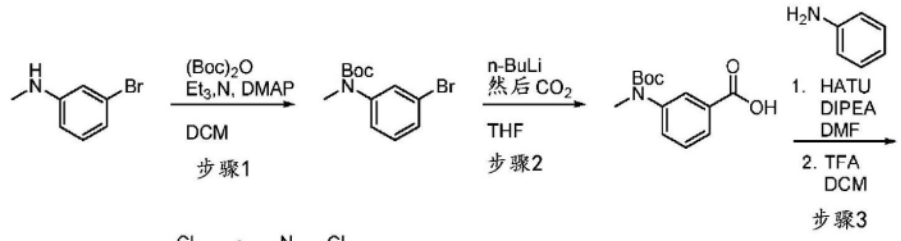
[4032] 根据针对实施例471描述的方法用实施例308和对应的炔烃制备实施例481。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.48(s,1H),8.38(m,1H),7.51-7.32(m,4H),7.32-7.22(m,2H),3.66(s,3H),1.89-1.72(m,5H),1.65(s,2H),1.21(m,1H);LCMS(m/z)418.2。

[4033] 实施例482.N-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)苯甲酰胺

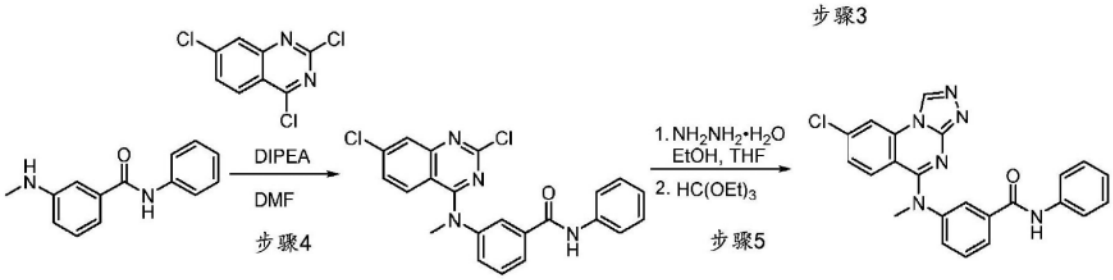
[4034] 

[4035] 除了从叔丁基(3-氨基苯基)(甲基)氨基甲酸酯和苯甲酸代替苯胺和3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)苯甲酸开始之外,根据针对实施例483描述的方法制备实施例482。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.39(s,1H),9.77(s,1H),8.63(d,J=2.1Hz,1H),7.99-7.88(m,3H),7.76(d,J=8.1Hz,1H),7.65-7.57(m,1H),7.53(t,J=7.4Hz,2H),7.50-7.39(m,2H),7.30(d,J=9.0Hz,1H),7.09(dd,J=7.8,2.1Hz,1H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)429.1。

[4036] 实施例483. 3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-N-苯基苯甲酰胺



[4037]



[4038] 步骤1:N-(3-溴苯基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯:向3-溴-N-甲基-苯胺(4.00g,21.5mmol)和二叔丁基去碳酸酯(5.16g,23.6mmol)在DCM中的溶液中添加三乙胺(12mL,86.0mmol)和4-二甲基氨基吡啶(5.25g,4.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后倒入水中并用乙酸乙酯(每次约150mL)萃取两次。将有机层合并并用0.5N HCl洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-10%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供N-(3-溴苯基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯。

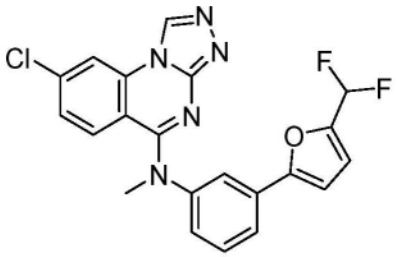
[4039] 步骤2:3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]苯甲酸:将N-(3-溴苯基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.25g,4.37mmol)在THF(50mL)中的溶液用氮气吹扫15分钟并冷却至-78℃,随后添加n-BuLi(3.49mL,2.50M,8.74mmol)。将反应混合物在该温度下搅拌1小时,此时使二氧化碳鼓泡通过反应混合物,并且使溶液升温至室温。一旦反应混合物达到室温,就停止添加二氧化碳并将溶液倒入水中。通过添加1N NaOH将所得水性混合物变成碱性,并且用二氯甲烷洗涤。然后将水层用1N HCl酸化至pH 3,并用乙酸乙酯(每次约75mL)萃取两次。将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用10-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]苯甲酸。

[4040] 步骤3:3-(甲基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺:向3-[叔丁氧基羰基(甲基)氨基]苯甲酸(62.8mg,0.250mmol)和苯胺(34.2μL,0.375mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加HATU(190mg,0.500mmol)和N,N-二异丙基乙胺(131μL,0.750mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3.5小时,然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取,用1N HCl洗涤,然后用水洗涤两次,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将粗残余物溶于二氯甲烷(4mL)中,随后添加三氟乙酸(0.5mL)。将所得溶液搅拌16小时,然后倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供3-(甲基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺。

[4041] 步骤4:N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]苯甲酰胺:向N-[3-(甲基氨基)苯基]苯甲酰胺(15mg,66.3μmol)和2,4,7-三氯喹唑啉(23.2mg,99.4μmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(29μL,0.166mmol)。将所得溶液加热至40℃持续1小时,然后倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用水洗涤两次,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]苯甲酰胺。

[4042] 步骤5:N-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]苯甲酰胺:向N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]苯甲酰胺(17.6mg,39.5μmol)在乙醇(2.2mL)和THF(1.2mL)中的溶液中添加水合肼(19.2μL,0.395mmol)。将所得溶液在40℃处搅拌16小时,然后在减压下浓缩。然后将粗物质溶于原甲酸三乙酯(0.66mL)中并且加热至100℃持续1小时,然后冷却至室温并在减压下浓缩。通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.29(s,1H),9.79(s,1H),8.65(d,J=2.1Hz,1H),8.02(s,1H),7.95(d,J=7.3Hz,1H),7.74(d,J=7.4Hz,2H),7.64-7.50(m,2H),7.42(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.36(t,J=7.9Hz,2H),7.24(d,J=9.0Hz,1H),7.12(t,J=7.3Hz,1H),3.68(s,3H);LCMS(m/z)429.1。

[4043] 实施例484. 8-氯-N-(3-(5-(二氟甲基)呋喃-2-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

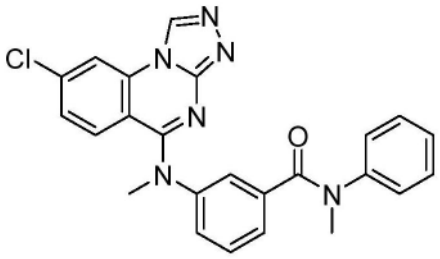
[4044] 

[4045] N-[3-(5-甲酰基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯:向叔丁基N-(3-溴苯基)-N-甲基-氨基甲酸酯(560mg,1.96mmol)和(5-甲酰基-2-呋喃基)硼酸(411mg,2.94mmol)在1,4-二氧杂环己烷(19mL)中的溶液中添加碳酸钠水溶液(9.8mL,2N,19.6mmol)和XPhos Pd G3(73.6mg,97.8μmol)。将混合物加热至100℃持续1.5小时,然后冷却至室温,通过Celite®过滤,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供N-[3-(5-甲酰基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯。

[4046] 3-[5-(二氟甲基)-2-呋喃基]-N-甲基-苯胺:向N-[3-(5-甲酰基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.498mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时,然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得粗品溶于DCM(4mL)中,随后添加二乙基氨基三氟化硫(0.257mL,1.95mmol),并将所得溶液在室温下搅拌24小时,然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供3-[5-(二氟甲基)-2-呋喃基]-N-甲基-苯胺。

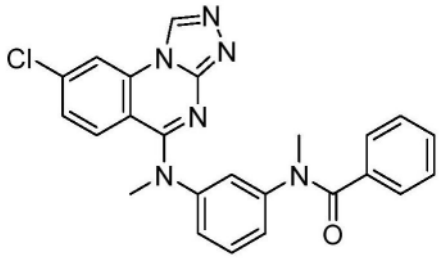
[4047] 除了使用3-[5-(二氟甲基)-2-呋喃基]-N-甲基-苯胺代替3-(甲基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺之外,通过针对实施例483描述的方法制备实施例484。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),8.63(d,J=2.0Hz,1H),7.88-7.81(m,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.54(t,J=7.9Hz,1H),7.42(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.35(dd,J=7.9,2.1Hz,1H),7.29-6.98(m,4H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)426.1。

[4048] 实施例485. 3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-N-甲基-N-苯基苯甲酰胺

[4049] 

[4050] 除了使用N-甲基苯胺代替苯胺之外,根据针对实施例483描述的方法制备实施例485。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.62(d,J=2.0Hz,1H),7.33-7.25(m,6H),7.22-7.13(m,4H),6.85(d,J=9.0Hz,1H),3.40(s,3H),3.34(s,3H);LCMS(m/z)443.1。

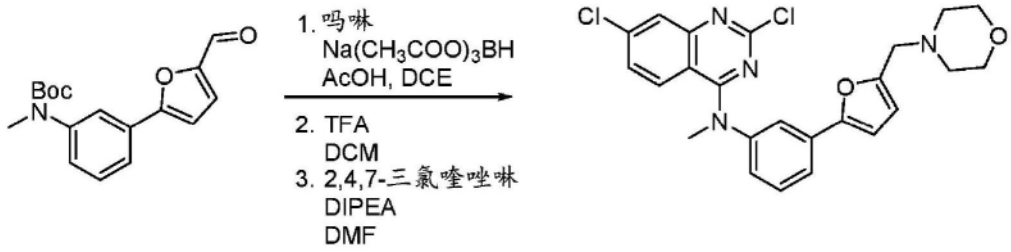
[4051] 实施例486.N-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-N-甲基苯甲酰胺

[4052] 

[4053] N-甲基-N-[3-(甲基氨基)苯基]苯甲酰胺:向苯甲酸(100mg,0.819mmol)和N,N'-二甲基苯-1,3-二胺(0.210mL,1.64mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(544mg,1.43mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.374mL,2.15mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取,用1N HCl洗涤,然后用水洗涤两次,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供N-甲基-N-[3-(甲基氨基)苯基]苯甲酰胺。

[4054] 除了使用N-甲基-N-[3-(甲基氨基)苯基]苯甲酰胺代替3-(甲基氨基)-N-苯基苯甲酰胺之外,根据针对实施例483描述的方法制备实施例486。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),7.37-7.22(m,9H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.07(dd,J=7.9,2.1Hz,1H),6.94(d,J=9.0Hz,1H),3.44(s,3H),3.34(s,3H);LCMS(m/z)443.1。

[4055] 实施例487. 8-氯-N-甲基-N-(3-(5-(吗啉代甲基)呋喃-2-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

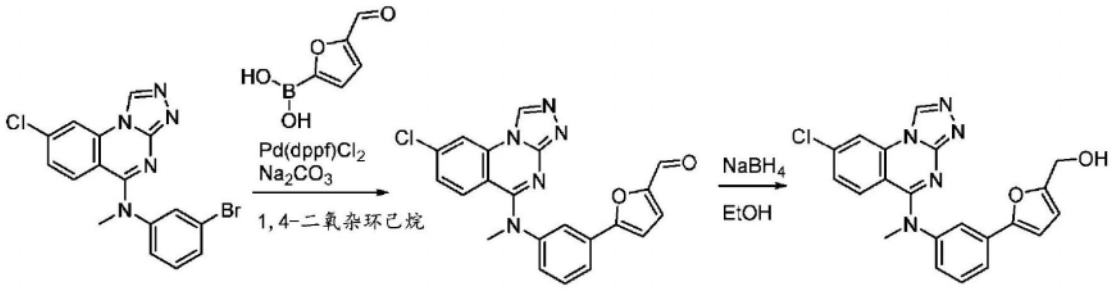
[4056] 

[4057] 2,7-二氯-N-甲基-N-[3-[5-(吗啉代甲基)-2-呋喃基]苯基]喹唑啉-4-胺:向N-[3-(5-甲酰基-2-呋喃基)苯基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.133mmol)、吗啉(23μL,0.265mmol)和乙酸(38μL)在1,2-二氯乙烷(1.5mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(56.3mg,0.265mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得粗物质溶于DCM(4mL)中,随

后添加三氟乙酸(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟,然后倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得粗物质与在DMF(1.5mL)中的2,4,7-三氯喹唑啉(46.6mg,0.200mmol)合并,随后添加N,N-二异丙基乙胺(58μL,0.333mmol)。将反应混合物加热至40℃持续2小时,然后倒入水中,用乙酸乙酯萃取,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供2,7-二氯-N-甲基-N-[3-[5-(吗啉代甲基)-2-呋喃基]苯基]喹唑啉-4-胺。

[4058] 除了使用2,7-二氯-N-甲基-N-[3-[5-(吗啉代甲基)-2-呋喃基]苯基]喹唑啉-4-胺代替N-[3-[(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-甲基-氨基]苯基]苯甲酰胺之外,根据针对实施例483描述的方法制备实施例487。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),7.78-7.73(m,1H),7.70(d,J=7.9Hz,1H),7.51(t,J=7.9Hz,1H),7.38(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.33-7.25(m,2H),7.09(d,J=3.4Hz,1H),6.79(d,J=3.4Hz,1H),4.47(s,2H),3.96(s,4H),3.62(s,3H),3.37-3.03(m,4H);LCMS(m/z)475.1。

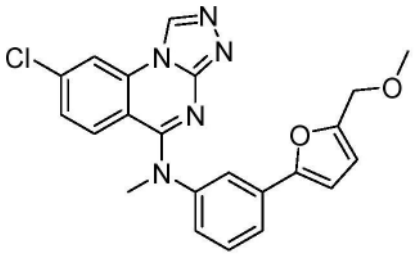
[4059] 实施例488.[5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2-呋喃基]甲醇

[4060] 

[4061] 5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]呋喃-2-甲醛:向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,100mg,0.257mmol)和(5-甲酰基-2-呋喃基)硼酸(39.6mg,0.283mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(21.3mg,25.7μmol)和碳酸钠水溶液(0.643mL,2M,1.29mmol)。将所得溶液加热至100℃持续1小时,然后通过Celite®过滤,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]呋喃-2-甲醛。

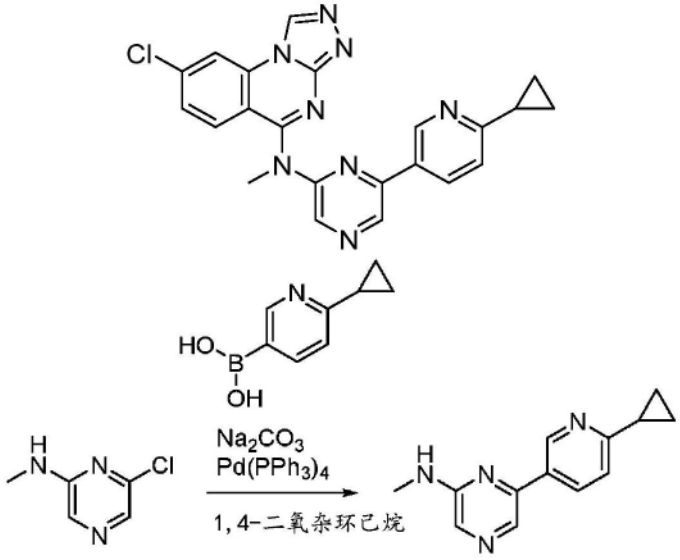
[4062] [5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2-呋喃基]甲醇:向在0℃处的5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]呋喃-2-甲醛(45mg,0.111mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中添加硼氢化钠(5mg,0.134mmol)。在该温度下20分钟后,将反应混合物用水淬灭并在减压下浓缩。将所得粗物质溶于乙酸乙酯中,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.72(t,J=1.8Hz,1H),7.70-7.65(m,1H),7.49(t,J=7.9Hz,1H),7.42(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.30-7.22(m,2H),6.94(d,J=3.3Hz,1H),6.40(d,J=3.3Hz,1H),4.43(s,2H),3.64(s,3H);LCMS(m/z)406.1。

[4063] 实施例489. 8-氯-N-[3-[5-(甲氧基甲基)-2-呋喃基]苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4064] 

[4065] 8-氯-N-[3-[5-(甲氧基甲基)-2-呋喃基]苯基]-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺:向在0℃处的[5-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2-呋喃基]甲醇(25mg,61.6μmol)和碘甲烷(37.5μL,0.616mmol)在DMSO(2mL)中的溶液中添加NaH(3.4mg,60重量%在矿物油中,92.4μmol)。然后将反应混合物升温至室温并在该温度下搅拌3小时。然后将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过反相HPLC纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.62(d,J=2.1Hz,1H),7.74(t,J=1.9Hz,1H),7.71-7.66(m,1H),7.49(t,J=7.9Hz,1H),7.42(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.29-7.23(m,2H),6.98(d,J=3.4Hz,1H),6.56(d,J=3.4Hz,1H),4.38(s,2H),3.64(s,3H),3.26(s,3H);LCMS(m/z)420.1。

[4066] 实施例490. 8-氯-N-(6-(6-环丙基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

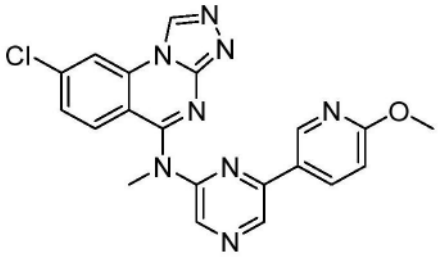
[4067] 

[4068] 6-(6-环丙基-3-吡啶基)-N-甲基-吡嗪-2-胺:向6-氯-N-甲基-吡嗪-2-胺(57.3mg,0.399mmol)和(6-环丙基-3-吡啶基)硼酸(50mg,0.307mmol)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加Pd(PPh_3)$_4$(35.5mg,30.7μmol)和碳酸钠水溶液(0.46mL,2N,0.920mmol)。将所得溶液加热至90℃持续2小时,然后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供6-(6-环丙基-3-吡啶基)-N-甲基-吡嗪-2-胺。

[4069] 除了使用6-(6-环丙基-3-吡啶基)-N-甲基-吡嗪-2-胺代替3-(甲基氨基)-N-苯

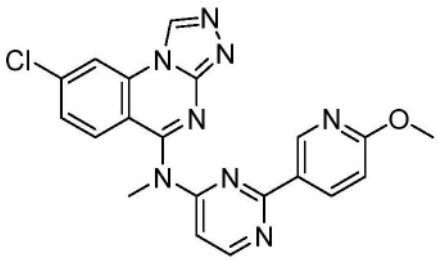
基-苯甲酰胺之外,根据针对实施例483描述的方法制备实施例490。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),8.96-8.89(m,2H),8.73(d,J=2.0Hz,1H),8.53(s,1H),8.18(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.52(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.41(d,J=8.3Hz,1H),3.77(s,3H),2.22-2.12(m,1H),1.06-0.95(m,4H);LCMS(m/z)429.1。

[4070] 实施例491. 8-氯-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4071] 

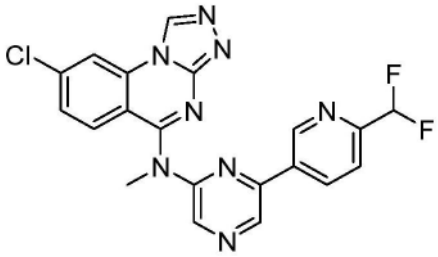
[4072] 除了使用6-氯-N-甲基吡嗪-2-胺和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸之外,根据针对实施例490描述的Suzuki偶联程序制备6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基吡嗪-2-胺。除了使用6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基吡嗪-2-胺代替3-(甲基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺之外,根据针对实施例483描述的方法制备实施例491。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(s,1H),8.93(s,1H),8.74(dd,J=6.1,1.9Hz,2H),8.50(s,1H),8.21(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.52(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),6.91(dd,J=8.7,0.7Hz,1H),3.90(s,3H),3.77(s,3H);LCMS(m/z)419.1。

[4073] 实施例492. 8-氯-N-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4074] 

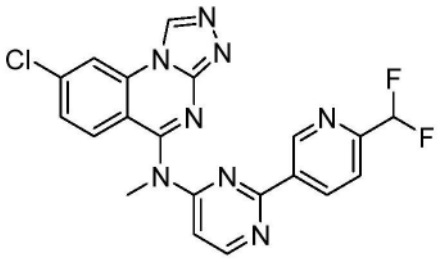
[4075] 除了使用2-氯-N-甲基嘧啶-4-胺和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸之外,根据针对实施例490描述的Suzuki偶联程序制备2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺。除了使用2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺代替3-(甲基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺之外,根据针对实施例483描述的方法制备实施例492。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),8.80(d,J=2.3Hz,1H),8.78(d,J=2.0Hz,1H),8.52(d,J=6.0Hz,1H),8.29(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.60(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),6.99(d,J=6.0Hz,1H),6.85(dd,J=8.7,0.7Hz,1H),3.89(s,3H),3.72(s,3H);LCMS(m/z)419.1。

[4076] 实施例493. 8-氯-N-(6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4077] 

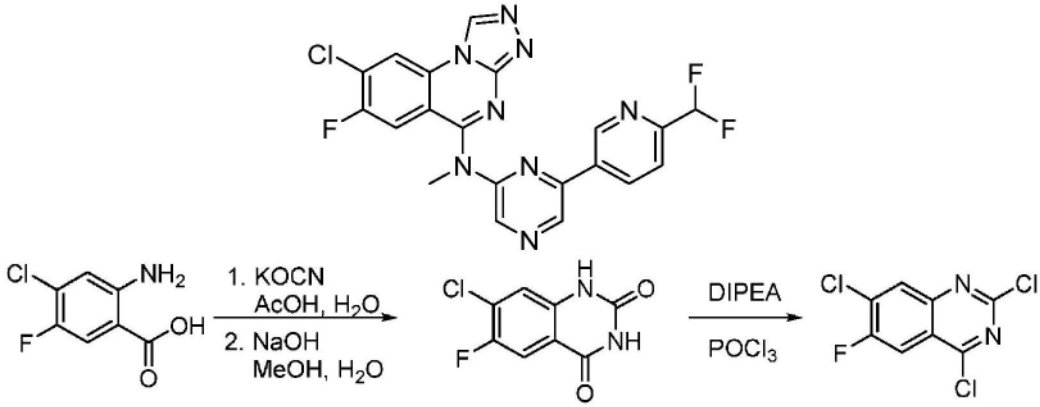
[4078] 除了使用2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶代替(6-环丙基-3-吡啶基)硼酸之外,根据实施例490的方法制备6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基吡嗪-2-胺。除了使用6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基吡嗪-2-胺代替3-(甲基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺之外,根据在实施例483中描述的方法制备实施例493。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(s,1H),9.18(d,J=2.1Hz,1H),9.03(s,1H),8.74(d,J=2.0Hz,1H),8.61(s,1H),8.51(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.72(d,J=8.9Hz,1H),7.53(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.02(t,J=54.8Hz,1H),3.79(s,3H);LCMS(m/z)439.1。

[4079] 实施例494. 8-氯-N-(2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4080] 

[4081] 除了使用2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶和2-氯-N-甲基嘧啶-4-胺代替(6-环丙基-3-吡啶基)硼酸和6-氯-N-甲基-吡嗪-2-胺之外,根据实施例490的方法制备2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺。除了使用2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺代替3-(甲基氨基)-N-苯基-苯甲酰胺之外,根据在实施例483中描述的方法制备实施例494。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),9.22(s,1H),8.79(d,J=2.0Hz,1H),8.63-8.55(m,2H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.76(d,J=8.2Hz,1H),7.61(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.16-6.84(m,2H),3.74(s,3H);LCMS(m/z)439.1。

[4082] 实施例495. 8-氯-N-(6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

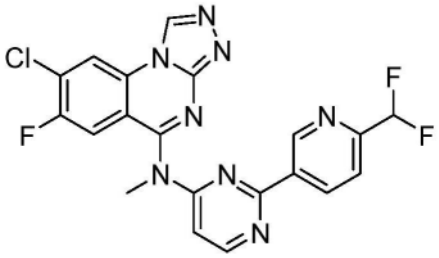
[4083] 

[4084] 7-氯-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮:将氰酸钾(8.74g,103mmol)在水(40mL)中的溶液缓慢添加到2-氨基-4-氯-5-氟-苯甲酸(10g,51.7mmol)在乙酸(200mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后倒入水(500mL)中。然后通过过滤收集沉淀物并将其添加到MeOH(300mL)中,随后添加氢氧化钠水溶液(25.8mL,4M,103mmol)。然后将所得混合物在室温下搅拌16小时,然后用1N HCl酸化至pH 3,并将沉淀物通过过滤收集并真空干燥,提供7-氯-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮。

[4085] 2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉:将7-氯-6-氟-1H-喹唑啉-2,4-二酮(1g,4.66mmol)溶解于$POCl_3$(3.25mL,35mmol)中,随后添加N,N-二异丙基乙胺(1.51mL,8.68mmol)。将所得溶液加热至100℃持续1小时,然后小心地倒入水(500mL)中。将沉淀物通过过滤收集,然后溶解于二氯甲烷中并用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。然后进一步真空干燥所得粗物质,提供2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉。

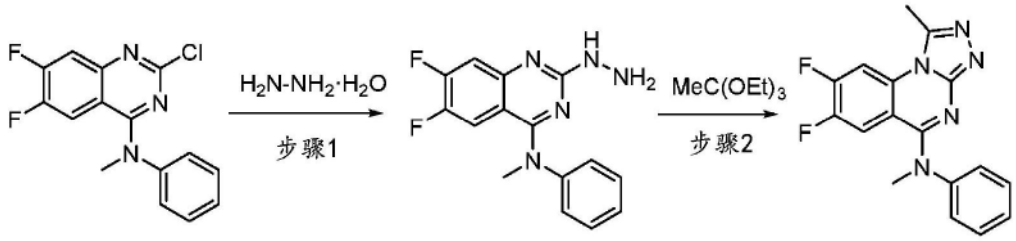
[4086] 除了使用2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉和6-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基吡嗪-2-胺代替2,4,7-三氯喹唑啉和N-[3-(甲基氨基)苯基]苯甲酰胺之外,根据实施例483的方法制备实施例495。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),9.19(d,J=2.1Hz,1H),9.01(s,1H),8.96(d,J=6.4Hz,1H),8.63(s,1H),8.50(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.86(d,J=9.7Hz,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.02(t,J=54.8Hz,1H),3.76(s,3H);LCMS(m/z)457.1。

[4087] 实施例496. 8-氯-N-(2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4088] 

[4089] 除了使用2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉和2-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基嘧啶-4-胺代替2,4,7-三氯喹唑啉和N-[3-(甲基氨基)苯基]苯甲酰胺之外,根据实施例483的方法制备实施例496。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),9.24(s,1H),9.01(d,J=6.3Hz,1H),8.63-8.56(m,2H),8.00(d,J=9.5Hz,1H),7.76(d,J=8.2Hz,1H),7.17-6.85(m,2H),3.71(s,3H);LCMS(m/z)457.1。

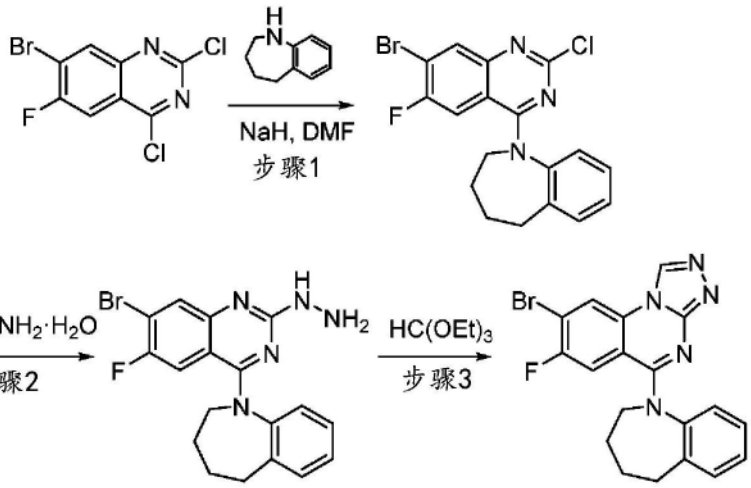
[4090] 实施例497. 7,8-二氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4091] 

[4092] 步骤1:6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺的制备:将2-氯-6,7-二氟-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(174.7mg,0.571mmol)在乙醇(4mL)和THF(1mL)中的溶液用水合肼(1092mg,38.1当量)在室温下处理20小时。过滤所得悬浮液。收集滤液,得到6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺。LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{15}H_{13}F_2N_5$的计算值:302.11(M+1),实验值:302.20(M+1)。

[4093] 步骤2:7,8-二氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的制备:将6,7-二氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(30.0mg,0.0996mmol)在原甲酸三乙酯(80.0mg,0.498mmol,5当量)中的溶液在100℃处搅拌并加热19小时。过滤所得的悬浮液。收集滤液,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.19(dd,J=11.5,7.1Hz,1H),7.42(t,J=7.7Hz,2H),7.29(dd,J=7.7,5.3Hz,3H),7.15(dd,J=12.0,8.5Hz,1H),3.52(s,3H),2.93(s,3H);LCMS(m/z)326.2。

[4094] 实施例498. 1-(7-溴-2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓

[4095] 

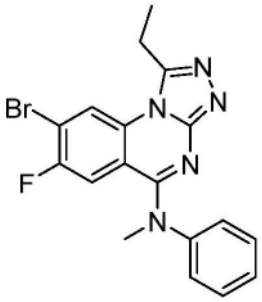
[4096] 步骤1:1-(7-溴-2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓的制备:将7-溴-2,4-二氯-6-氟喹唑啉(500mg,1.69mmol)、2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓(249mg,1.69mmol,1当量)在室温下用在DMF(5mL)中的氢化钠(155.4mg,4.1mmol,2.4当量)处理3小时。向混合物中添加水(30mL),随后用EtOAc(30mL,×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。在减压下去除有机溶剂,得到粗产物,将其用于后续步骤而无需进一步纯化。LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{19}H_{17}BrFN_5$的计算值:406.00(M-1+1)、408.00(M+1+1),实验值:406.19(M-1+1)、408.14(M+1+1)。

[4097] 步骤2:1-(7-溴-6-氟-2-肼yl喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓的制备:将在乙醇(15mL)和THF(4mL)中的1-(7-溴-2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓(506mg,来自步骤1)在55℃处用水合肼(1675mg,27当量)处理16小时。向

混合物中添加水(30mL)并将全部用EtOAc(30mL,×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。在减压下去除有机溶剂,得到粗产物。将粗产物通过制备型反相高效液相色谱法纯化,得到1-(7-溴-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓:LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{18}H_{17}BrFN_5$的计算值:402.07(M-1+1)、404.06(M+1+1),实验值:402.23(M-1+1)、404.19(M+1+1)。

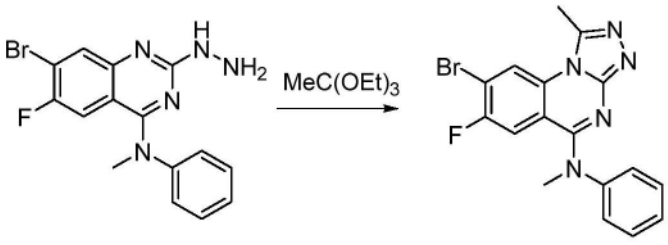
[4098] 步骤3:8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉:1-(7-溴-6-氟-2肼基喹唑啉4-基)-2,3,4,5四氢-1H-苯并[b]氮杂卓(来自步骤1)在原甲酸三乙酯(427mg,2.88mmol,5当量)中的溶液在100℃处加热3小时。通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.71(s,1H),8.92(d,J=6.1Hz,1H),7.63(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.54(td,J=7.5,1.3Hz,1H),7.37(td,J=7.6,1.6Hz,1H),7.23(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),6.60(d,J=10.8Hz,1H),5.37(s,1H),3.03(d,J=5.9Hz,3H),2.44-1.25(m,4H);LCMS(m/z)412.2/414.2。

[4099] 实施例499. 8-溴-1-乙基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4100] 

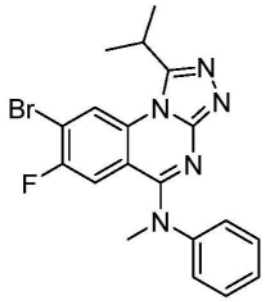
[4101] 除了使用1,1,1-三甲氧基丙烷代替1,1,1-三乙氧基乙烷之外,以与实施例500类似的方式合成实施例499。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 8.30(d,J=6.0Hz,1H),7.41(dd,J=8.6,7.0Hz,2H),7.30(d,J=7.8Hz,3H),7.04(d,J=10.1Hz,1H),3.52(s,3H),3.34(t,J=7.3Hz,2H),1.46(t,J=7.3Hz,3H);LCMS(m/z)400.3/402.2。

[4102] 实施例500. 8-溴-7-氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4103] 

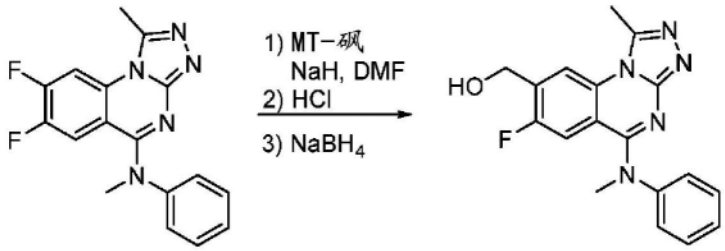
[4104] 将7-溴-6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(20.0mg,0.0552mmol)在1,1,1-三乙氧基乙烷(74.1mg,0.457mmol,8.3当量)中的溶液在100℃处搅拌并加热1小时。过滤所得的悬浮液。收集滤液,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(d,J=6.0Hz,1H),7.94-7.83(m,2H),7.82-7.70(m,3H),7.63(d,J=10.1Hz,1H),4.04(s,3H),3.47(s,3H);LCMS(m/z)386.2/388.1。

[4105] 实施例501. 8-溴-7-氟-1-异丙基-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4106] 

[4107] 除了使用1,1,1-三甲氧基-2-甲基丙烷代替1,1,1-三乙氧基乙烷之外,以与实施例500类似的方式合成实施例501。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.29(d,J=6.0Hz,1H),7.41(dd,J=8.4,7.1Hz,2H),7.36-7.23(m,3H),7.06(d,J=10.1Hz,1H),3.82(p,J=6.7Hz,1H),3.52(s,3H),1.45(d,J=6.6Hz,6H);LCMS(m/z)414.2/416.2。

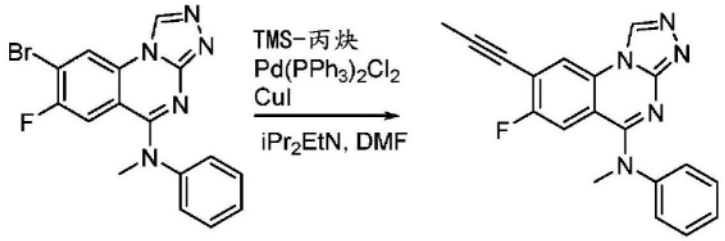
[4108] 实施例502.(7-氟-1-甲基-5-(甲基(苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[4109] 

[4110] 将7,8-二氟-N,1-二甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例497,15.0mg,0.0461mmol)和1-甲基-4-(甲基硫烷基甲基磺酰基)苯(MT砜,20mg,0.092mmol,2当量)在DMF(2mL)中的溶液在室温下用氢化钠(60%在矿物油中,10mg)处理1小时。向反应混合物中添加TFA(0.3mL)。将反应混合物直接注射到制备型反相高效液相色谱(Phenomenex Luna C18柱,5%至100%梯度乙腈在含0.1% TFA的水中),得到7-氟-N,1-二甲基-8-((甲基硫代)(甲苯磺酰基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{26}H_{24}FN_5O_2S_2$的计算值:522.14(M+1),实验值:522.02(M+1)。

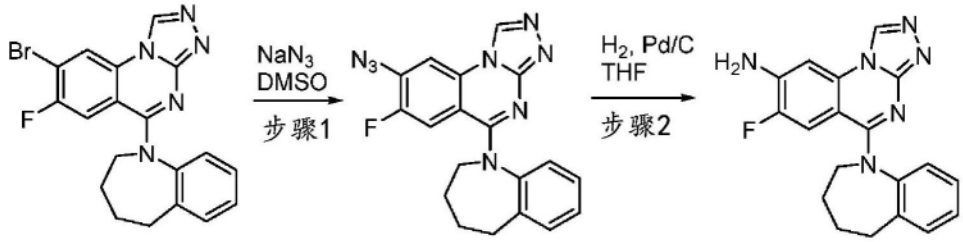
[4111] 将7-氟-N,1-二甲基-8-((甲基硫代)(甲苯磺酰基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺溶解于MeOH(3mL)和12N HCl(1mL)中,在80℃处搅拌并加热16.5小时。向混合物中添加THF(20mL)并在减压下去除溶剂。将这重复三次以去除系统中的MeOH(通过LCMS观察醛及其水合物)。将残余物溶解于THF(2mL)和水(1mL)中。向混合物中添加硼氢化钠(过量),并将混合物在室温下搅拌10分钟。向混合物中添加水(30mL)并将全部用EtOAc(30mL,×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。将水层浓缩至约2mL。通过制备型反相高效液相色谱法纯化水层,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.46(d,J=6.2Hz,1H),7.65-7.49(m,3H),7.48-7.38(m,2H),6.80(d,J=11.8Hz,1H),4.80(s,2H),3.79(s,3H),3.09(s,3H);LCMS(m/z)338.3。

[4112] 实施例503. 7-氟-N-甲基-N-苯基-8-(丙-1-炔-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4113] 

[4114] 将8-溴-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(20mg,0.539mmol)、三甲基(丙-2-炔基)硅烷(12.1mg,0.108mmol,2当量)、DIPEA(13.9mg,0.108mmol,2当量)、CuI(2.1mg,0.108mmol,0.2当量)和双(三苯基膦)氯化钯(3.8mg,0.0539mmol,0.1当量)在DMF(2mL)中在氮气气氛下在80℃处加热1小时,在100℃处加热1小时,然后在150℃处加热1小时。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.53(s,1H),8.44(d,J=6.2Hz,1H),7.67-7.54(m,3H),7.52-7.38(m,2H),6.68(d,J=11.2Hz,1H),3.79(s,3H),2.15(s,3H);LCMS(m/z)332.2。

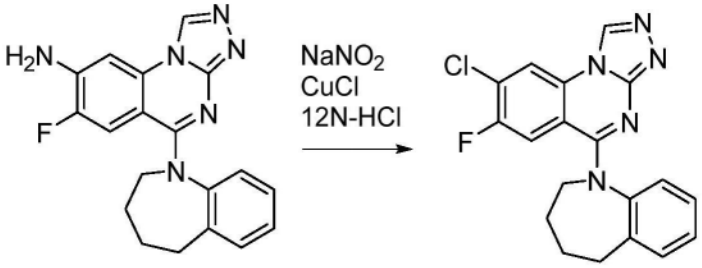
[4115] 实施例504. 7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4116] 

[4117] 步骤1:8-叠氮基-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉:将8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(实施例498,30.0mg,0.728mmol)在100℃处用在DMSO(1mL)中的叠氮化钠(23.8mg,0.366mmol,5当量)处理60分钟。向混合物中添加水(30mL),随后用EtOAc(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。在减压下去除有机溶剂,得到粗产物。将其用于后续步骤而不经进一步纯化。8-叠氮基-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉:LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{19}H_{15}FN_8$的计算值:375.14(M+1),实验值:375.02(M+1)。

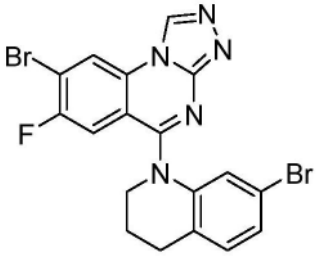
[4118] 步骤2:7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺的制备:将8-叠氮基-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(35.5mg,0.0948mmol)在氢气气氛下在室温下用在THF(2mL)中的10%钯碳(15.2mg)处理30分钟。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.25(s,1H),7.62-7.42(m,2H),7.39-7.26(m,2H),7.12(d,J=7.9Hz,1H),6.27(d,J=14.1Hz,1H),5.44(s,1H),3.13(s,0H),2.95(s,2H),1.97(d,J=29.4Hz,4H),1.63(s,2H);LCMS(m/z)349.2。

[4119] 实施例505. 8-氯-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4120] 

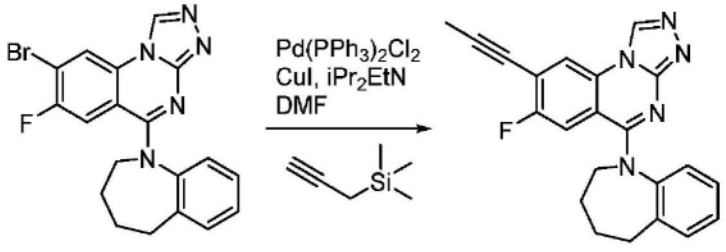
[4121] 将7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(实施例504,15.7mg,0.0451mmol)溶解于12N HCl(1mL)中。在0℃处向溶液中添加在水(1mL)中的亚硝酸钠(4.7mg,0.0676mmol,1.5当量),并且在相同温度下将混合物搅拌1小时。向反应混合物中添加Cu(I)Cl(6.6mg,0.0676mmol,1.5当量)在12N HCl(1mL)中的溶液。然后将反应温度增加至100℃,并将混合物在相同温度下搅拌10分钟。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.52(s,1H),8.65(d,J=6.6Hz,1H),7.64-7.48(m,2H),7.36(td,J=7.6,1.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.7,1.3Hz,1H),6.55(d,J=11.3Hz,1H),5.43(s,1H),3.00(s,2H),2.06(d,J=19.6Hz,4H),1.68(s,1H);LCMS(m/z)350.4。

[4122] 实施例506. 8-溴-5-(7-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4123] 

[4124] 根据针对实施例498描述的程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.63(s,1H),8.87(d,J=5.9Hz,1H),7.39(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),7.33(dd,J=8.8,5.9Hz,2H),7.23(d,J=1.9Hz,1H),4.15(t,J=6.7Hz,2H),2.93(t,J=6.6Hz,2H),2.16(p,J=6.7Hz,2H);LCMS(m/z)478.1。

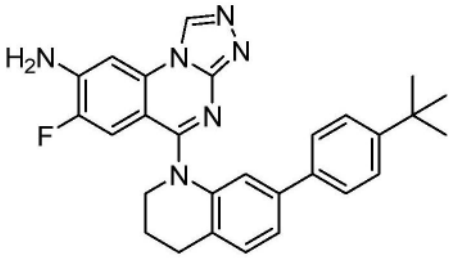
[4125] 实施例507. 7-氟-8-(丙-1-炔-1-基)-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4126] 

[4127] 将8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(实施例498,38.2mg,0.0929mmol)、三甲基(丙-2-炔基)硅烷(20.9mg,0.186mmol,2当量)、DIPEA(24.0mg,0.186mmol,2当量)、CuI(3.5mg,0.186mmol,0.2当量)和双(三苯基膦)氯化钯(6.5mg,0.0539mmol,0.1当量)在DMF(2mL)中在氮气气氛下在100℃处加热15.5小时。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR

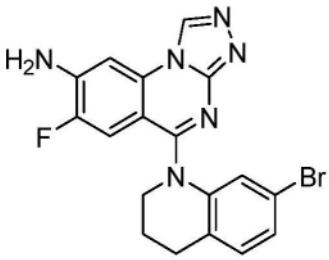
(400MHz,甲醇-d_4)δ9.50(s,1H),8.44(d,J=6.3Hz,1H),7.63-7.46(m,2H),7.35(td,J=7.6,1.6Hz,1H),7.14(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),6.43(d,J=11.5Hz,1H),5.43(br s,1H),3.20(br s,1H),2.98(br s,2H),2.15(s,3H),2.07(br s,2H),1.67(br s,1H),1.30(br d,J=5.1Hz,1H);LCMS(m/z)372.3。

[4128] 实施例508. 5-(7-(4-(叔丁基)苯基)-3,4二氢喹啉1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4129] 

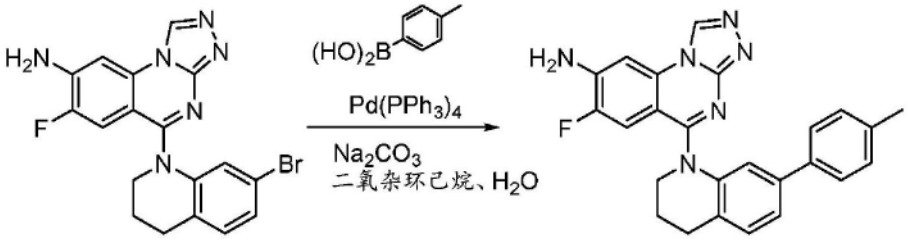
[4130] 除了使用(4-(叔丁基)苯基)硼酸代替对甲苯基硼酸之外,以与实施例510相似的方式合成实施例508。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.27(s,1H),7.42-7.27(m,5H),7.24(d,J=8.4Hz,2H),7.15(d,J=12.6Hz,1H),6.92(s,1H),4.06(t,J=6.5Hz,2H),2.98(t,J=6.5Hz,2H),2.19(t,J=6.5Hz,2H),1.30(s,9H);LCMS(m/z)467.4。

[4131] 实施例509. 5-(7-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4132] 

[4133] 根据实施例504中描述的程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.41(s,1H),7.42(d,J=7.5Hz,1H),7.34(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),7.28(d,J=8.2Hz,1H),7.20(d,J=1.9Hz,1H),7.10(d,J=12.6Hz,1H),4.12(t,J=6.6Hz,2H),2.90(t,J=6.6Hz,2H),2.13(p,J=6.6Hz,2H);LCMS(m/z)413.2/415.2。

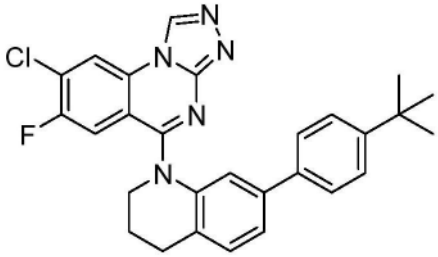
[4134] 实施例510. 7-氟-5-(7-(对甲苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4135] 

[4136] 将5-(7-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(实施例509,7.2mg,0.0174mmol)、对甲苯基硼酸(4.7mg,0.0348mmol,2当量)、四(三苯基膦)钯(0)(4.0mg,0.00348mmol,0.2当量)和2M-Na2CO3(0.5mL)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)中在氮气气氛下在100℃处加热30分钟。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应

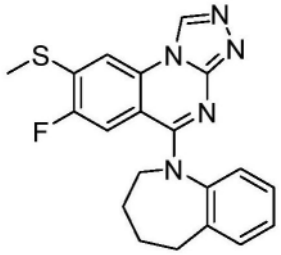
混合物。然后,通过硅胶柱色谱法(梯度0%至20%MeOH/CH_2Cl_2)再纯化产物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.27(s,1H),7.35(dd,J=7.8,4.7Hz,2H),7.28(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.19(d,J=8.1Hz,2H),7.15(d,J=12.7Hz,1H),7.11(d,J=8.1Hz,2H),6.90(d,J=1.7Hz,1H),4.06(t,J=6.5Hz,2H),2.98(t,J=6.6Hz,2H),2.30(s,3H),2.18(p,J=6.6Hz,2H);LCMS(m/z)425.3。

[4137] 实施例511. 5-(7-(4-(叔丁基)苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4138] 

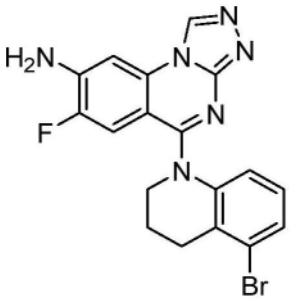
[4139] 将5-(7-(4-(叔丁基)苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(实施例508,5.0mg,0.0107mmol)溶解于12N HCl(1mL)中。在0℃处向溶液中添加在水(1mL)中的亚硝酸钠(1.1mg,0.0161mmol,1.5当量),并且在相同温度下将混合物搅拌30分钟。向反应混合物中添加Cu(I)Cl(1.6mg,0.0161mmol,1.5当量)在12N HCl(1mL)中的溶液。然后将反应温度增加至100℃,并将混合物在相同温度下搅拌10分钟。向混合物中添加水(30mL)并将全部用EtOAc(30mL,×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。在减压下去除有机溶剂,得到粗混合物。通过制备型反相高效液相色谱法纯化粗混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.70(d,J=6.3Hz,1H),7.64-7.46(m,2H),7.42-7.20(m,6H),4.25(t,J=6.8Hz,2H),3.00(dd,J=8.1,4.9Hz,2H),2.20(q,J=6.6Hz,2H),1.29(s,9H);LCMS(m/z)486.4。

[4140] 实施例512. 7-氟-8-(甲基硫代)-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4141] 

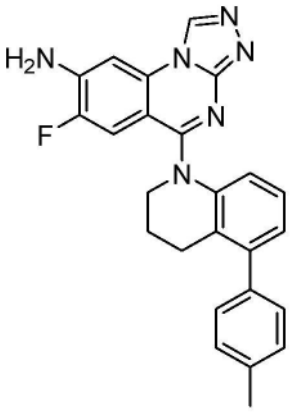
[4142] 将在DMF(2mL)中的8-溴-7-氟-5-(2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(实施例498)和1-甲基-4-(甲基硫烷基甲基磺酰基)苯(MT砜,15.7mg,0.0728mmol,2当量)在室温下用氢化钠(60%在矿物油中,10mg)处理1.5小时。将反应混合物直接注射到制备型反相高效液相色谱中,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.55(s,1H),7.94(d,J=6.8Hz,1H),7.50(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),7.37(td,J=7.5,1.3Hz,1H),7.21(td,J=7.6,1.6Hz,1H),6.94(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),6.46(d,J=12.4Hz,1H),3.04(t,J=5.9Hz,2H),2.68(s,3H),2.02-1.71(m,4H),1.28(d,J=19.1Hz,2H);LCMS(m/z)380.3。

[4143] 实施例513. 5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4144] 

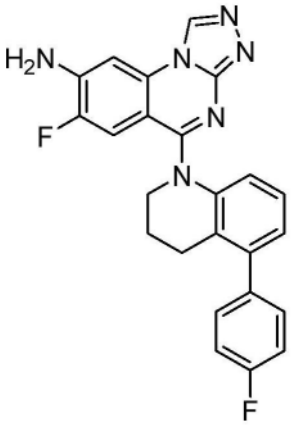
[4145] 根据实施例504中描述的程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.38(s,1H),7.44(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.13(d,J=12.4Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),6.91(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),4.10(t,J=6.3Hz,2H),3.02(t,J=6.7Hz,2H),2.17(p,J=6.6Hz,2H);LCMS(m/z)413.2/415.2。

[4146] 实施例514. 7-氟-5-(5-(对甲苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4147] 

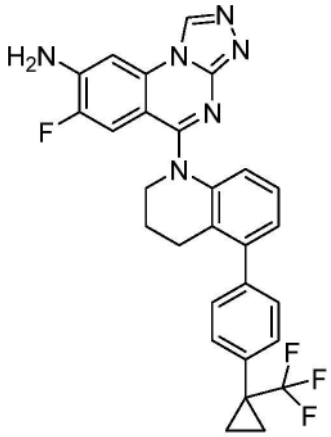
[4148] 除了使用实施例513代替实施例509之外,根据实施例510的方法合成实施例514。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),7.38-7.23(m,5H),7.12-6.98(m,2H),6.91(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),6.72(s,2H),6.68(d,J=8.1Hz,1H),3.83(t,J=6.7Hz,2H),2.74(t,J=6.5Hz,2H),2.38(s,3H),2.02-1.88(m,2H);LCMS(m/z)425.4。

[4149] 实施例515. 7-氟-5-(5-(4-氟苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4150] 

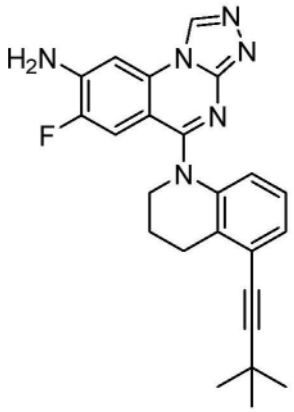
[4151] 除了使用实施例513和(4-氟苯基)硼酸代替实施例509和对甲苯基硼酸之外,根据实施例510的方法合成实施例515。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.25(s,1H),7.43(dd,J=8.7,5.4Hz,2H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.21(t,J=8.8Hz,2H),7.12-6.96(m,3H),6.75(d,J=8.6Hz,1H),3.98(t,J=6.9Hz,3H),2.80(t,J=6.4Hz,3H),2.11-1.97(m,4H);LCMS(m/z)429.3。

[4152] 实施例516. 7-氟-5-(5-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4153] 

[4154] 除了使用实施例513和4,4,5,5-四甲基-2-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷代替实施例509和对甲苯基硼酸之外,根据实施例510的方法合成实施例516。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.38(s,1H),7.62(d,J=8.1Hz,2H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),7.38(d,J=7.5Hz,2H),7.26(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.20(t,J=7.8Hz,1H),7.03(dd,J=7.9,1.3Hz,1H),6.96(d,J=12.8Hz,1H),4.12(t,J=7.1Hz,2H),2.84(t,J=6.4Hz,2H),2.11-1.97(m,2H),1.47-1.37(m,2H),1.22-1.10(m,2H);LCMS(m/z)519.4。

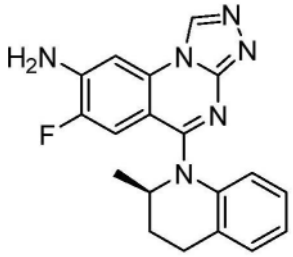
[4155] 实施例517. 5-(5-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4156] 

[4157] 除了使用3,3-二甲基丁-1-炔代替乙炔基环丙烷之外,根据实施例522的方法制备实施例517。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.24(s,1H),7.27(d,J=7.5Hz,1H),7.15-7.00(m,2H),6.87(t,J=7.9Hz,1H),6.57(d,J=8.1Hz,1H),3.97(s,2H),3.02(t,J=6.7Hz,2H),2.14(t,J=6.5Hz,2H),1.36(s,9H);LCMS(m/z)415.4。

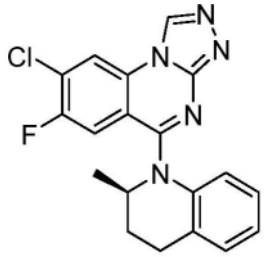
[4158] 实施例518.(R)-7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,

3-a]喹唑啉-8-胺

[4159] 

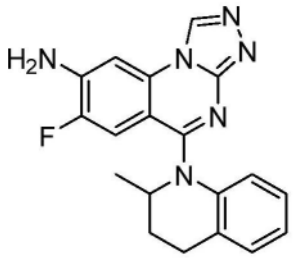
[4160] 根据实施例504中描述的程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.33(s,1H),7.40(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.26(td,J=7.5,1.2Hz,1H),7.13(td,J=7.7,1.5Hz,1H),6.96-6.88(m,1H),6.77(d,J=13.0Hz,1H),5.00(q,J=6.5Hz,1H),3.00-2.75(m,2H),2.53(dq,J=13.3,6.5Hz,1H),1.64(ddt,J=13.7,8.5,5.8Hz,1H),1.31(d,J=6.5Hz,3H);LCMS(m/z)349.2。

[4161] 实施例519.(R)-8-氯-7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4162] 

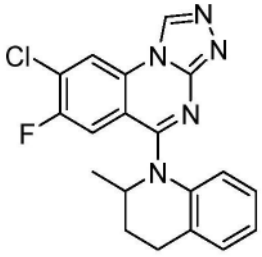
[4163] 根据实施例505中描述的程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.55(s,1H),8.62(d,J=6.3Hz,1H),7.44(d,J=7.5Hz,1H),7.30(t,J=7.5Hz,1H),7.13(t,J=7.9Hz,1H),7.04(d,J=10.3Hz,1H),6.91(d,J=7.8Hz,1H),5.08(s,1H),2.99-2.86(m,3H),2.60(d,J=6.3Hz,1H),1.70-1.80(m,1H),1.38(d,J=6.4Hz,4H);LCMS(m/z)368.2。

[4164] 实施例520. 7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4165] 

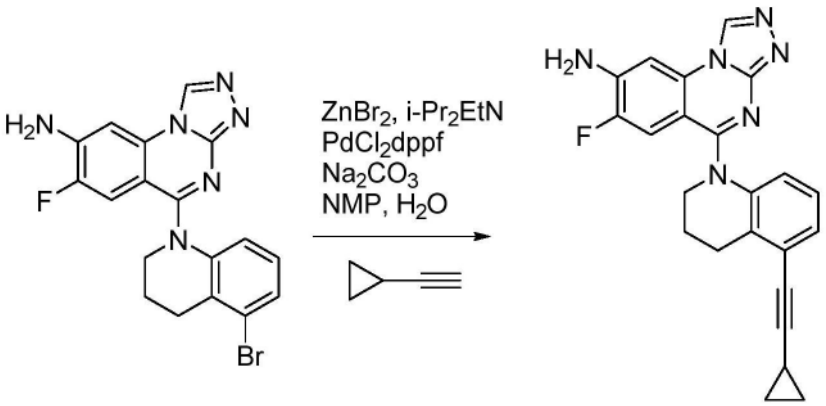
[4166] 根据实施例504中描述的程序制备标题化合物。LCMS(m/z)349.3。

[4167] 实施例521. 8-氯-7-氟-5-(2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4168] 

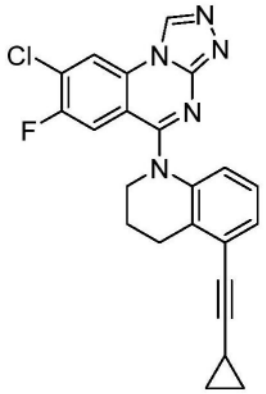
[4169] 根据实施例505中描述的程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.67(d,J=6.4Hz,1H),7.50(d,J=7.5Hz,1H),7.40(td,J=7.5,1.1Hz,1H),7.19(td,J=7.7,1.4Hz,1H),7.03(d,J=7.9Hz,1H),6.98(d,J=10.5Hz,1H),5.17(dt,J=7.8,6.2Hz,1H),3.01-2.79(m,2H),2.67(ddt,J=13.3,8.0,5.4Hz,1H),1.62(ddt,J=12.7,9.6,6.1Hz,1H),1.37(d,J=6.4Hz,3H);LCMS(m/z)368.2。

[4170] 实施例522. 5-(5-(环丙基乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4171] 

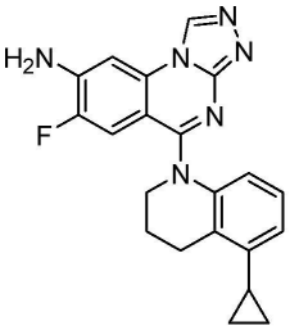
[4172] 将5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(实施例513,35.0mg,0.0847mmol)、乙炔基环丙烷(56.0mg,0.847mmol,10当量)、DIPEA(219.0mg,1.69mmol,20当量)、溴化锌(191.0mg,0.847mmol,10当量)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(6.3mg,0.00847mmol,0.1当量)在NMP(2mL)中在100℃处加热30分钟,在120℃处加热1小时,并在氮气气氛下在120℃处加热1小时。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.37(s,1H),7.37(d,J=7.5Hz,1H),7.25(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),7.08-6.95(m,2H),6.90(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),4.13(t,J=6.5Hz,2H),3.03(t,J=6.7Hz,2H),2.15(p,J=6.6Hz,2H),1.56(tt,J=8.3,5.0Hz,1H),0.95(dt,J=8.2,3.2Hz,2H),0.86-0.75(m,2H);LCMS(m/z)399.3。

[4173] 实施例523. 5-(5-(环丙基乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4174] 

[4175] 将5-(5-(环丙基乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(实施例522,6.5mg,0.0163mmol)、氯化铜(I)(2.4mg,0.0245mmol,1.5当量)溶解于乙腈(0.5mL)中。向混合物中添加叔丁基亚硝酸酯(2.5mg,0.0245mmol,1.5当量)在乙腈(0.5mL)中的溶液。由于在室温下40分钟后反应未进行完成,添加附加试剂[氯化铜(I)(4.8mg,3.0当量)和叔丁基亚硝酸酯(5.0mg,3.0当量)]。将反应混合物在室温下搅拌1小时20分钟。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.70(d,J=6.4Hz,1H),7.40-7.18(m,2H),7.04(t,J=7.9Hz,1H),6.93(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),4.19(t,J=6.7Hz,2H),3.07(t,J=6.6Hz,2H),2.18(quin,J=6.6Hz,2H),1.57(tt,J=8.3,5.0Hz,1H),1.09-0.90(m,2H),0.89-0.73(m,2H);LCMS(m/z)418.3。

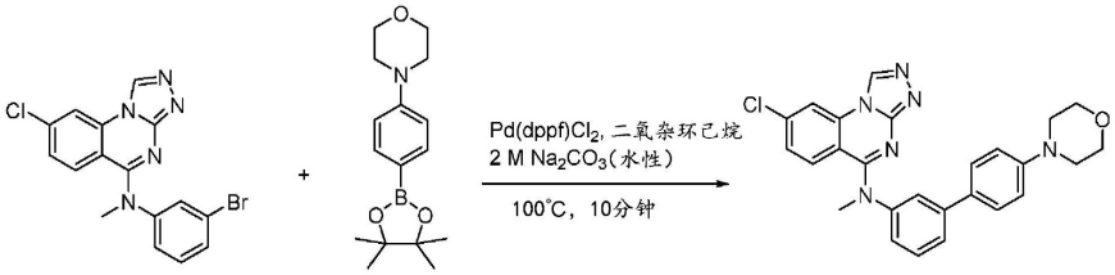
[4176] 实施例524. 5-(5-环丙基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺

[4177] 

[4178] 将5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺(实施例513,35.0mg,0.0847mmol)、环丙基硼酸(43.6mg,0.508mmol,6当量)、二乙酰氧基钯(3.8mg,0.0169mmol,0.2当量)、三环己基磷烷(19mg,0.0678mmol,0.8当量)和二钾代氧基磷酰氧基钾(dipotassiooxyphosphoryloxypotassium)(162mg,0.762mmol,9当量)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)和水(0.2mL)中在氮气气氛下在100℃处加热21小时。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.34(s,1H),7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.05-6.94(m,2H),6.91(d,J=12.9Hz,1H),6.80(dd,J=7.5,1.6Hz,1H),4.15(t,J=6.4Hz,2H),3.11(t,J=6.7Hz,2H),2.18(p,J=6.6Hz,2H),2.06(ddd,J=13.9,8.6,5.4Hz,1H),1.11-0.97(m,2H),0.80-0.63(m,2H);LCMS(m/z)375.2。

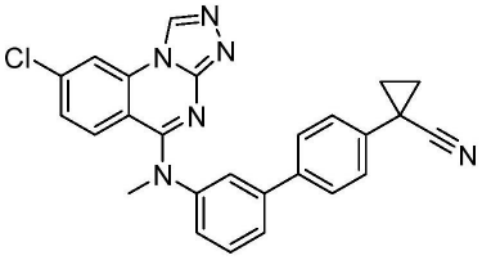
[4179] 实施例525. 8-氯-N-甲基-N-(4'-吗啉代-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4180] 

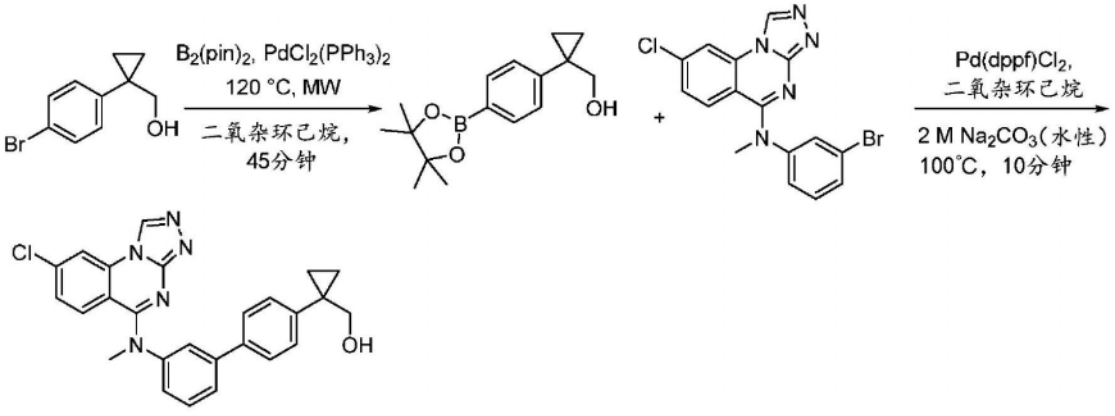
[4181] 向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,35.0mg,0.090mmol)在二氧杂环己烷(1.0mL)中的溶液中添加4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吗啉(26.0mg,0.09mmol)、Pd(dppf)Cl_2(3.72mg,4.5μmmol)和Na_2CO_3的2M溶液(水性)(47.7mg,0.450mmol),并将混合物用氮气吹扫并在100℃处加热15分钟。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.63(d,J=1.9Hz,1H),7.66(d,J=8.2Hz,2H),7.55-7.50(m,3H),7.44-7.40(m,1H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=9.1Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,2H),3.77-3.70(m,4H),3.68(s,3H),3.18-3.10(m,4H);LCMS(m/z)471.1。

[4182] 实施例526. 1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)环丙烷-1-甲腈

[4183] 

[4184] 根据实施例525的方法制备实施例526。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),8.63(d,J=1.9Hz,1H),7.76-7.66(m,4H),7.67(d,J=8.5Hz,3H),7.56(t,J=7.9Hz,1H),7.44-7.35(m,5H),7.26(d,J=9.0Hz,1H),3.68(s,3H),1.79(m,2H),1.55-1.50(m,2H);LCMS(m/z)451.1。

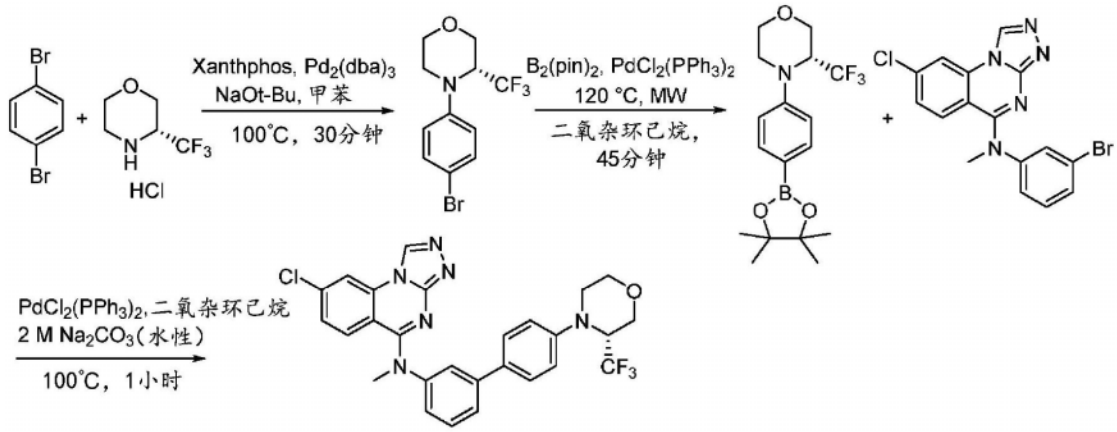
[4185] 实施例527.(1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)环丙基)甲醇

[4186] 

[4187] (1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)环丙基)甲醇的合成:向配备有搅拌棒的微波小瓶中装入(1-(4-溴苯基)环丙基)甲醇(60.0mg,0.264mmol)、双(频哪醇合)二硼(80.5mg,0.317mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(9.27mg,0.013mmol)、KOAc(77.8mg,0.793mmol)和二氧杂环己烷(1mL)。将小瓶用氮气吹扫,密封,并将混合物在120℃处辐照45分钟。然后将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤,在减压下浓缩并且用于下一步骤而不经进一步纯化。MS(m/z)297.1$[M+Na]^+$。

[4188] (1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)环丙基)甲醇的合成:向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,103mg,0.264mmol)在二氧杂环己烷(2.6mL)中的溶液中添加(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)环丙基)甲醇(72.4mg,0.264mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(10.9mg,0.013mmol)和Na_2CO_3的2M溶液(水性)(140mg,1.32mmol),并且将混合物用氮气吹扫,然后在100℃处加热10分钟。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.63(d,J=1.9Hz,1H),7.68(m,2H),7.61-7.50(m,4H),7.45-7.37(m,2H),7.35(d,J=8.3Hz,2H),7.24(d,J=9.1Hz,1H),3.68(s,2H),3.54(s,2H),0.86(m,2H),0.73(m,2H);LCMS(m/z)456.2。

[4189] 实施例528.(R)-8-氯-N-甲基-N-(4'-(3-(三氟甲基)吗啉代)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

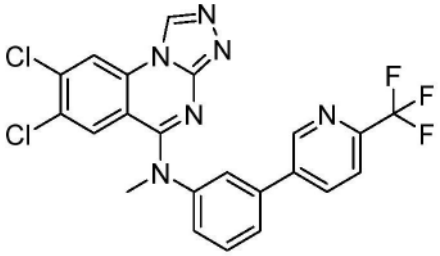
[4190] 

[4191] (R)-4-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)吗啉的合成:将1,4-二溴苯(200mg,0.848mmol)、(R)-3-(三氟甲基)吗啉盐酸盐(171mg,0.890mmol)、叔丁醇钠(204mg,2.12mmol)和$Pd_2(dba)_3$(38.8mg,0.042mmol)在甲苯(1.00mL)中的溶液用氮气吹扫并在90℃处加热30分钟。完成后,将反应用EA稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物用硅胶色谱法纯化,用在己烷中的EA 0-100%洗脱。MS(m/z)310.1$[M+H]^+$。

[4192] (R)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)吗啉的合成:向配备有搅拌棒的微波小瓶中装入(R)-4-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)吗啉(30.0mg,0.097mmol)、双(频哪醇合)二硼(29.5mg,0.116mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.40mg,0.0048mmol)、KOAc(28.5mg,0.290mmol)和二氧杂环己烷(1mL)。将小瓶用氮气吹扫,密封,并将反应混合物在120℃处辐照45分钟。然后将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤,在减压下浓缩并且用于下一步骤而不经进一步纯化。MS(m/z)358.2$[M+H]^+$。

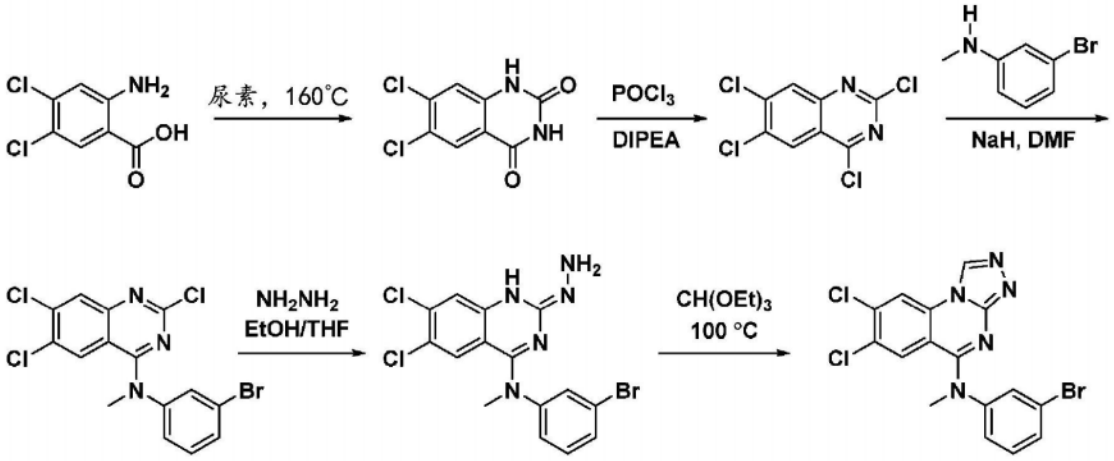
[4193] (R)-8-氯-N-甲基-N-(4'-(3-(三氟甲基)吗啉代)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:向微波小瓶中装入N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(37.6mg,0.097mmol)、(R)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)吗啉(34.6mg,0.097mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.40mg,0.0048mmol)、Na_2CO_3的2M溶液(水性)(51.3mg,0.484mmol)和二氧杂环己烷(1.0mL)。将混合物用氮气吹扫,密封并在100℃处辐照1小时。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤,在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.60(d,J=1.9Hz,1H),7.67(s,1H),7.62(d,J=8.6Hz,1H),7.55(d,J=8.7Hz,2H),7.48(t,J=7.9Hz,1H),7.38(d,J=9.3Hz,1H),7.29(d,J=9.0Hz,2H),7.05(d,J=8.9Hz,2H),4.85(m,1H),4.16(d,J=12.5Hz,1H),3.99(s,1H),3.79(s,1H),3.65(s,3H),3.60-3.52(m,1H),3.33(m,2H);LCMS(m/z)539.2。

[4194] 实施例529. 7,8-二氯-N-甲基-N-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4195] 

[4196] 7,8-二氯-N-甲基-N-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:根据为合成实施例528提供的方法以实施例530和[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]硼酸开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.72(s,1H),9.06(d,J=2.2Hz,1H),8.82(s,1H),8.37(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),7.92(d,J=2.0Hz,1H),7.85(d,J=7.5Hz,1H),7.66(t,J=7.9Hz,1H),7.55(dd,J=7.7,2.2Hz,1H),7.32(s,1H),3.66(s,3H);LCMS(m/z)489。

[4197] 实施例530.N-(3-溴苯基)-7,8-二氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4198] 

[4199] 6,7-二氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成:将尿素(2.86g,47.6mmol)和2-氨基-4,5-二氯苯甲酸(1.00g,4.76mmol)的混合物在160℃处加热18小时。将混合物冷却至100

℃,并且添加水以悬浮物质并且继续加热另外10分钟。将所得混合物过滤并转移到烧瓶中。添加0.5N NaOH(水性)溶液直至形成悬浮液,并将混合物在100℃处加热10分钟。然后将反应冷却至室温,并且用HCl(浓)将pH调节至pH 2,并且过滤混合物。将所得残余物用水:MeOH(1:1)(60mL)洗涤,并真空干燥以提供产物:MS(m/z)230.9[M+H]$^+$。

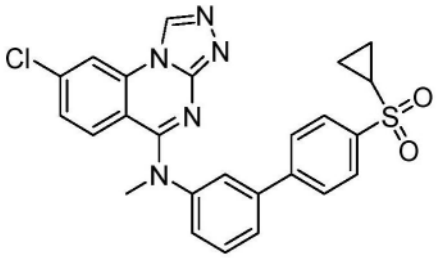
[4200] 2,4,6,7-四氯喹唑啉的合成:在室温下向6,7-二氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(467mg,1.98mmol)和DIPEA(538mg,4.16mmol)的混合物中逐滴添加磷酰氯(3.84g,25.1mmol),并将混合物在室温下搅拌5分钟,然后在107℃处加热3小时。然后将混合物小心地倒在碎冰上并且剧烈搅拌直至形成悬浮液。向该混合物中添加DCM并转移到分液漏斗中。用DCM(×2)萃取水层,并将合并的有机层用10%柠檬酸溶液(水溶液)洗涤,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。在减压下去除溶剂,得到所需中间体。。

[4201] N-(3-溴苯基)-2,6,7-三氯-N-甲基喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的2,4,6,7-四氯喹唑啉(451mg,1.68mmol)和3-溴-N-甲基苯胺(329mg,1.77mmol)在DMF(4.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(148mg,3.87mmol)。去除冷浴,并将混合物在室温下搅拌2小时。完成后,将反应冷却至0℃并且缓慢添加饱和NH_4Cl(水性)溶液。将反应物转移到分液漏斗中,并用EA(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,提供粗产物,将该粗产物悬浮于庚烷中,过滤并进一步真空干燥,提供所指示的中间体:MS(m/z)416.1[M+H]$^+$。

[4202] (E)-N-(3-溴苯基)-6,7-二氯-2-亚肼基-N-甲基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-溴苯基)-2,6,7-三氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(236mg,0.565mmol)在THF(5.60mL)和乙醇(9.40mL)中的溶液中添加一水合肼(141mg,2.81mmol),并将混合物在50℃处搅拌1小时。完成后,将反应冷却至室温,在减压下浓缩并真空干燥,提供中间体。MS(m/z)414.1[M+H]$^+$。

[4203] N-(3-溴苯基)-7,8-二氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将(E)-N-(3-溴苯基)-6,7-二氯-2-亚肼基-N-甲基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺(234mg,0.566mmol)和原甲酸三乙酯(1.65g,11.1mmol)的溶液加热至100℃,持续30分钟。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且通过过滤收集物质,将其用庚烷:醚(3:1)洗涤并真空干燥以提供部分纯化的产物。将粗物质溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.74(s,1H),8.85(s,1H),7.73(s,1H),7.58(m,1H),7.43(m,2H),7.27(s,1H),3.59(s,3H);LCMS(m/z)422.1。

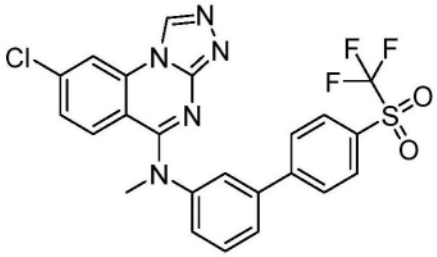
[4204] 实施例531. 8-氯-N-(4'-(环丙基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4205] 

[4206] 根据实施例525的方法制备实施例531。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.81(s,1H),8.64(d,J=1.9Hz,1H),7.94(m,4H),7.87(s,1H),7.80(d,J=7.8Hz,1H),7.62(t,J=

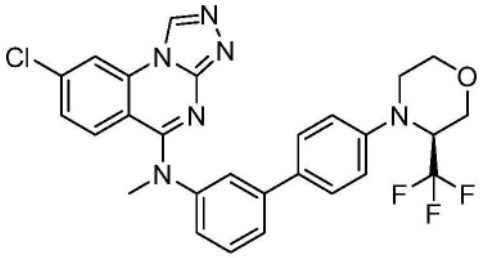
7.9Hz,1H),7.50(d,J=7.7Hz,1H),7.42(dd,J=9.1,2.0Hz,1H),7.27(d,J=9.1Hz,1H),3.70(s,3H),2.93-2.85(m,1H),1.13(d,J=6.9Hz,2H),1.05(d,J=10.0Hz,2H);LCMS(m/z)490.1。

[4207] 实施例532. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((三氟甲基)磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4208] 

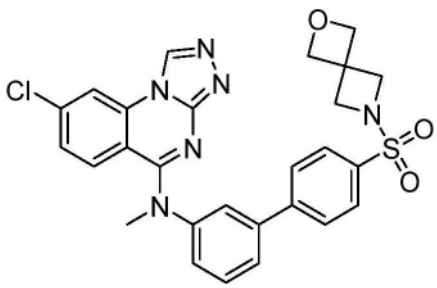
[4209] 根据实施例525的方法制备实施例532。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(d,J=1.9Hz,1H),8.64(s,1H),8.20(d,J=8.3Hz,2H),8.13(d,J=8.4Hz,2H),7.95(s,1H),7.84(d,J=7.9Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.53(d,J=7.8Hz,1H),7.41(d,J=9.0Hz,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),3.69(s,3H);LCMS(m/z)518.1。

[4210] 实施例533.(S)-8-氯-N-甲基-N-(4'-(3-(三氟甲基)吗啉代)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4211] 

[4212] (S)-8-氯-N-甲基-N-(4'-(3-(三氟甲基)吗啉代)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:除了以(S)-3-(三氟甲基)吗啉之外开始,根据为合成实施例528提供的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.61(d,J=1.6Hz,1H),7.68(s,1H),7.64(d,J=8.1Hz,1H),7.54(d,J=8.7Hz,2H),7.49(t,J=7.9Hz,1H),7.40(dd,J=9.2,1.7Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),7.06(d,J=8.8Hz,2H),4.91-4.79(m,1H),4.17(d,J=12.6Hz,1H),3.98(d,J=10.3Hz,1H),3.78(d,J=14.7Hz,1H),3.66(s,3H),3.58(td,J=12.9,12.5,6.6Hz,1H),3.31(d,J=16.0Hz,2H);LCMS(m/z)540.2。

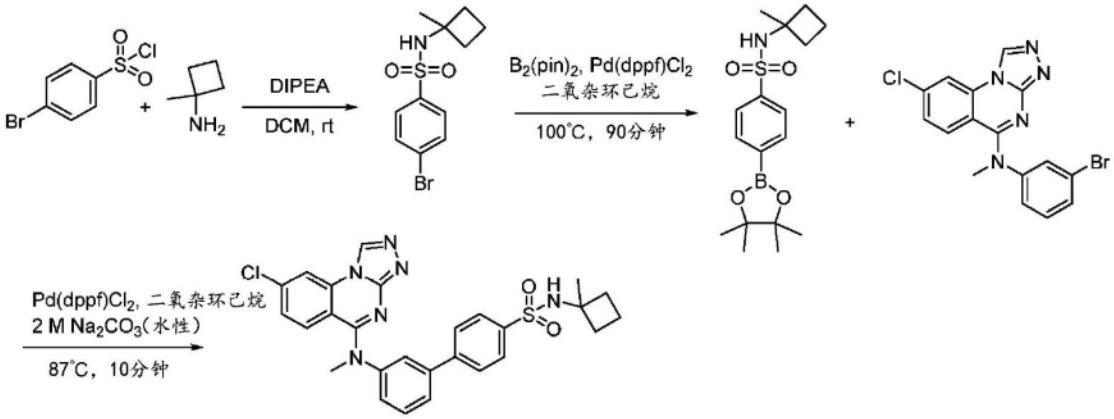
[4213] 实施例534.N-(4'-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4214] 

[4215] 根据实施例525的方法制备实施例534。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),8.56(d,J=2.0Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.82(d,J=8.4Hz,2H),7.79(s,1H),7.69(d,J=7.7Hz,1H),7.53(t,J=7.9Hz,1H),7.39(d,J=8.9Hz,1H),7.33(s,2H),4.44(s,4H),3.90(s,4H),3.61(s,3H);LCMS(m/z)547.1。

[4216] 实施例535. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-N-(1-甲基环丁基)-[1,1'-二苯基]-4-磺酰胺

[4217]

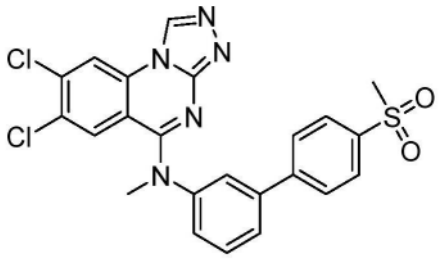


[4218] 4-溴-N-(1-甲基环丁基)苯磺酰胺的合成:在室温下在惰性气氛下向4-溴苯磺酰氯(200mg,0.783mmol)、1-甲基环丁胺(80.0mg,0.939mmol)在DCM(3.10mL)中的悬浮液中添加DIPEA(202mg,1.57mmol)。将反应搅拌18小时,然后在减压下浓缩。将粗残余物用硅胶色谱法纯化,用己烷中的0-25% EA洗脱,提供所需的磺酰胺。MS(m/z)303.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.75(d,J=8.7Hz,2H),7.63(d,J=8.7Hz,2H),2.16(d,J=9.4Hz,2H),1.92-1.82(m,2H),1.79-1.67(m,2H),1.38(s,3H)。

[4219] N-(1-甲基环丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯磺酰胺的合成:将4-溴-N-(1-甲基环丁基)苯磺酰胺(52.0mg,0.171mmol)、双(频哪醇合)二硼(52.1mg,0.205mmol)、Pd(dppf)Cl_2(2.79mg,0.0034mmol)、KOAc(50.3mg,0.513mmol)和二氧杂环己烷(1.10mL)的溶液用氮气吹扫并在100℃处加热90分钟。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤,在减压下浓缩并用于下一步骤而不经进一步纯化。MS(m/z)352.2[M+H]$^+$。

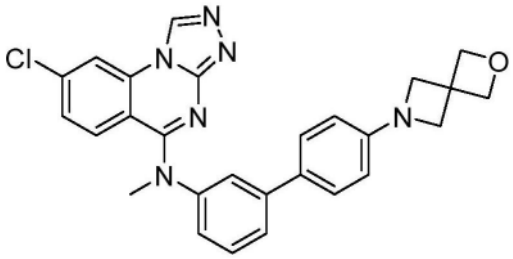
[4220] 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-N-(1-甲基环丁基)-[1,1'-二苯基]-4-磺酰胺的合成:向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,30.0mg,0.077mmol)在二氧杂环己烷(0.7mL)中的溶液中添加N-(1-甲基环丁基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯磺酰胺(29.8mg,0.085mmol)、Pd(dppf)Cl_2(3.19mg,3.90μmol)和Na_2CO_3的2M溶液(水性)(40.9mg,0.386mmol),将混合物用氮气吹扫并在87℃处加热10分钟。完成后,添加EA,并且将混合物通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.63(d,J=2.0Hz,1H),7.91(s,1H),7.86(s,5H),7.77(d,J=7.9Hz,1H),7.58(t,J=7.9Hz,1H),7.45-7.39(m,2H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),3.68(s,3H),2.18-2.05(m,2H),1.69-1.55(m,4H),1.27(s,3H);LCMS(m/z)533.1。

[4221] 实施例536. 7,8-二氯-N-甲基-N-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4222] 

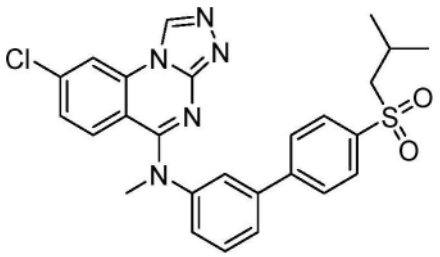
[4223] 7,8-二氯-N-甲基-N-(4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:根据为合成实施例528提供的方法以实施例530和4,4,5,5-四甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.82(s,1H),7.99(d,J=8.6Hz,2H),7.94(d,J=8.6Hz,2H),7.87(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.65(t,J=7.9Hz,1H),7.52(d,J=6.7Hz,1H),7.27(s,1H),3.68(s,3H),3.24(s,3H);LCMS(m/z)498。

[4224] 实施例537.N-(4'-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4225] 

[4226] N-(4'-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:除了以2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷开始之外,根据为合成实施例528提供的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.62(s,1H),8.53(d,J=1.9Hz,1H),7.53-7.44(m,4H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=1.2Hz,2H),7.19-7.13(m,1H),6.45(dd,J=9.0,2.3Hz,2H),4.71(s,4H),3.98(s,4H),3.58(s,3H);LCMS(m/z)483.2。

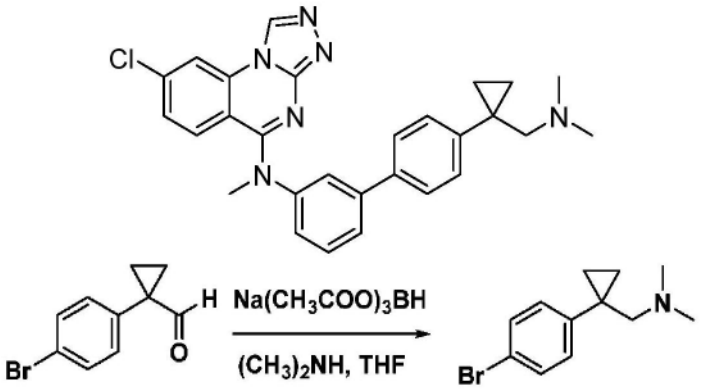
[4227] 实施例538. 8-氯-N-(4'-(异丁基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4228] 

[4229] 8-氯-N-(4'-(异丁基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:根据为合成实施例525提供的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.75(s,1H),8.61(s,1H),7.94(s,4H),7.84(s,1H),7.77(d,J=4.3Hz,1H),7.61-7.55(m,1H),7.45(d,J=9.1Hz,1H),7.39(s,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),3.66

(s,3H),3.24(d,J＝6.5Hz,2H),2.04-1.94(m,1H),0.97(d,J＝6.7Hz,6H);LCMS(m/z)506.1。

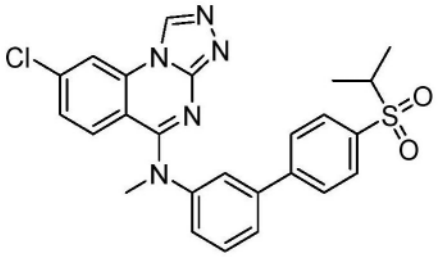
[4230] 实施例539. 8-氯-N-(4'-(1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4231] 

[4232] 1-(1-(4-溴苯基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺的合成:向1-(4-溴-苯基)-环丙烷甲醛(176mg,0.782mmol)在THF(6.0mL)中的溶液中添加二甲胺在THF中的溶液(2M,0.938mmol)、冰醋酸(56.3mg,0.938mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(199mg,0.938mmol)。将混合物在室温下搅拌48小时,用碳酸氢钠水溶液淬灭并用EA萃取两次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO中并且通过反相HPLC纯化,提供所需的胺。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55(d,J＝8.4Hz,2H),7.43(d,J＝8.5Hz,2H),3.44(d,J＝5.8Hz,2H),2.68(d,J＝4.8Hz,6H),1.02(m,4H);MS(m/z)254.1$[M+H]^+$。

[4233] 8-氯-N-(4'-(1-((二甲基氨基)甲基)环丙基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:根据为合成实施例535提供的方法以1-(1-(4-溴苯基)环丙基)-N,N-二甲基甲胺开始制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),8.87(brs,1H),8.59(d,J＝2.1Hz,1H),7.67-7.60(m,4H),7.55(d,J＝7.7Hz,1H),7.50(d,J＝8.4Hz,2H),7.39(d,J＝8.9Hz,1H),7.33(dd,J＝9.0,1.9Hz,1H),7.26(d,J＝9.0Hz,1H),3.63(s,3H),3.47(d,J＝5.5Hz,2H),2.70(s,3H),2.69(s,3H),1.03(m,4H);LCMS(m/z)483.1。

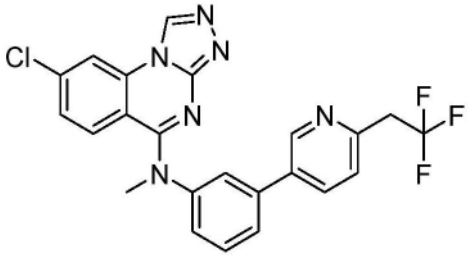
[4234] 实施例540. 8-氯-N-(4'-(异丙基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4235] 

[4236] 8-氯-N-(4'-(异丙基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:根据为合成实施例525提供的方法制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.64(d,J＝2.1Hz,1H),7.95(d,J＝8.5Hz,2H),7.92-7.86(m,3H),7.79(d,J＝7.8Hz,1H),7.61(t,J＝7.9Hz,1H),7.48(dd,J＝7.6,2.1Hz,1H),7.41(dd,J＝9.0,2.1Hz,1H),7.29(d,J＝9.0Hz,1H),3.69(s,3H),3.44(q,J＝6.8Hz,1H),1.17

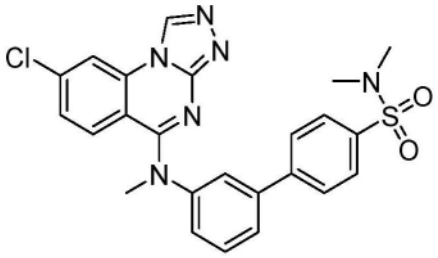
(d,J＝6.8Hz,6H);LCMS(m/z)492.1。

[4237] 实施例541. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4238] 

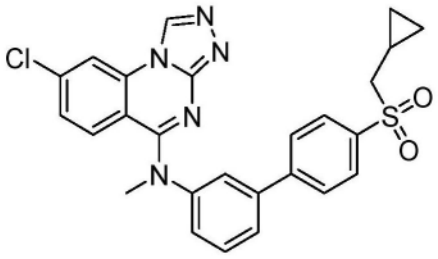
[4239] 根据实施例525的方法制备实施例541。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),8.84(d,J＝2.4Hz,1H),8.62(s,1H),8.11(dd,J＝8.1,2.4Hz,1H),7.86-7.82(m,1H),7.78-7.70(m,1H),7.59(d,J＝9.1Hz,1H),7.54(d,J＝8.1Hz,1H),7.46-7.35(m,2H),7.29(d,J＝9.2Hz,1H),3.85(q,J＝11.4Hz,2H),3.67(s,3H);LCMS(m/z)469.1。

[4240] 实施例542. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基-[1,1'-二苯基]-4-磺酰胺

[4241] 

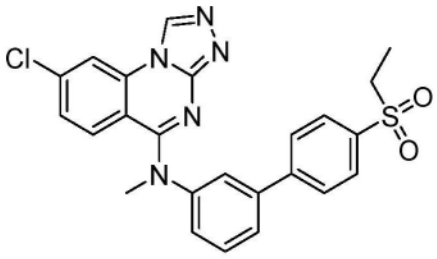
[4242] 根据实施例525的方法制备实施例542。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),8.63(d,J＝2.0Hz,1H),7.93(d,J＝8.5Hz,2H),7.86(s,1H),7.82-7.75(m,3H),7.60(t,J＝7.9Hz,1H),7.47(d,J＝9.1Hz,1H),7.41(dd,J＝9.0,2.0Hz,1H),7.29(d,J＝9.0Hz,1H),3.68(s,3H),2.63(s,6H);LCMS(m/z)493.1。

[4243] 实施例543. 8-氯-N-(4'-((环丙基甲基)磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4244] 

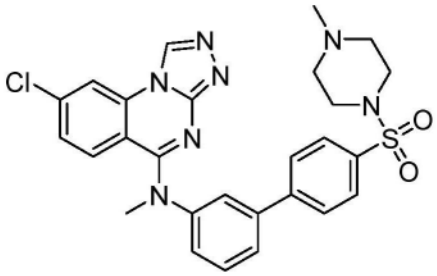
[4245] 根据实施例525的方法制备实施例543。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.62(s,1H),7.94(s,4H),7.86(s,1H),7.77(d,J＝8.1Hz,1H),7.59(t,J＝7.9Hz,1H),7.45(d,J＝8.1Hz,1H),7.39(d,J＝9.0Hz,1H),7.30(d,J＝9.1Hz,1H),3.67(s,3H),3.29(d,J＝7.1Hz,2H),0.87-0.80(m,1H),0.45(q,J＝6.0,5.3Hz,2H),0.13(d,J＝6.1Hz,2H);LCMS(m/z)504.1。

[4246] 实施例544. 8-氯-N-(4'-(乙基磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4247] 

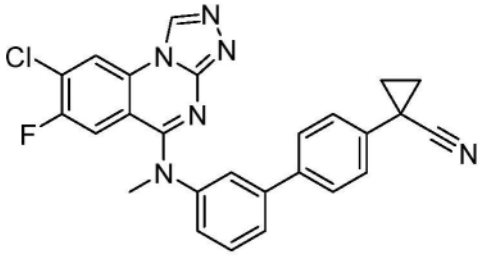
[4248] 根据实施例525的方法制备实施例544。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),7.77-7.71(m,2H),7.69(d,J=8.5Hz,2H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.43(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.39(d,J=8.5Hz,2H),7.00(d,J=10.9Hz,1H),3.67(s,3H),1.80-1.75(m,2H),1.56-1.50(m,2H);LCMS(m/z)478.1。

[4249] 实施例545. 8-氯-N-甲基-N-(4'-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4250] 

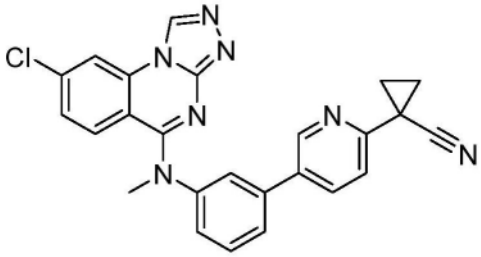
[4251] 根据实施例525的方法制备实施例545。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.62-8.61(m,1H),7.98(d,J=8.5Hz,2H),7.83(d,J=8.3Hz,4H),7.75(d,J=7.9Hz,1H),7.61(t,J=7.9Hz,1H),7.49(d,J=9.0Hz,1H),7.37(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),3.88-3.73(m,2H),3.66(s,3H),3.54-3.38(m,2H),3.24-3.08(m,2H),2.79(s,3H),2.50(m,2H);LCMS(m/z)548.1。

[4252] 实施例546. 1-(3'-((8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)环丙烷-1-甲腈

[4253] 

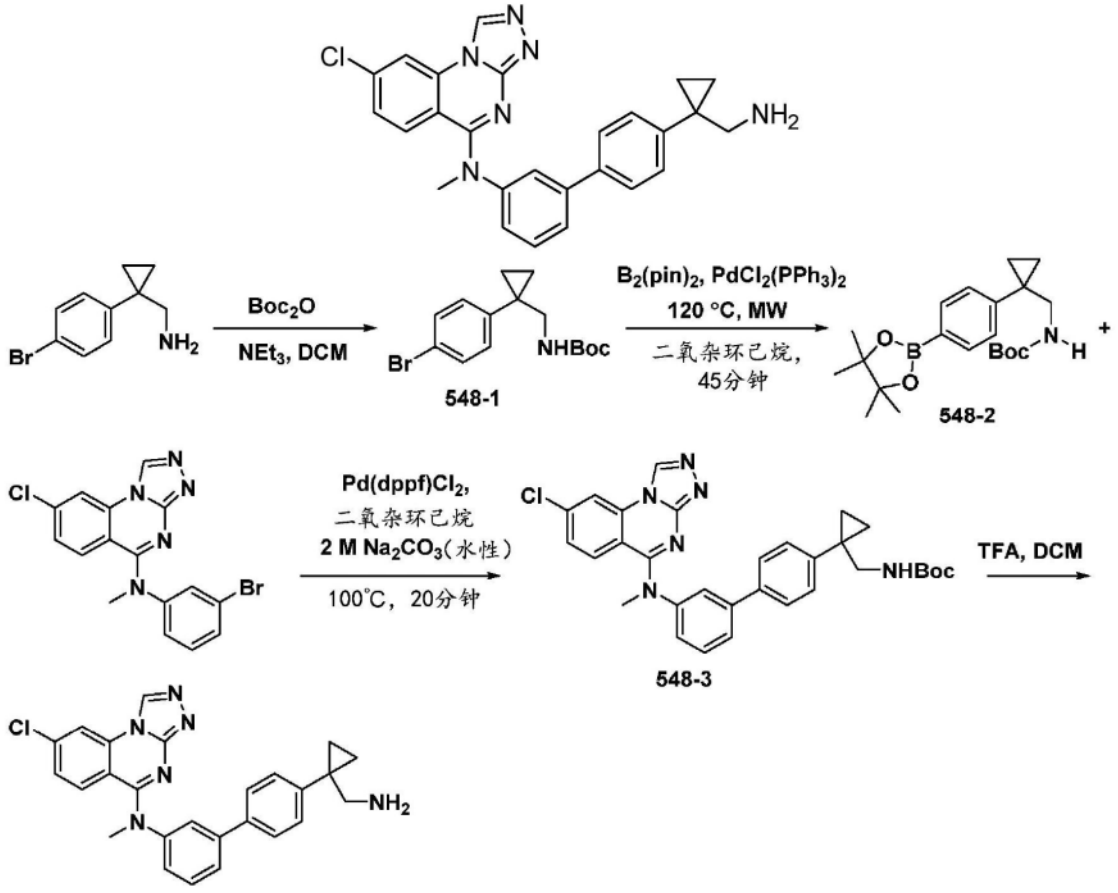
[4254] 根据实施例525中描述的程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.83(d,J=6.6Hz,1H),7.77-7.71(m,2H),7.69(d,J=8.5Hz,2H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.43(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.39(d,J=8.5Hz,2H),7.00(d,J=10.9Hz,1H),3.67(s,3H),1.80-1.75(m,2H),1.56-1.50(m,2H);LCMS(m/z)469.1。

[4255] 实施例547. 1-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲腈

[4256] 

[4257] 1-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲腈的合成:除了以1-(5-溴吡啶-2-基)环丙烷-1-甲腈开始之外,根据为合成实施例527提供的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.79-8.76(m,1H),8.64(d,J=1.9Hz,1H),8.12(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.75(d,J=7.9Hz,1H),7.59(dd,J=8.0,5.7Hz,2H),7.46(d,J=6.3Hz,1H),7.41(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),3.68(s,3H),1.86-1.82(m,2H),1.70(q,J=4.9,4.5Hz,2H);LCMS(m/z)452.1。

[4258] 实施例548.N-(4'-(1-(氨基甲基)环丙基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4259] 

[4260] 叔丁基-4-溴苯乙基氨基甲酸酯(中间体548-1)的合成:在0℃处向2-(4-溴苯基)乙胺(300mg,1.33mmol)在DCM(7.0mL)中的溶液中添加三乙胺(161mg,1.59mmol)和二叔丁基二碳酸酯(347mg,1.59mmol)。将混合物逐渐升温至室温并搅拌18小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗产物使用硅胶色谱法用EA的己烷溶液(0-100%)洗脱纯化,提供中间体氨基甲酸酯。MS(m/z)350.1[M+Na]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.48-7.40(m,2H),7.26-

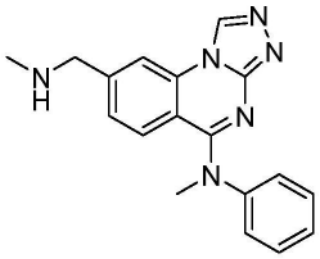
7.18(m,2H),6.87(t,J＝5.9Hz,1H),3.16(d,J＝6.1Hz,2H),1.32(s,6H),0.83(t,J＝3.1Hz,2H),0.69(q,J＝4.4Hz,2H)。

[4261] ((1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体548-2)的合成:向配备有搅拌棒的微波小瓶中装入叔丁基-4-溴苯乙基氨基甲酸酯(50.0mg,0.153mmol)、双(频哪醇合)二硼(46.7mg,0.184mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(11.9mg,0.017mmol)、KOAc(45.1mg,0.460mmol)和二氧杂环己烷(2.0mL)。将小瓶用氮气吹扫,密封,并将反应混合物在120℃处辐照45分钟。然后将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤,在减压下浓缩并且用于下一步骤而不经进一步纯化。MS(m/z)396.3$[M+Na]^+$。

[4262] ((1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体548-3)的合成:向N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例308,59.0mg,0.152mmol)在二氧杂环己烷(1.7mL)中的溶液中添加((1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(57.8mg,0.155mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(6.28mg,7.59μmol)和Na_2CO_3的2M溶液(水性)(80.4mg,0.759mmol),将混合物用氮气吹扫并在100℃处加热20分钟。完成后,将混合物用EA稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。将粗产物使用二氧化硅色谱法纯化,用在己烷中的0-100％EA洗脱,然后用在EA中的0-35％ MeOH洗脱,提供所需的中间体。MS(m/z)554.2$[M+H]^+$。

[4263] 向在室温下的((1-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(77.0mg,0.139mmol)在DCM(1.4mL)中的溶液中添加TFA(347mg,6.94mmol)并将混合物搅拌20分钟。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,将粗残余物溶解于DMSO中并通过反相HPLC纯化,提供标题化合物:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),8.60(d,J＝1.9Hz,1H),7.73(brs,2H),7.69-7.62(m,3H),7.62(d,J＝8.3Hz,2H),7.55(t,J＝8.1Hz,1H),7.42(d,J＝8.2Hz,3H),7.35(dd,J＝9.0,1.9Hz,1H),7.25(d,J＝9.0Hz,1H),3.65(s,3H),3.13-3.04(m,2H),1.01(m,2H),0.94-0.88(m,2H);LCMS(m/z)455.2。

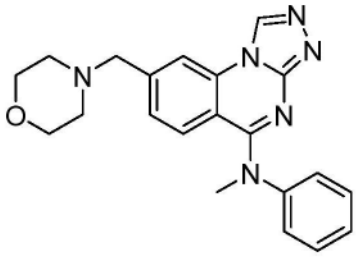
[4264] 实施例549.N-甲基-8-((甲基氨基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4265] 

[4266] 将异丙氧化钛(IV)(0.39ml,1.45mmol)逐滴添加到可商购获得的2M二甲胺在甲醇中的溶液(0.14ml,1.9mmol),随后添加醛实施例117(200mg,0.6mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌4.5小时,之后添加硼氢化钠(48mg,1.3mmol),并且将所得混合物进一步搅拌另一个1.5小时时段。然后通过添加水淬灭反应,将所得无机沉淀物过滤,用乙醚洗涤,并且用乙醚萃取水性滤液。将合并的醚萃取物经$MgSO_4$干燥并真空浓缩,得到N-甲基-8-((甲基氨基)甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺:^1H NMR(400MHz,甲醇-d+)δ9.52

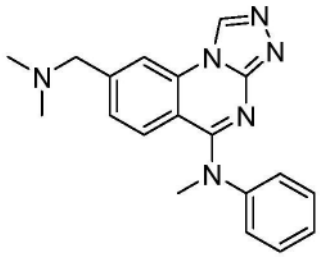
(s,1H),8.46(d,J＝1.7Hz,1H),7.62-7.47(m,3H),7.47-7.41(m,2H),7.37(dd,J＝8.8,1.7Hz,1H),7.29(d,J＝8.8Hz,1H),4.38(s,2H),3.80(s,3H),2.79(s,3H);LCMS(m/z)319.2。

[4267] 实施例550.N-甲基-8-(吗啉代甲基)-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4268] 

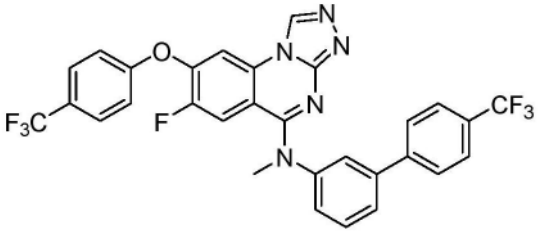
[4269] 根据针对实施例549描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.52(d,J＝3.1Hz,1H),8.48(d,J＝1.7Hz,1H),7.63-7.49(m,3H),7.49-7.37(m,3H),7.29-7.19(m,1H),4.40(s,2H),3.95-3.85(m,3H),3.81(d,J＝7.2Hz,4H),3.27-3.13(m,4H);LCMS(m/z)375.1。

[4270] 实施例551. 8-((二甲基氨基)甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4271] 

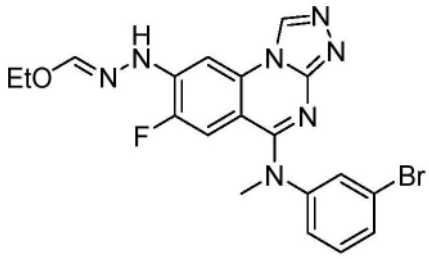
[4272] 根据针对实施例549描述的一般程序合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.51(d,J＝1.9Hz,1H),8.46(dd,J＝24.2,1.7Hz,1H),7.62-7.50(m,3H),7.49-7.35(m,3H),7.28(dd,J＝8.8,5.2Hz,1H),4.43(d,J＝43.9Hz,2H),3.82(d,J＝1.8Hz,3H),2.92(s,3H);LCMS(m/z)333.2。

[4273] 实施例552. 7-氟-N-甲基-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4274] 

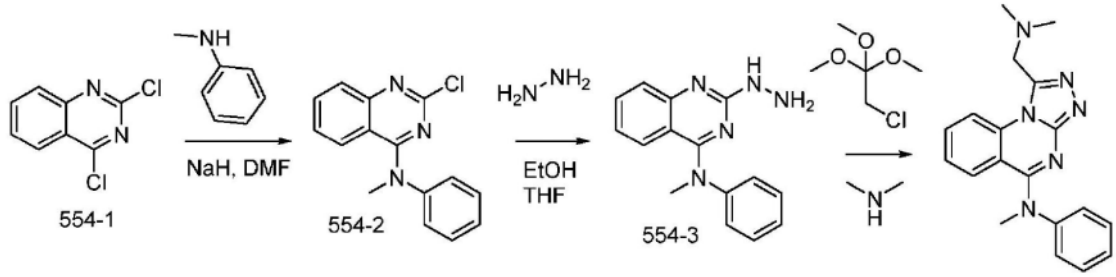
[4275] 在实施例465的合成期间从粗产物混合物中分离标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.09(s,1H),7.76-7.59(m,9H),7.53(t,J＝2.0Hz,1H),7.36(m,1H),7.20(d,J＝8.5Hz,2H),7.09(d,J＝11.9Hz,1H),3.78(s,3H);LCMS(m/z)598.4。

[4276] 实施例553.(E)-N-(5-((3-溴苯基)(甲基)氨基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲酰肼酸乙酯

[4277] 

[4278] 在实施例459的合成期间从粗产物混合物中分离标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.76-8.61(m,1H),7.89(d,J=7.3Hz,1H),7.51(t,J=2.0Hz,1H),7.41(m,1H),7.32(t,J=8.0Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.14(s,1H),6.88(d,J=13.2Hz,1H),4.25(q,J=7.1Hz,2H),3.52(s,3H),1.34(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(m/z)458.2。

[4279] 实施例554. 1-((二甲基氨基)甲基)-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

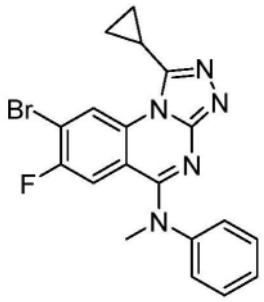
[4280] 

[4281] 2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(554-2)的合成:向2,4-二氯喹唑啉(中间体554-1,4g,20.1mmol)在DMF(20ml)中的溶液中添加N-甲基苯胺(2.58g,24.1mmol)和氢化钠(965mg,24.1mmol),然后将混合物在室温下搅拌1小时。将水添加到反应混合物中,并且过滤所得混合物。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[4282] 2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(554-3)的合成:将水合肼(817mg,16.3mmol)缓慢添加到粗品2-氯-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(中间体554-2,2.2g,8.16mmol)在乙醇和THF的2:1溶液(10ml)中的搅拌溶液中。将混合物在60℃处加热18小时。将混合物用DCM稀释,然后用水和盐水连续洗涤并经$MgSO_4$干燥。真空浓缩有机层。将所得残余物用于下一步骤而不经进一步纯化。

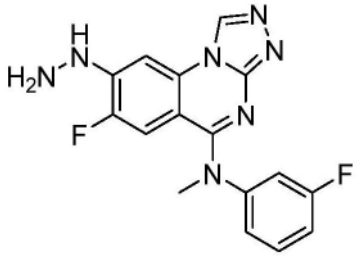
[4283] 将2-氯-1,1,1-三甲氧基乙烷(1.7g,10.9mmol)和粗品2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺(中间体554-3,20mg,0.08mmol)的溶液在100℃处搅拌24小时。将混合物真空浓缩,然后溶解于2N二甲胺的THF溶液(2ml)中并在室温下再搅拌24小时。将混合物真空浓缩,然后将残余物通过反相色谱法(含0.1% TFA的ACN/水15%-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.08(d,J=8.7Hz,1H),7.91(ddd,J=8.7,7.2,1.5Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),7.48-7.40(m,2H),7.40-7.25(m,3H),5.16(s,2H),3.78(s,3H),3.16(s,6H);LCMS(m/z)333.2。

[4284] 实施例555. 8-溴-1-环丙基-7-氟-N-甲基-N-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4285] 

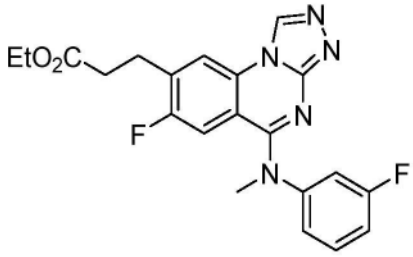
[4286] 除了使用三甲氧基甲基环丙烷代替1,1,1-三乙氧基乙烷之外,以与实施例500类似的方式合成实施例555。LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{19}H_{17}BrFN_5$的计算值:412.05(M-1+1)、414.05(M+1+1),实验值:412.22(M-1+1)、414.17(M+1+1)。

[4287] 实施例556. 7-氟-N-(3-氟苯基)-8-肼基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4288] 

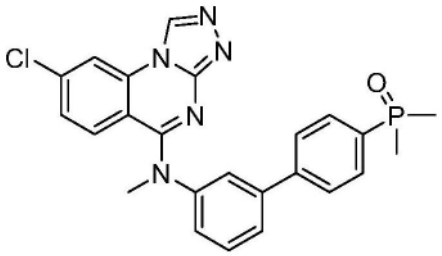
[4289] 将水合肼(304mg,6mmol)缓慢添加到粗品7,8-二氟-N-(3-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例249,20mg,0.06mmol)在乙醇和THF的2:1溶液(5ml)中的搅拌溶液中。将混合物在100℃处加热24小时。将混合物用DCM稀释,然后用水和盐水连续洗涤并经$MgSO_4$干燥。真空浓缩混合物,然后将残余物通过反相色谱法(含0.1% TFA的ACN/水15-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.33(s,1H),7.69(d,J=7.5Hz,1H),7.43(q,J=7.8Hz,1H),7.06(tt,J=8.9,4.0Hz,3H),6.78(d,J=13.6Hz,1H),3.62(s,3H);LCMS(m/z)342.1。

[4290] 实施例557. 3-(7-氟-5-((3-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)丙酸乙酯

[4291] 

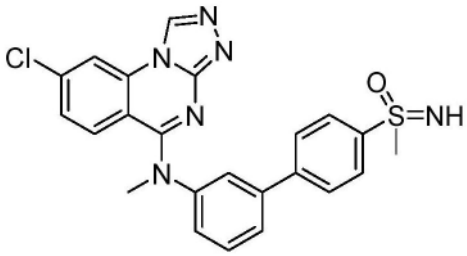
[4292] 在合成实施例467的步骤7中分离标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.11(s,1H),7.94(d,J=6.3Hz,1H),7.39(m,1H),7.04(m,1H),6.98(m,1H),6.94-6.86(m,2H),4.12(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,3H),3.11(t,J=7.3Hz,2H),2.72(t,J=7.3Hz,2H),1.22(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(m/z)412.3。

[4293] 实施例558.(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)二甲基氧化膦

[4294] 

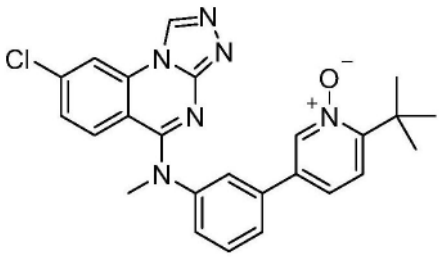
[4295] 除了使用(4-溴苯基)二甲基氧化膦代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与针对实施例337描述的类似方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.47(s,1H),8.42(d,J=2.1Hz,1H),7.95-7.73(m,5H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.51(d,J=9.0Hz,1H),7.49-7.41(m,1H),7.28(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.72(s,3H),1.71(d,J=13.3Hz,6H);LCMS(m/z)462.2。

[4296] 实施例559.(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-[1,1'-二苯基]-4-基)(亚胺基)(甲基)-16-磺酮(sulfanone)

[4297] 

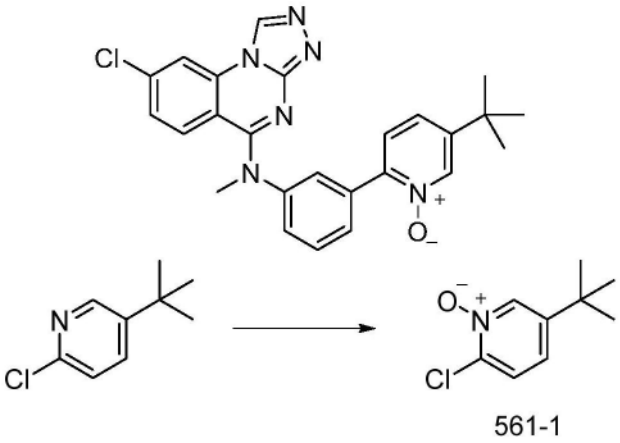
[4298] 除了使用(4-溴苯基)(亚胺基)(甲基)-λ^6-磺酮代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与针对实施例337描述的类似方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),8.05-7.97(m,3H),7.86(d,J=8.4Hz,2H),7.79(t,J=2.1Hz,1H),7.71(d,J=7.7Hz,1H),7.64-7.44(m,3H),7.28(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),3.71(s,3H),3.09(s,3H);LCMS(m/z)463.2。

[4299] 实施例560. 2-(叔丁基)-5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶1-氧化物

[4300] 

[4301] 除了使用5溴2-(叔丁基)吡啶1-氧化物代替2溴5-环丙基吡嗪和使用(2二环己基膦2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与针对实施例337描述的类似方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.40(d,J=2.0Hz,1H),8.35(d,J=1.9Hz,1H),7.82-7.43(m,7H),7.27(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),3.71(s,3H),1.50(s,9H);LCMS(m/z)459.3。

[4302] 实施例561. 5-(叔丁基)-2-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶1-氧化物

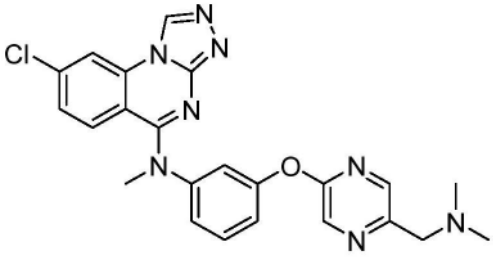
[4303] 

561-1

[4304] 在室温下将3-氯苯并过氧化酸(77重量%,109mg,485μmol)添加到5-(叔丁基)-2-氯吡啶(30.0mg,177μmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌溶液中。19小时后,通过硅胶快速柱色谱法(已烷)纯化所得混合物,得到中间体561-1。

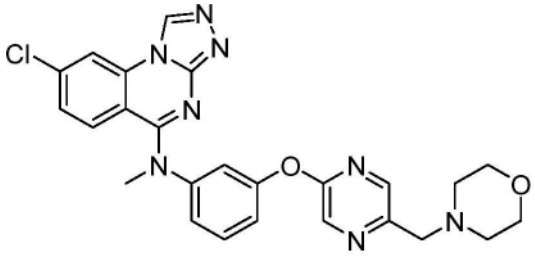
[4305] 除了使用中间体561-1代替2-溴-5-环丙基吡嗪和使用(2-二环已基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)代替[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)之外,以与针对实施例337描述的类似方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.40(d,J=2.0Hz,1H),8.22(d,J=1.9Hz,1H),7.95(d,J=2.1Hz,1H),7.87(d,J=7.7Hz,1H),7.59-7.49(m,3H),7.49-7.41(m,2H),7.27(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.68(s,3H),1.37(s,9H);LCMS(m/z)459.3。

[4306] 实施例563. 8-氯-N-(3-((5-((二甲基氨基)甲基)吡嗪-2-基)氧基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4307] 

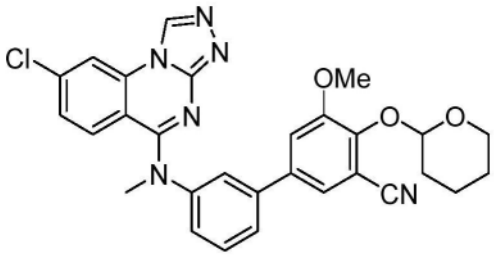
[4308] 在实施例229的合成中从粗产物混合物中分离标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.53(s,1H),8.58(d,J=1.4Hz,1H),8.45(d,J=2.0Hz,1H),8.20(s,1H),7.60(t,J=8.4Hz,1H),7.46-7.37(m,2H),7.34(d,J=7.8Hz,1H),7.32-7.25(m,2H),4.48(s,2H),3.76(s,3H),2.95(s,6H);LCMS(m/z)461.3。

[4309] 实施例564. 8-氯-N-甲基-N-(3-((5-(吗啉代甲基)吡嗪-2-基)氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4310] 

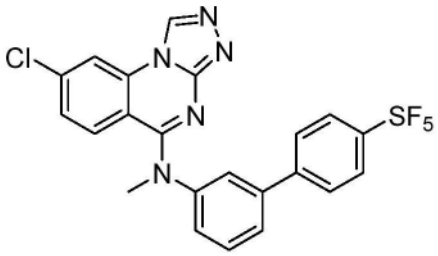
[4311] 在实施例230的合成中从粗产物混合物中分离标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.56(s,1H),8.60(d,J=1.6Hz,1H),8.49(d,J=2.1Hz,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),7.63(t,J=7.7Hz,1H),7.46-7.31(m,5H),4.51(s,2H),3.94(s,4H),3.79(s,3H),3.38(m,4H);LCMS(m/z)503.3。

[4312] 实施例565. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-5-甲氧基-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-[1,1'-二苯基]-3-甲腈

[4313] 

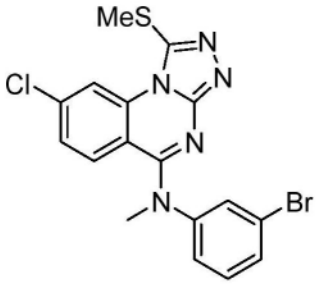
[4314] 以与针对实施例252描述的类似方式合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.78(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.71(t,J=2.0Hz,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.44-7.25(m,2H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.12-7.01(m,1H),4.93(t,J=7.7Hz,2H),3.93(s,3H),3.86(s,3H),3.35-3.29(m,6H);LCMS(m/z)541.3。

[4315] 实施例566. 8-氯-N-甲基-N-(4'-(五氟-16-硫烷基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4316] 

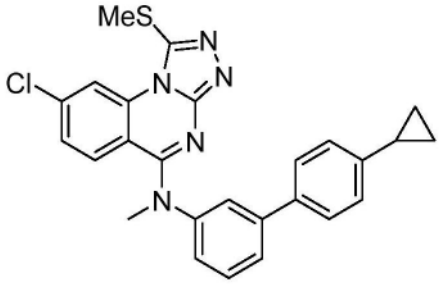
[4317] 除了使用(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸之外,以与实施例312类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.52(s,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),8.01-7.92(m,2H),7.92-7.81(m,3H),7.75(d,J=7.4Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.51(dd,J=8.5,3.2Hz,2H),7.38-7.26(m,1H),3.75(s,3H);LCMS(m/z)512.3。

[4318] 实施例567.N-(3-溴苯基)-8-氯-N-甲基-1-(甲基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4319] 

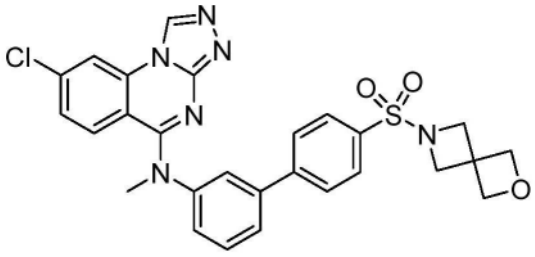
[4320] 如针对中间体366-1所述制备标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.64(d,J=2.0Hz,1H),7.59(td,J=1.8,0.9Hz,1H),7.56(d,J=8.9Hz,1H),7.48-7.41(m,1H),7.39(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.37-7.33(m,2H),3.63(s,3H),2.91(s,3H);LCMS(m/z)434.3。

[4321] 实施例569. 8-氯-N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N-甲基-1-(甲基硫代)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4322] 

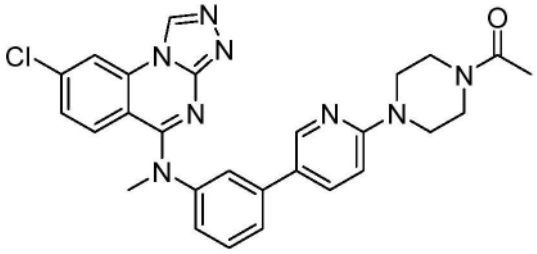
[4323] 除了使用(4-环丙基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸和使用中间体366-1代替实施例308之外,以与实施例312类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.62(d,J=2.0Hz,1H),7.64-7.54(m,3H),7.54-7.46(m,3H),7.34-7.26(m,2H),7.18-7.11(m,2H),3.68(s,3H),2.90(s,3H),2.02-1.90(m,1H),1.04-0.94(m,2H),0.76-0.65(m,2H);LCMS(m/z)472.3。

[4324] 实施例570.N-(4'-((2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)磺酰基)-[1,1'-二苯基]-3-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4325] 

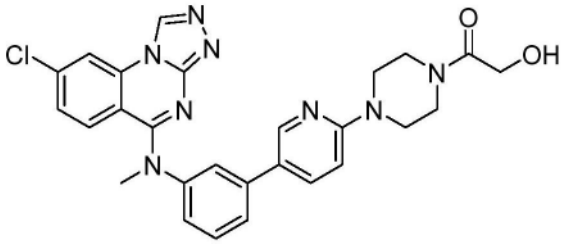
[4326] 根据针对实施例535描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),8.56(d,J=2.0Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.82(d,J=8.4Hz,2H),7.79(s,1H),7.69(d,J=7.7Hz,1H),7.53(t,J=7.9Hz,1H),7.39(d,J=8.9Hz,1H),7.33(s,2H),4.44(s,4H),3.90(s,4H),3.61(s,3H);LCMS(m/z)547.1。

[4327] 实施例571. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[4328] 

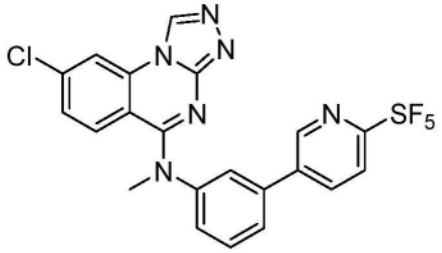
[4329] 将8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例258,20mg,0.04mmol)、DIPEA(52.2mg,0.4mmol)、乙酸(7mg,0.12mmol)和HATU(32mg,0.08mmol)在DMF(5ml)中的溶液在室温下搅拌1小时。用DCM萃取产物。蒸发有机层,然后将残余物通过反相色谱法(含0.1% TFA的ACN/水15-95%,持续15分钟)纯化,产生标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.52(d,J=2.1Hz,1H),8.32-8.19(m,2H),7.85-7.63(m,3H),7.59-7.49(m,1H),7.37(dt,J=9.1,1.9Hz,2H),7.29(d,J=9.1Hz,1H),3.87(s,3H),3.86-3.73(m,8H),2.18(s,3H);LCMS(m/z)513.4。

[4330] 实施例572. 1-(4-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-羟基乙-1-酮

[4331] 

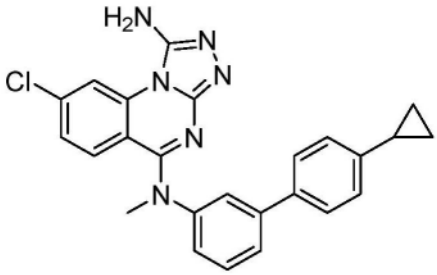
[4332] 通过与用于制备实施例571类似的程序获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.52(d,J=2.0Hz,1H),8.32-8.15(m,2H),7.86-7.61(m,3H),7.52(ddd,J=8.0,2.2,1.0Hz,1H),7.41-7.21(m,3H),4.31(s,3H),3.99-3.56(m,11H);LCMS(m/z)529.5。

[4333] 实施例573. 8-氯-N-甲基-N-(3-(6-(五氟-16-硫烷基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4334] 

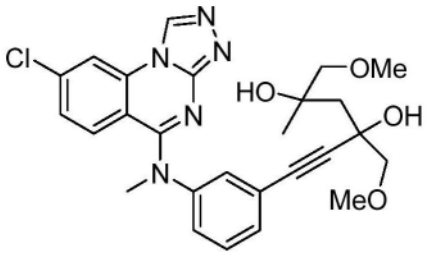
[4335] 除了使用5-溴-2-(五氟-λ^6-硫烷基)吡啶代替2-溴-5-环丙基吡嗪之外,以与实施例337类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.46(s,1H),8.85(d,J=2.4Hz,1H),8.43-8.36(m,2H),8.00(d,J=8.6Hz,1H),7.88(t,J=2.0Hz,1H),7.83-7.72(m,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.58-7.50(m,2H),7.27(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),3.72(s,3H);LCMS(m/z)513.3。

[4336] 实施例574. 8-氯-N5-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1,5-二胺

[4337] 

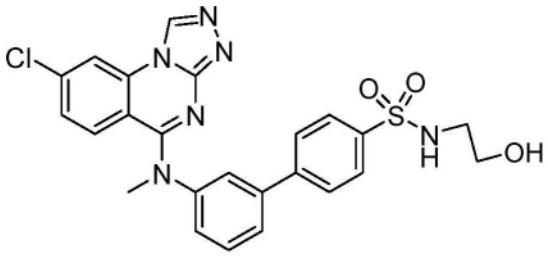
[4338] 根据针对实施例367描述的一般程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.60(d,J=2.0Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.65(d,J=2.3Hz,1H),7.59(t,J=7.9Hz,1H),7.48(d,J=8.3Hz,2H),7.41-7.31(m,3H),7.15(d,J=8.2Hz,2H),3.81(s,3H),2.01-1.89(m,1H),1.07-0.98(m,2H),0.76-0.65(m,2H);LCMS(m/z)441.3。

[4339] 实施例575. 6-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)-1-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-2-甲基己-5-炔-2,4-二醇

[4340] 

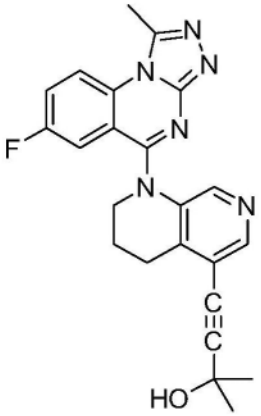
[4341] 使用实施例308代替中间体364-2和使用1-甲氧基-4-(甲氧基甲基)-2-甲基己-5-炔-2,4-二醇代替2-甲基丁-3-炔-2-醇,以与实施例376类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.45(s,1H),8.40(d,J=2.0Hz,1H),7.62-7.19(m,6H),4.10-3.21(m,6H),3.63(s,3H),3.40(s,3H),3.35(s,3H),1.86(s,3H);LCMS(m/z)510.2。

[4342] 实施例576. 3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-N-(2-羟基乙基)-[1,1'-二苯基]-4-磺酰胺

[4343] 

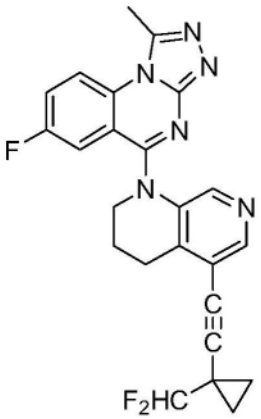
[4344] 根据针对实施例525描述的一般程序制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.78(s,1H),8.62(d,J=2.0Hz,1H),7.88(d,J=8.6Hz,2H),7.85(s,3H),7.76(d,J=7.9Hz,1H),7.66(t,J=5.9Hz,1H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.44(d,J=7.9Hz,1H),7.40(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),3.68(s,3H),3.37(t,J=6.3Hz,2H),2.81-2.75(m,2H);LCMS(m/z)509.1。

[4345] 实施例577. 4-(1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢-1,7-萘啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4346] 

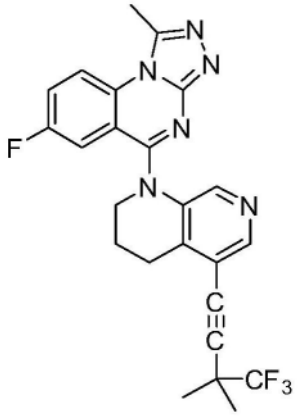
[4347] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(dd,J=9.4,4.5Hz,1H),8.24(s,1H),8.12(s,1H),7.94(ddd,J=9.3,7.9,2.9Hz,1H),7.78(dd,J=9.3,2.9Hz,1H),4.04-3.95(m,2H),3.03(s,3H),2.99(t,J=6.7Hz,2H),2.18-2.00(m,2H),1.53(s,6H);LCMS(m/z)417.7[M+H]$^+$。

[4348] 实施例578. 5-(5-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4349] 

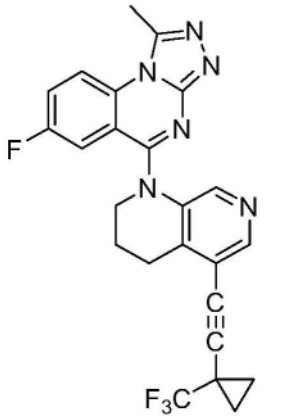
[4350] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(dd,J=9.4,4.5Hz,1H),8.26(s,1H),8.12(s,1H),7.94(ddd,J=9.3,7.9,2.9Hz,1H),7.79(dd,J=9.3,2.9Hz,1H),5.83(t,J=55.4Hz,1H),4.00(t,J=5.8Hz,4H),3.03(s,3H),2.98(t,J=6.6Hz,2H),2.17-2.01(m,2H),1.29(dq,J=7.8,2.7Hz,4H);LCMS(m/z)469.6[M+H]$^+$。

[4351] 实施例579. 7-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4352] 

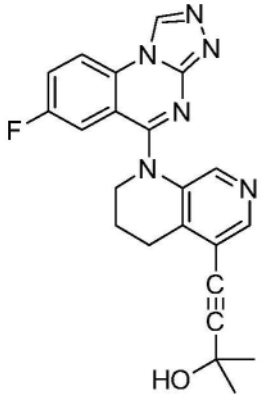
[4353] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(dd,J=9.4,4.5Hz,1H),8.29(s,1H),8.16(s,1H),7.96(ddd,J=9.3,7.9,2.9Hz,1H),7.82(dd,J=9.3,2.9Hz,1H),4.05-3.97(m,2H),3.04(s,3H),2.98(t,J=6.7Hz,2H),2.11(p,J=6.7Hz,2H),1.57(s,6H)。LCMS(m/z)469.6[M+H]$^{+}$。

[4354] 实施例580. 7-氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4355] 

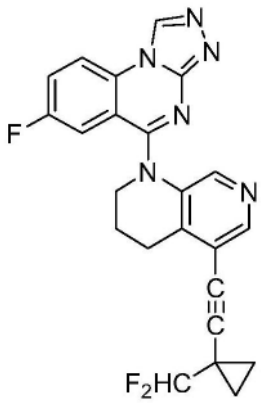
[4356] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(dd,J=9.4,4.5Hz,1H),8.30(s,1H),8.16(s,1H),7.96(ddd,J=9.4,7.9,2.9Hz,1H),7.81(dd,J=9.3,2.9Hz,1H),4.02(t,J=5.7Hz,2H),3.04(s,3H),2.98(t,J=6.7Hz,2H),2.10(p,J=6.4Hz,2H),1.59-1.51(m,2H),1.51-1.41(m,2H)。LCMS(m/z)467.7[M+H]$^{+}$。

[4357] 实施例581. 4-(1-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢-1,7-萘啶-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4358] 

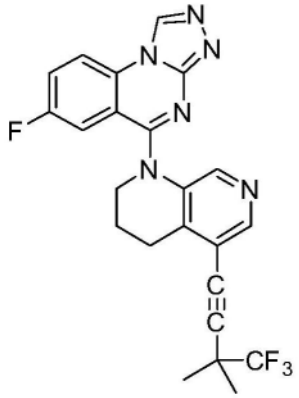
[4359] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.91(s,1H),8.57(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),8.28(s,1H),8.22(s,1H),8.04(ddd,J=9.2,8.2,2.8Hz,1H),7.74(dd,J=9.4,2.8Hz,1H),4.17-3.88(m,2H),3.00(t,J=6.6Hz,2H),2.09(dd,J=11.3,5.4Hz,2H),1.54(s,6H)。LCMS(m/z)403.6[M+H]$^+$。

[4360] 实施例582. 5-(5-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4361] 

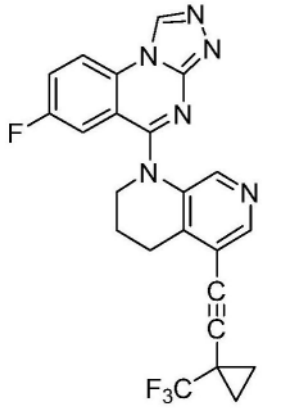
[4362] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(s,1H),8.55(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),8.26(s,1H),8.17(s,1H),8.01(td,J=8.7,2.8Hz,1H),7.72(dd,J=9.4,2.8Hz,1H),5.83(t,J=55.5Hz,1H),4.00(dd,J=6.7,4.8Hz,2H),2.97(t,J=6.6Hz,2H),2.18-2.01(m,2H),1.40-1.19(m,4H);LCMS(m/z)435.7[M+H]$^+$。

[4363] 实施例583. 7-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4364] 

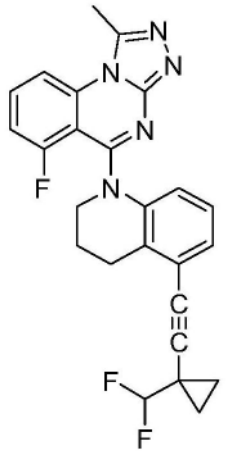
[4365] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例584类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.90(s,1H),8.57(dd,J=9.2,4.6Hz,1H),8.29(s,1H),8.22(s,1H),8.03(td,J=8.7,2.8Hz,1H),7.76(dd,J=9.4,2.8Hz,1H),4.02(dd,J=6.8,4.6Hz,2H),2.98(t,J=6.7Hz,2H),2.23-2.01(m,2H),1.57(s,6H);LCMS(m/z)455.6[M+H]$^+$。

[4366] 实施例584. 7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4367] 

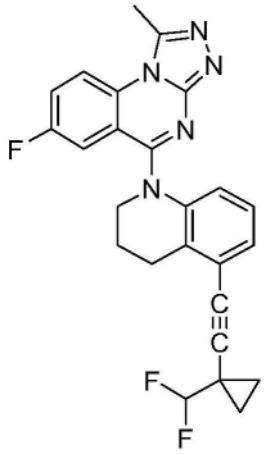
[4368] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,7-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例585类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.89(s,1H),8.56(dd,J=9.2,4.6Hz,1H),8.29(s,1H),8.21(s,1H),8.02(ddd,J=9.1,8.2,2.8Hz,1H),7.74(dd,J=9.4,2.8Hz,1H),4.09-3.89(m,2H),2.98(t,J=6.6Hz,2H),2.16-2.01(m,2H),1.63-1.36(m,4H);LCMS(m/z)453.6[M+H]$^+$。

[4369] 实施例585. 5-(5-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4370] 

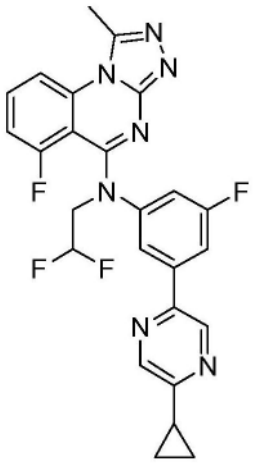
[4371] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=8.6Hz,1H),8.00(td,J=8.4,5.4Hz,1H),7.37(dd,J=11.8,8.2Hz,1H),7.14(d,J=7.5Hz,1H),6.93(t,J=7.9Hz,1H),6.83(d,J=8.2Hz,1H),5.81(t,J=55.6Hz,1H),4.26-3.96(m,2H),3.0-2.7(m,5H),2.29-1.80(m,2H),1.38-1.14(m,4H);LCMS(m/z)448.3[M+H]$^+$。

[4372] 实施例586. 5-(5-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4373] 

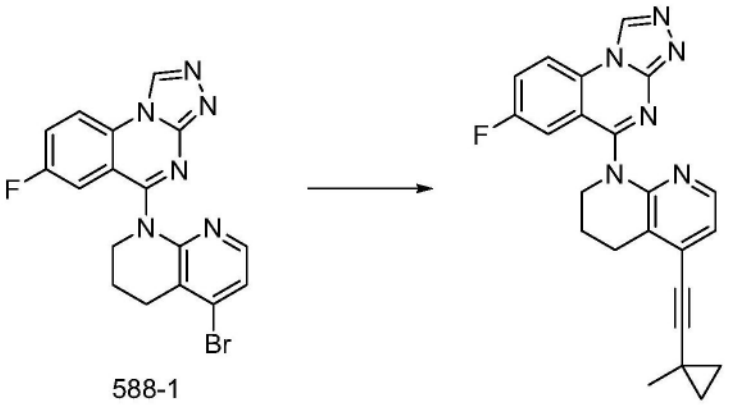
[4374] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-(二氟甲基)-1-乙炔基环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(dd,J=9.4,4.6Hz,1H),7.86(td,J=8.6,2.9Hz,1H),7.42(dd,J=9.6,2.9Hz,1H),7.16(d,J=7.5Hz,1H),6.98(t,J=7.9Hz,1H),6.79(d,J=8.2Hz,1H),5.81(t,J=55.6Hz,1H),3.96(t,J=6.2Hz,2H),2.99(d,J=5.7Hz,5H),2.21-2.00(m,2H),1.26(dt,J=10.1,2.8Hz,4H)。LCMS(m/z)448.3[M+H]$^+$。

[4375] 实施例587.N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4376] 

[4377] 除了使用N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,以与实施例591类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=1.5Hz,1H),8.65(d,J=1.5Hz,1H),8.18(d,J=8.6Hz,1H),7.95(td,J=8.4,5.4Hz,1H),7.76-7.48(m,2H),7.35-6.91(m,2H),6.80-6.36(m,1H),4.89-4.62(m,2H),3.03(s,3H),2.23(tt,J=8.1,4.7Hz,1H),1.18-1.00(m,2H),0.96(dt,J=4.6,3.0Hz,2H);LCMS(m/z)491.1[M+H]$^+$。

[4378] 实施例588. 7-氟-5-(5-((1-甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

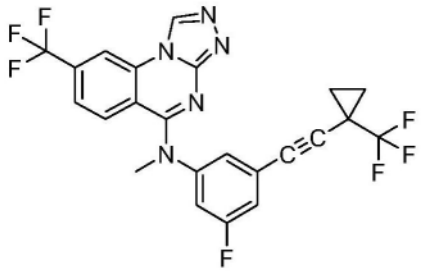
[4379] 

588-1

[4380] 除了使用2,4-二氯-6-氟喹唑啉代替7-溴-2,4-二氯-6-氟喹唑啉和使用5-溴-1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶代替2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓之外,以与实施例498类似的方式合成化合物588-1(5-(5-溴-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉)。

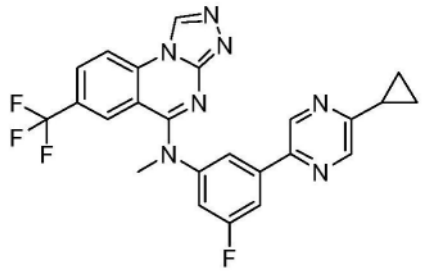
[4381] 除了使用5-(5-溴-3,4-二氢-1,8-萘啶-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-乙炔基-1-甲基环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),8.49(dd,J=9.2,4.6Hz,1H),7.92(ddd,J=9.2,8.3,2.8Hz,1H),7.69(d,J=5.1Hz,1H),7.41(dd,J=9.5,2.8Hz,1H),6.90(d,J=5.1Hz,1H),3.97(dd,J=6.7,4.6Hz,2H),2.95(d,J=6.7Hz,2H),2.24-2.11(m,2H),1.37(s,3H),1.04(q,J=4.0Hz,2H),0.89-0.78(m,2H);LCMS(m/z)399.1[M+H]$^+$。

[4382] 实施例589.N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4383] 

[4384] 除了使用N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷代替2-甲基丁-3-炔-2-醇之外,以与实施例421类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,1H),8.98-8.80(m,1H),7.75(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),7.56(d,J=8.7Hz,1H),7.49-7.32(m,2H),7.32-7.18(m,1H),3.60(s,3H),1.45(dt,J=6.8,3.8Hz,2H),1.42-1.28(m,2H)。LCMS(m/z)494.1[M+H]$^+$。

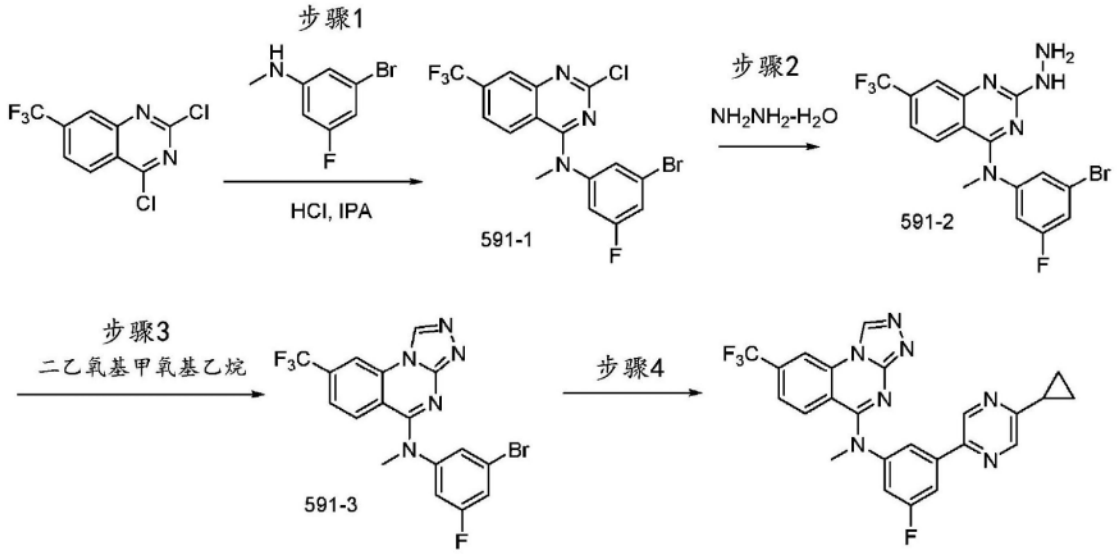
[4385] 实施例590.N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4386] 

[4387] 除了使用2,4-二氯-6-(三氟甲基)喹唑啉代替2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉之外,以与实施例591类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),8.99(d,J=1.5Hz,1H),8.67(d,J=1.5Hz,1H),8.59(d,J=8.7Hz,1H),8.27(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.98(t,J=1.7Hz,1H),7.91(ddd,J=9.8,2.4,1.4Hz,1H),7.64-7.47(m,2H),3.71(s,3H),2.25(td,J=8.1,4.1Hz,1H),1.14-1.03(m,2H),1.03-0.90(m,2H);LCMS(m/z)480.1[M+H]$^+$。

[4388] 实施例591.N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4389]



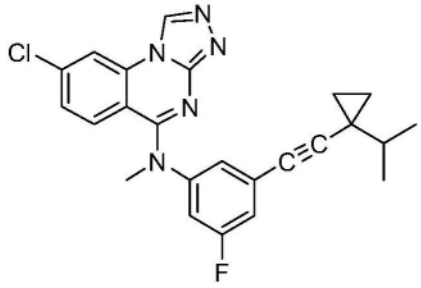
[4390] (步骤1)N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-甲基-7(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物591-1)的合成。向3-溴-5-氟-N-甲基-苯胺(0mL,4.90mmol)和2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉(1309mg,4.90mmol)在IPA(7.00mL)中的混合物中添加盐酸(37.0%,483mg,4.90mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,之后将固体过滤并用2mL冷IPA洗涤。将滤液用于下一反应而不经进一步纯化。LCMS(m/z)434.28[M+H]$^+$。

[4391] (步骤2)N-(3-溴-5-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物591-2)的合成。除了使用N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-甲基-7(三氟甲基)喹唑啉-4-胺代替N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-甲基喹唑啉-4-胺(化合物308-2)之外,以与化合物308-3类似的方式合成N-(3-溴-5-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺。LCMS(m/z)430.32.1[M+H]$^+$。

[4392] (步骤3)N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物591-3)的合成。除了使用N-(3-溴-5-氟苯基)-2-肼基-N-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺代替N-(3-溴苯基)-7-氯-2-肼基-N-甲基喹唑啉-4-胺之外,以与化合物308-3类似的方式合成化合物591-3。LCMS(m/z)440.31[M+H]$^+$。

[4393] (步骤4)N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物591-4)的合成。除了使用N-(3-溴-5-氟苯基)-N-甲基-8-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替8-氯-7-氟-N-(3-碘苯基)-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,以与8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)苯基)-7-氟-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(实施例595)类似的方式合成化合物591-4。LCMS(m/z)480.1[M+H]$^+$。

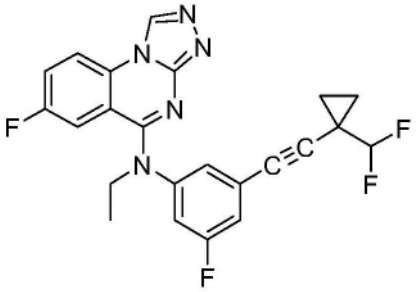
[4394] 实施例592. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-异丙基环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4395] 

[4396] 根据针对实施例421描述的程序合成标题化合物。

[4397] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),8.50(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),8.06-7.83(m,1H),7.44(dt,J＝10.0,2.2Hz,1H),7.35(t,J＝1.6Hz,1H),7.30(dt,J＝8.8,1.9Hz,1H),6.93(dd,J＝10.2,2.7Hz,1H),5.75(t,J＝55.5Hz,1H),4.18(q,J＝6.9Hz,2H),1.35-1.03(m,8H);LCMS(m/z)434.1。

[4398] 实施例593.N-(3-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-N-乙基-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

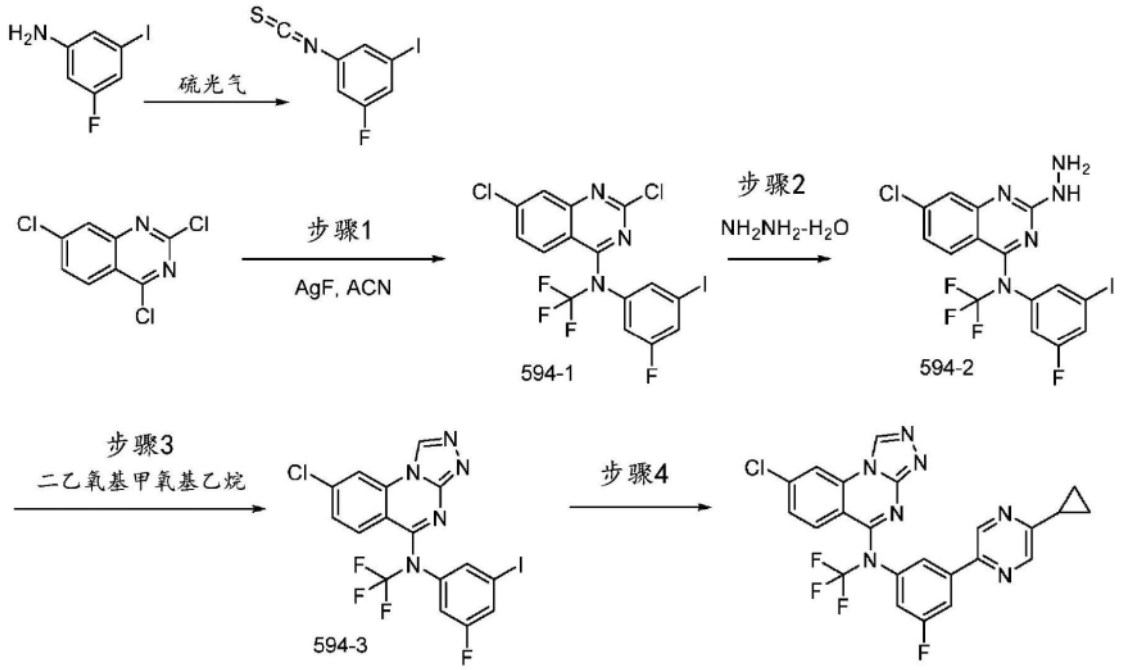
[4399] 

[4400] 根据针对实施例421描述的程序合成标题化合物。

[4401] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.81(s,1H),8.48(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),7.91(ddd,J＝9.2,8.1,2.8Hz,1H),7.70-7.50(m,1H),7.42(dt,J＝10.0,2.3Hz,1H),7.33(d,J＝1.7Hz,1H),7.28(dd,J＝9.0,2.0Hz,1H),6.93(dd,J＝10.2,2.7Hz,1H),5.75(t,J＝55.5Hz,1H),4.17(d,J＝7.0Hz,2H),1.41-0.88(m,7H);LCMS(m/z)440.1。

[4402] 实施例594. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)-5-氟苯基)-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4403]

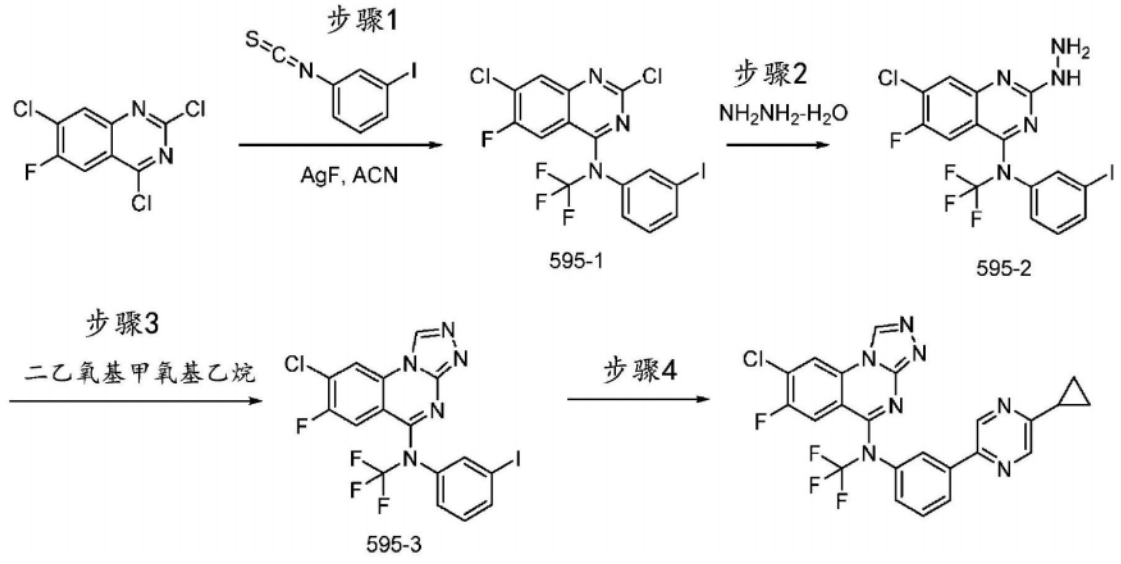


[4404] 1-氟-3-碘-5-异硫氰酰苯的合成。在氮气气氛下在冰浴中搅拌3-氟-5-碘-苯胺(4.0g,16.9mmol)和碳酸钠(2.68g,25.3mmol)在丙酮(100mL)中的溶液。在30分钟内逐滴添加硫光气(1.94mL,25.3mmol)。将反应在冰浴中再搅拌30分钟,之后去除冰浴并使其升温至室温。将反应在室温下搅拌1.5小时,然后将反应溶液在减压下浓缩。将残余物与甲苯共沸以去除残留的硫光气并得到所需产物。

[4405] 除了使用1-氟-3-碘-5-异硫氰酰苯代替1-碘-3-异硫氰酰-苯和使用2,4,7-三氯喹唑啉代替2,4,7-三氯-6-氟喹唑啉,以与实施例595类似的方式合成实施例594。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),9.09(d,J=1.4Hz,1H),8.79-8.71(m,1H),8.69(d,J=1.4Hz,1H),8.18-7.94(m,3H),7.76-7.54(m,2H),2.32-2.18(m,1H),1.11-1.04(m,2H),1.02-0.92(m,2H);LCMS(m/z)500.1[M+H]$^+$。

[4406] 实施例595. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)苯基)-7-氟-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4407]



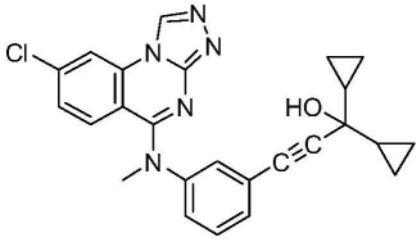
[4408] (步骤1)2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘苯基)-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物595-1)的合成。将2,4,7-三氯-6-氟-喹唑啉(393mg,1.56mmol)、1-碘-3-异硫氰酰-苯(400mg,1.53mmol)和氟化银(I)(972mg,7.66mmol)在MeCN(12.0mL)中的混合物在70℃处剧烈搅拌30分钟。倒入100mL DCM中,通过硅藻土过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0%至75%二氯甲烷于己烷中)纯化,得到化合物595-1。LCMS(m/z)502.17[M+H]$^+$。

[4409] (步骤2)7-氯-6-氟-2-肼基-N-(3-碘苯基)-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(化合物595-2)的合成。向2,7-二氯-6-氟-N-(3-碘苯基)-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(388mg,0.773mmol)在EtOH(2.61mL)和THF(1.74mL)中的混合物中添加肼(50.0%,0.241mL,3.86mmol)。将所得混合物在室温下剧烈搅拌30分钟。连续添加水(5mL)、THF(40mL)和EtOAc(80mL)。将混合物用4:1水:盐水(2×75mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩。将残余物与THF:甲苯共沸,并且用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)498.15[M+H]$^+$。

[4410] (步骤3)8-氯-7-氟-N-(3-碘苯基)-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(化合物595-3)的合成。将N-(3-溴苯基)-7-氯-6-氟-2-肼基-N-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺(385mg,0.854mmol)在二乙氧基甲氧基乙烷(6.17mL,37.1mmol)中的混合物在160℃处剧烈搅拌60分钟,冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0%至20% EtOAc的DCM溶液)纯化,得到化合物595-3。LCMS(m/z)507.90[M+H]$^+$。

[4411] (步骤4)8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)苯基)-7-氟-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成。向8-氯-7-氟-N-(3-碘苯基)-N-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30.0mg,0.0591mmol)的溶液中添加三丁基-(5-环丙基吡嗪-2-基)锡烷(27.3mg,0.0668mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(6.83mg,0.00591mmol)。将反应混合物加热至100℃持续12小时。将反应冷却至室温,并依次用乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)稀释。将有机层分离并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.90(s,1H),9.06(d,J=1.4Hz,1H),8.92(d,J=6.3Hz,1H),8.67(d,J=1.4Hz,1H),8.27(d,J=1.9Hz,1H),8.15(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.98(d,J=9.5Hz,1H),7.79(dd,J=7.9,2.1Hz,1H),7.64(t,J=7.9Hz,1H),2.24(tt,J=8.1,4.7Hz,1H),1.11-1.04(m,2H),1.04-0.90(m,2H)。LCMS(m/z)500.10[M+H]$^+$。

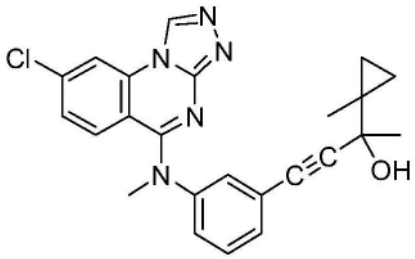
[4412] 实施例596. 3-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-1,1-二环丙基-丙-2-炔-1-醇

[4413] 

[4414] 将1,1-二环丙基丙-2-炔-1-醇(以重量计52%纯度,20μL,61μmol)添加到实施例308(7.0mg,18μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(4.6mg,6.3μmol)、三乙胺(63μL,450μmol)和溴化锌(20.3mg,90.1μmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(0.5mL)中的剧烈搅拌混合物中。将反应混合物密封并加热至约110℃。在20分钟后,将反应混合物冷却至室温。通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化混合物。依次添加乙酸乙酯(10mL)、

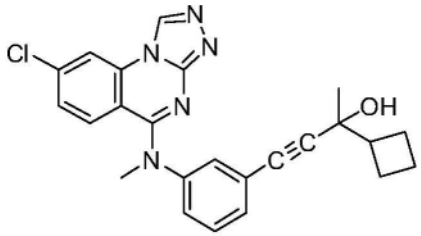
水(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.47(d,J=1.8Hz,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.37-7.30(m,3H),7.30-7.20(m,2H),3.66(s,3H),1.29-1.21(m,2H),0.71-0.59(m,2H),0.59-0.40(m,6H);LCMS(m/z)444.1。

[4415] 实施例597. 4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2-(1-甲基环丙基)丁-3-炔-2-醇

[4416] 

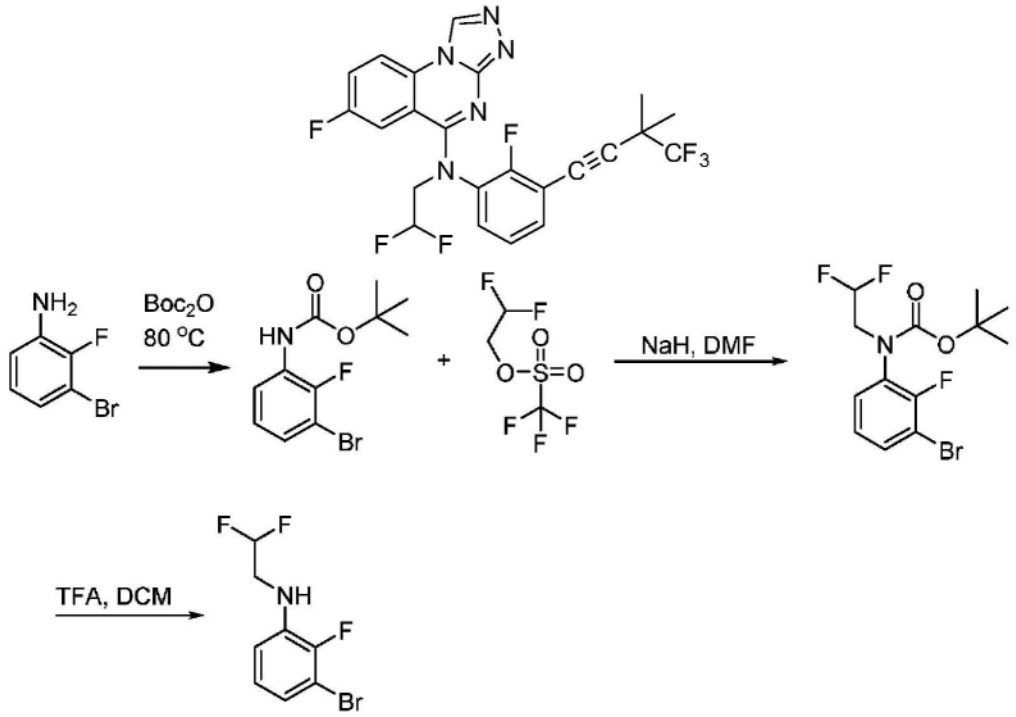
[4417] 使用2-(1-甲基环丙基)丁-3-炔-2-醇代替1,1-二环丙基丙-2-炔-1-醇,以与实施例596类似的方式制备实施例597。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.47(s,1H),8.38(d,J=2.0Hz,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),7.35(dt,J=3.9,2.0Hz,2H),7.33(s,1H),7.29-7.23(m,2H),3.66(s,3H),1.54(s,3H),1.20(s,3H),0.95-0.76(m,2H),0.29(q,J=2.6Hz,2H);LCMS(m/z)432.2。

[4418] 实施例598. 4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]-2-环丁基-丁-3-炔-2-醇

[4419] 

[4420] 使用2-环丁基丁-3-炔-2-醇代替1,1-二环丙基丙-2-炔-1-醇,以与实施例596类似的方式制备实施例598。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.98(s,1H),8.02(m,1H),7.72-7.65(m,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.32(m,2H),7.20(d,J=11.0Hz,2H),3.77(s,3H),2.30(s,1H),2.17-2.08(m,1H),1.83(s,1H),1.66(q,J=8.2Hz,1H),1.47(s,3H),1.42-1.29(m,1H),1.01-0.88(m,2H);LCMS(m/z)432.2。

[4421] 实施例599.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(2-氟-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



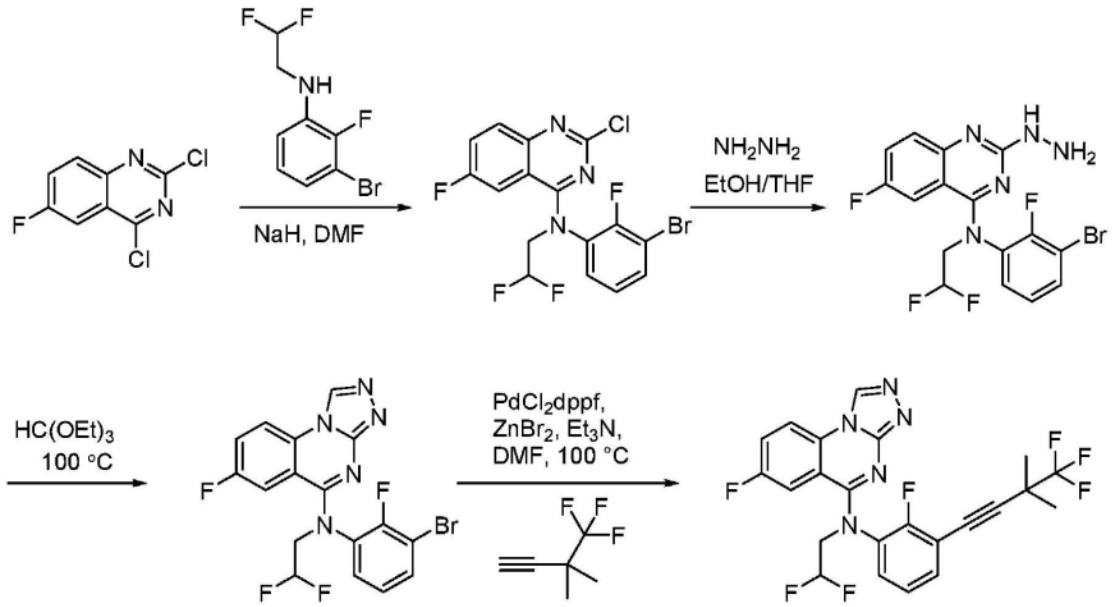
[4422]

[4423] (3-溴-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成:将3-溴-2-氟-苯胺(0.0105mol)添加到小瓶中,随后添加二碳酸二叔丁酯(0.0210mol),并且加热至80℃,同时搅拌7小时。将反应物冷却至室温,浓缩并通过柱色谱法(已烷至已烷中的15% EtOAc)纯化:MS(m/z)290.129 $[M+H]^+$。

[4424] (3-溴-2-氟苯基)(2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成:将(3-溴-2-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.00276mol)添加到小瓶中,溶解于DMF(9.5mL)中并冷却至0℃。将氢化钠(60%,0.00551mol)添加到溶液中,并将其搅拌30分钟。添加2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(0.00331mol),并且使溶液升温至室温并搅拌1小时。将反应用氯化铵溶液淬灭,倒入水中,用EtOAc萃取,用水洗涤,用盐水洗涤,浓缩并进行脱保护。MS(m/z)354.163 $[M+H]^+$。

[4425] 3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-氟苯胺的合成:将(3-溴-2-氟苯基)(2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.00270mol)溶解于DCM(12mL)中,并且添加三氟乙酸(99%,5mL)。将反应在室温下搅拌30分钟,浓缩并溶解于EtOAc中。然后将该溶液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,提供标题苯胺。MS(m/z)254.242 $[M+H]^+$。

[4426]



[4427] N-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-氟-苯胺(0.92mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(1.01mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(1.01mmol),并且将混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物冷却至0℃并用几滴饱和NH_4Cl溶液(水性)淬灭并搅拌直至固体破碎。过滤出固体并将其用己烷:乙醚的4:1混合物洗涤并真空干燥,并且不经进一步纯化而使用:MS(m/z)434.391$[M+H]^+$。

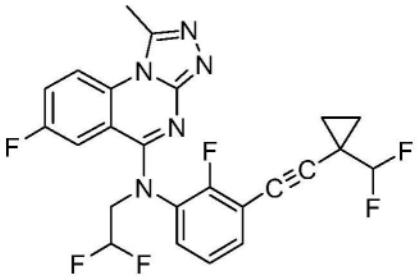
[4428] N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-溴-2-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-喹唑啉-4-胺(0.658mmol)在THF(3.5mL)和乙醇(3.5mL)中的溶液中添加一水合肼(7.9mmol)并将混合物在室温下搅拌12小时。完成后,将反应物用EA稀释并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以提供产物。MS(m/z)430.198$[M+H]^+$。

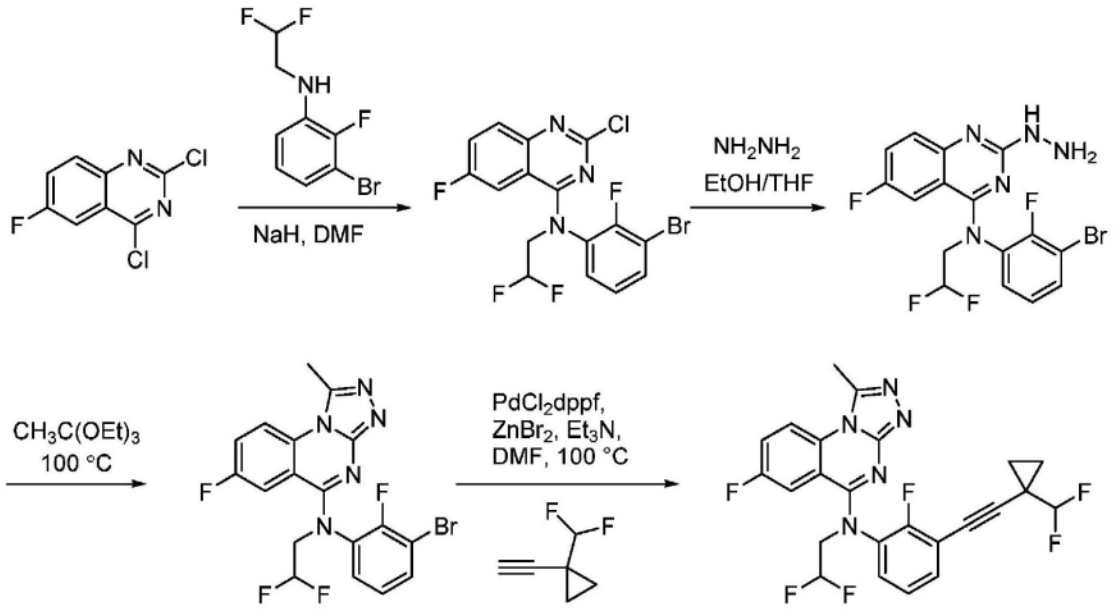
[4429] N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺(0.604mmol)和原甲酸三乙酯(22.5mmol)的溶液加热至110℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩,提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且通过过滤收集固体,将其用己烷:乙醚(4:1)洗涤并真空干燥提供产物。MS(m/z)443.307$[M+H]^+$。

[4430] N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(2-氟-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.0606mmol)、溴化锌(0.303mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(0.00303mmol)和三乙胺(0.303mmol)在DMF(0.70mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟。然后添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(0.00728mol)并将混合物在100℃处加热30分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.52(dd,J=9.2,4.9Hz,

1H),7.94(ddd,J=9.2,8.0,2.8Hz,1H),7.69(td,J=8.0,1.7Hz,1H),7.57(ddd,J=8.0,6.4,1.6Hz,1H),7.34(t,J=7.9Hz,1H),6.86(dd,J=10.1,2.7Hz,1H),6.60(tt,J=55.9,4.2Hz,1H),4.48(td,J=13.8,4.2Hz,2H),1.48(s,6H);MS(m/z)497.969[M+H]$^+$。

[4431] 实施例600.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(2-氟-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4432] 

[4433] 

[4434] N-(3-溴-2-氟苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-氟-苯胺(0.92mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(1.01mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(1.01mmol),并且将混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物冷却至0℃并用几滴饱和NH_4Cl溶液(水性)淬灭并搅拌直至固体破碎。过滤出固体,将其用己烷:乙醚的4:1混合物洗涤并真空干燥,并且不经进一步纯化而使用。MS(m/z)434.391[M+H]$^+$。

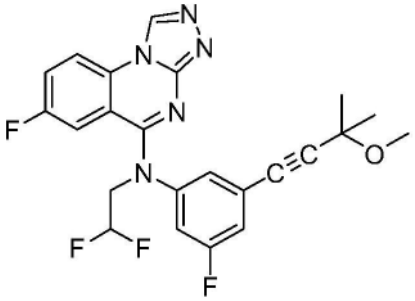
[4435] N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-溴-2-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-喹唑啉-4-胺(0.658mmol)在THF(3.5mL)和乙醇(3.5mL)中的溶液中添加一水合肼(7.9mmol)并将混合物在室温下搅拌12小时。完成后,将反应物用EA稀释并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以提供产物。MS(m/z)430.198[M+H]$^+$。

[4436] N-(3-溴-2-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺(0.818mmol)和原乙酸三乙酯(27.5mmol)的溶液加热至110℃,持续16小时。完成后,将反应

物冷却至室温并在减压下浓缩,提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且通过过滤收集固体,将其用己烷:乙醚(4:1)洗涤并真空干燥提供产物。MS(m/z)457.52[M+H]$^+$。

[4437] N-(2,2-二氟乙基)-N-[3-[2-[1-(二氟甲基)环丙基]乙炔基]-2-氟-苯基]-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(3-溴-2-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.0550mmol)、溴化锌(0.275mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(0.00275mmol)和三乙胺(0.275mmol)在DMF(0.70mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟。然后添加1-(二氟甲基)-1-乙炔基-环丙烷(0.00660mol)并将混合物在100℃处加热30分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(dd,J=9.4,4.7Hz,1H),7.87(ddd,J=9.4,7.7,2.9Hz,1H),7.68(td,J=8.0,1.7Hz,1H),7.53(ddd,J=8.0,6.5,1.6Hz,1H),7.35(t,J=7.9Hz,1H),6.98(dd,J=10.0,2.9Hz,1H),6.76-6.44(m,1H),5.74(t,J=55.4Hz,1H),4.50(td,J=13.9,4.1Hz,2H),3.00(s,3H),1.26-1.15(m,4H);MS(m/z)491.866[M+H]$^+$。

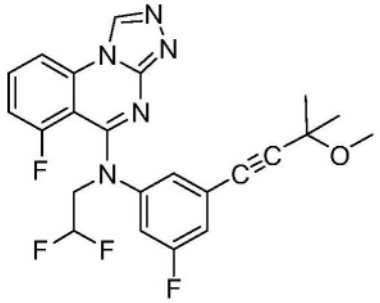
[4438] 实施例601.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4439] 

[4440] 根据实施例599中所述的程序合成标题化合物。

[4441] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.50(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.91(ddd,J=9.2,8.1,2.8Hz,1H),7.37-7.31(m,2H),7.25-7.20(m,1H),6.97(dd,J=9.9,2.8Hz,1H),6.73-6.39(m,1H),4.58(td,J=14.3,4.0Hz,2H),3.28(s,3H),1.44(s,6H);MS(m/z)458.175[M+H]$^+$。

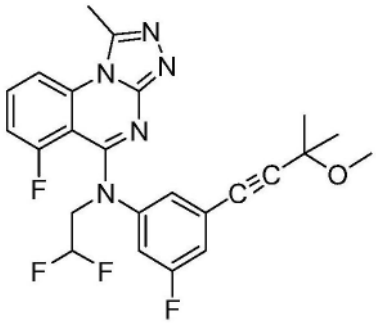
[4442] 实施例602.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

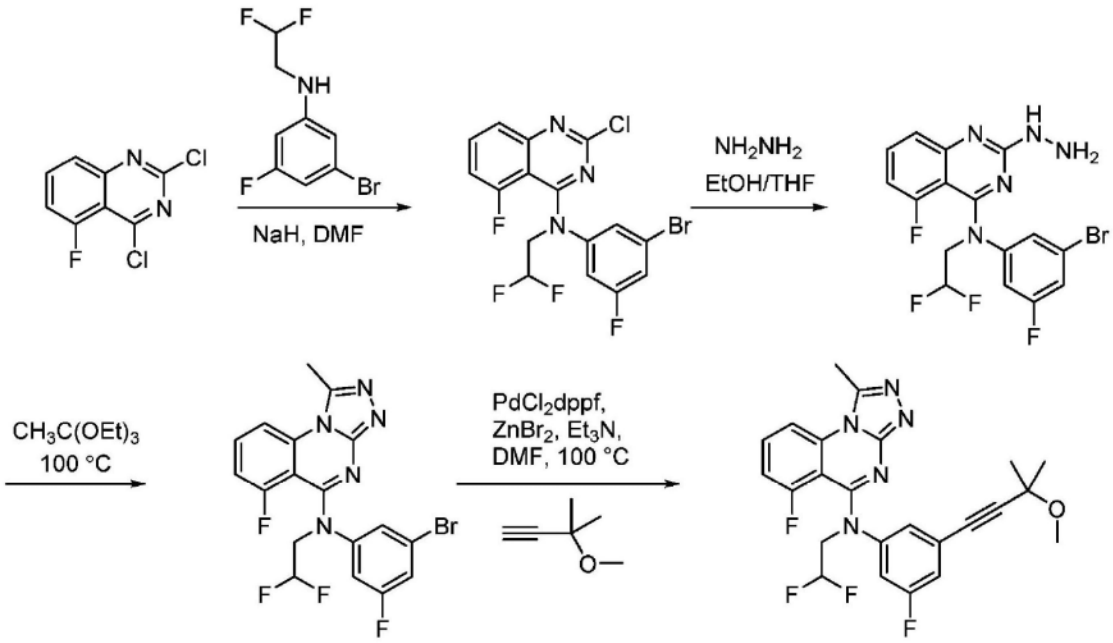
[4443] 

[4444] 使用原甲酸三乙酯代替原乙酸三乙酯,根据实施例603中所述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(d,J=0.8Hz,1H),8.26(d,J=8.3Hz,1H),8.01(dd,J

=8.6,5.2Hz,1H),7.26(dd,J=11.9,8.3Hz,1H),7.23-7.14(m,2H),7.05(d,J=9.0Hz,1H),6.72-6.36(m,1H),4.73-4.55(m,2H),3.26(s,3H),1.43(s,6H);MS(m/z)458.2[M+H]$^+$。

[4445] 实施例603.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-[3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)苯基]-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4446] 

[4447] 

[4448] N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟苯胺(1.97mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(2.36mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-5-氟-喹唑啉(1.97mmol),并且将混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物冷却至0℃并用几滴饱和NH_4Cl溶液(水性)淬灭并搅拌直至固体破碎。过滤出固体,将其用己烷:乙醚的4:1混合物洗涤并真空干燥,并且不经进一步纯化而使用。MS(m/z)436.340[M+H]$^+$。

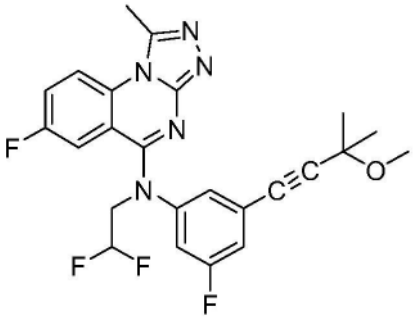
[4449] N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-溴-2-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-喹唑啉-4-胺(1.27mmol)在THF(3.5mL)和乙醇(3.5mL)中的溶液中添加一水合肼(15.2mmol)并将混合物在室温下搅拌12小时。完成后,将反应物用EA稀释并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以提供产物。MS(m/z)433.134[M+H]$^+$。

[4450] N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺

(0.604mmol)和原乙酸三乙酯(22.5mmol)的溶液加热至110℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩,提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并收集固体。MS(m/z)457.360[M+H]$^+$。

[4451] N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-[3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔基)苯基]-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将在DMF(0.70mL)中的N-(3-溴-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.00568mmol)、溴化锌(0.284mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(0.00284mmol)和三乙胺(0.284mmol)用氮气吹扫5分钟。然后添加3-甲氧基-3-甲基-丁-1-炔(0.170mol)并将混合物在100℃处加热30分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=8.6Hz,1H),7.98(q,J=8.3Hz,1H),7.36-7.24(m,1H),7.17(s,1H),7.15-7.09(m,1H),7.05(d,J=9.0Hz,1H),6.70-6.35(m,1H),4.65(t,J=14.1Hz,2H),3.26(s,3H),3.02(s,3H),1.43(s,6H);MS(m/z)472.2[M+H]$^+$。

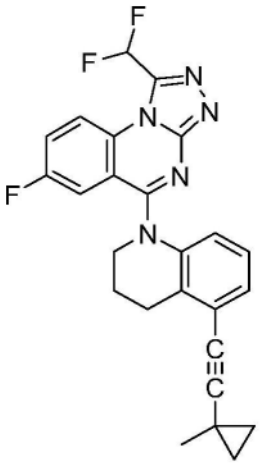
[4452] 实施例604.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-(3-甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4453] 

[4454] 根据针对实施例600描述的程序合成标题化合物。

[4455] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.39(dd,J=9.5,4.6Hz,1H),7.90-7.80(m,1H),7.31(d,J=7.3Hz,2H),7.25(d,J=8.8Hz,1H),7.09(dd,J=9.8,2.9Hz,1H),6.75-6.37(m,1H),4.60(td,J=14.5,14.0,3.6Hz,2H),3.28(s,3H),3.02(s,3H),1.44(s,6H);MS(m/z)472.2[M+H]$^+$。

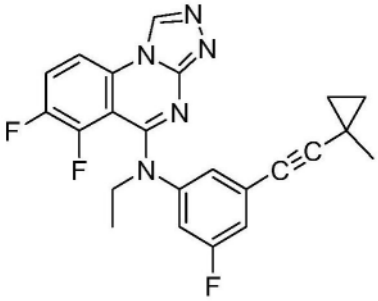
[4456] 实施例605. 1-(二氟甲基)-7-氟-5-(5-((1-甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

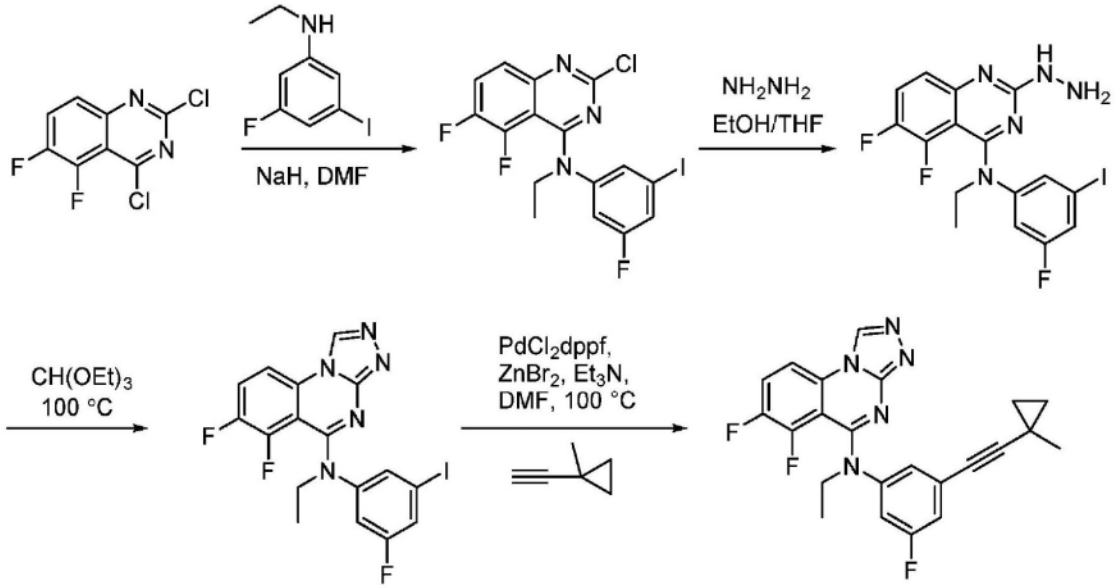
[4457] 

[4458] 根据针对实施例713描述的程序合成标题化合物。

[4459] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.21(dd,J＝9.3,4.5Hz,1H),7.98-7.89(m,1H),7.77(d,J＝51.4Hz,1H),7.42(dd,J＝9.5,2.9Hz,1H),7.09(d,J＝7.5Hz,1H),6.92(t,J＝7.9Hz,1H),6.83(d,J＝8.1Hz,1H),3.94(d,J＝12.4Hz,2H),2.95(t,J＝6.7Hz,2H),2.08(p,J＝6.7Hz,2H),1.37(s,3H),1.00(q,J＝4.0Hz,2H),0.80(q,J＝4.1Hz,2H);MS(m/z)448.2[M+H]$^+$。

[4460] 实施例606.N-乙基-6,7-二氟-N-[3-氟-5-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4461] 

[4462] 

[4463] 2-氯-N-乙基-5,6-二氟-N-(3-氟-5-碘苯基)喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的N-

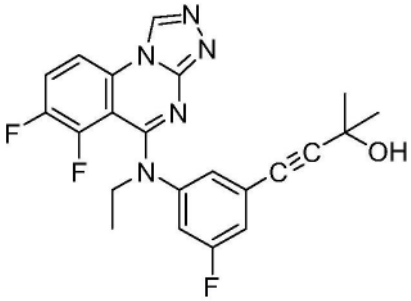
乙基-3-氟-5-碘苯胺(1.40mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(1.53mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-5,6-二氟喹唑啉(1.28mmol),并且将混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物冷却至0℃并用几滴饱和NH_4Cl溶液(水性)淬灭并搅拌直至固体破碎。过滤出固体,将其用已烷:乙醚的4:1混合物洗涤并真空干燥,并且不经进一步纯化而使用。MS(m/z)466.285$[M+H]^+$。

[4464] N-乙基-5,6-二氟-N-(3-氟-5-碘苯基)-2-肼基喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-碘-5-氟苯基)-2-氯-N-乙基-5,6-二氟喹唑啉-4-胺(0.597mmol)在THF(3.5mL)和乙醇(3.5mL)中的溶液中添加一水合肼(5.97mmol)并将混合物在室温下搅拌12小时。完成后,将反应物用EA稀释并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以提供产物。MS(m/z)461.688$[M+H]^+$。

[4465] N-乙基-6,7-二氟-N-(3-氟-5-碘-苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(3-碘-5-氟苯基)-N-乙基-5,6-二氟-2-肼基喹唑啉-4-胺(0.603mmol)和原甲酸三乙酯(7.24mmol)的溶液加热至110℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并收集固体。MS(m/z)471.728$[M+H]^+$。

[4466] N-乙基-6,7-二氟-N-[3-氟-5-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将在DMF(0.70mL)中的N-(3-碘-5-氟苯基)-N-乙基-6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(0.107mmol)、溴化锌(0.533mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(0.0107mmol)和三乙胺(2.13mmol)用氮气吹扫5分钟。然后添加1-乙炔基-1-甲基-环丙烷(0.6398mol)并将混合物在100℃处加热30分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),8.33-8.24(m,1H),8.21-8.08(m,1H),7.19(dt,J=10.6,2.3Hz,1H),7.14(t,J=1.6Hz,1H),7.03-6.97(m,1H),4.19(q,J=6.9Hz,2H),1.27(s,3H),1.22(t,J=6.9Hz,3H),0.92(q,J=4.0Hz,2H),0.72(q,J=4.1Hz,2H);MS(m/z)422.1$[M+H]^+$。

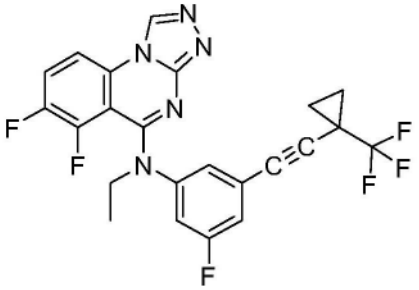
[4467] 实施例607. 4-(3-((6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(乙基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4468] 

[4469] 根据针对实施例606描述的程序合成标题化合物。

[4470] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.34-8.24(m,1H),8.16(q,J=9.2Hz,1H),7.26-7.19(m,1H),7.18(t,J=1.6Hz,1H),7.04-6.98(m,1H),4.20(q,J=6.9Hz,2H),1.42(s,6H),1.23(t,J=6.9Hz,3H);MS(m/z)426.1$[M+H]^+$。

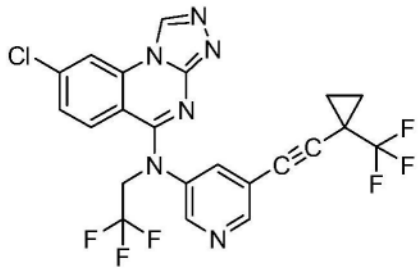
[4471] 实施例608.N-乙基-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4472] 

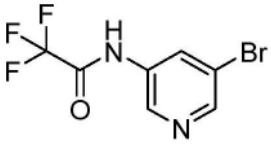
[4473] 根据针对实施例606描述的程序合成标题化合物。

[4474] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.32-8.26(m,1H),8.21-8.12(m,1H),7.30-7.25(m,2H),7.15-7.09(m,1H),4.20(q,J=6.9Hz,2H),1.45-1.41(m,2H),1.39-1.34(m,2H),1.23(t,J=6.9Hz,3H);MS(m/z)476.1[M+H]$^+$。

[4475] 实施例609. 8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

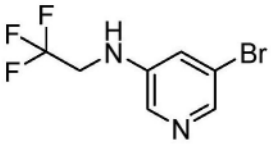
[4476] 

[4477] (步骤1)N-(5-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的合成

[4478] 

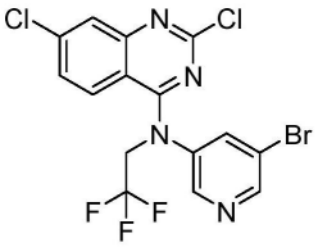
[4479] 用TFA(2.21mL,28.9mmol),随后用DIPEA(5.54mL,31.8mmol)和EDC盐酸盐(6.09g,31.8mmol)处理5-溴吡啶-3-胺(5.00g,28.9mmol)和HOBt水合物(4.87g,31.8mmol)在DCM(150mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在搅拌的情况下添加HCl水溶液(1M),并将所得悬浮液过滤。分离滤液层,并将有机层用饱和NaHCO3水溶液洗涤。将有机层经Na2SO4干燥,过滤并真空浓缩,提供所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)268.9[M+H]$^+$。

[4480] (步骤2)5-溴-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-胺的合成

[4481] 

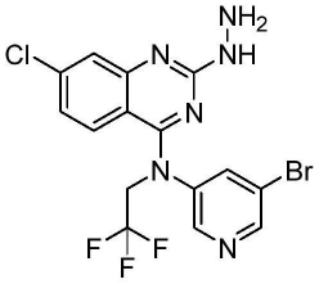
[4482] 将N-(5-溴吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(2.17g,8.07mmol)在THF(21mL)中的溶液在N_2下用BH_3πTHF(20.2mL,THF中的1.0M溶液,20.2mmol)处理。将所得混合物在回流下搅拌3小时。然后将混合物冷却至室温,并且通过逐滴添加MeOH(20mL)小心淬灭。然后将混合物再回流1小时,然后冷却至室温并真空浓缩。通过硅胶色谱法(0至55% EtOAc的己烷溶液)纯化所得残余物,提供所需产物。LCMS(m/z)255.3[M+H]$^+$。

[4483] (步骤3)N-(5-溴吡啶-3-基)-2,7-二氯-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺的合成

[4484] 

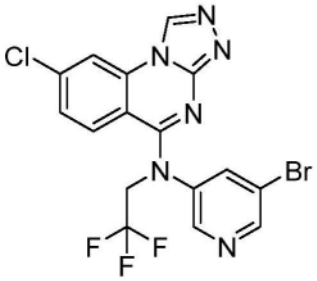
[4485] 在0℃处用NaH(在矿物油中的60％分散体,63.6mg,1.66mmol)处理5-溴-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-胺(353mg,1.38mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液。搅拌30分钟后,以单一部分添加2,4,7-三氯喹唑啉(323mg,1.38mmol),并且在搅拌的情况下使反应混合物升温至室温。2小时后,将反应混合物用水小心稀释并用EtOAc萃取。将有机层用水再洗涤两次,然后真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0至20％ EtOAc的己烷溶液)纯化,提供所需产物。LCMS(m/z)251.3[M+H]$^+$。

[4486] (步骤4)N-(5-溴吡啶-3-基)-7-氯-2-肼基-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺的合成

[4487] 

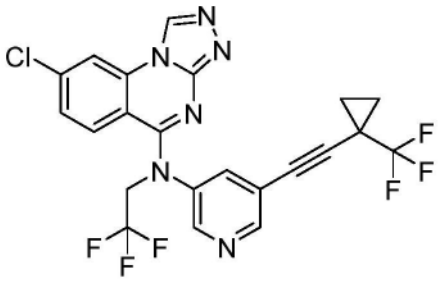
[4488] 用肼(192uL,3.09mmol)处理N-(5-溴吡啶-3-基)-2,7-二氯-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(279mg,617umol)在THF(2.0mL)和EtOH(2.0mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用EtOAc稀释并用4:1水/盐水洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物与PhMe共蒸发,提供所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)447.4[M+H]$^+$。

[4489] (步骤5)N-(5-溴吡啶-3-基)-8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[4490] 

[4491] 将N-(5-溴吡啶-3-基)-7-氯-2-肼基-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(200mg,447umol)在原甲酸三乙酯(3.23mL,19.4mmol)中的悬浮液在130℃处搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0至100％ EtOAc的己烷溶液)纯化,提供所需产物。LCMS(m/z)457.4[M+H]$^+$。

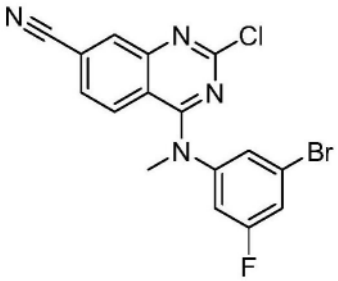
[4492] (步骤6)8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成

[4493] 

[4494] 将N-(5-溴吡啶-3-基)-8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30mg,66umol)、溴化锌(74mg,328umol)、Pd(dppf)Cl_2(9.3mg,13umol)和三乙胺(183uL,1.31mmol)在DMF(2.0mL)中的悬浮液用N2吹扫1分钟,然后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(13mg,98umol)。将小瓶快速密封,并将混合物在100℃处剧烈搅拌5分钟,然后立即在冰浴中冷却。用EtOAc和4:1水/盐水稀释反应混合物,然后通过硅藻土过滤。分离滤液层,并且将有机层用4:1水/盐水、随后用盐水再洗涤两次。然后将有机层真空浓缩,并且通过反相制备型HPLC纯化所得残余物,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.68(d,J=2.0Hz,1H),8.51-8.47(m,2H),7.94(dd,J=2.2Hz,1H),7.45(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),5.14(q,J=9.2Hz,2H),1.50-1.38(m,4H);LCMS(m/z)511.1[M+H]$^+$。

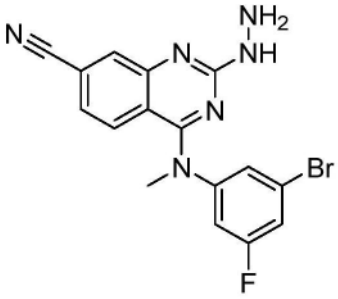
[4495] 实施例610. 5-((3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

[4496] (步骤1)4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)氨基)-2-氯喹唑啉-7-甲腈的合成

[4497] 

[4498] 向2,4-二氯喹唑啉-7-甲腈(483mg,2.17mmol)和3-溴-5-氟-N-甲基苯胺(400mg,1.96mmol)在2-丙醇(3.0mL)中的悬浮液中添加浓HCl(37%,164uL,1.96mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。收集沉淀物并用2-丙醇洗涤,得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)391.3[M+H]$^+$。

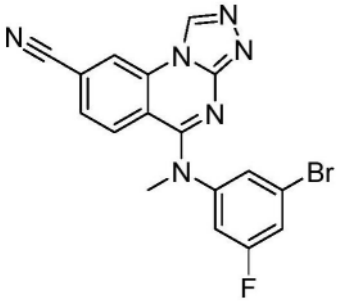
[4499] (步骤2)4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)氨基)-2-肼基喹唑啉-7-甲腈的合成

[4500] 

[4501] 向4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)氨基)-2-氯喹唑啉-7-甲腈(181mg,0.462mmol)在THF(3mL)和EtOH(5mL)中的溶液中添加水合肼(0.294mL,9.24mmol),并且将混合物在室温

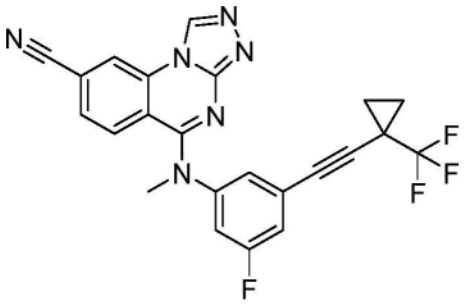
下搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水连续洗涤,并经Na2SO4干燥。真空浓缩有机层得到所需产物,该产物用于下一步骤而不经进一步纯化。LCMS(m/z)387.3[M+H]$^+$。

[4502] (步骤3)5-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈的合成

[4503] 

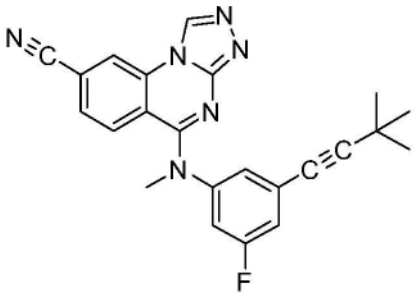
[4504] 将4-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)氨基)-2-肼基喹唑啉-7-甲腈(179mg,0.462mmol)和原甲酸三乙酯(4.0mL,24mmol)的混合物在120℃处搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,并且将残余物通过柱色谱法(DCM/EtOAc;0至40%)纯化,然后通过反相制备型HPLC纯化,提供所需产物。LCMS(m/z)397.2[M+H]$^+$。

[4505] (步骤4)5-((3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈的合成

[4506] 

[4507] 将5-((3-溴-5-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈(30mg,60umol)、溴化锌(68mg,302umol)、Pd(dppf)Cl_2(8.6mg,12umol)和三乙胺(169uL,1.21mmol)在NMP(2.0mL)中的悬浮液用N2吹扫1分钟,然后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(32mg,24umol)。将小瓶快速密封,并将混合物在100℃处剧烈搅拌20分钟,然后立即在冰浴中冷却。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取3次。将合并的有机层真空浓缩,并且将所得残余物通过硅胶色谱法(用0至20%的4:1EtOAc/MeOH预混合溶液作为极性溶剂,用DCM作为非极性溶剂)纯化。合并含产物的级分并真空浓缩,并且将所得残余物通过反相制备型HPLC进一步纯化,提供所需产物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),9.03(d,J=1.5Hz,1H),7.80(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.48(d,J=8.6Hz,1H),7.44(dt,J=10.2,2.3Hz,1H),7.39(t,J=1.6Hz,1H),7.30-7.25(m,1H),3.58(s,3H),1.47-1.33(m,4H);LCMS(m/z)451.1[M+H]$^+$。

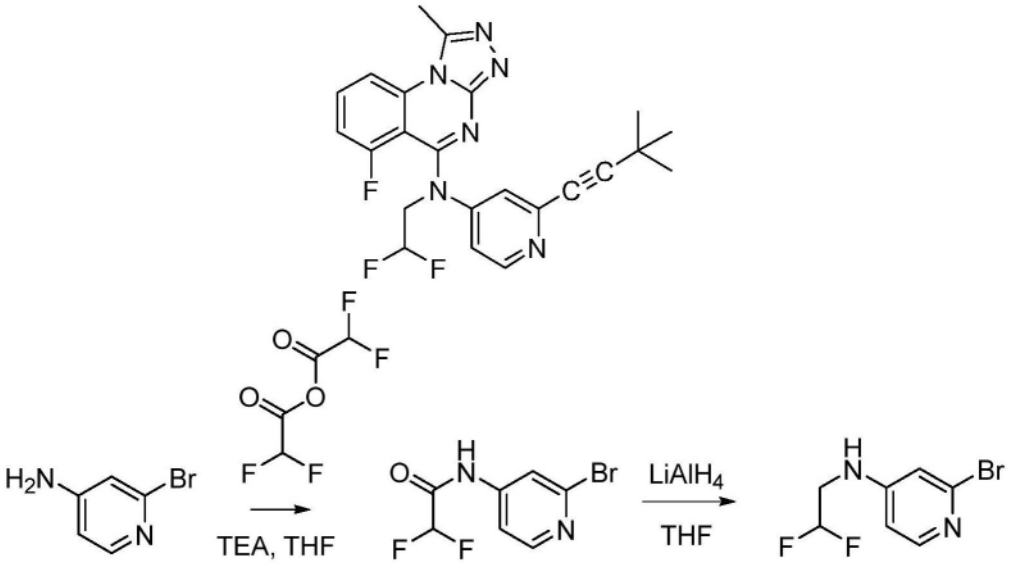
[4508] 实施例611. 5-((3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-甲腈

[4509] 

[4510] 根据针对实施例610描述的程序合成标题化合物。

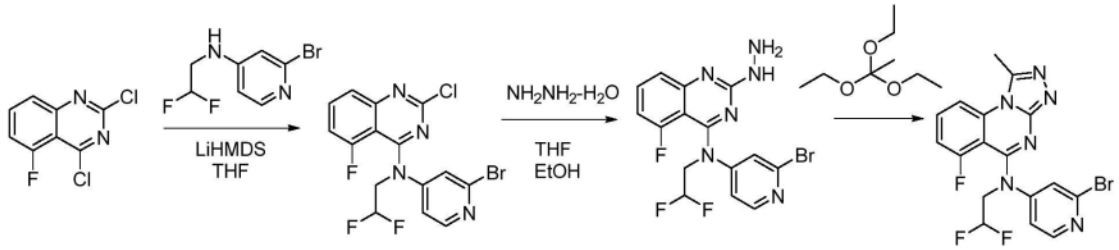
[4511] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),9.03(d,J=1.6Hz,1H),7.81(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.48(d,J=8.6Hz,1H),7.35(dt,J=10.1,2.3Hz,1H),7.28(t,J=1.7Hz,1H),7.18-7.14(m,1H),3.58(s,3H),1.25(s,9H);LCMS(m/z)451.1[M+H]$^+$。

[4512] 实施例612.N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4513] 

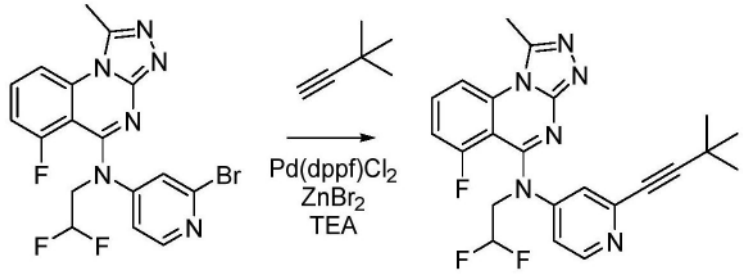
[4514] N-(2-溴吡啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺的合成:在氩气下向2-溴吡啶-4-胺(9.1g,52.6mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加TEA(8.36mL,57.9mmol)并逐滴添加2,2-二氟乙酸酐(10.1g,57.9mmol)。将溶液在室温下搅拌3小时。将反应倒入冰水中,用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,浓缩并真空干燥,提供所需化合物。

[4515] 2-溴-N-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-胺的合成:在氮气气氛下在0℃处将$LiAlH_4$在THF(1M,52.6mmol)中的溶液分批添加到2,2-二氟乙酸酐(12g,47.8mmol)在THF(40ml)中的溶液中。在0℃处10分钟后,使反应混合物达到室温并继续搅拌6小时。将混合物在0℃处用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将水相用饱和氯化钠溶液洗涤,用$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(已烷:乙酸乙酯3:1)纯化,得到2-溴-N-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-胺。

[4516] 

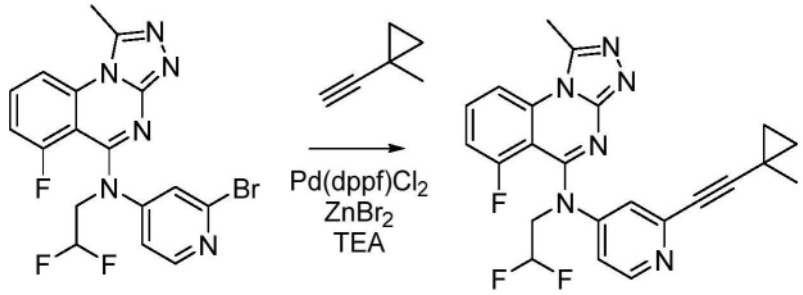
[4517] N-(2-溴吡啶-4-基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟喹唑啉-4-胺的合成:向在-20℃处的2,4-二氯-5-氟喹唑啉(500mg,2.3mmol)在THF(5ml)中的溶液中添加2-溴-N-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-胺(573mg,2.42mmol)和在THF中的LiHMDS(1.0M,2.53ml,1.1当量)。将混合物在-20℃处搅拌2小时。将水和乙酸乙酯添加到混合物中,并将有机相经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。将粗产物用于下一步骤而不经进一步纯化。

[4518] N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基喹唑啉-4-胺和N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:这些化合物的合成使用1,1,1-三乙氧基乙烷代替三乙氧基甲烷通过与关于合成实施例249所描述的类似程序来实现。

[4519] 

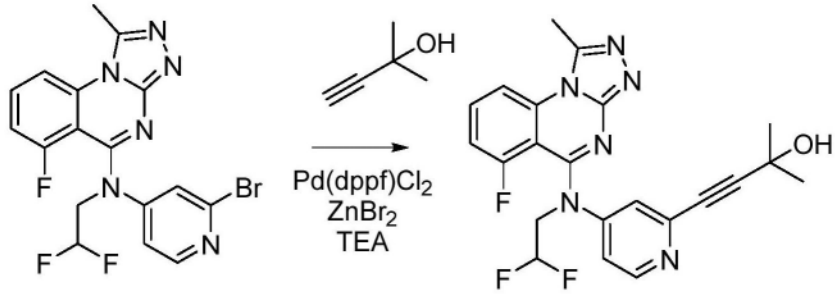
[4520] N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(19.0mg,0.044mmol)、3,3-二甲基丁-1-炔(3.9mg,0.048mmol,1.1当量)、TEA(0.1ml,0.86mmol,20当量)、溴化锌(41.3mg,0.2mmol,5当量)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(9.15mg,0.013mmol,0.3当量)在DMF(2mL)中在100℃处加热10分钟。过滤后,将反应混合物通过制备型反相高效液相色谱法纯化,得到N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.30(d,J=8.6Hz,1H),8.18(d,J=7.1Hz,1H),8.13-8.00(m,1H),7.37(d,J=17.8Hz,2H),7.24(s,1H),6.33(t,J=55.1Hz,1H),4.65(d,J=14.4Hz,1H),3.16-3.05(m,2H),1.38-1.13(m,9H)。LCMS(m/z)439.18。

[4521] 实施例613.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-N-(2-((1-甲基环丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4522] 

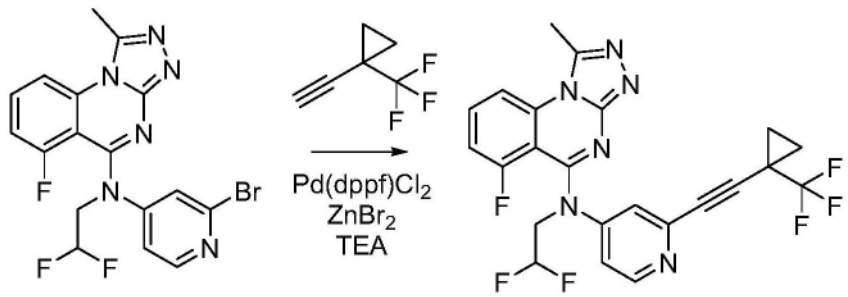
[4523] 除了在与N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的偶联反应中使用1-乙炔基-1-甲基环丙烷代替3,3-二甲基丁-1-炔之外,根据实施例612的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.40(d,J=8.6Hz,1H),8.26(d,J=7.0Hz,1H),8.16(td,J=8.5,5.6Hz,1H),7.53-7.41(m,2H),7.32(d,J=6.9Hz,1H),6.42(tt,J=54.8,3.5Hz,1H),4.73(d,J=14.8Hz,2H),3.19(s,3H),1.36(s,3H),1.11(q,J=4.3Hz,2H),0.91-0.83(m,2H)。LCMS(m/z)437.16。

[4524] 实施例614. 4-(4-((2,2-二氟乙基)(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4525] 

[4526] 除了在与N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的偶联反应中使用2-甲基丁-3-炔-2-醇代替3,3-二甲基丁-1-炔之外,根据实施例612的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.41(d,J=8.6Hz,1H),8.33(d,J=7.0Hz,1H),8.17(td,J=8.5,5.6Hz,1H),7.54(d,J=2.6Hz,1H),7.52-7.42(m,1H),7.37(d,J=6.7Hz,1H),6.43(tt,J=54.9,3.5Hz,1H),4.84-4.65(m,2H),3.20(s,3H),1.56(s,6H)。LCMS(m/z)441.16。

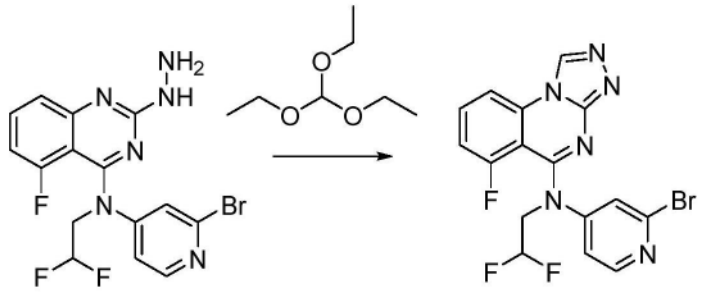
[4527] 实施例615.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-N-(2-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4528] 

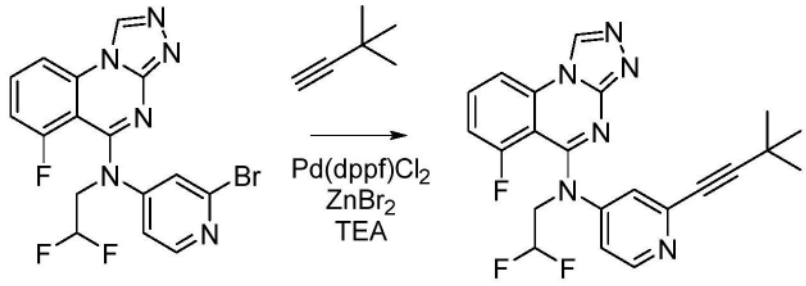
[4529] 除了在与N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的偶联反应中使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷代替3,3-二甲基丁-1-炔之外,根据实施例612的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.39(d,J

=8.6Hz,1H),8.33(d,J=6.8Hz,1H),8.15(td,J=8.5,5.5Hz,1H),7.55(d,J=2.7Hz,1H),7.45(ddd,J=12.0,8.4,0.8Hz,1H),7.35(dd,J=6.9,2.7Hz,1H),6.42(tt,J=54.9,3.6Hz,1H),4.82-4.65(m,2H),3.19(s,3H),1.60-1.37(m,4H)。LCMS(m/z)491.22。

[4530] 实施例616.N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-4-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

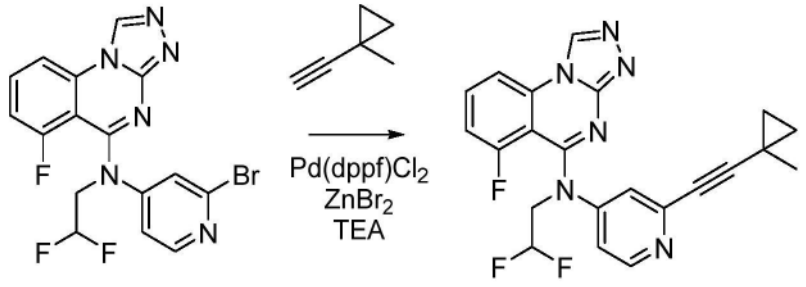
[4531] 

[4532] N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:通过与关于合成实施例249所描述的类似程序实现上述化合物的合成。

[4533] 

[4534] 除了在最后偶联步骤中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,根据实施例612的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.90(s,1H),8.38(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),8.30(d,J=7.0Hz,1H),8.18(td,J=8.4,5.3Hz,1H),7.58-7.42(m,2H),7.37(d,J=6.7Hz,1H),6.44(tt,J=54.9,3.5Hz,1H),4.78(d,J=14.9Hz,2H),1.37(s,9H);LCMS(m/z)425.17。

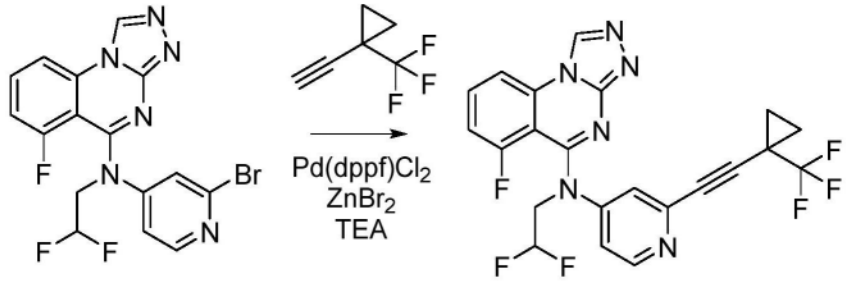
[4535] 实施例617.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(2-((1-甲基环丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4536] 

[4537] 除了在最后偶联步骤中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,根据实施例616的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.88(s,1H),8.37(d,J=8.4Hz,1H),8.27(d,J=7.0Hz,1H),8.16(td,J=8.4,5.3Hz,1H),7.46(ddd,J=12.1,8.8,1.3Hz,2H),7.34(s,1H),6.42(tt,J=54.7,

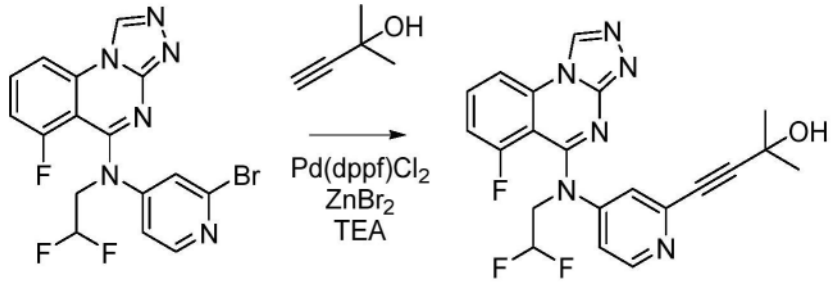
3.4Hz,1H),1.36(s,3H),1.11(q,J＝4.3Hz,2H),0.88(q,J＝4.3Hz,2H);LCMS(m/z)423.17。

[4538] 实施例618.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(2-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4539] 

[4540] 除了在最后偶联步骤中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,根据实施例616的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.86(s,1H),8.34(t,J＝7.2Hz,2H),8.15(td,J＝8.4,5.2Hz,1H),7.57(d,J＝2.7Hz,1H),7.48-7.26(m,2H),6.43(tt,J＝55.0,3.6Hz,1H),4.83-4.67(m,2H),1.60-1.38(m,4H);LCMS(m/z)477.15。

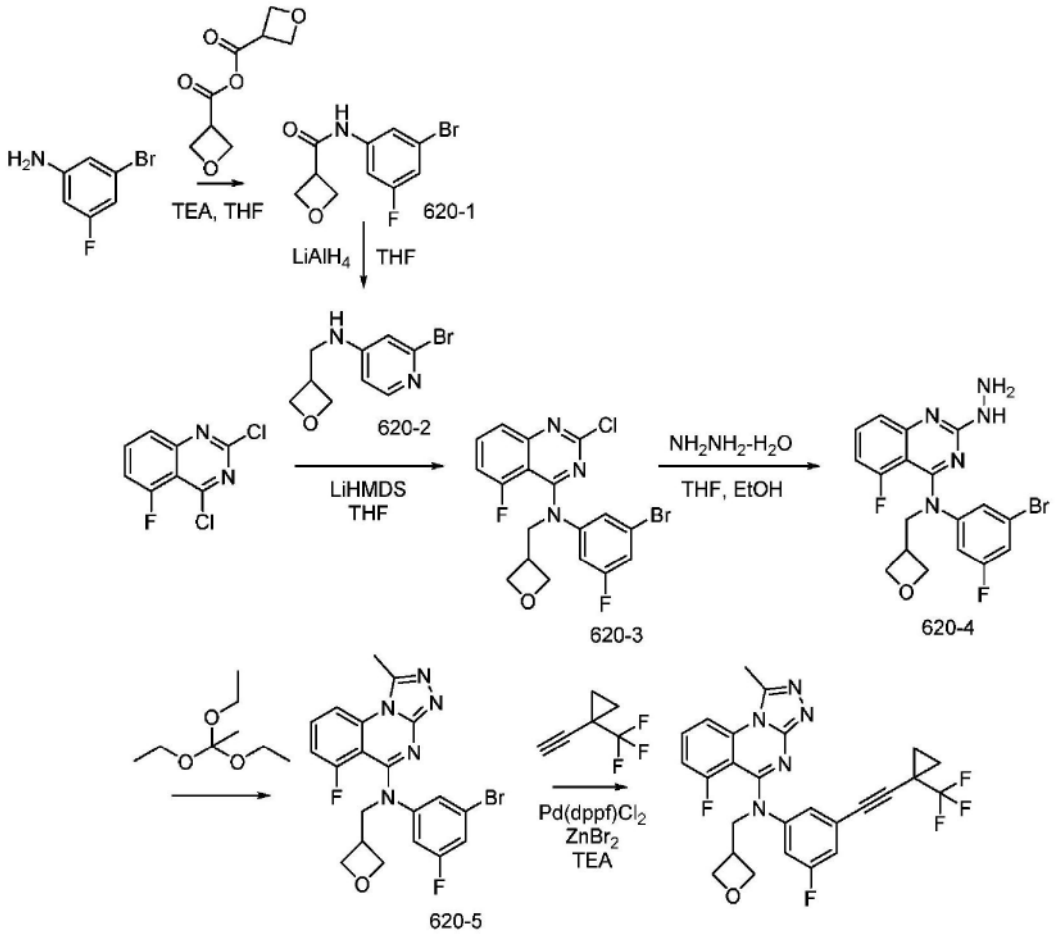
[4541] 实施例619. 4-(4-((2,2-二氟乙基)(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)吡啶-2-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4542] 

[4543] 除了在最后偶联步骤中使用N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺代替N-(2-溴吡啶-4-基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺之外,根据实施例616的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.87(s,1H),8.34(dd,J＝14.3,7.7Hz,2H),8.15(td,J＝8.4,5.3Hz,1H),7.54(d,J＝2.7Hz,1H),7.50-7.41(m,1H),7.36(d,J＝5.6Hz,1H),6.63-6.23(m,1H),4.78(s,2H),1.56(s,6H);LCMS(m/z)427.18。

[4544] 实施例620. 6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4545]

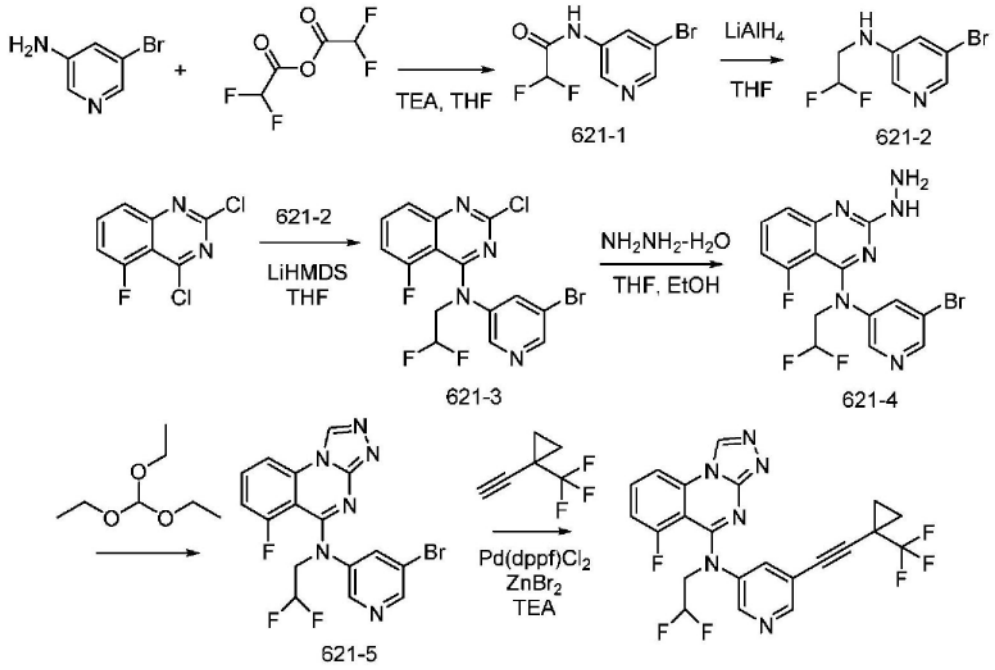


[4546] 使用氧杂环丁烷-3-甲酸酐代替2,2-二氟乙酸酐通过与实施例612中所描述的类似程序来实现N-(3-溴-5-氟苯基)氧杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物620-1)的合成:化合物620-1的合成。

[4547] 通过与关于合成实施例612所描述的类似程序来实现标题化合物的合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.16(d,J=8.5Hz,1H),7.92(td,J=8.4,5.5Hz,1H),7.60(t,J=6.1Hz,1H),7.53(dd,J=7.3,3.4Hz,1H),7.14(dd,J=11.8,8.3Hz,1H),7.00(d,J=10.1Hz,1H),4.79-4.68(m,2H),4.62(t,J=6.5Hz,2H),4.50(d,J=6.8Hz,21H),3.68(dt,J=13.2,5.3Hz,1H),3.07(s,3H),1.46-1.22(m,4H);LCMS(m/z)514.22。

[4548] 实施例621.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4549]

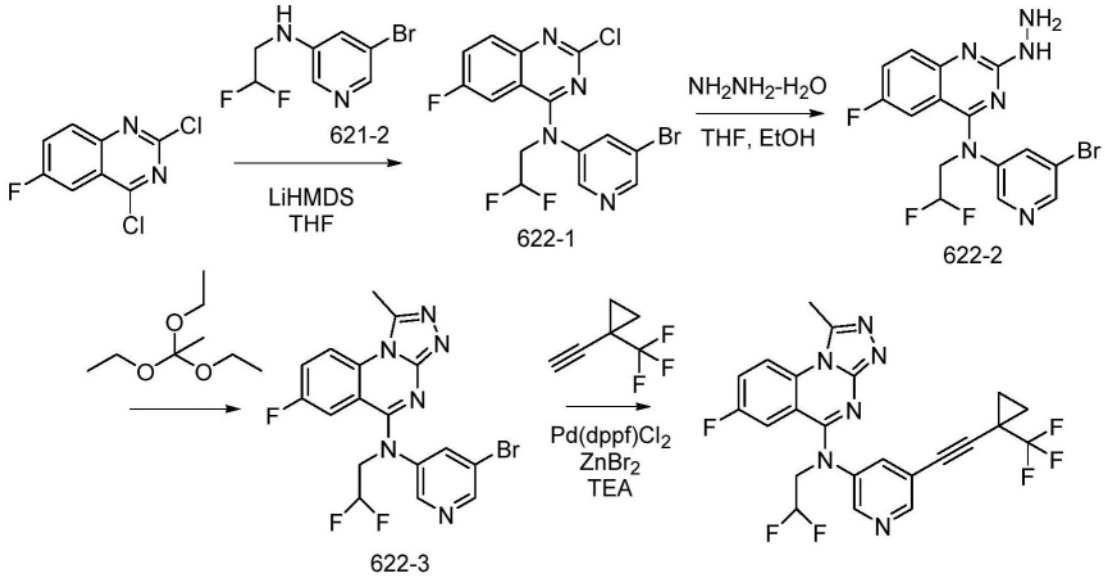


[4550] N-(5-溴吡啶-3-基)-2,2-二氟乙酰胺(化合物621-1)的合成:使用5-溴吡啶-3-胺代替2-溴吡啶-4-胺通过与关于合成实施例42-1所描述的类似程序来实现化合物621-1的合成。

[4551] 通过与关于合成实施例616所描述的类似程序实现化合物621-2、621-3、621-4、621-5和实施例621的合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.73(s,1H),8.47(dd,J=7.9,2.1Hz,2H),8.26(d,J=8.3Hz,1H),8.09(td,J=8.4,5.1Hz,1H),7.92(t,J=2.1Hz,1H),7.28(dd,J=12.0,8.2Hz,1H),6.72-6.31(m,1H),4.72(td,J=13.6,4.0Hz,2H),1.52-1.42(m,2H),1.38(d,J=19.4Hz,2H)。LCMS(m/z)477.25。

[4552] 实施例622.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-1-甲基-N-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4553]

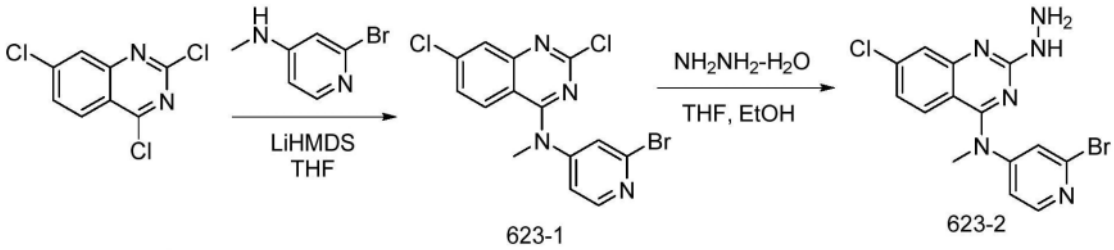


[4554] N-(5-溴吡啶-3-基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟喹唑啉-4-胺(化合物622-1)的合成:使用2,4-二氯-6-氟喹唑啉代替2,4-二氯-5-氟喹唑啉通过与关于合成实施例612-

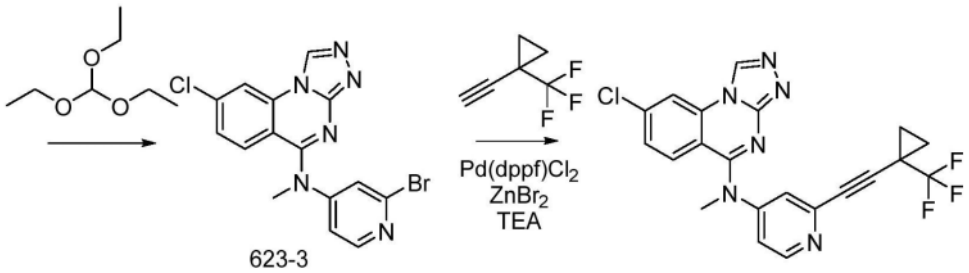
4所描述的类似程序实现化合物622-1的合成。

[4555] 通过与关于合成实施例612所描述的类似程序实现化合物622-2、622-3和实施例622的合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.55-8.31(m,2H),7.91(t,J=2.1Hz,1H),7.71(ddd,J=9.6,7.7,2.9Hz,1H),7.62-7.43(m,1H),7.08(dd,J=9.5,2.9Hz,1H),6.68-6.31(m,1H),4.60(td,J=14.2,4.1Hz,2H),3.08(s,3H),1.56-1.31(m,4H);LCMS(m/z)491.23。

[4556] 实施例623. 8-氯-N-甲基-N-(2-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

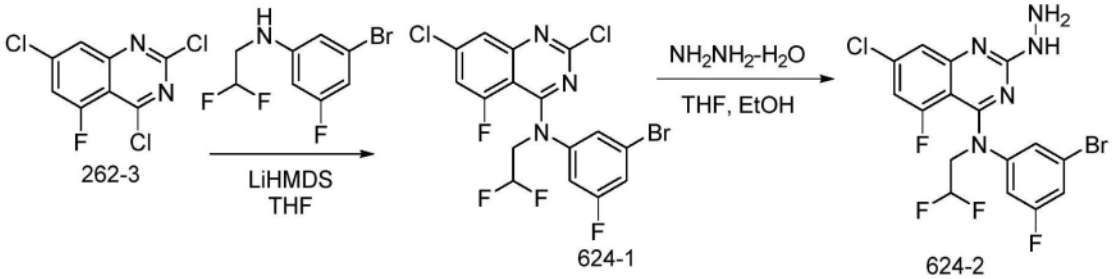


[4557]

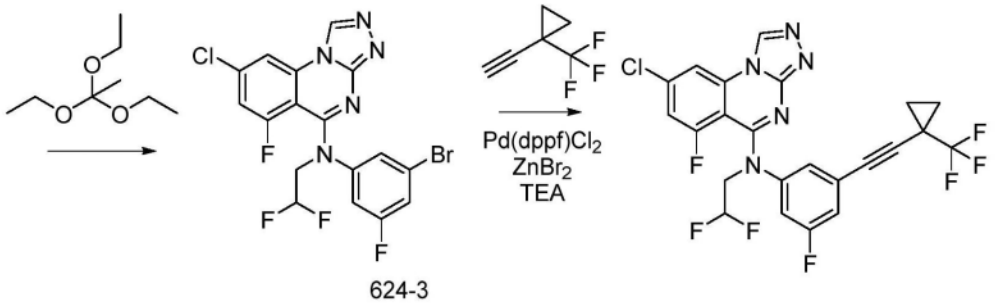


[4558] 通过与关于合成实施例616所描述的类似程序实现化合物623-1、623-2、623-3和实施例623的合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.86(s,1H),8.70(d,J=1.9Hz,1H),8.34(d,J=7.0Hz,1H),7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.74(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.56(d,J=2.7Hz,1H),7.38-7.28(m,1H),3.78(d,J=9.5Hz,3H),1.63-1.51(m,2H),1.46(dtt,J=5.7,2.8,1.5Hz,2H);LCMS(m/z)443.15。

[4559] 实施例624. 8-氯-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺



[4560]

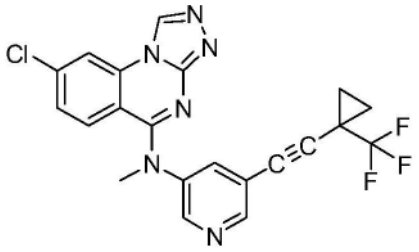


[4561] 通过与关于合成实施例261所描述的类似程序实现化合物624-1、624-2和624-3的

合成。

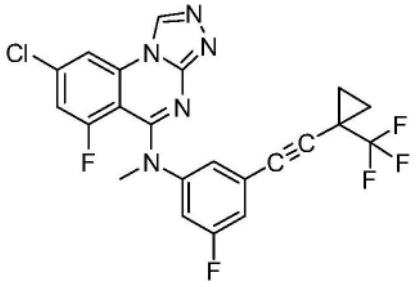
[4562] 通过与关于合成实施例612所描述的类似程序来实现标题化合物的合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.77(s,1H),8.52(t,J=1.4Hz,1H),7.54(dd,J=11.5,1.9Hz,1H),7.50-7.12(m,3H),6.47(tt,J=55.7,4.0Hz,1H),4.73(td,J=13.4,4.0Hz,2H),1.48-1.37(m,2H),1.34-1.22(m,2H)。LCMS(m/z)528.2。

[4563] 实施例625. 8-氯-N-甲基-N-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4564] 

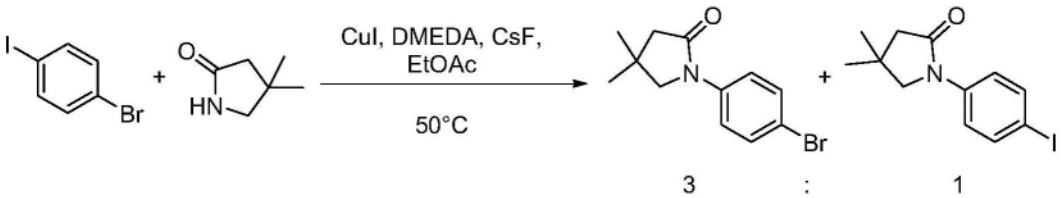
[4565] 使用5-溴-N-甲基吡啶-3-胺代替2-溴-N-甲基吡啶-4-胺通过与关于合成实施例612所描述的类似程序来实现标题化合物的合成。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.65(s,1H),8.66(s,1H),8.56(q,J=4.4,3.9Hz,2H),8.09(d,J=2.1Hz,1H),7.49(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.33(d,J=9.1Hz,1H),3.80(s,3H),1.53-1.44(m,2H),1.41-1.33(m,2H);LCMS(m/z)443.00。

[4566] 实施例626. 8-氯-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4567] 

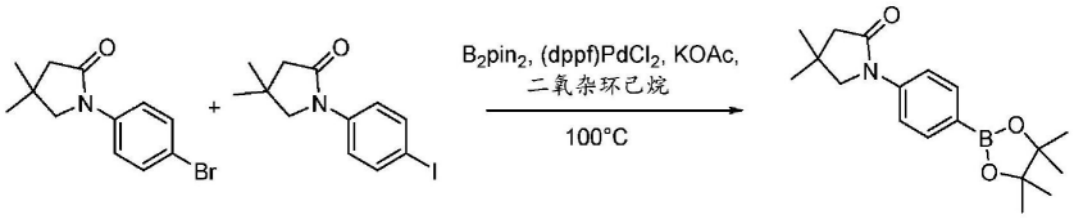
[4568] 使用3-溴-5-氟-N-甲基苯胺代替3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟苯胺通过与关于合成实施例624所描述的类似程序来实现标题化合物的合成。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.95(s,1H),7.71(t,J=1.6Hz,1H),7.03(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),6.99-6.94(m,1H),6.85(d,J=1.7Hz,1H),6.70(dt,J=9.6,2.3Hz,1H),3.65(s,3H),1.43-1.33(m,2H),1.31-1.22(m,2H);LCMS(m/z)478.00。

[4569] 实施例627. 1-[4-[3-[(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-甲基-氨基]苯基]苯基]-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮

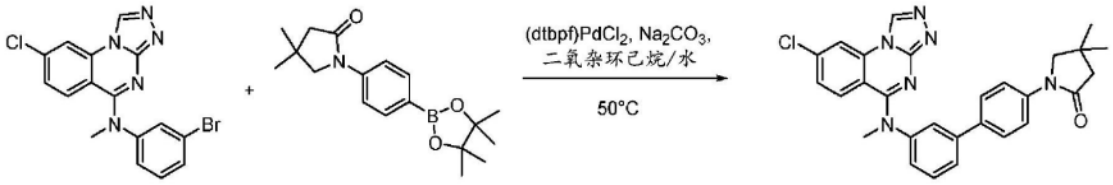
[4570] 

[4571] 1-(4-溴苯基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮的合成:向带搅拌棒的小瓶中装入4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(150mg,1.3mmol)、1-溴-4-碘苯(450mg,1.6mmol)、CuI(76mg,0.4mmol)和

CsF(503mg,3.3mmol)。然后将小瓶用氮气冲洗并装入无水EtOAc(5.0mL)和DMEDA(70mg,0.8mmol)。将反应在50℃处搅拌16小时,此时LC/MS指示完全转化为约3:1的溴和碘产物混合物。将反应物冷却并且通过硅藻土过滤,用EtOAc洗脱。蒸发滤液,并且使用35% EtOAc/己烷通过正相快速色谱法纯化残余物,得到为3:1的溴和碘产物混合物的物质。

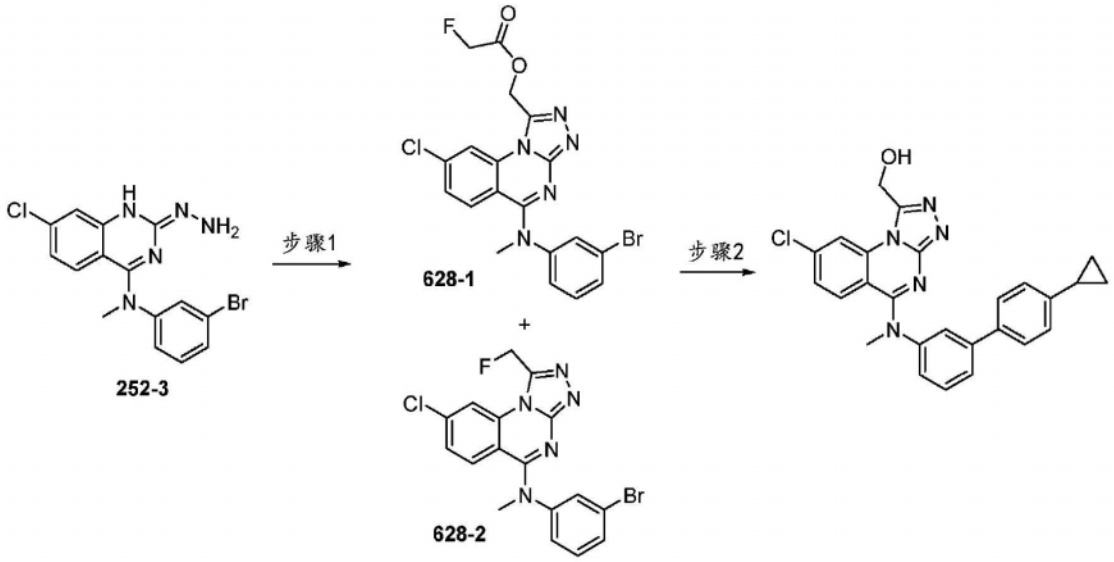
[4572] 

[4573] 4,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-2-酮的合成:含有3:1的1-(4-溴苯基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮和1-(4-碘苯基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(155mg)在二氧杂环己烷(7.3mL)中的混合物的溶液通过氮气流脱气。向其中添加双(频哪醇合)二硼(221mg,0.87mmol)、(dppf)$PdCl_2$(41mg,0.06mmol)和KOAc(171mg,1.7mmol)。将反应在100℃处搅拌16小时,此时LC/MS指示溴化物的部分转化。添加(dppf)$PdCl_2$(41mg,0.06mmol)、B_2pin_2(221mg,0.87mmol)和KOAc(171mg,1.7mmol),并且将反应在80℃处搅拌24小时。LC/MS指示不完全转化,因此添加附加的(dppf)$PdCl_2$(41mg,0.06mmol)、B_2pin_2(221mg,0.87mmol)和KOAc(171mg,1.7mmol)。将反应在80℃处再搅拌60小时。LC/MS指示完全转化,并且将反应物通过硅藻土过滤并用EtOAc洗脱。将滤液蒸发并且使用60% EtOAc/己烷通过正相快速色谱纯化以提供产物:ES/MS m/z:316.2。

[4574] 

[4575] 根据与针对实施例277所描述的类似程序合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.63(d,J=2.1Hz,1H),7.76-7.63(m,6H),7.55(t,J=7.9Hz,1H),7.42(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.40-7.35(m,1H),7.27(d,J=9.1Hz,1H),3.68(s,3H),3.59(s,2H),2.38(s,2H),1.17(s,6H);ES/MS m/z:497.2。

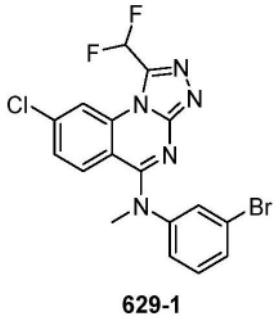
[4576] 实施例628.(8-氯-5-((4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-基)甲醇

[4577] 

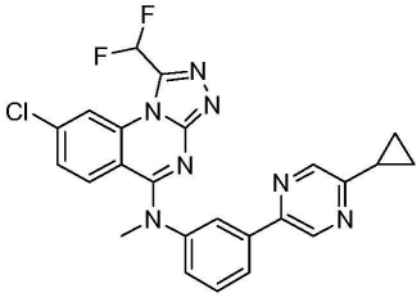
[4578] 步骤1:在微波反应器中将化合物252-3(210mg,555μmol)和氟乙酸乙酯(6.00mL,62.1mmol)的搅拌混合物加热至220℃。11小时后,将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至100%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到得到化合物628-1和628-2的混合物。

[4579] 步骤2:将628-1和628-2(30mg)、(4-环丙基苯基)硼酸(13.3mg,82.0μmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(5.6mg,7.7μmol)、碳酸钠水溶液(2.0M,360μL,720μmol)和1,4-二氧杂环己烷(1.0mL)的剧烈搅拌混合物加热至100℃。5分钟后,将所得混合物冷却至室温。通过注射器添加乙酸(0.1mL),并在减压下浓缩所得混合物。将残余物通过反相制备型HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ8.63(d,J=2.1Hz,1H),7.63(t,J=2.0Hz,1H),7.60-7.46(m,5H),7.36-7.26(m,2H),7.15(d,J=8.3Hz,2H),5.23(s,2H),3.70(s,3H),2.13-1.88(m,1H),1.09-0.95(m,2H),0.78-0.63(m,2H);LCMS(m/z)456.3。

[4580] 实施例629. 8-氯-N-(3-(5-环丙基吡嗪-2-基)苯基)-1-(二氟甲基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

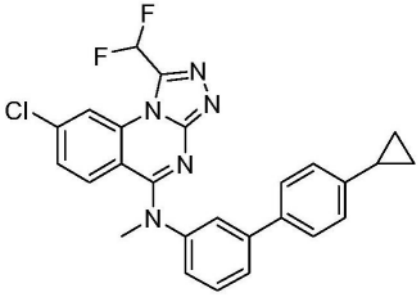
[4581] 

[4582] 在微波反应器中将化合物252-3(500mg,1.32mmol)和二氟乙酸乙酯(5.00mL,47.5mmol)的搅拌混合物加热至150℃。15分钟后,将所得混合物冷却至室温。添加乙酸(10mL),并在微波反应器中将所得混合物加热至180℃。17.5分钟后,将所得混合物冷却至室温并倒入碳酸钠(10g)水溶液(50mL)中。用乙酸乙酯(100mL)萃取水层,并将有机层用水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(0至80%乙酸乙酯于己烷中)纯化,得到化合物629-1。

[4583] 

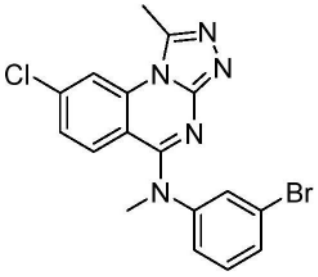
[4584] 除了使用化合物629-1代替化合物364-2之外,根据实施例376的方法合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ8.92(d,J=1.5Hz,1H),8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.25(d,J=2.0Hz,1H),8.14(t,J=2.0Hz,1H),8.09(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.66(d,J=9.0Hz,1H),7.60(t,J=52.0Hz,1H),7.59(t,J=7.9Hz,1H),7.49(ddd,J=8.3,2.4,1.2Hz,1H),7.38(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),3.75(s,3H),2.30-2.01(m,1H),1.15-0.99(m,4H);LCMS(m/z)478.3。

[4585] 实施例630. 8-氯-N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-1-(二氟甲基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4586] 

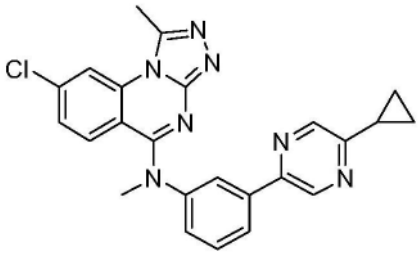
[4587] 除了使用化合物629-1和(4-环丙基苯基)硼酸代替实施例308和(4-异丙基苯基)硼酸之外,根据实施例312的方法合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ8.24(d,J=2.0Hz,1H),7.76-7.45(m,6H),7.61(t,J=51.8Hz,1H),7.38(dd,J=8.9,2.0Hz,2H),7.17-7.09(m,2H),3.73(s,3H),2.02-1.88(m,1H),1.06-0.94(m,2H),0.75-0.67(m,2H);LCMS(m/z)476.3。

[4588] 实施例631. 8-氯-N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-1-(二氟甲基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4589] 

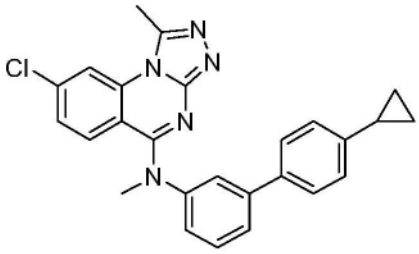
631-1

[4590] 使用原乙酸三乙酯代替原甲酸三乙酯,以与实施例252类似的方式合成化合物631-1。

[4591] 

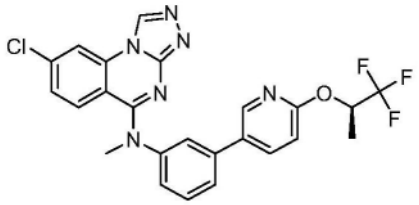
[4592] 除了使用化合物631-1代替化合物364-2之外,根据实施例376的方法合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ8.92(d,J=1.5Hz,1H),8.61(d,J=1.6Hz,1H),8.21(d,J=2.0Hz,1H),8.04-8.00(m,2H),7.62(d,J=8.9Hz,1H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),7.39(ddd,J=8.0,2.3,1.0Hz,1H),7.28(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),3.68(s,3H),3.05(s,3H),2.29-1.98(m,1H),1.14-1.00(m,4H);LCMS(m/z)442.3。

[4593] 实施例632. 8-氯-N-(4'-环丙基-[1,1'-二苯基]-3-基)-N,1-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4594] 

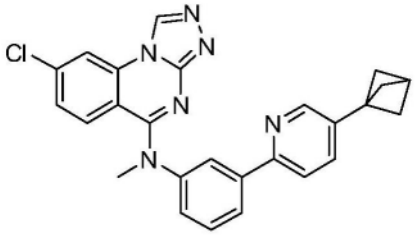
[4595] 使用(4-环丙基苯基)硼酸代替(4-异丙基苯基)硼酸和使用化合物631-1代替实施例308,根据实施例312的方法合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ8.28(d,J=2.1Hz,1H),7.66-7.57(m,3H),7.57-7.47(m,3H),7.39-7.31(m,2H),7.19-7.11(m,2H),3.73(s,3H),3.10(s,3H),2.02-1.91(m,1H),1.05-0.95(m,2H),0.77-0.66(m,2H);LCMS(m/z)440.3。

[4596] 实施例633.(R)-8-氯-N-甲基-N-(3-(6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4597] 

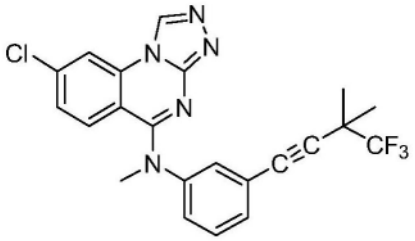
[4598] 除了使用(R)-1,1,1-三氟丙-2-醇代替(±)-1,1,1-三氟丙-2-醇之外,根据实施例240的方法合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ9.46(s,1H),8.42(dd,J=2.6,0.7Hz,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),8.05(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.72(t,J=2.0Hz,1H),7.69-7.61(m,1H),7.61-7.48(m,2H),7.47-7.35(m,1H),7.28(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),6.94(dd,J=8.6,0.7Hz,1H),6.00-5.87(m,1H),3.70(s,3H),1.51(d,J=6.5Hz,3H);LCMS(m/z)499.3。

[4599] 实施例634.N-(3-(5-(二环[1.1.1]戊-1-基)吡啶-2-基)苯基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4600] 

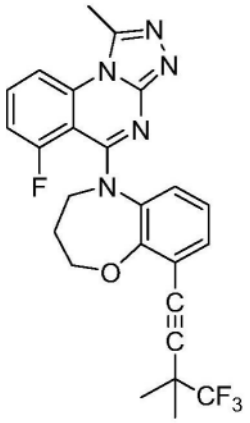
[4601] 除了使用2-氯-5-碘吡啶代替5-溴-2-碘吡啶之外,根据实施例384的方法合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ9.44(s,1H),8.52(dd,J=2.3,0.9Hz,1H),8.39(d,J=2.1Hz,1H),8.09(d,J=2.0Hz,1H),8.08-8.04(m,1H),7.86(dd,J=8.2,0.9Hz,1H),7.67(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),7.59-7.47(m,2H),7.40(d,J=9.0Hz,1H),7.24(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),3.69(s,3H),2.59(s,1H),2.17(s,6H);LCMS(m/z)453.3。

[4602] 实施例635. 8-氯-N-甲基-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4603] 

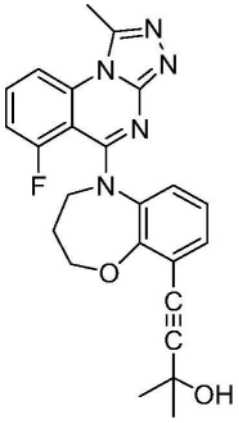
[4604] 除了使用3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙醛代替二环[1.1.1]戊烷-1-甲醛之外,根据实施例385的方法合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d6)δ9.47(s,1H),8.42(d,J=2.1Hz,1H),7.52(s,1H),7.46(d,J=8.9Hz,1H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.31(m,3H),3.63(s,3H),1.51(s,6H);LCMS(m/z)444.3。

[4605] 实施例636. 5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4606] 

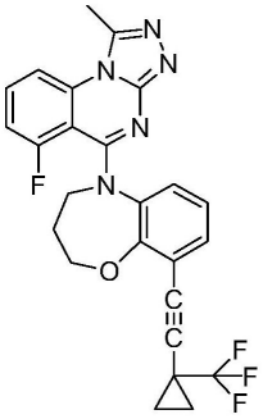
[4607] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(d,J=8.6Hz,1H),8.02(td,J=8.5,5.3Hz,1H),7.33(q,J=4.3Hz,1H),7.29-7.10(m,1H),6.86-6.71(m,2H),4.44(b,2H),3.39-3.25(m,2H),3.09(s,3H),2.38-2.09(m,2H),1.58(s,6H);LCMS(m/z)484.4。

[4608] 实施例637. 4-(5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓-9-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4609] 

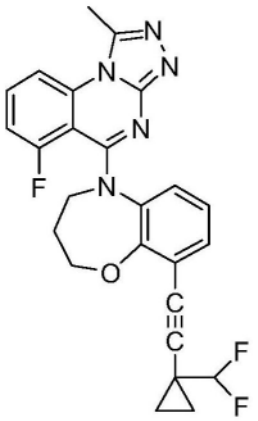
[4610] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.22(d,J=8.6Hz,1H),8.02(q,J=8.4Hz,1H),7.34(dd,J=6.7,2.7Hz,1H),7.23(dd,J=11.5,8.3Hz,1H),6.85-6.71(m,2H),4.46(b,2H),3.39-3.25(m,2H),3.09(s,3H),2.28(b,2H),1.63(s,6H);LCMS(m/z)432.3。

[4611] 实施例638. 5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4612] 

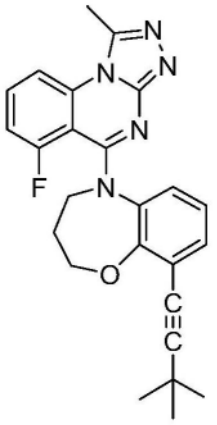
[4613] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.22(d,J=8.6Hz,1H),8.02(td,J=8.5,5.3Hz,1H),7.35(dd,J=5.5,3.8Hz,1H),7.24(dd,J=11.5,8.3Hz,1H),6.87-6.70(m,2H),4.46(b,2H),3.39-3.25(m,2H),3.09(s,3H),2.28(d,J=5.7Hz,2H),1.58-1.26(m,4H);LCMS(m/z)482.3。

[4614] 实施例639. 9-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4615] 

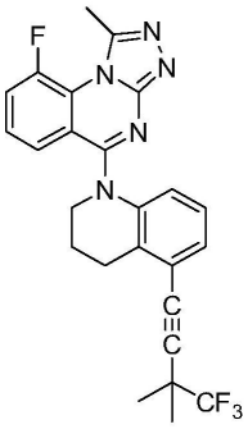
[4616] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.20(d,J=8.6Hz,1H),8.00(td,J=8.4,5.3Hz,1H),7.33(dd,J=6.8,2.5Hz,1H),7.22(dd,J=11.5,8.3Hz,1H),6.82-6.65(m,2H),5.75(t,J=56.7Hz,1H),4.44(b,2H),3.39-3.25(m,2H),3.08(s,3H),2.36-2.16(m,2H),1.39-1.16(m,4H);LCMS(m/z)464.4。

[4617] 实施例640. 9-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4618] 

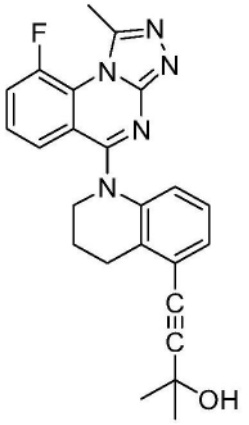
[4619] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.20(d,J=8.6Hz,1H),8.01(td,J=8.5,5.3Hz,1H),7.36-7.16(m,2H),6.83-6.66(m,2H),4.42(b,2H),3.39-3.25(m,2H),3.08(s,3H),2.33-2.19(m,2H),1.38(s,9H);LCMS(m/z)430.3。

[4620] 实施例641. 9-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4621] 

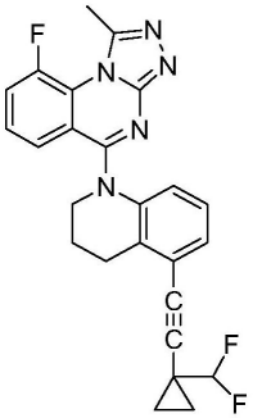
[4622] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.85(ddd,J=13.1,7.4,2.2Hz,1H),7.60-7.45(m,2H),7.35(dd,J=7.6,1.3Hz,1H),7.04(t,J=7.9Hz,1H),6.97(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),4.22(t,J=6.6Hz,2H),3.12(t,J=6.7Hz,2H),2.99(d,J=14.2Hz,3H),2.24(p,J=6.6Hz,2H),1.59(s,6H);LCMS(m/z)468.4。

[4623] 实施例642. 4-(1-(9-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4624] 

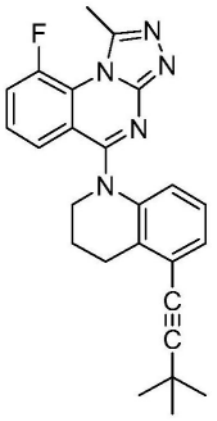
[4625] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.88-7.79(m,1H),7.62-7.45(m,2H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),7.02(t,J=7.9Hz,1H),6.93(d,J=8.1Hz,1H),4.22(t,J=6.6Hz,2H),3.14(t,J=6.6Hz,2H),2.99(d,J=14.1Hz,3H),2.23(p,J=6.6Hz,2H),1.64(s,6H);LCMS(m/z)416.3。

[4626] 实施例643. 5-(5-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-9-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4627] 

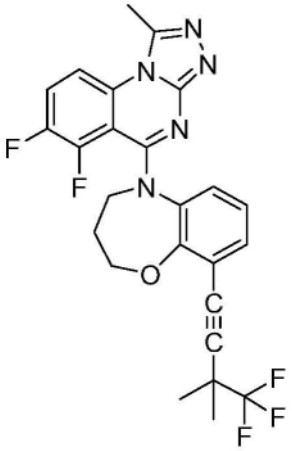
[4628] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.85(ddd,J=13.1,7.1,2.4Hz,1H),7.59-7.43(m,2H),7.33(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.02(t,J=7.9Hz,1H),6.93(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),5.71(t,J=56.5Hz,1H),4.22(t,J=6.6Hz,2H),3.13(t,J=6.7Hz,2H),2.99(d,J=14.2Hz,3H),2.23(p,J=6.6Hz,2H),1.39-1.09(m,4H);LCMS(m/z)448.4。

[4629] 实施例644. 5-(5-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-9-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4630] 

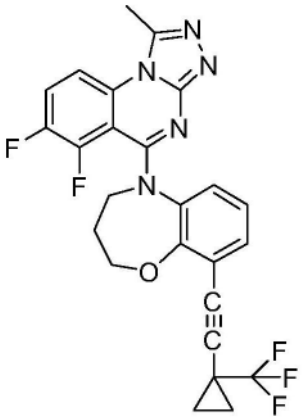
[4631] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.84(ddd,J=13.1,6.8,2.7Hz,1H),7.54-7.44(m,2H),7.28(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.89(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),4.22(t,J=6.6Hz,2H),3.11(t,J=6.7Hz,2H),2.99(d,J=14.2Hz,3H),2.24(q,J=6.6Hz,2H),1.40(s,9H);LCMS(m/z)414.4。

[4632] 实施例645. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4633] 

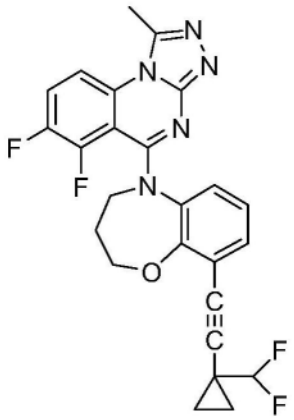
[4634] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.22(ddd,J=9.6,3.9,1.9Hz,1H),7.98(td,J=9.4,7.9Hz,1H),7.36(dd,J=7.0,2.3Hz,1H),6.90-6.72(m,2H),4.44(s,2H),3.39-3.25(m,2H),3.08(s,3H),2.36-2.21(m,2H),1.63-1.51(m,6H);LCMS(m/z)502.4。

[4635] 实施例646. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4636] 

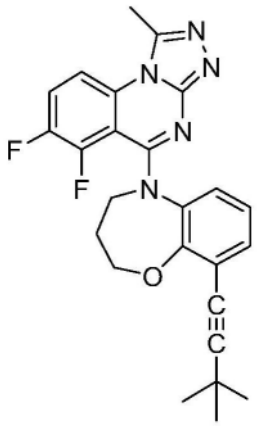
[4637] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.22(ddd,J=9.5,3.8,1.8Hz,1H),8.07-7.86(m,1H),7.38(dd,J=6.9,2.5Hz,1H),6.89-6.72(m,2H),4.45(s,2H),3.39-3.25(m,2H),3.08(s,3H),2.28(t,J=5.7Hz,2H),1.55-1.28(m,4H);LCMS(m/z)500.4。

[4638] 实施例647. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4639] 

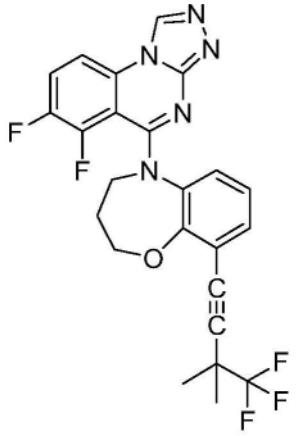
[4640] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.22(ddd,J=9.5,3.9,1.8Hz,1H),7.98(td,J=9.4,7.9Hz,1H),7.37(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),6.88-6.72(m,2H),5.77(t,J=56.7Hz,1H),4.45(s,2H),3.39-3.25(m,2H),3.08(s,3H),2.28(t,J=5.8Hz,2H),1.39-1.14(m,4H);LCMS(m/z)482.4。

[4641] 实施例648. 5-(6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4642] 

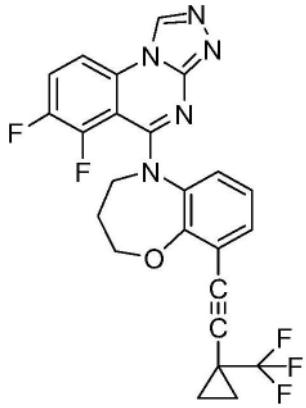
[4643] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(ddd,J=9.5,3.9,1.8Hz,1H),7.98(dd,J=9.4,7.9Hz,1H),7.31(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),6.78(t,J=7.8Hz,1H),6.71(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),4.41(s,2H),3.39-3.25(m,2H),3.07(s,3H),2.36-2.15(m,2H),1.38(s,9H);LCMS(m/z)448.4。

[4644] 实施例649. 5-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4645] 

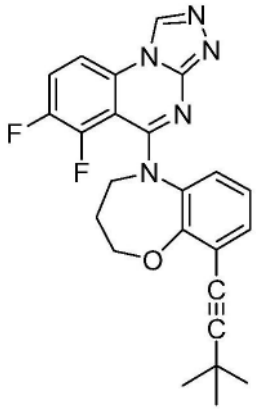
[4646] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.20(ddd,J=9.4,4.0,1.8Hz,1H),8.02(td,J=9.4,7.6Hz,1H),7.46-7.30(m,1H),6.90-6.74(m,2H),4.44(s,2H),3.39-3.24(m,2H),2.28(t,J=5.6Hz,2H),1.59(s,6H);LCMS(m/z)488.3。

[4647] 实施例650. 5-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4648] 

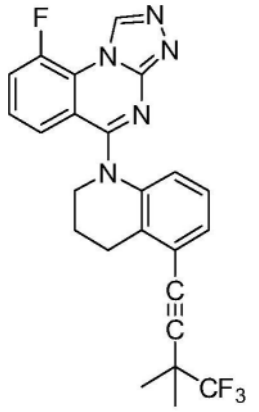
[4649] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.18(d,J=8.9Hz,1H),8.00(q,J=8.9Hz,1H),7.36(t,J=4.7Hz,1H),6.81(d,J=4.7Hz,2H),4.43(s,2H),3.39-3.24(m,2H),2.38-2.14(m,2H),1.54-1.26(m,4H);LCMS(m/z)486.3。

[4650] 实施例651. 5-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4651] 

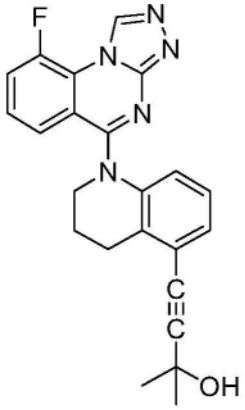
[4652] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.18(ddd,J=9.2,4.0,1.8Hz,1H),8.00(td,J=9.4,7.6Hz,1H),7.31(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),6.87-6.64(m,2H),4.41(s,2H),3.39-3.24(m,2H),2.34-2.13(m,2H),1.39(s,9H);LCMS(m/z)434.3。

[4653] 实施例652. 9-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4654] 

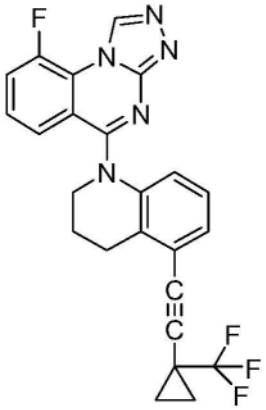
[4655] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.47(d,J=2.5Hz,1H),7.88(ddd,J=11.5,7.4,2.0Hz,1H),7.54-7.40(m,2H),7.35(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.06(t,J=7.9Hz,1H),6.98(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),4.23(t,J=6.6Hz,2H),3.11(t,J=6.7Hz,2H),2.24(p,J=6.7Hz,2H),1.65-1.53(m,6H);LCMS(m/z)454.4。

[4656] 实施例653. 4-(1-(9-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4657] 

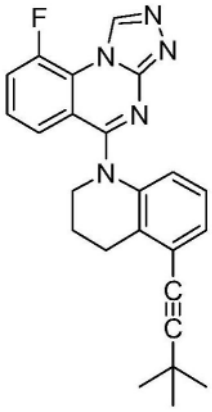
[4658] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.47(d,J=2.5Hz,1H),7.94-7.76(m,1H),7.58-7.40(m,2H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.04(t,J=7.9Hz,1H),6.95(d,J=8.1Hz,1H),4.23(t,J=6.7Hz,2H),3.17-3.09(m,2H),2.23(t,J=6.6Hz,2H),1.64(s,6H);LCMS(m/z)402.3。

[4659] 实施例654. 9-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4660] 

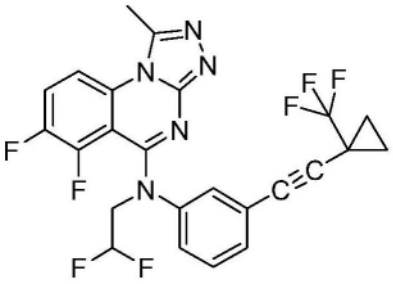
[4661] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.37(d,J=3.2Hz,1H),7.83-7.69(m,1H),7.51(d,J=8.3Hz,1H),7.41(td,J=8.2,5.0Hz,1H),7.19(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),6.95(t,J=7.9Hz,1H),6.84-6.67(m,1H),4.14-4.02(m,2H),3.08(t,J=6.7Hz,2H),2.21(p,J=6.6Hz,2H),1.53-1.30(m,4H);LCMS(m/z)452.3。

[4662] 实施例655. 5-(5-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-9-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4663] 

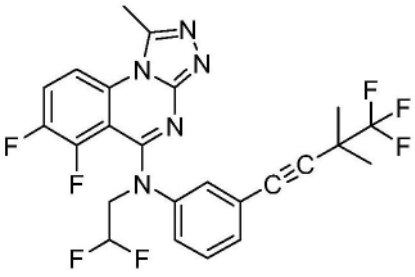
[4664] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.46(d,J=2.5Hz,1H),7.87(ddd,J=11.5,7.9,1.4Hz,1H),7.55-7.38(m,2H),7.29(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.01(t,J=7.9Hz,1H),6.91(d,J=8.1Hz,1H),4.23(t,J=6.6Hz,2H),3.11(t,J=6.7Hz,2H),2.22(t,J=6.7Hz,2H),1.40(s,9H);LCMS(m/z)400.5。

[4665] 实施例656.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-1-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4666] 

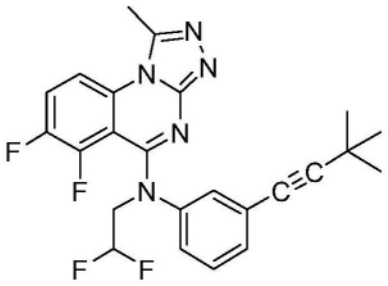
[4667] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.26(ddd,J=9.4,3.9,1.8Hz,1H),8.01(q,J=9.1Hz,1H),7.44-7.22(m,4H),6.48(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),4.67(td,J=13.6,4.1Hz,2H),3.11(s,3H),1.47-1.20(m,4H);LCMS(m/z)508.3。

[4668] 实施例657.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-1-甲基-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4669] 

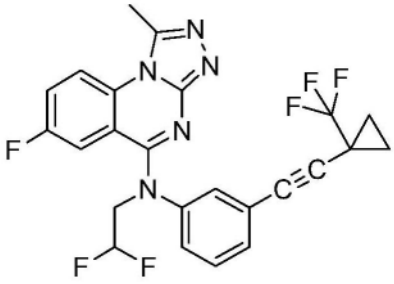
[4670] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.16(ddd,J=9.5,3.9,1.8Hz,1H),7.88(td,J=9.4,7.8Hz,1H),7.33-7.22(m,3H),7.14(dt,J=7.5,2.2Hz,1H),6.49(tt,J=56.1,4.1Hz,1H),4.59(td,J=13.6,4.1Hz,2H),3.06(s,3H),1.49(s,6H);LCMS(m/z)510.3。

[4671] 实施例658.N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4672] 

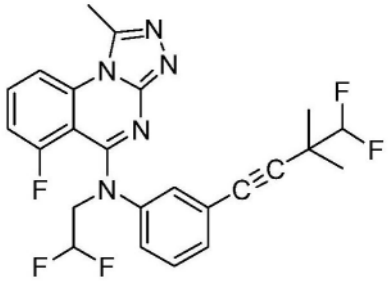
[4673] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.16(d,J=8.7Hz,1H),7.88(q,J=9.1Hz,1H),7.29-7.10(m,3H),7.10-6.98(m,1H),6.74-6.26(m,1H),4.76-4.49(m,2H),3.06(s,3H),1.30(s,9H);LCMS(m/z)456.3。

[4674] 实施例659.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-1-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4675] 

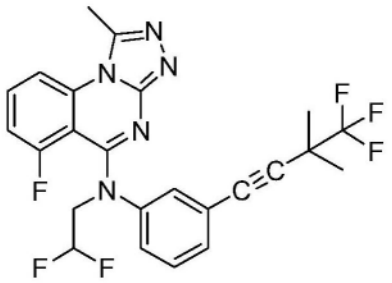
[4676] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.26(ddd,J=9.4,3.9,1.8Hz,1H),8.01(q,J=9.1Hz,1H),7.44-7.22(m,4H),6.48(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),4.67(td,J=13.6,4.1Hz,2H),3.11(s,3H),1.47-1.20(m,4H);LCMS(m/z)508.3。

[4677] 实施例660.N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4678] 

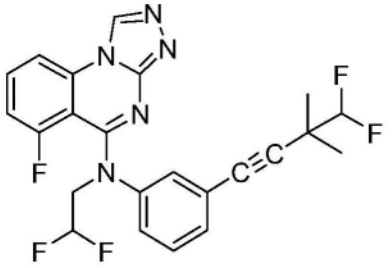
[4679] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.27(d,J=8.6Hz,1H),8.06(td,J=8.5,5.3Hz,1H),7.38-7.14(m,5H),6.66-6.23(m,1H),5.74(t,J=56.7Hz,1H),4.67(td,J=13.5,4.1Hz,2H),3.12(s,3H),1.33(t,J=1.1Hz,6H);LCMS(m/z)474.3。

[4680] 实施例661.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4681] 

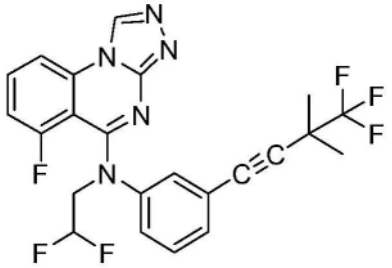
[4682] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.27(d,J=8.5Hz,1H),8.07(td,J=8.4,5.3Hz,1H),7.44-7.17(m,5H),6.47(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),4.68(td,J=13.5,4.1Hz,2H),3.12(s,3H),1.59-1.42(m,6H);LCMS(m/z)492.3。

[4683] 实施例662.N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4684] 

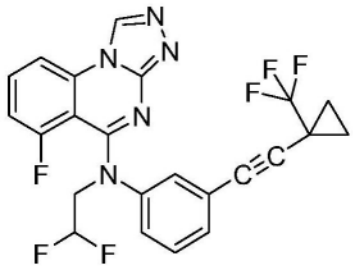
[4685] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.68(s,1H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),8.06(td,J=8.3,5.0Hz,1H),7.44-7.13(m,5H),6.75-6.24(m,1H),5.75(t,J=56.7Hz,1H),4.68(td,J=13.5,4.1Hz,2H),1.33(t,J=1.1Hz,6H);LCMS(m/z)460.3。

[4686] 实施例663.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4687] 

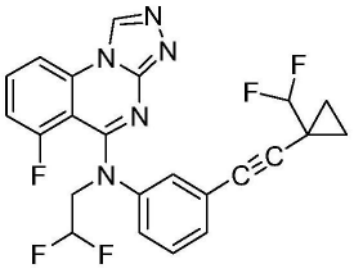
[4688] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.69(s,1H),8.22(d,J=8.3Hz,1H),8.06(td,J=8.3,5.0Hz,1H),7.47-7.15(m,5H),6.49(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),4.68(td,J=13.5,4.1Hz,2H),1.54-1.42(m,6H);LCMS(m/z)478.3。

[4689] 实施例664.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4690] 

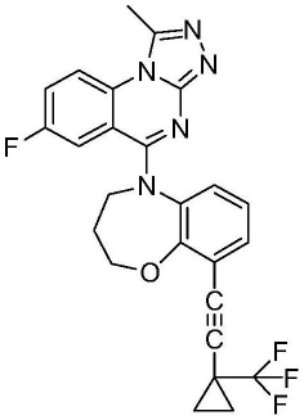
[4691] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.68(s,1H),8.21(d,J=8.3Hz,1H),8.05(td,J=8.3,5.0Hz,1H),7.47-7.12(m,5H),6.48(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),4.67(td,J=13.5,4.1Hz,2H),1.50-1.23(m,4H);LCMS(m/z)476.3。

[4692] 实施例665.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4693] 

[4694] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.67(s,1H),8.20(d,J=8.4Hz,1H),8.05(td,J=8.4,5.0Hz,1H),7.41-7.10(m,5H),6.48(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),5.63(t,J=56.5Hz,1H),4.66(td,J=13.5,4.1Hz,2H),1.23-1.03(m,4H);LCMS(m/z)458.3。

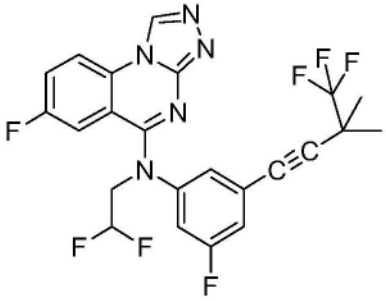
[4695] 实施例666. 5-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4696] 

[4697] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.44(dd,J=9.4,4.6Hz,1H),7.78(ddd,J=9.9,7.4,2.9Hz,1H),7.56(dd,J=5.5,3.9Hz,1H),7.09-6.97(m,2H),6.82(dd,J=10.2,2.8Hz,1H),4.40(b,2H),3.08(s,3H),3.37-3.28(m,2H),2.26(b,2H),1.56-1.25(m,4H);LCMS(m/z)482.4。

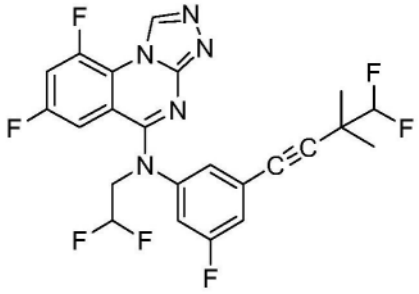
[4698] 实施例667.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-

炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4699] 

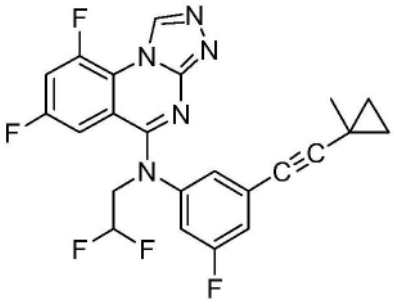
[4700] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.56(s,1H),8.36(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.72(ddd,J=9.1,7.7,2.7Hz,1H),7.30(t,J=1.6Hz,1H),7.25(dt,J=9.7,2.2Hz,1H),7.21-7.12(m,1H),7.03(dd,J=9.9,2.7Hz,1H),6.75-6.39(m,1H),4.63-4.52(m,2H),1.52(s,6H);LCMS(m/z)496.3。

[4701] 实施例668.N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7,9-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4702] 

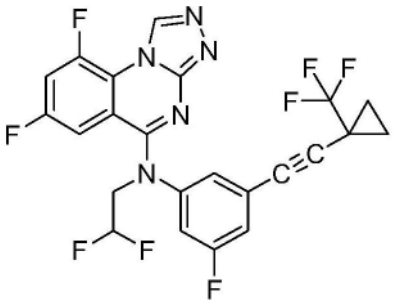
[4703] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.47(d,J=2.8Hz,1H),7.98-7.82(m,1H),7.40-7.17(m,3H),6.88(dt,J=9.7,2.0Hz,1H),6.55(t,J=56.0Hz,1H),5.78(t,J=56.6Hz,1H),4.62(td,J=13.5,4.2Hz,2H),1.36(d,J=1.1Hz,6H);LCMS(m/z)496.3。

[4704] 实施例669.N-(2,2-二氟乙基)-7,9-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4705] 

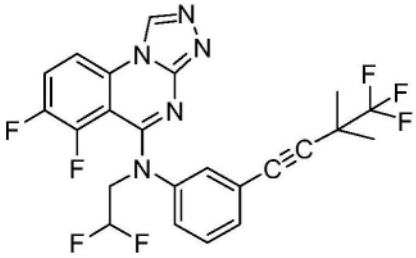
[4706] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.36(d,J=3.3Hz,1H),7.76(ddd,J=11.2,8.2,2.6Hz,1H),7.21-7.10(m,3H),6.92(ddd,J=9.6,2.6,1.6Hz,1H),6.75-6.30(m,1H),4.55(td,J=13.7,4.2Hz,2H),1.32(s,3H),0.97(q,J=4.1Hz,2H),0.79-0.65(m,2H);LCMS(m/z)458.3。

[4707] 实施例670.N-(2,2-二氟乙基)-7,9-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4708] 

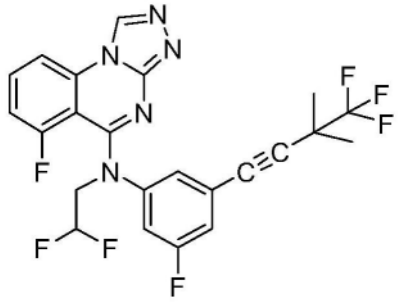
[4709] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.37(d,J=3.3Hz,1H),7.77(ddd,J=11.2,8.2,2.6Hz,1H),7.35-7.21(m,2H),7.19(ddd,J=8.8,2.4,1.3Hz,1H),6.92(dt,J=9.6,2.0Hz,1H),6.56(tt,J=56.3,4.2Hz,1H),4.62-4.52(m,2H),1.49-1.23(m,4H);LCMS(m/z)512.3。

[4710] 实施例671.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4711] 

[4712] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.65(s,1H),8.22(ddd,J=9.3,4.0,1.8Hz,1H),8.02(td,J=9.4,7.6Hz,1H),7.44-7.32(m,3H),7.27(td,J=4.6,2.3Hz,1H),6.48(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),4.66(td,J=13.6,4.1Hz,2H),1.56-1.46(m,6H);LCMS(m/z)496.3。

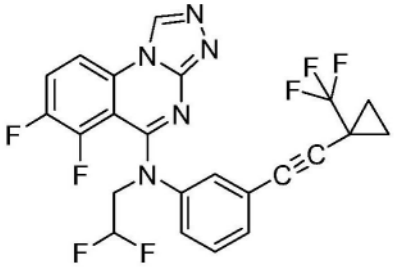
[4713] 实施例672.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4714] 

[4715] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.70(s,1H),8.23(d,J=8.4Hz,1H),8.08(td,J=8.4,5.0Hz,1H),7.28(ddd,J=11.9,8.3,1.0Hz,1H),7.23-7.14(m,2H),7.09(ddd,J=8.8,2.4,1.2Hz,1H),6.50(tt,J=55.9,4.0Hz,1H),4.69(td,J=13.7,4.1Hz,2H),

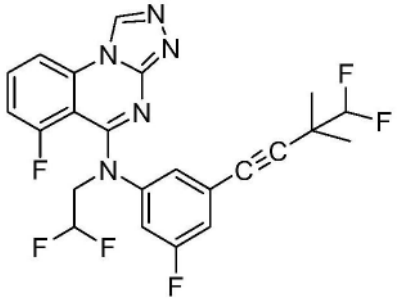
1.56-1.45(m,6H);LCMS(m/z)496.3。

[4716] 实施例673.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4717] 

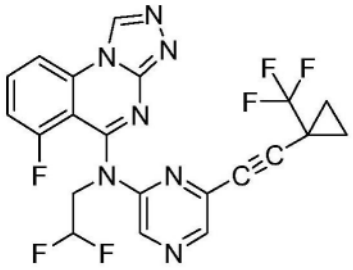
[4718] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.68(s,1H),8.25(ddd,J=9.4,4.0,1.8Hz,1H),8.05(td,J=9.3,7.6Hz,1H),7.49-7.20(m,4H),6.49(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),4.68(td,J=13.6,4.1Hz,2H),1.46-1.31(m,2H),1.29(dq,J=3.3,1.7Hz,2H);LCMS(m/z)494.2。

[4719] 实施例674.N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4720] 

[4721] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.70(s,1H),8.23(d,J=8.4Hz,1H),8.07(td,J=8.3,5.0Hz,1H),7.28(dd,J=11.7,8.3Hz,1H),7.21-7.09(m,2H),7.07(ddd,J=8.9,2.4,1.3Hz,1H),6.48(tt,J=55.9,4.1Hz,1H),5.74(t,J=56.6Hz,1H),4.68(td,J=13.6,4.0Hz,2H),1.32(t,J=1.1Hz,6H);LCMS(m/z)478.3。

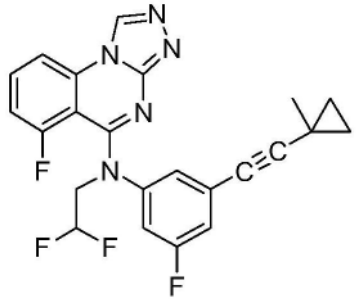
[4722] 实施例675.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(6-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4723] 

[4724] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.77(s,1H),8.49(s,1H),8.40(s,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),8.09(td,J=8.3,5.2Hz,1H),7.32(ddd,J=12.3,8.3,1.0Hz,1H),6.56

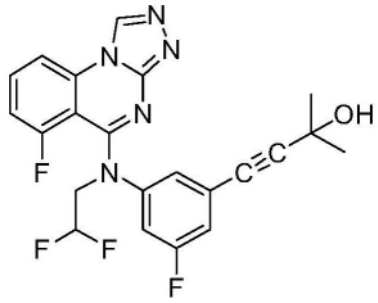
(tt,J＝56.2,4.1Hz,1H),4.92-4.79(m,2H),1.56-1.27(m,4H);LCMS(m/z)478.2。

[4725] 实施例676.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4726] 

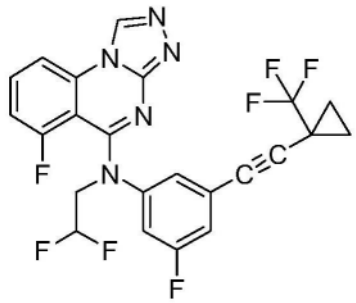
[4727] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.69(s,1H),8.22(d,J＝8.3Hz,1H),8.07(td,J＝8.3,4.9Hz,1H),7.27(dd,J＝11.8,8.3Hz,1H),7.08(d,J＝9.2Hz,2H),6.99(dd,J＝9.0,1.8Hz,1H),6.74-6.24(m,1H),4.67(td,J＝13.5,4.0Hz,2H),1.29(s,3H),0.93(q,J＝4.1Hz,2H),0.76-0.59(m,2H);LCMS(m/z)440.3。

[4728] 实施例677. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4729] 

[4730] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.67(s,1H),8.21(d,J＝8.4Hz,1H),8.05(td,J＝8.3,5.0Hz,1H),7.25(dd,J＝11.8,8.2Hz,1H),7.11(d,J＝11.1Hz,2H),7.04(dd,J＝8.9,1.8Hz,1H),6.49(t,J＝55.9Hz,1H),4.67(td,J＝13.6,4.0Hz,2H),1.51(s,6H);LCMS(m/z)444.2。

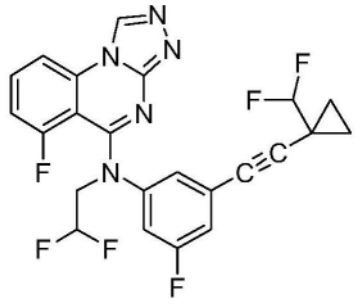
[4731] 实施例678.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4732] 

[4733] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.69(s,1H),8.22(d,J＝8.4Hz,1H),8.07

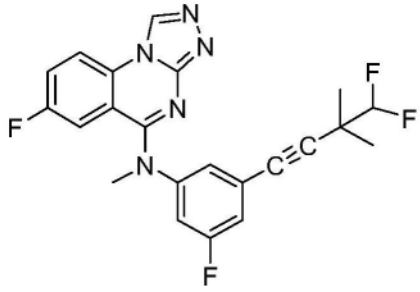
(td,J＝8.3,5.0Hz,1H),7.27(dd,J＝11.8,8.3Hz,1H),7.21-7.14(m,2H),7.15-7.02(m,1H),6.64-6.22(m,1H),4.68(td,J＝13.6,4.0Hz,2H),1.47-1.35(m,2H),1.35-1.14(m,2H);LCMS(m/z)494.3。

[4734] 实施例679.N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4735] 

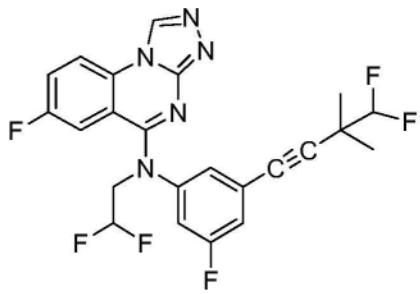
[4736] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.70(s,1H),8.23(d,J＝8.4Hz,1H),8.07(td,J＝8.3,5.0Hz,1H),7.27(dd,J＝11.8,8.2Hz,1H),7.15(dd,J＝8.9,2.0Hz,2H),7.07(dt,J＝8.6,1.9Hz,1H),6.48(tt,J＝55.9,4.0Hz,1H),5.63(t,J＝56.5Hz,1H),4.68(td,J＝13.6,4.1Hz,2H),1.28-1.01(m,4H);LCMS(m/z)476.3。

[4737] 实施例680.N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4738] 

[4739] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.64(s,1H),8.44(dd,J＝9.2,4.7Hz,1H),7.84(ddd,J＝9.2,7.6,2.7Hz,1H),7.43-7.22(m,3H),6.97(dd,J＝10.2,2.7Hz,1H),5.78(t,J＝56.6Hz,1H),3.78(s,3H),1.36(d,J＝1.2Hz,6H);LCMS(m/z)428.3。

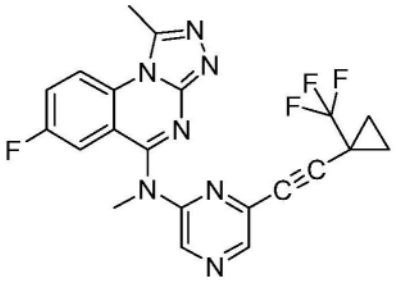
[4740] 实施例681.N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4741] 

[4742] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应

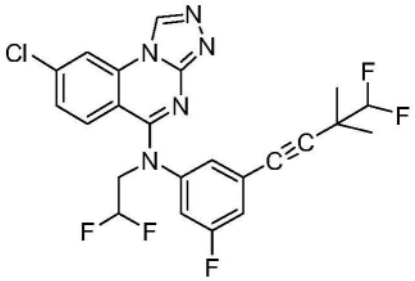
如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.71(s,1H),8.47(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.86(ddd,J=9.3,7.6,2.7Hz,1H),7.46-7.23(m,3H),6.95(dd,J=10.0,2.7Hz,1H),6.79-6.35(m,1H),5.78(t,J=56.6Hz,1H),4.63(td,J=13.4,4.2Hz,2H),1.36(d,J=1.2Hz,6H);LCMS(m/z)478.3。

[4743] 实施例682. 7-氟-N,1-二甲基-N-(6-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4744] 

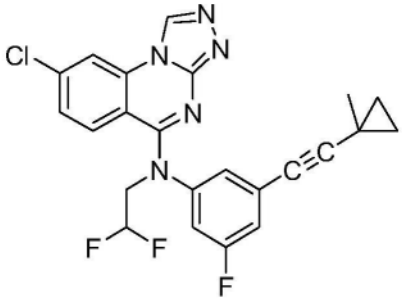
[4745] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.60-8.47(m,2H),8.46(s,1H),7.88(ddd,J=9.4,7.7,2.9Hz,1H),7.37(dd,J=9.1,2.9Hz,1H),3.84(s,3H),3.14(s,3H),1.57-1.30(m,4H);LCMS(m/z)442.3。

[4746] 实施例683. 8-氯-N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4747] 

[4748] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.69(s,1H),8.58(d,J=2.1Hz,1H),7.51(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.47-7.19(m,4H),6.52(tt,J=56.0,4.2Hz,1H),5.77(t,J=56.6Hz,1H),4.62(d,J=4.2Hz,2H),1.35(t,J=1.1Hz,6H);LCMS(m/z)494.3。

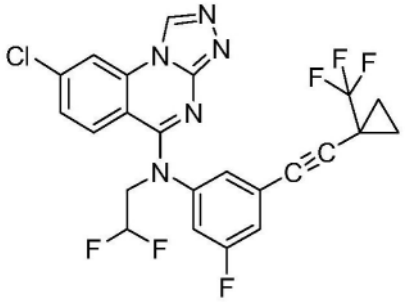
[4749] 实施例684. 8-氯-N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4750] 

[4751] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.68(s,1H),8.57(d,J=2.0Hz,1H),7.50

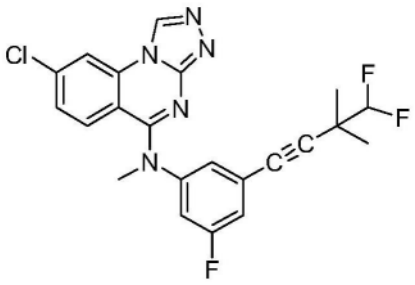
(dd,J＝9.1,2.0Hz,1H),7.43-7.08(m,4H),6.76-6.23(m,1H),4.60(td,J＝13.4,4.2Hz,2H),1.32(s,3H),0.97(q,J＝4.1Hz,2H),0.84-0.61(m,2H);LCMS(m/z)456.3。

[4752] 实施例685. 8-氯-N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4753] 

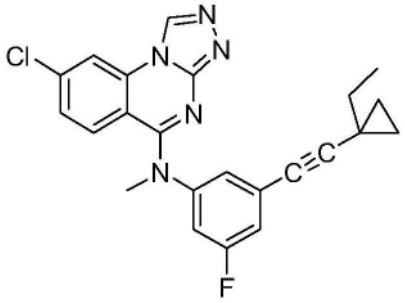
[4754] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.69(s,1H),8.57(d,J＝2.0Hz,1H),7.51(dd,J＝9.1,2.1Hz,1H),7.43-7.22(m,4H),6.74-6.27(m,1H),4.62(td,J＝13.4,4.2Hz,2H),1.52-1.22(m,4H);LCMS(m/z)510.3。

[4755] 实施例686. 8-氯-N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4756] 

[4757] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.63-8.38(m,1H),7.49(dd,J＝9.2,2.0Hz,1H),7.39-7.11(m,4H),5.77(t,J＝56.6Hz,1H),3.77(s,3H),1.35(d,J＝1.2Hz,6H);LCMS(m/z)444.3。

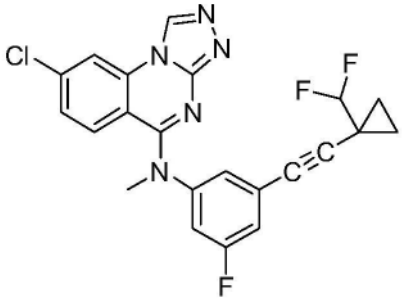
[4758] 实施例687. 8-氯-N-(3-((1-乙基环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4759] 

[4760] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.53(d,J＝2.0Hz,1H),7.49(dd,J＝9.1,2.1Hz,1H),7.38-7.11(m,4H),3.76(s,3H),1.45(q,J＝7.4Hz,2H),1.11(t,J

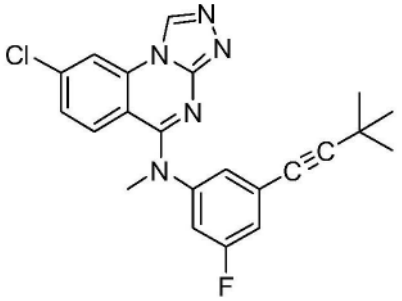
=7.3Hz,3H),0.94(q,J=4.1Hz,2H),0.79-0.61(m,2H);LCMS(m/z)420.3。

[4761] 实施例688. 8-氯-N-(3-((1-(二氟甲基)环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4762] 

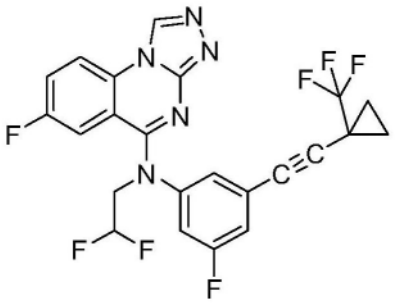
[4763] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.53(d,J=2.1Hz,1H),7.49(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.43-7.16(m,4H),5.64(t,J=56.4Hz,1H),3.77(s,3H),1.32-1.06(m,4H);LCMS(m/z)442.3。

[4764] 实施例689. 8-氯-N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4765] 

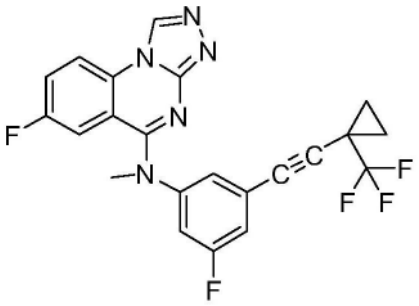
[4766] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.62(s,1H),8.54(d,J=2.1Hz,1H),7.49(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.44-7.14(m,4H),3.77(s,3H),1.30(s,9H);LCMS(m/z)408.4。

[4767] 实施例690.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4768] 

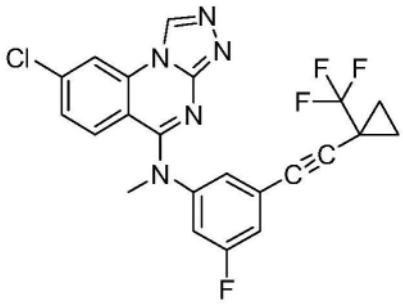
[4769] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.71(s,1H),8.47(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.86(ddd,J=9.2,7.6,2.7Hz,1H),7.50-7.22(m,3H),6.95(dd,J=10.0,2.7Hz,1H),6.54(tt,J=56.0,4.2Hz,1H),4.63(td,J=13.4,4.2Hz,2H),1.51-1.25(m,4H);LCMS(m/z)494.3。

[4770] 实施例691. 7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4771] 

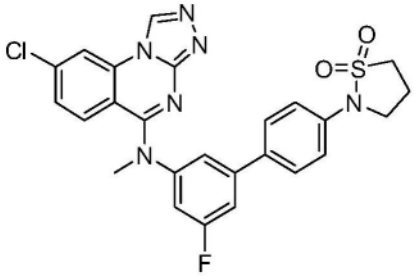
[4772] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.65(s,1H),8.44(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.84(ddd,J=9.3,7.6,2.7Hz,1H),7.46-7.28(m,3H),6.96(dd,J=10.1,2.7Hz,1H),3.79(s,3H),1.50-1.24(m,4H);LCMS(m/z)444.3。

[4773] 实施例692. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4774] 

[4775] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.63(s,1H),8.54(d,J=2.1Hz,1H),7.49(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.47-7.21(m,4H),3.77(s,3H),1.49-1.40(m,2H),1.32(dtd,J=6.0,3.9,1.4Hz,2H);LCMS(m/z)460.3。

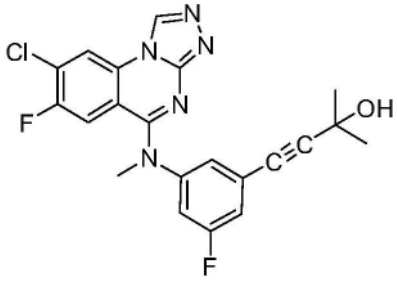
[4776] 实施例693. 2-(3'-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)-5'-氟-[1,1'-二苯基]-4-基)异噻唑烷1,1-二氧化物

[4777] 

[4778] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.51(t,J=1.3Hz,1H),7.70-7.29(m,8H),7.26(dt,J=9.1,2.2Hz,1H),3.98-3.72(m,5H),3.48(t,J=7.4Hz,2H),2.65-2.45(m,2H);LCMS(m/z)523.2。

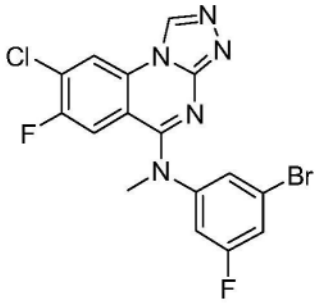
[4779] 实施例694. 4-(3-((8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨

基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4780] 

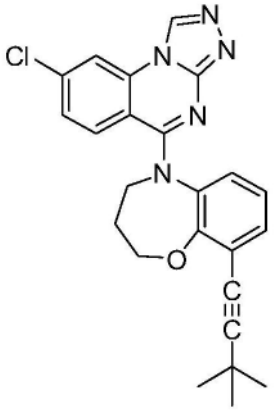
[4781] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.68(d,J=6.4Hz,1H),7.37-7.22(m,3H),7.09(d,J=10.5Hz,1H),3.74(s,3H),1.54(s,6H);LCMS(m/z)428.2。

[4782] 实施例695.N-(3-溴-5-氟苯基)-8-氯-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4783] 

[4784] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.70(d,J=6.4Hz,1H),7.64-7.30(m,3H),7.12(d,J=10.4Hz,1H),3.76(s,3H);LCMS(m/z)424.2。

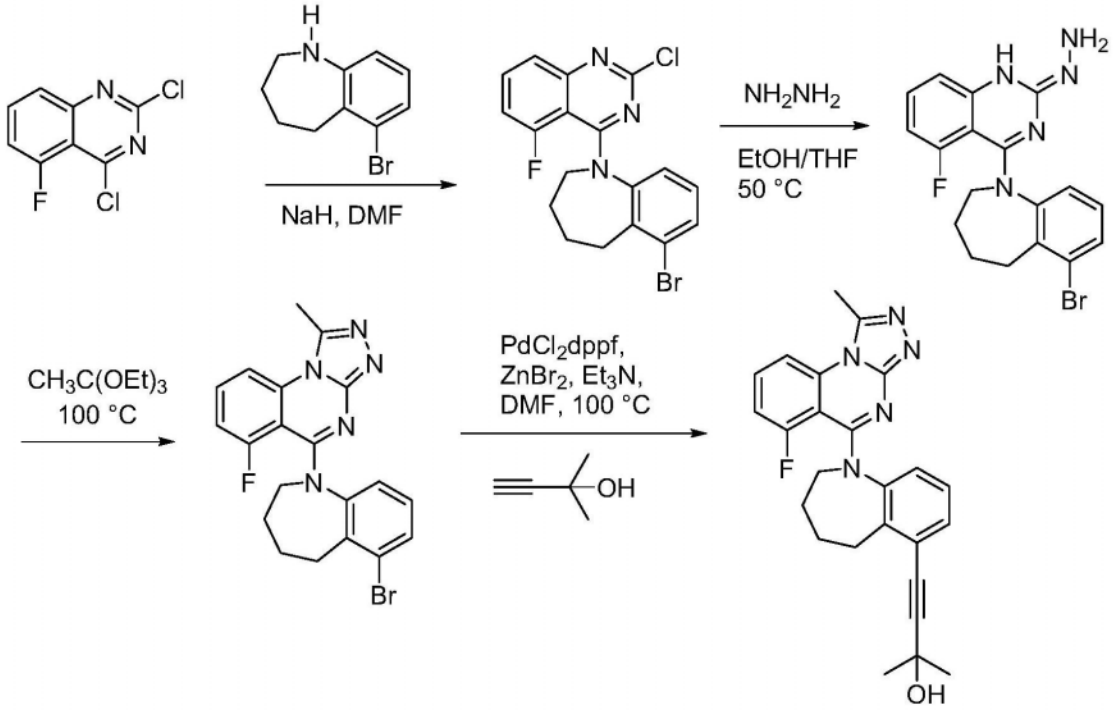
[4785] 实施例696. 5-(8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-9-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂卓

[4786] 

[4787] 根据实施例261中所描述的核心结构的制备合成标题化合物,其中最终偶联反应如实施例421中所述。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57(s,1H),8.48(d,J=2.1Hz,1H),7.42(ddd,J=21.0,8.2,2.0Hz,2H),7.14(d,J=9.1Hz,1H),7.05-6.89(m,2H),4.36(b,2H),3.37-3.28(m,2H),2.23(b,2H),1.38(s,9H);LCMS(m/z)432.4。

[4788] 实施例697. 4-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-6-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4789]



[4790] 6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓的合成:向在0℃处的6-溴-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓(521mg,2.3mmol)在DMA(5.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(177mg,4.61mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-5-氟喹唑啉(500mg,2.3mmol),并且将混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(2×每次50ml)萃取。将有机物分离并经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法使用已烷中的0-40%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化。合并适当的级分并真空浓缩以提供所需化合物。(MS(m/z)407.2[M+H]$^+$。

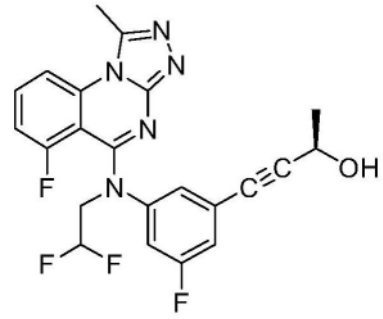
[4791] [4-(6-溴-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼的合成:向6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓(200mg,0.492mmol)在THF(10mL)和乙醇(10mL)中的溶液中添加无水肼(158mg,4.92mmol),并将混合物在室温下搅拌5小时。完成后,将反应用二氯甲烷稀释并且用水、随后用盐水洗涤。将所得有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,提供所需化合物。MS(m/z)403.2[M+H]$^+$。

[4792] 5-(6-溴-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓-1-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将[4-(6-溴-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼(75mg,0.186mmol)和原乙酸三乙酯(0.9g,5.62mmol)的溶液加热至100℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且将固体通过过滤收集,用庚烷洗涤并真空干燥以提供所需化合物。MS(m/z)427.2[M+H]$^+$。

[4793] 4-[1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓-6-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇的合成:将5-(6-溴-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓-1-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(25.9mg,0.0606mmol)、溴化锌(68.3mg,0.303mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(2.5mg,0.00303mmol)和三乙胺(61mg,0.6mmol)在DMF(2mL)中的溶液用氮气吹扫2分钟。然后添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(10mg,0.121mmol),并将混合物在100℃处加热2小时。完成后,将混合物冷却至室

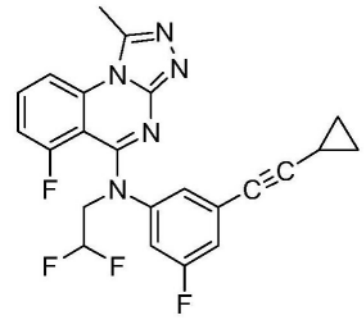
温并将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=8.6Hz,1H),7.93(td,J=8.4,5.3Hz,1H),7.37-7.15(m,2H),6.94(t,J=7.8Hz,1H),6.74(d,J=7.9Hz,1H),3.44(d,J=164.0Hz,6H),2.99(s,3H),1.85(s,2H),1.52(s,6H);MS(m/z)430.2$[M+H]^+$。

[4794] 实施例698.(R)-4-(3-((2,2-二氟乙基)(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)丁-3-炔-2-醇

[4795] 

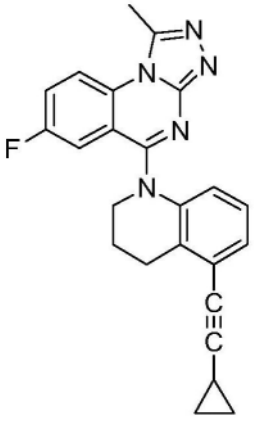
[4796] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=8.6Hz,1H),8.06-7.79(m,1H),7.29(dd,J=12.0,8.1Hz,1H),7.18-7.04(m,2H),6.99(d,J=8.7Hz,1H),6.74-6.32(m,1H),4.70-4.55(m,2H),4.53(q,J=6.5Hz,1H),3.01(s,3H),1.33(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(m/z)444.1。

[4797] 实施例699.N-(3-(环丙基乙炔基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4798] 

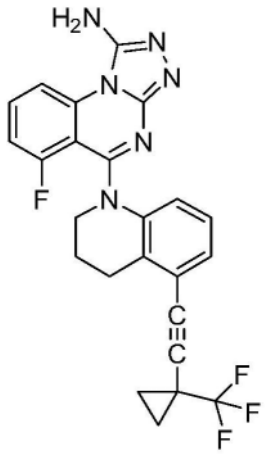
[4799] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=8.6Hz,1H),7.97(td,J=8.4,5.3Hz,1H),7.29(dd,J=12.0,8.2Hz,1H),7.13-7.06(m,1H),7.03(s,1H),6.95(dd,J=9.1,1.9Hz,1H),6.77-6.11(m,1H),4.74-4.49(m,2H),3.01(s,3H),1.49(ddd,J=13.3,8.6,5.0Hz,1H),0.86(dt,J=8.2,3.3Hz,2H),0.79-0.58(m,2H);LCMS(m/z)440.1。

[4800] 实施例700. 5-(5-(环丙基乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4801] 

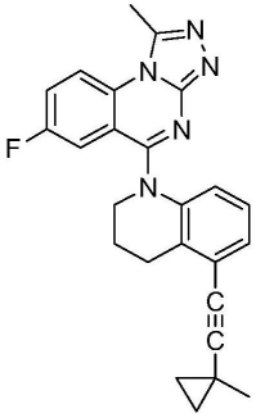
[4802] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.39(dd,J＝9.4,4.6Hz,1H),8.00-7.79(m,1H),7.39(dd,J＝9.6,2.9Hz,1H),7.16(d,J＝7.6Hz,1H),6.97(t,J＝7.9Hz,1H),6.79(d,J＝8.1Hz,1H),3.98(t,J＝6.3Hz,2H),3.01(s,3H),2.96(t,J＝6.7Hz,2H),2.10(q,J＝6.6Hz,2H),1.62(td,J＝8.4,4.3Hz,1H),1.00-0.89(m,2H),0.84-0.73(m,2H);LCMS(m/z)398.1。

[4803] 实施例701. 6-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-1-胺

[4804] 

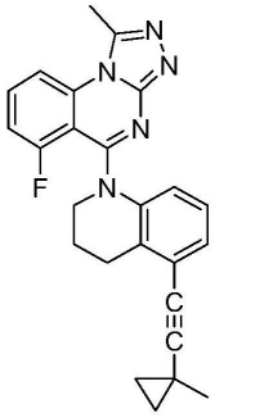
[4805] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.30(d,J＝8.5Hz,1H),8.09-7.84(m,1H),7.35(dd,J＝11.9,8.4Hz,2H),7.20(dd,J＝7.2,1.6Hz,1H),7.08-6.82(m,2H),3.87(s,2H),2.92(s,2H),2.08(s,2H),1.66-1.24(m,4H);LCMS(m/z)467.2。

[4806] 实施例702. 7-氟-1-甲基-5-(5-((1-甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4807] 

[4808] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.38(dd,J=9.4,4.6Hz,1H),7.87(td,J=8.7,2.9Hz,1H),7.39(dd,J=9.6,2.9Hz,1H),7.14(d,J=7.5Hz,1H),6.96(t,J=7.9Hz,1H),6.77(d,J=8.1Hz,1H),3.97(t,J=6.2Hz,2H),3.01(s,3H),2.96(t,J=6.7Hz,2H),2.10(p,J=6.5Hz,2H),1.37(s,3H),1.11-0.94(m,2H),0.91-0.71(m,2H);LCMS(m/z)412.2。

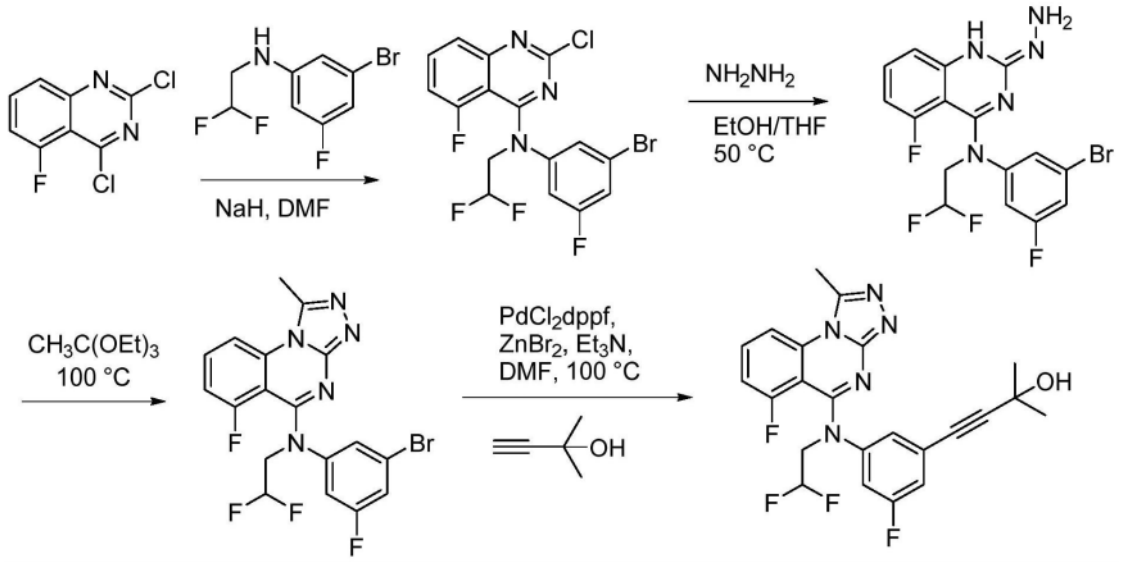
[4809] 实施例703. 6-氟-1-甲基-5-(5-((1-甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4810] 

[4811] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.16(d,J=8.6Hz,1H),7.99(td,J=8.4,5.3Hz,1H),7.35(dd,J=11.8,8.2Hz,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),6.89(t,J=7.9Hz,1H),6.76(d,J=8.1Hz,1H),3.87(bs,2H),2.99(s,3H),2.89(bs,2H),2.07(m,2H),1.39-1.31(m,3H),1.05-0.95(m,2H),0.80(d,J=5.2Hz,2H);LCMS(m/z)412.2。

[4812] 实施例704. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4813]



[4814] N-(3-溴-5-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的3-溴-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-苯胺(300mg,1.38mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(63mg,1.66mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-5-氟-喹唑啉(300mg,1.38mmol),并且将混合物在2小时内升温至室温。完成后,将混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(2×每次20ml)萃取。将有机物分离并经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法使用已烷中的0-40%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化。合并适当的级分并真空浓缩以提供所需化合物。(MS(m/z)435.6 $[M+H]^+$。

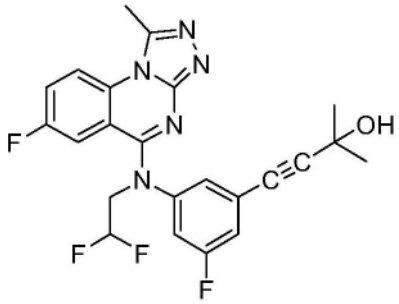
[4815] N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-溴-5-氟-苯基)-2-氯-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-喹唑啉-4-胺(300mg,0.69mmol)在THF(5mL)和乙醇(5mL)中的溶液中添加无水肼(221mg,6.90mmol),并将混合物在室温下搅拌5小时。完成后,将反应物用二氯甲烷稀释并且用水、随后用盐水洗涤。将所得有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,提供所需化合物。MS(m/z)431.2$[M+H]^+$。

[4816] N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-5-氟-2-肼基-喹唑啉-4-胺(106mg,0.246mmol)和原乙酸三乙酯(0.9g,5.62mmol)的溶液加热至100℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且将固体通过过滤收集,用庚烷洗涤并真空干燥以提供所需化合物。MS(m/z)455.2$[M+H]^+$。

[4817] 4-[3-[2,2-二氟乙基-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基]-5-氟-苯基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇的合成:将N-(3-溴-5-氟-苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30mg,0.066mmol)、溴化锌(74.4mg,0.33mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(2.73mg,0.00330mmol)和三乙胺(134mg,1.32mmol)在DMF(2mL)中的溶液用氮气吹扫2分钟。然后添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(16.7mg,0.198mmol),并将混合物在100℃处加热2小时。完成后,将混合物冷却至室温并将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=8.5Hz,1H),7.97(td,

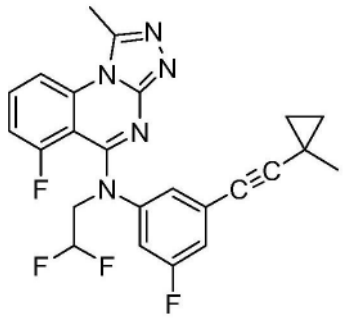
J＝8.5,5.4Hz,1H),7.29(dd,J＝11.9,8.3Hz,1H),7.10(d,J＝7.6Hz,2H),6.97(d,J＝9.0Hz,1H),6.53(tt,J＝55.8,3.9Hz,1H),4.63(td,J＝14.6,3.9Hz,2H),3.01(s,3H),1.42(s,6H);MS(m/z)458.1[M+H]$^+$。

[4818] 实施例705. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4819] 

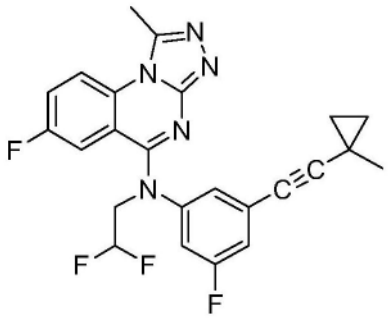
[4820] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38(dd,J＝9.4,4.6Hz,1H),7.84(td,J＝8.8,2.9Hz,1H),7.31(d,J＝10.3Hz,1H),7.23(s,1H),7.15(d,J＝8.9Hz,1H),7.07(dd,J＝9.8,2.9Hz,1H),6.56(tt,J＝55.7,4.1Hz,1H),4.58(td,J＝14.4,4.0Hz,2H),3.01(s,3H),1.43(s,6H);LCMS(m/z)458.1。

[4821] 实施例706.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4822] 

[4823] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J＝8.6Hz,1H),7.97(q,J＝8.0Hz,1H),7.29(dd,J＝12.0,8.3Hz,1H),7.06(d,J＝7.1Hz,2H),6.95(d,J＝9.1Hz,1H),6.74-6.28(m,1H),4.61(td,J＝14.7,3.8Hz,2H),3.01(s,3H),1.26(s,3H),0.90(d,J＝4.6Hz,2H),0.77-0.67(m,2H);LCMS(m/z)454.2。

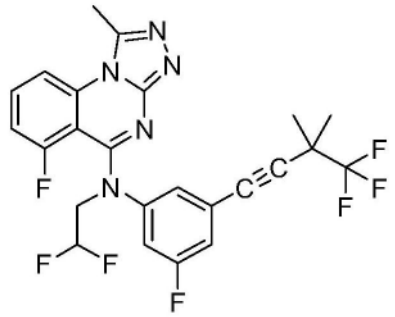
[4824] 实施例707.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4825] 

[4826] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

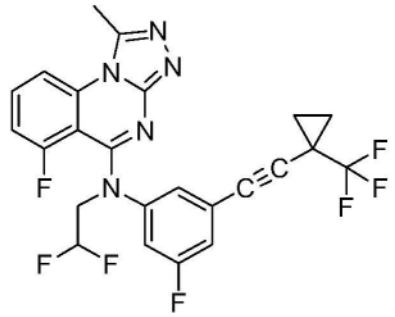
8.37(dd,J＝9.4,4.6Hz,1H),7.84(td,J＝8.7,2.8Hz,1H),7.25(d,J＝10.3Hz,1H),7.20(s,1H),7.13(d,J＝9.1Hz,1H),7.07(dd,J＝9.8,2.9Hz,1H),6.74-6.27(m,1H),4.57(td,J＝14.4,4.0Hz,2H),3.01(s,3H),1.27(s,3H),1.02-0.90(m,2H),0.73(q,J＝4.1Hz,2H);LCMS(m/z)454.2。

[4827] 实施例708.N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4828] 

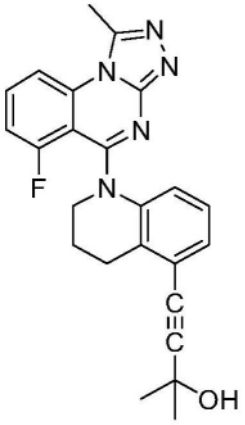
[4829] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J＝8.6Hz,1H),7.98(td,J＝8.3,5.2Hz,1H),7.30(dd,J＝12.0,8.3Hz,1H),7.21(s,1H),7.13(d,J＝10.7Hz,1H),7.06(d,J＝8.9Hz,1H),6.80-6.26(m,1H),4.65(td,J＝14.7,3.8Hz,2H),3.02(s,3H),1.47(s,6H);LCMS(m/z)510.1。

[4830] 实施例709.N-(2,2-二氟乙基)-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4831] 

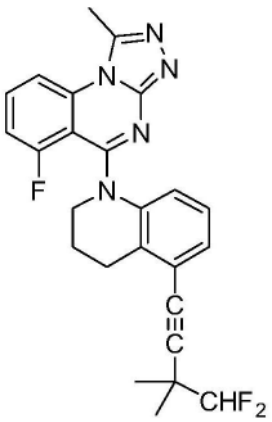
[4832] 根据针对实施例704描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J＝8.5Hz,1H),7.97(q,J＝7.6Hz,1H),7.28(dd,J＝11.9,8.3Hz,1H),7.19(s,1H),7.14(d,J＝10.9Hz,1H),7.07(d,J＝9.0Hz,1H),6.53(tt,J＝55.6,4.0Hz,1H),4.75-4.36(m,2H),3.01(s,3H),1.53-1.15(m,4H);LCMS(m/z)508.1。

[4833] 实施例710. 4-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4834] 

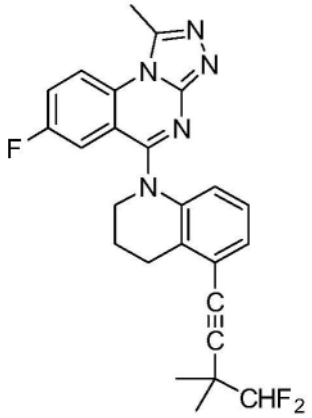
[4835] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.17(d,J＝8.6Hz,1H),7.99(td,J＝8.4,5.4Hz,1H),7.35(dd,J＝11.8,8.2Hz,1H),7.10(d,J＝7.5Hz,1H),6.92(t,J＝7.9Hz,1H),6.79(d,J＝8.1Hz,1H),3.95(s,2H),3.00(s,5H),2.07(s,2H),1.51(s,6H);LCMS(m/z)416.2。

[4836] 实施例711. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4837] 

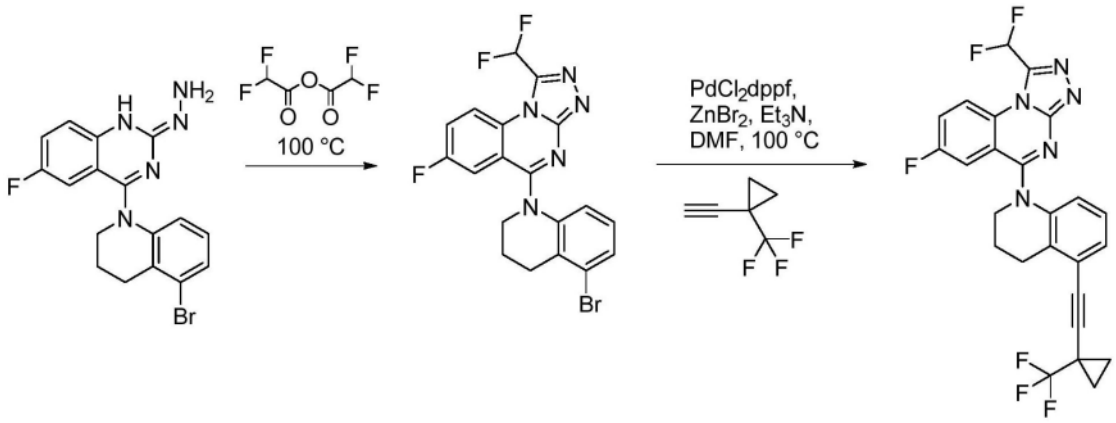
[4838] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.18(d,J＝8.6Hz,1H),8.01(td,J＝8.4,5.3Hz,1H),7.37(dd,J＝11.8,8.2Hz,1H),7.14(d,J＝7.5Hz,1H),6.94(t,J＝7.9Hz,1H),6.84(d,J＝8.1Hz,1H),6.09(t,J＝56.4Hz,1H),4.07(m,2H),3.01(s,3H),2.93(s,3H),2.67(s,1H),1.37(s,6H);LCMS(m/z)450.2。

[4839] 实施例712. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4840] 

[4841] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.38(dd,J=9.4,4.6Hz,1H),7.87(ddd,J=10.5,7.9,2.9Hz,1H),7.44(dd,J=9.6,2.9Hz,1H),7.29-7.09(m,1H),6.99(t,J=7.9Hz,1H),6.81(d,J=8.1Hz,1H),6.09(t,J=56.4Hz,1H),3.97(t,J=6.2Hz,2H),3.00(d,J=6.5Hz,5H),2.16-1.93(m,2H),1.38(s,6H);LCMS(m/z)450.2。

[4842] 实施例713. 1-(二氟甲基)-7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

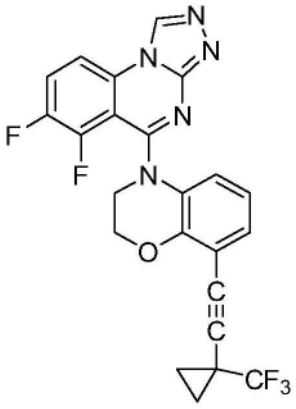
[4843] 

[4844] 5-(5-溴-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-1-(二氟甲基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将2,2-二氟乙酸酯(978mg,5.62mmol)添加到[4-(5-溴-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(170mg,0.438mmol)中,并将所得混合物加热至50℃,持续10分钟。此后,添加THF(2mL),并且将混合物在微波中加热至150℃持续15分钟。然后使粗混合物冷却至室温,并且真空浓缩混合物。将粗产物通过硅胶柱色谱法使用己烷中的0-70%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化。合并适当的级分并真空浓缩以提供所需化合物。

[4845] 1-(二氟甲基)-7-氟-5-[5-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙炔基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将在DMF(2mL)中的5-(5-溴-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-1-(二氟甲基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(30mg,0.0669mmol)、溴化锌(76.4mg,0.34mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(5.53mg,0.00669mmol)和三乙胺(135mg,1.34mmol)用氮气吹扫2分钟。然后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(72mg,0.535mmol)并将混合物在100℃处加热2小时。然后将混合物冷却至室温。将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,

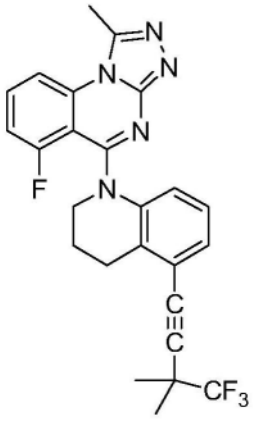
提供呈单TFA盐的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.22(dd,J＝9.4,4.5Hz,1H),8.05-7.62(m,2H),7.48(dd,J＝9.5,2.9Hz,1H),7.17(d,J＝7.3Hz,1H),7.02-6.89(m,2H),3.95(t,J＝6.1Hz,2H),2.98(t,J＝6.7Hz,2H),2.10(p,J＝6.5Hz,2H),1.49(t,J＝3.3Hz,2H),1.43(d,J＝5.1Hz,3H);MS(m/z)502.1[M+H]$^+$。

[4846] 实施例714. 4-(6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

[4847] 

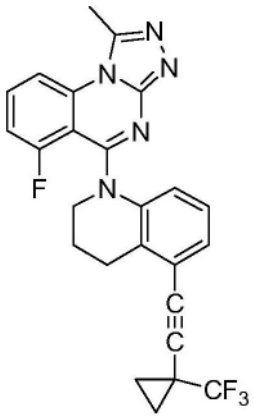
[4848] 根据针对实施例724描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.33(dd,J＝9.5,4.1Hz,1H),8.24(q,J＝9.2Hz,1H),7.09(dd,J＝17.8,7.9Hz,2H),6.73(t,J＝7.9Hz,1H),4.78-3.82(m,4H),1.50-1.42(m,2H),1.37(s,2H);LCMS(m/z)472.1。

[4849] 实施例715. 6-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4850] 

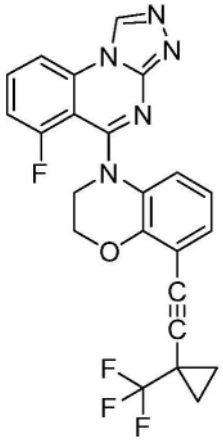
[4851] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J＝8.6Hz,1H),7.99(td,J＝8.4,5.3Hz,1H),7.36(dd,J＝12.0,8.2Hz,1H),7.14(d,J＝7.5Hz,1H),6.95(t,J＝7.9Hz,1H),6.85(d,J＝8.2Hz,1H),4.01(m,2H),3.00(s,3H),2.90(m,2H),2.08(m,2H),1.55(s,6H);LCMS(m/z)468.2。

[4852] 实施例716. 6-氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4853] 

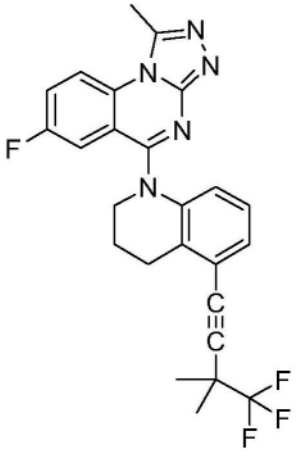
[4854] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.18(d,J＝8.6Hz,1H),8.01(td,J＝8.4,5.4Hz,1H),7.38(dd,J＝11.8,8.2Hz,1H),7.17(dd,J＝7.6,1.2Hz,1H),6.96(t,J＝7.9Hz,1H),6.87(d,J＝8.1Hz,1H),4.47-3.52(m,2H),3.01(s,3H),2.93(s,2H),2.29-1.68(m,2H),1.53-1.39(m,4H);LCMS(m/z)466.2。

[4855] 实施例717. 6-氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4856] 

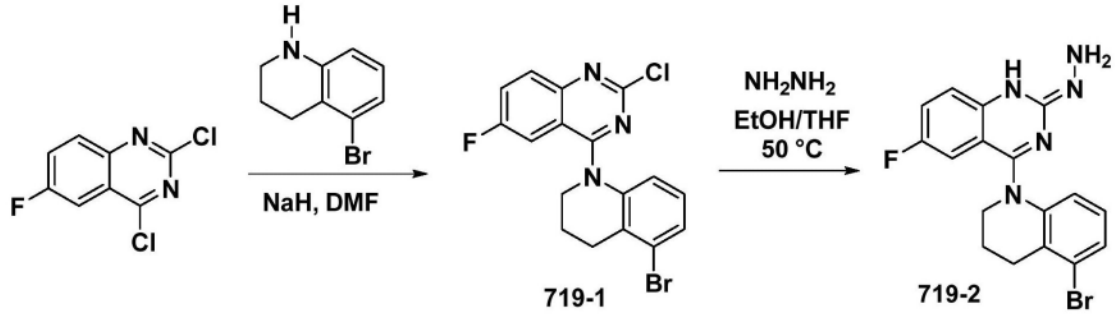
[4857] 根据针对实施例722描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.79(s,1H),8.27(d,J＝8.4Hz,1H),8.06(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.45(dd,J＝12.0,8.2Hz,1H),7.10(dd,J＝7.6,1.5Hz,1H),7.03(dd,J＝8.2,1.5Hz,1H),6.71(t,J＝7.9Hz,1H),4.44(s,2H),1.50-1.42(m,2H),1.37(s,2H);LCMS(m/z)454.1。

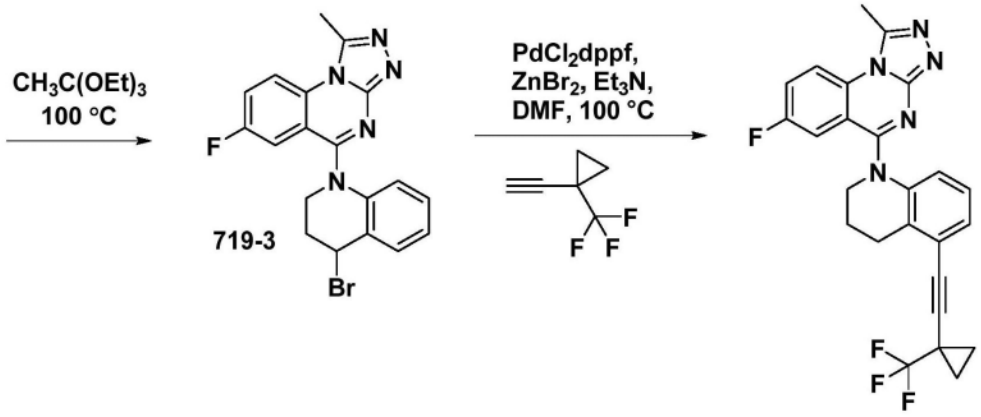
[4858] 实施例718. 7-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4859] 

[4860] 根据针对实施例719描述的一般程序制备标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.40(dd,J=9.4,4.6Hz,1H),7.89(ddd,J=9.3,7.9,2.9Hz,1H),7.47(dd,J=9.6,2.9Hz,1H),7.22(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),7.02(t,J=7.9Hz,1H),6.87(d,J=8.2Hz,1H),4.00(t,J=6.1Hz,2H),3.01(d,J=11.0Hz,5H),2.12(p,J=6.5Hz,2H),1.56(s,6H);LCMS(m/z)468.2。

[4861] 实施例719. 7-氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



[4862] 

[4863] 4-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-氯-6-氟喹唑啉(化合物719-1)的合成:向在0℃处的5-溴-1,2,3,4-四氢喹啉(195mg,0.92mmol)在DMA(2.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(70mg,1.84mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-6-氟喹唑啉(200mg,0.92mmol)。将所得混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(2×每次20ml)萃取。将有机物分离并经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法使用已烷中的0-40%乙酸乙酯

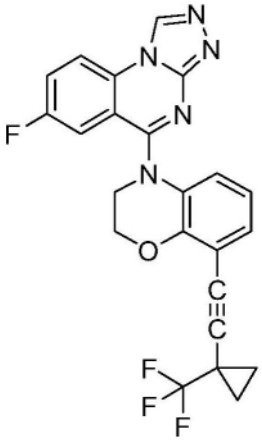
作为洗脱剂进行纯化。合并适当的级分并真空浓缩以提供所需化合物。(MS(m/z)393.2[M+H]$^+$。

[4864] [4-(5-溴-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(化合物719-2)的合成:向4-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-氯-6-氟喹唑啉(185mg,0.47mmol)在THF(5mL)和乙醇(5mL)中的溶液中添加无水肼(151mg,4.71mmol),并将混合物在室温下搅拌5小时。完成后,将反应用二氯甲烷稀释并且用水、随后用盐水洗涤。将所得有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,提供所需化合物。MS(m/z)390.4[M+H]$^+$。

[4865] 5-(4-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(化合物719-3)的合成:将[4-(5-溴-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(400mg,1.03mmol)和原乙酸三乙酯(0.9g,5.62mmol)的溶液加热至100℃,持续16小时。然后将反应冷却至室温,于是将混合物在减压下浓缩以提供粗残余物。将该残余物用庚烷研磨,并且将固体通过过滤收集,用庚烷洗涤并真空干燥以提供所需化合物。MS(m/z)412.4,414.3[M+H]$^+$。

[4866] 7-氟-1-甲基-5-[5-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙炔基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将5-(5-溴-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(26.4mg,0.0641mmol)、溴化锌(72.2mg,0.32mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(5.3mg,0.00641mmol)和三乙胺(130mg,1.28mmol)在DMF(2mL)中的溶液用氮气吹扫2分钟。然后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(53mg,0.396mmol)并将混合物在100℃处加热2小时。然后将混合物冷却至室温,并且添加乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化所得粗残余物,得到呈单TFA盐的标题化合物。1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(dd,J=9.4,4.6Hz,1H),7.89(ddd,J=9.3,7.8,2.9Hz,1H),7.45(dd,J=9.5,2.9Hz,1H),7.22(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),7.02(t,J=7.9Hz,1H),6.87(d,J=8.1Hz,1H),3.99(t,J=6.2Hz,2H),3.00(d,J=10.3Hz,5H),2.11(p,J=6.5Hz,2H),1.55-1.40(m,4H);MS(m/z)466.2[M+H]$^+$。

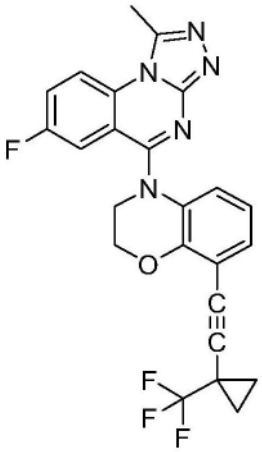
[4867] 实施例720. 4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

[4868] 

[4869] 根据针对实施例724描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(t,J=2.0Hz,1H),8.54(dd,J=9.2,4.6Hz,1H),8.01(t,J=8.8Hz,1H),7.90(dt,J=

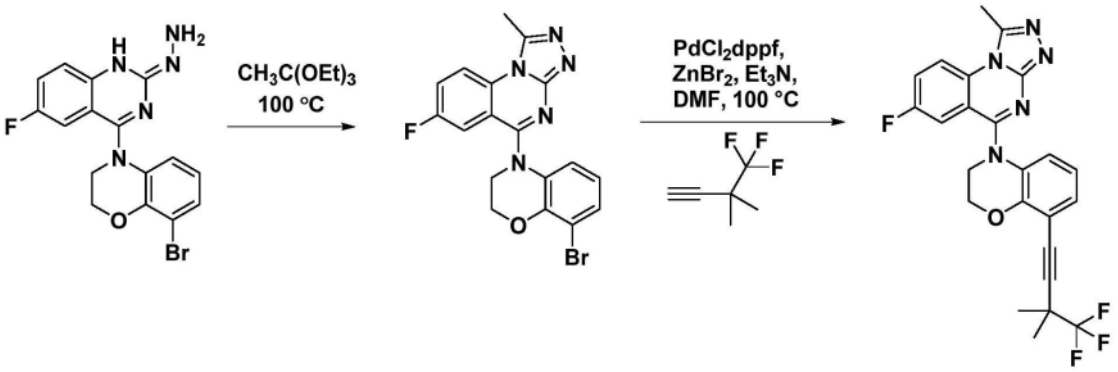
9.5,2.2Hz,1H),7.13(dt,J＝7.6,1.3Hz,1H),7.01(dt,J＝8.2,1.6Hz,1H),6.74(t,J＝7.9Hz,1H),4.51(t,J＝4.4Hz,2H),4.10(s,2H),1.61-1.42(m,2H),1.42-1.28(m,2H);LCMS(m/z)454.1。

[4870] 实施例721. 4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

[4871] 

[4872] 根据针对实施例722描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.41(dd,J＝9.2,4.6Hz,1H),7.99-7.87(m,2H),7.12(dd,J＝7.6,1.5Hz,1H),6.92(dd,J＝8.2,1.5Hz,1H),6.73(t,J＝7.9Hz,1H),4.51(t,J＝4.4Hz,2H),4.08(d,J＝4.5Hz,2H),3.01(s,3H),1.51-1.39(m,2H),1.38(d,J＝6.1Hz,2H);LCMS(m/z)468.1。

[4873] 实施例722. 4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

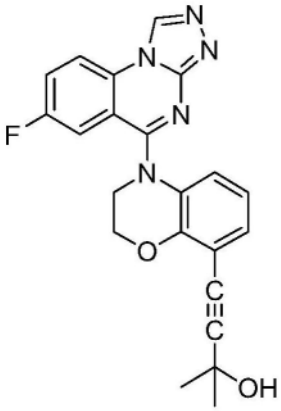
[4874] 

[4875] 8-溴-4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪的合成:将[4-(8-溴-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(350mg,0.897mmol)和原乙酸三乙酯(0.9g,5.62mmol)的溶液加热至100℃,持续16小时。然后将反应冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且将固体通过过滤收集,用庚烷洗涤并真空干燥以提供所需化合物。MS(m/z)414.4,416.3$[M+H]^+$。

[4876] 4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪的合成:将8-溴-4-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪(31.1mg,0.0751mmol)、溴化锌(84.6mg,0.376mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(6.2mg,0.00751mmol)和三乙胺(152mg,1.50mmol)在DMF(2mL)中的溶液用氮气吹扫2分钟。然后添加4,4,4-三氟-3,3-二甲

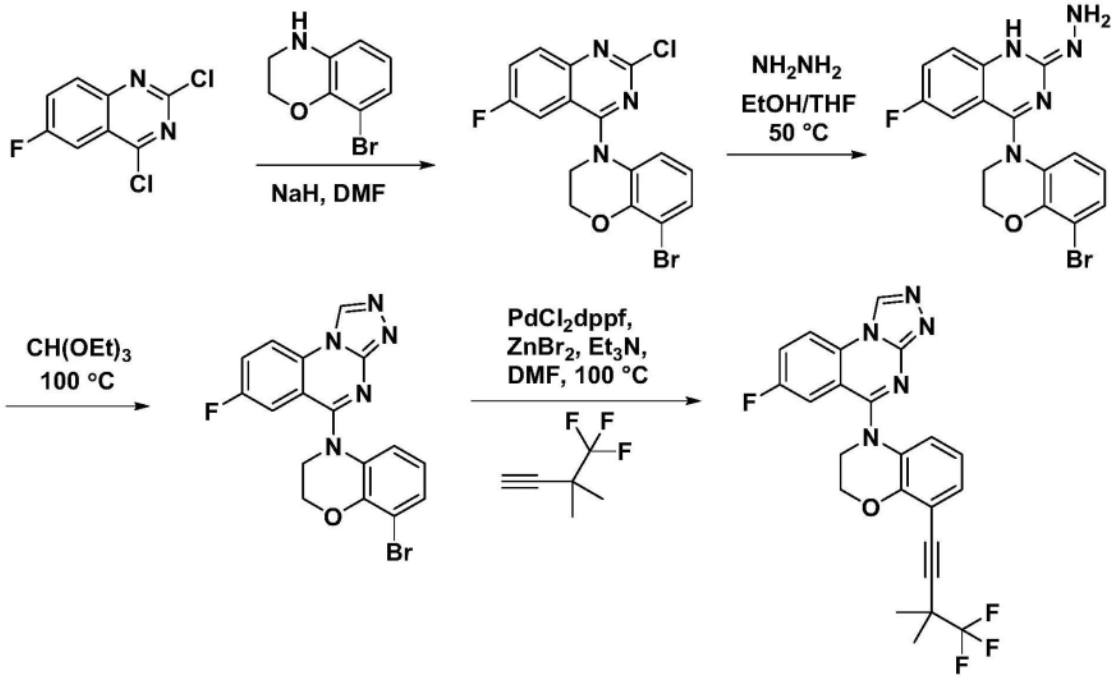
基-丁-1-炔(63mg,0.464mmol)并将混合物在100℃处加热2小时。然后将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.41(dd,J=9.3,4.5Hz,1H),7.93(ddd,J=16.8,8.8,2.9Hz,2H),7.10(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.92(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),6.73(t,J=7.9Hz,1H),4.52(t,J=4.4Hz,2H),4.09(s,2H),3.01(s,3H),1.52(s,6H);MS(m/z)470.2$[M+H]^+$。

[4877] 实施例723. 4-(4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4878] 

[4879] 根据针对实施例724描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.52(dd,J=9.1,4.7Hz,1H),7.98(td,J=8.7,2.8Hz,1H),7.86(dd,J=9.4,2.8Hz,1H),7.04(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.97-6.90(m,1H),6.71(t,J=7.9Hz,1H),4.48(t,J=4.5Hz,2H),4.06(s,2H),1.48(s,6H);LCMS(m/z)404.1。

[4880] 实施例724. 4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

[4881] 

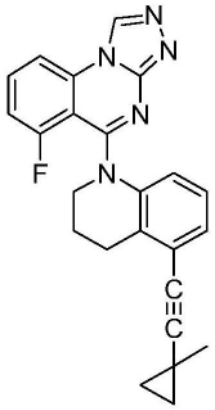
[4882] 8-溴-4-(2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪的合成:向在0℃处的8-溴-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪(569mg,0.27mmol)在DMA(2.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(212mg,0.55mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-6-氟喹唑啉(600mg,0.27mmol),并且将混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(2×每次20ml)萃取。将有机物分离并经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过硅胶柱色谱法使用已烷中的0-40%乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化。合并适当的级分并真空浓缩以提供所需化合物。MS(m/z)395.2$[M+H]^+$。

[4883] [4-(8-溴-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼的合成:向8-溴-4-(2-氯-6-氟喹唑啉-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(790mg,2.0mmol)在THF(10mL)和乙醇(10mL)中的溶液中添加无水肼(642mg,20.0mmol)并将混合物在室温下搅拌30分钟。完成后,将反应物用二氯甲烷稀释,并且用水、随后用盐水洗涤。将所得有机物经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,提供所需化合物。MS(m/z)391.5,393.5$[M+H]^+$。

[4884] 8-溴-4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪:将[4-(8-溴-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-4-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(350mg,0.897mmol)和原甲酸三乙酯(0.8g,5.62mmol)的溶液加热至100℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且将固体通过过滤收集,用庚烷洗涤并真空干燥以提供所需化合物。MS(m/z)399.7,401.2$[M+H]^+$。

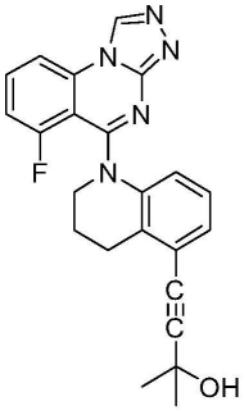
[4885] 4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-8-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪的合成:将8-溴-4-(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(30.1mg,0.0751mmol)、溴化锌(84.6mg,0.376mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(6.2mg,0.00751mmol)和三乙胺(152mg,1.50mmol)在DMF(2mL)中的溶液用氮气吹扫2分钟。然后添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(63mg,0.464mmol),并将混合物在100℃处加热2小时。完成后,将混合物冷却至室温并将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.53(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.99(td,J=8.6,2.7Hz,1H),7.89(dd,J=9.5,2.8Hz,1H),7.09(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.98(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),6.73(t,J=7.9Hz,1H),4.54-4.47(m,2H),4.08(t,J=4.3Hz,2H),1.52(s,6H);MS(m/z)456.1$[M+H]^+$。

[4886] 实施例725. 6-氟-5-(5-((1-甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4887] 

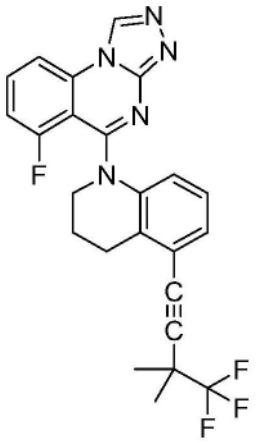
[4888] 根据针对实施例730描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.79(s,1H),8.24(d,J＝8.3Hz,1H),8.01(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.31(dd,J＝11.9,8.2Hz,1H),7.06(dd,J＝7.5,1.2Hz,1H),6.89(t,J＝7.8Hz,1H),6.85-6.77(m,1H),4.13-3.66(m,2H),3.04-2.76(m,2H),2.06(m,2H),1.36(s,3H),0.98(q,J＝4.0Hz,2H),0.79(q,J＝4.1Hz,2H);LCMS(m/z)398.1。

[4889] 实施例726. 4-(1-(6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[4890] 

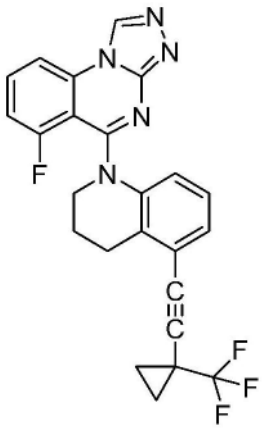
[4891] 根据针对实施例730描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.79(s,1H),8.24(d,J＝8.3Hz,1H),8.01(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.31(dd,J＝12.0,8.2Hz,1H),7.17-7.04(m,1H),6.98-6.77(m,2H),3.89(s,2H),3.05-2.78(m,2H),2.24-1.95(m,2H),1.51(s,6H);LCMS(m/z)402.1。

[4892] 实施例727. 6-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4893] 

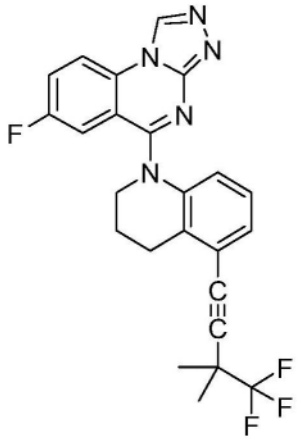
[4894] 根据针对实施例730描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.81(s,1H),8.25(d,J＝8.3Hz,1H),8.03(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.33(dd,J＝12.0,8.2Hz,1H),7.14(dd,J＝7.2,1.5Hz,1H),7.06-6.82(m,2H),3.9(m,2H),2.92(tt,J＝15.2,7.7Hz,2H),2.22-1.79(m,2H),1.55(s,6H);LCMS(m/z)454.2。

[4895] 实施例728. 6-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4896] 

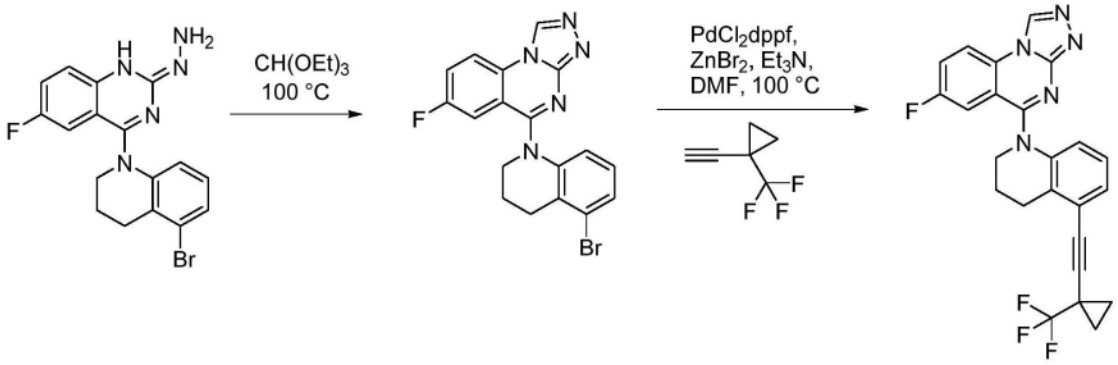
[4897] 根据针对实施例730描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.80(s,1H),8.25(d,J＝8.3Hz,1H),8.02(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.32(dd,J＝12.0,8.2Hz,1H),7.14(dd,J＝7.2,1.5Hz,1H),7.01-6.74(m,2H),3.9(m,2H),2.92(m,2H),2.08(m,2H),1.67-1.26(m,4H);LCMS(m/z)452.1。

[4898] 实施例729. 7-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4899] 

[4900] 根据针对实施例730描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.84(s,1H),8.51(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.95(td,J=8.6,2.8Hz,1H),7.39(dd,J=9.7,2.8Hz,1H),7.20(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.01(t,J=7.9Hz,1H),6.92(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),3.98(t,J=6.2Hz,2H),2.98(t,J=6.7Hz,2H),2.11(p,J=6.4Hz,2H),1.55(s,6H);LCMS(m/z)454.2。

[4901] 实施例730. 7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

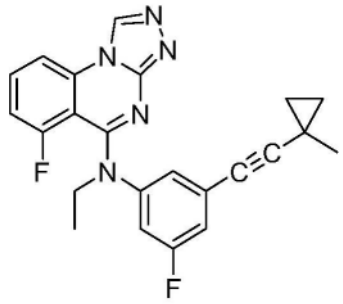
[4902] 

[4903] 5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉:将[4-(5-溴-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-6-氟-喹唑啉-2-基]肼(300mg,0.77mmol)和原甲酸三乙酯(1.4g,9.3mmol)的溶液加热至100℃,持续12小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且将固体通过过滤收集,用庚烷洗涤并真空干燥以提供标题化合物。MS(m/z)400.8$[M+H]^+$。

[4904] 7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将5-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(30mg,0.0753mmol)、溴化锌(84.8mg,0.377mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(6.23mg,0.00753mmol)和三乙胺(152mg,1.51mmol)在DMF(2mL)中的溶液用氮气吹扫2分钟。然后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(80.8mg,0.603mol),并将混合物在100℃处加热10分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),8.51(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),8.08-7.79(m,1H),

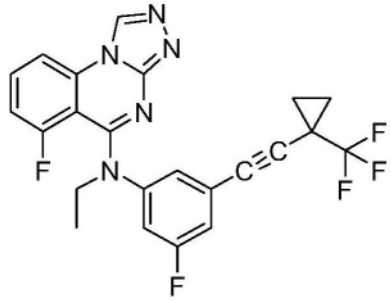
7.37(dd,J＝9.7,2.8Hz,1H),7.20(dd,J＝7.5,1.2Hz,1H),7.01(t,J＝7.9Hz,1H),6.92(dd,J＝8.2,1.2Hz,1H),3.98(t,J＝6.2Hz,2H),2.98(t,J＝6.7Hz,2H),2.10(p,J＝6.5Hz,2H),1.50(td,J＝6.2,2.0Hz,2H),1.47-1.33(m,2H);LCMS(m/z)452.1。

[4905] 实施例731. 7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4906] 

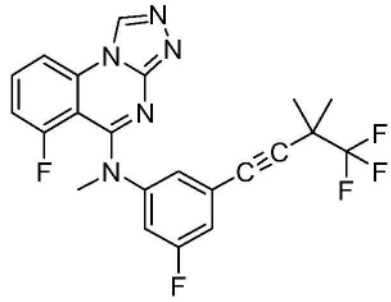
[4907] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.24(d,J＝8.3Hz,1H),8.01(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.32-7.16(m,2H),7.13(t,J＝1.7Hz,1H),7.01(dt,J＝9.1,1.7Hz,1H),4.21(q,J＝6.9Hz,2H),1.42-1.06(m,6H),0.90(q,J＝4.0Hz,2H),0.85-0.63(m,2H);LCMS(m/z)404.1。

[4908] 实施例732.N-乙基-6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4909] 

[4910] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),8.24(d,J＝8.3Hz,1H),8.01(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.40-7.20(m,3H),7.14(dt,J＝9.2,1.7Hz,1H),4.22(q,J＝6.9Hz,2H),1.43(dt,J＝6.5,3.3Hz,2H),1.38-1.31(m,2H),1.23(t,J＝6.9Hz,3H);LCMS(m/z)458.1。

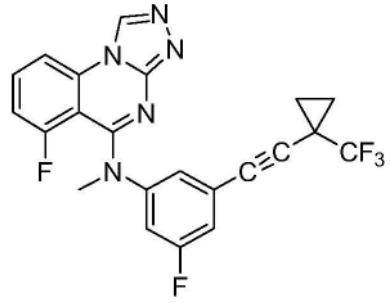
[4911] 实施例733. 6-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4912] 

[4913] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.81(s,1H),8.25(d,J＝8.3Hz,1H),8.01(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.42-7.18(m,3H),7.09

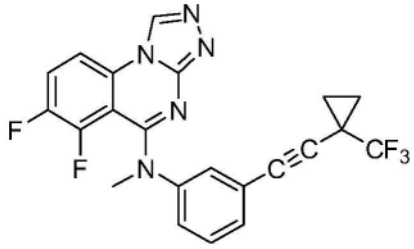
(dt,J＝8.6,1.9Hz,1H),3.58(s,3H),1.46(s,6H);LCMS(m/z)446.1。

[4914] 实施例734. 6-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4915] 

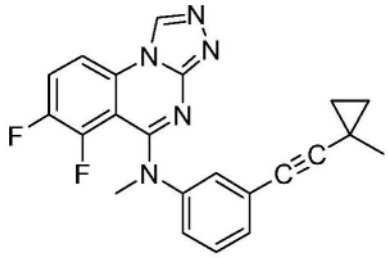
[4916] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.83(s,1H),8.25(d,J＝8.3Hz,1H),8.01(td,J＝8.3,5.1Hz,1H),7.36-7.20(m,3H),7.12(dt,J＝9.0,1.7Hz,1H),3.58(s,3H),1.43(dt,J＝6.6,3.5Hz,2H),1.36(dt,J＝8.5,5.7Hz,2H);LCMS(m/z)444.1。

[4917] 实施例735. 6,7-二氟-N-甲基-N-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4918] 

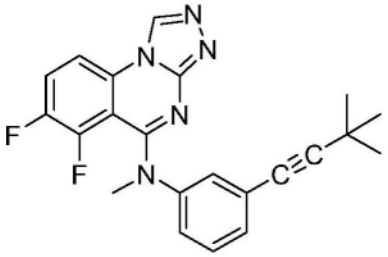
[4919] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.78(s,1H),8.28(ddd,J＝9.3,4.3,1.4Hz,1H),8.15(td,J＝9.6,7.7Hz,1H),7.46(d,J＝1.9Hz,1H),7.34-7.16(m,3H),3.57(s,3H),1.42(h,J＝3.3,2.8Hz,2H),1.41-1.30(m,2H);LCMS(m/z)444.1。

[4920] 实施例736. 6,7-二氟-N-甲基-N-(3-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4921] 

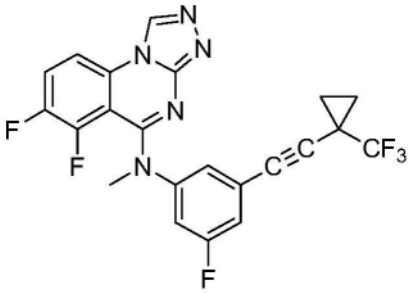
[4922] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.78(s,1H),8.37-8.22(m,1H),8.15(q,J＝9.2Hz,1H),7.33(t,J＝1.9Hz,1H),7.24(dd,J＝9.0,6.6Hz,1H),7.17(dd,J＝6.8,1.8Hz,2H),3.56(s,3H),1.27(s,3H),0.90(q,J＝3.9Hz,2H),0.76-0.58(m,2H);LCMS(m/z)390.1。

[4923] 实施例737.N-(3-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-6,7-二氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4924] 

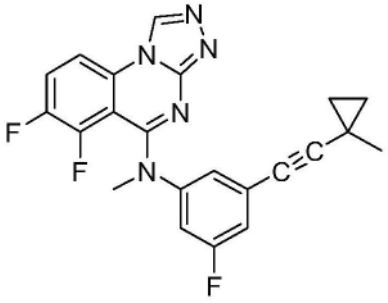
[4925] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.77(s,1H),8.33-8.22(m,1H),8.15(q,J=9.0Hz,1H),7.34(t,J=1.9Hz,1H),7.23(t,J=7.8Hz,1H),7.16(ddt,J=9.3,8.0,1.5Hz,2H),3.51(s,3H),1.26(s,9H);LCMS(m/z)392.1。

[4926] 实施例738. 6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4927] 

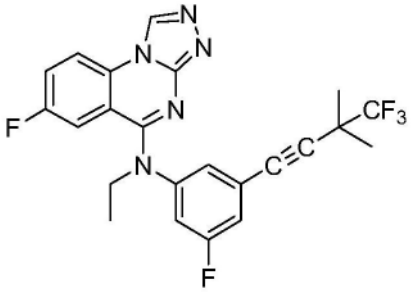
[4928] 根据针对实施例453描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.80(s,1H),8.30(ddd,J=9.3,4.4,1.4Hz,1H),8.20-8.10(m,1H),7.34-7.24(m,2H),7.11(dt,J=8.8,1.8Hz,1H),3.56(s,3H),1.56-1.21(m,4H);LCMS(m/z)462.1。

[4929] 实施例739. 6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4930] 

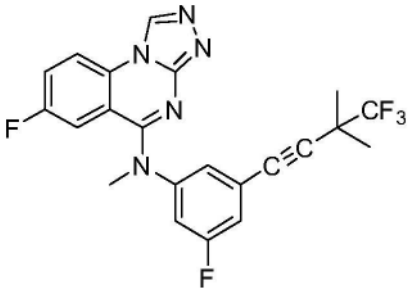
[4931] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.80(s,1H),8.30(ddd,J=9.2,4.4,1.5Hz,1H),8.18(td,J=9.6,7.7Hz,1H),7.30-7.12(m,2H),7.10-6.94(m,1H),3.55(s,3H),1.27(s,3H),0.91(q,J=4.0Hz,2H),0.72(q,J=4.1Hz,2H);LCMS(m/z)408.1。

[4932] 实施例740.N-乙基-7-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4933] 

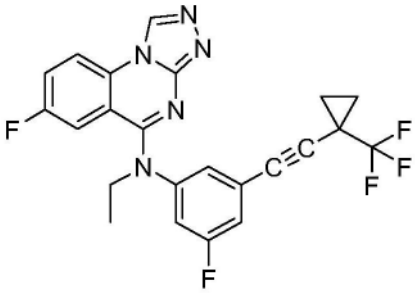
[4934] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.82(s,1H),8.49(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),8.06-7.72(m,1H),7.45(dt,J=10.1,2.3Hz,1H),7.39(d,J=1.6Hz,1H),7.35-7.29(m,1H),6.94(dd,J=10.1,2.8Hz,1H),4.18(q,J=6.9Hz,2H),1.48(s,6H),1.25(t,J=6.9Hz,3H);LCMS(m/z)460.2。

[4935] 实施例741.N-甲基-7-氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4936] 

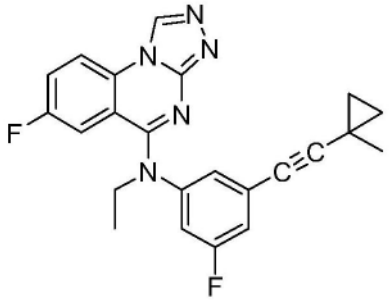
[4937] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.81(s,1H),8.49(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.92(ddd,J=9.1,8.1,2.8Hz,1H),7.65-7.33(m,2H),7.34-7.16(m,1H),7.01(dd,J=10.0,2.8Hz,1H),3.59(s,3H),1.47(s,6H);LCMS(m/z)446.1。

[4938] 实施例742.N-乙基-7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4939] 

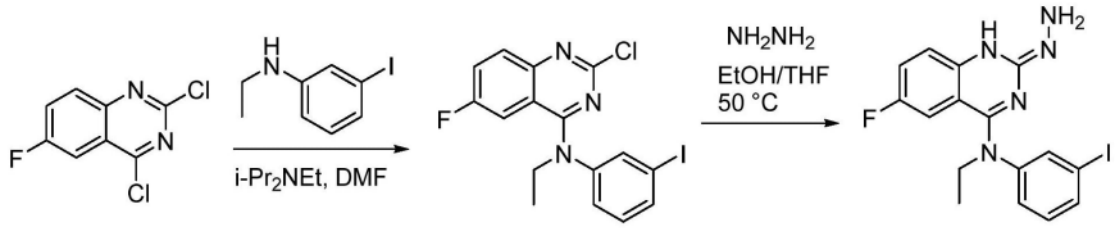
[4940] 根据针对实施例447描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.88-9.78(m,1H),8.49(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.93(td,J=8.6,2.8Hz,1H),7.46(dt,J=9.9,2.0Hz,1H),7.39(d,J=1.7Hz,1H),7.34(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),6.93(dd,J=10.1,2.8Hz,1H),4.18(q,J=6.9Hz,2H),1.50-1.42(m,2H),1.39(d,J=6.0Hz,2H),1.25(t,J=6.9Hz,3H);LCMS(m/z)458.1。

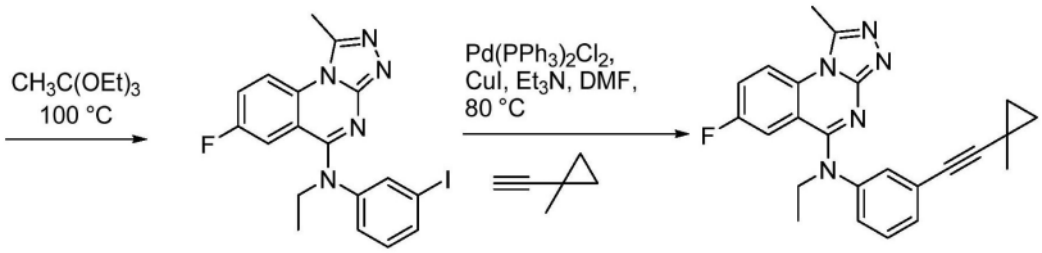
[4941] 实施例743.N-乙基-7-氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4942] 

[4943] 根据针对实施例447描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.78(s,1H),8.47(dd,J=9.1,4.8Hz,1H),7.97-7.81(m,1H),7.36-7.31(m,1H),7.24(d,J=2.1Hz,1H),7.18(d,J=9.0Hz,1H),6.92(dd,J=10.1,2.8Hz,1H),4.15(q,J=6.9Hz,2H),1.28(s,3H),1.24(t,J=7.0Hz,3H),0.93(q,J=4.0Hz,2H),0.74(q,J=4.1Hz,2H);LCMS(m/z)404.2。

[4944] 实施例744.N-乙基-7-氟-1-甲基-N-[3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4945] 



[4946] 2-氯-N-乙基-6-氟-N-(3-碘苯基)喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的N-乙基-3-碘苯胺(752mg,3.04mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液中添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(700mg,3.23mmol)和N,N-二异丙胺(1042mg,8.06mmol)。将混合物在40℃处搅拌2小时。完成后,将混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯(2×每次50ml)萃取。将有机物分离并经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗品用庚烷研磨,并将固体过滤以提供所需化合物。MS(m/z)428.6 $[M+H]^+$。

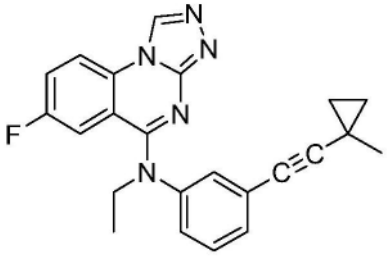
[4947] N-乙基-6-氟-2-肼基-N-(3-碘苯基)喹唑啉-4-胺的合成:向2-氯-N-乙基-6-氟-N-(3-碘苯基)喹唑啉-4-胺(1132mg,2.65mmol)在THF(10mL)和乙醇(10mL)中的溶液中添加无水肼(914mg,28.5mmol),并将混合物在室温下搅拌30分钟。完成后,将反应物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,提供所需化合物。MS(m/z)425.5$[M+H]^+$。

[4948] N-乙基-7-氟-N-(3-碘苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将N-乙基-6-氟-2-肼基-N-(3-碘苯基)喹唑啉-4-胺(450mg,1.06mmol)和原乙酸三乙酯(1.9g,11.7mmol)的溶液加热至100℃,持续1小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且将固体通过过滤收集,用庚烷洗涤并真空

干燥以提供所需化合物。MS(m/z)448.2[M+H]$^+$。

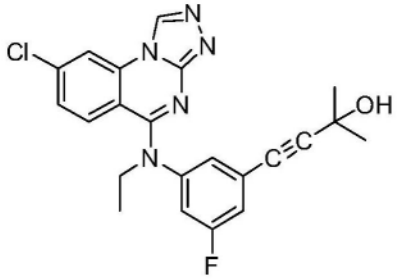
[4949] N-乙基-7-氟-1-甲基-N-[3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:向N-乙基-7-氟-N-(3-碘苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(25mg,0.0559mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加1-乙炔基-1-甲基-环丙烷(5.6mg,0.07mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.57mg,2.2μmol)、CuI(0.3mg,0.002mmol)和三乙胺(0.2mL,1.12mmol),并将混合物用氮气吹扫并在84℃处加热10分钟。完成后,将混合物在EA(20mL)和水(20mL)之间分配,将有机物分离,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(dd,J=9.4,4.7Hz,1H),7.83(ddd,J=10.1,7.7,2.9Hz,1H),7.47-7.33(m,4H),6.90(dd,J=10.3,2.9Hz,1H),4.18(q,J=6.9Hz,2H),3.00(s,3H),1.28(s,3H),1.24(t,J=7.0Hz,3H),0.92(q,J=4.0Hz,2H),0.73(q,J=4.1Hz,2H);MS(m/z)400.1[M+H]$^+$。

[4950] 实施例745.N-乙基-7-氟-N-(3-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4951] 

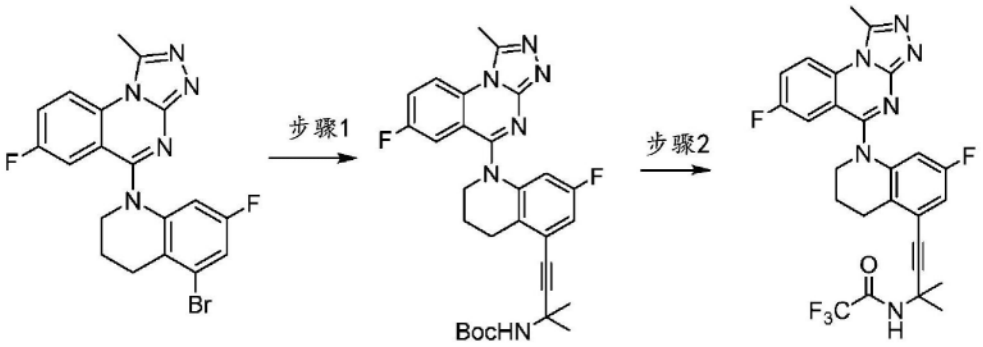
[4952] 根据针对实施例447描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.48(dd,J=9.2,4.9Hz,1H),7.98-7.85(m,1H),7.51-7.30(m,4H),6.76(dd,J=10.5,2.8Hz,1H),4.17(q,J=7.0Hz,2H),1.29(s,3H),1.24(t,J=6.9Hz,3H),0.93(q,J=4.0Hz,2H),0.73(q,J=4.0Hz,2H);LCMS(m/z)386.2。

[4953] 实施例746.N-乙基-7-氟-N-(3-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4954] 

[4955] 根据针对实施例447描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.63(d,J=2.1Hz,1H),7.47(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),7.33-7.23(m,2H),7.18(d,J=9.1Hz,1H),4.17(q,J=7.0Hz,2H),1.42(s,6H),1.23(t,J=6.9Hz,3H);LCMS(m/z)424.1。

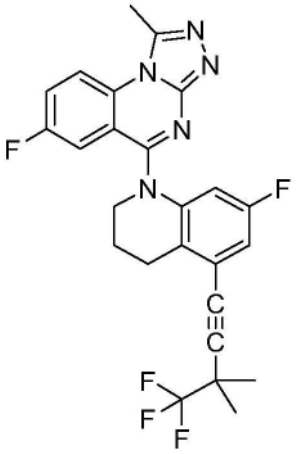
[4956] 实施例747. 2,2,2-三氟-N-[3-[7-氟-1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-5-基]-1,1-二甲基-丙-2-炔基]乙酰胺

[4957] 

[4958] 步骤1:N-[3-[7-氟-1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-5-基]-1,1-二甲基-丙-2-炔基]氨基甲酸叔丁酯的合成。将5-(5-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(90mg,209δμmol)、N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)氨基甲酸叔丁酯(153mg,837μmol)溶解于N-甲基-2-吡咯烷酮(2ml)中。添加溴化锌(236mg,1050μmol)、(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(17mg,21μmol)和三乙胺(0.44ml,3140μmol)。使混合物通过用N_2鼓泡1分钟,然后在105℃处加热14小时分钟。将混合物冷却至室温,并将乙酸乙酯和水添加到混合物中。真空浓缩有机层。将残余物直接用于下一步骤中。

[4959] 步骤2:2,2,2-三氟-N-[3-[7-氟-1-(7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,4-二氢-2H-喹啉-5-基]-1,1-二甲基-丙-2-炔基]乙酰胺的合成。向从上文获得的粗残余物中添加DCM(4ml)并且将其冷却到0℃。缓慢添加TFA(2ml)。在室温下搅拌1小时后,通过与DCM共蒸发若干次将反应混合物浓缩至干。向粗残余物中添加DCM(4ml),随后添加在0℃处的三乙胺(0.23ml,1.67mmol)和乙酰氯(0.06ml,0.84mmol)。在室温下搅拌1小时后,用水(1ml)淬灭反应。用EtOAc稀释反应混合物,用水和盐水洗涤,干燥并浓缩。通过柱色谱法使用0-15% MeOH的DCM溶液纯化所得粗品。收集含有所需产物的级分并浓缩。将其通过反相HPLC进一步纯化,提供所需产物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.48(m,1H),7.85(m,1H),7.47(m,1H),7.03(m,1H),6.73(m,1H),4.14(m,2H),3.11(s,3H),3.07(m,2H),2.21(m,2H),1.79(s,6H);LCMS(m/z)529.4。

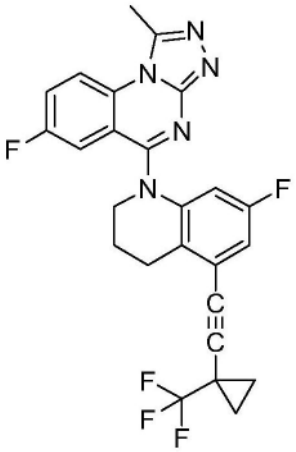
[4960] 实施例748. 7-氟-5-(7-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4961] 

[4962] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ

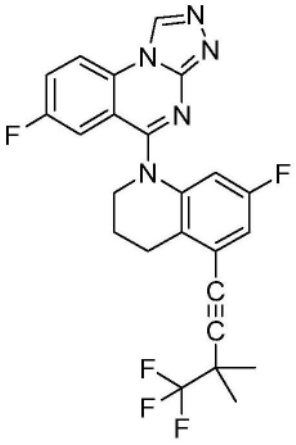
8.52(dd,J＝9.4,4.4Hz,1H),7.90(ddd,J＝9.4,7.5,2.8Hz,1H),7.49(dd,J＝9.3,2.9Hz,1H),7.11(dd,J＝8.7,2.6Hz,1H),6.85(dd,J＝10.0,2.5Hz,1H),4.20(t,J＝6.4Hz,2H),3.13(s,3H),3.12-3.04(m,2H),2.22(m,2H),1.60(s,6H);LCMS(m/z)486.4。

[4963] 实施例749. 7-氟-5-(7-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4964] 

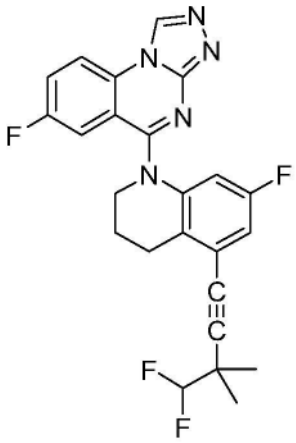
[4965] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.52(dd,J＝9.4,4.4Hz,1H),7.90(ddd,J＝9.4,7.5,2.9Hz,1H),7.48(dd,J＝9.3,2.8Hz,1H),7.11(dd,J＝8.8,2.6Hz,1H),6.84(dd,J＝9.9,2.5Hz,1H),4.20(t,J＝6.4Hz,2H),3.13(s,3H),3.11-3.05(m,2H),2.22(p,J＝6.5Hz,2H),1.54-1.48(m,2H),1.46-1.35(m,2H);LCMS(m/z)484.4。

[4966] 实施例750. 7-氟-5-(7-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4967] 

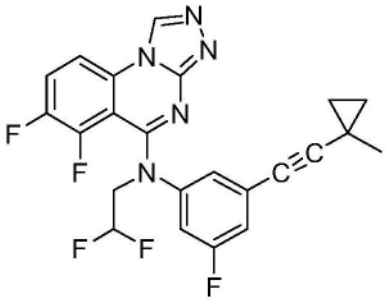
[4968] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.72(s,1H),8.49(dd,J＝9.2,4.6Hz,1H),7.91(m,1H),7.42(dd,J＝9.4,2.7Hz,1H),7.11(dd,J＝8.8,2.5Hz,1H),6.89(dd,J＝9.9,2.5Hz,1H),4.21(t,J＝6.4Hz,2H),3.08(t,J＝6.6Hz,2H),2.22(p,J＝6.5Hz,2H),1.60(s,6H);LCMS(m/z)472.4。

[4969] 实施例751. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-7-氟-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[4970] 

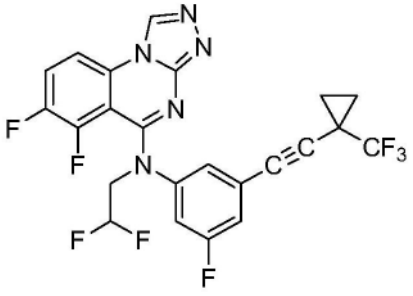
[4971] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,乙腈-d3)δ 9.30(s,1H),8.26(dt,J=8.7,4.4Hz,1H),7.82(m,1H),7.44(dd,J=9.5,2.8Hz,1H),7.04(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),6.70-6.60(m,1H),5.87(t,J=56.6Hz,1H),4.10(t,J=6.2Hz,2H),3.04(m,2H),2.18(p,J=6.5Hz,2H),1.44(s,6H);LCMS(m/z)454.4。

[4972] 实施例752.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4973] 

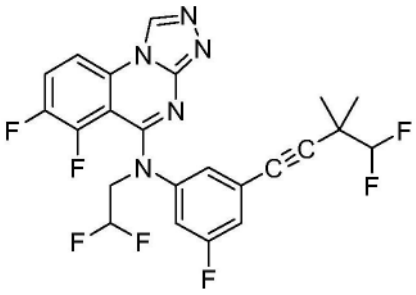
[4974] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.64(s,1H),8.22(m,1H),8.01(td,J=9.4,7.6Hz,1H),7.08-6.95(m,3H),6.46(tt,J=55.9,4.0Hz,1H),4.64(td,J=13.7,4.0Hz,2H),1.30(s,3H),0.95(q,J=4.1Hz,2H),0.74-0.64(m,2H);LCMS(m/z)458.3。

[4975] 实施例753.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4976] 

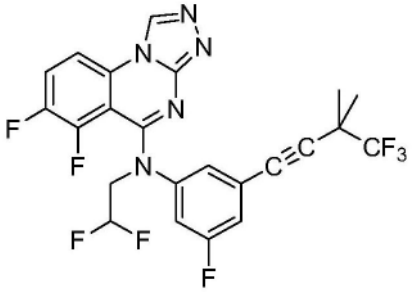
[4977] 根据针对实施例276描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.69(s,1H),8.26(m,1H),8.06(td,J=9.4,7.6Hz,1H),7.19(dd,J=8.2,2.0Hz,2H),7.15-7.08(m,1H),6.49(tt,J=55.9,4.0Hz,1H),4.68(td,J=13.7,4.0Hz,2H),1.44-1.38(m,2H),1.30(m,2H);LCMS(m/z)512.3。

[4978] 实施例754.N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4979] 

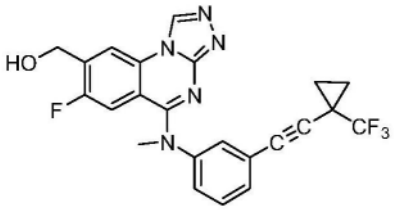
[4980] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.70(s,1H),8.33-8.21(m,1H),8.07(q,J=8.9Hz,1H),7.23-7.13(m,2H),7.09(dt,J=9.0,1.8Hz,1H),6.49(tt,J=56.0,4.0Hz,1H),5.76(t,J=56.6Hz,1H),4.68(td,J=13.7,4.0Hz,2H),1.34(s,6H);LCMS(m/z)496.3。

[4981] 实施例755.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4982] 

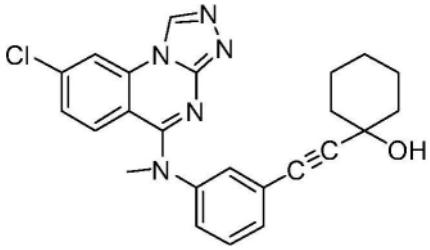
[4983] 根据针对实施例421描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.70(s,1H),8.27(m,1H),8.07(td,J=9.4,7.6Hz,1H),7.26-7.16(m,2H),7.12(m,1H),6.49(tt,J=55.8,4.0Hz,1H),4.69(td,J=13.7,4.0Hz,2H),1.49(s,6H);LCMS(m/z)514.3。

[4984] 实施例756.(7-氟-5-(甲基(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-基)甲醇

[4985] 

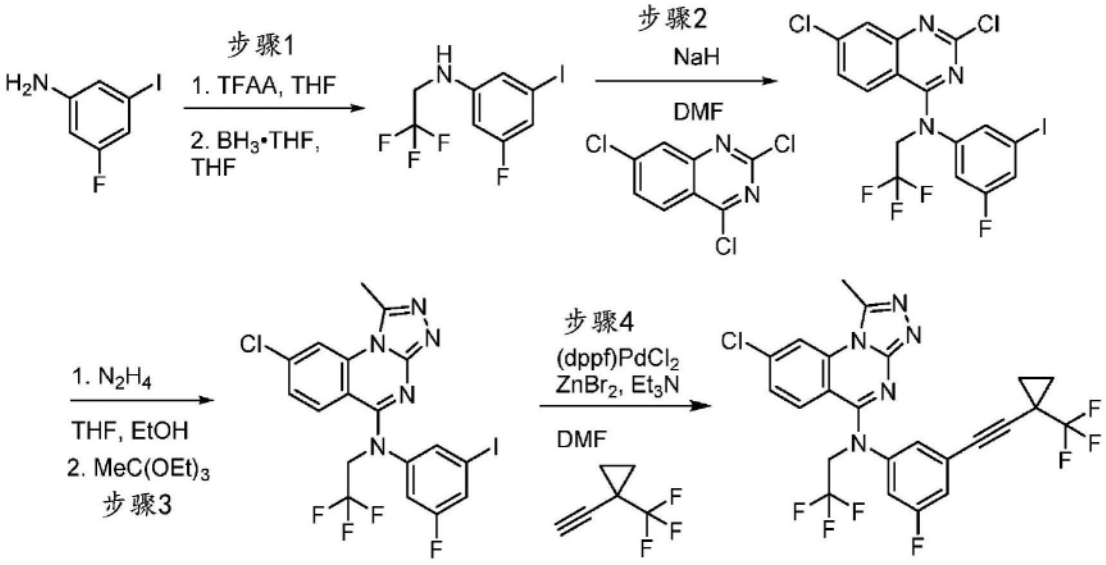
[4986] 根据针对实施例276描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.69(s,1H),8.48(d,J=6.3Hz,1H),7.65-7.53(m,3H),7.49(dt,J=6.5,2.4Hz,1H),6.77(d,J=11.6Hz,1H),4.83(d,J=1.0Hz,2H),3.78(s,3H),1.42(m,2H),1.32(m,2H);LCMS(m/z)456.4。

[4987] 实施例757. 1-((3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)乙炔基)环己烷-1-醇

[4988] 

[4989] 根据针对实施例276描述的一般程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 9.59(s,1H),8.51(d,J=2.1Hz,1H),7.60-7.48(m,3H),7.48-7.36(m,2H),7.24(d,J=9.1Hz,1H),3.79(s,3H),2.02-1.90(m,2H),1.74(m,2H),1.67-1.55(m,5H),1.37-1.26(m,1H);LCMS(m/z)432.2。

[4990] 实施例758. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4991] 

[4992] 步骤1:在0℃处将三氟乙酸酐添加到3-氟-5-碘-苯胺(2g,8.44mmol)在THF(40mL)中的溶液中。使反应混合物升温至室温并搅拌45分钟。然后将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭并用Et_2O萃取。将有机层用$NaHCO_3$、水和盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。然后将粗物质溶解于THF(40mL)中,随后添加BH_3•THF(16.9mL,1M于THF中,16.9mmol)。然后将所得溶液加热至65℃,持续16小时,然后冷却至室温。通过添加MeOH(8mL)淬灭过量的硼烷,并将反应混合物在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供3-氟-5-碘-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺。

[4993] 步骤2:向在0℃处的NaH(71mg,1.86mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中添加3-氟-5-碘-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺(370mg,1.16mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液。将所得悬浮液在室温下搅拌30分钟,随后添加2,4,7-三氯喹唑啉(487mg,2.09mmol)在DMF(5mL)中的溶液。然后将反应混合物升温至室温并再搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至0℃,用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用水(2×)和盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供2,7-二氯-N-(3-氟-5-碘-苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺。

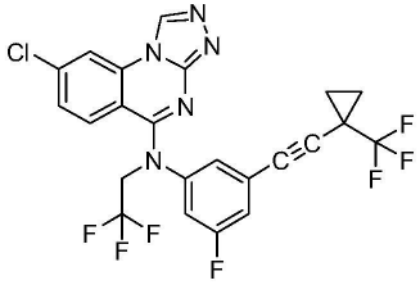
[4994] 步骤3:将肼(0.255mL,8.14mmol)添加到2,7-二氯-N-(3-氟-5-碘-苯基)-N-(2,2,

2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(420mg,0.814mmol)在THF(3mL)和EtOH(6mL)中的溶液中。将所得溶液加热至40℃持续3小时,然后在减压下浓缩,得到所需产物,该产物不经进一步纯化而使用。

[4995] 将7-氯-N-(3-氟-5-碘-苯基)-2-肼基-N-(2,2,2-三氟乙基)喹唑啉-4-胺(200mg,0.391mmol)在原乙酸三乙酯(5mL)中的悬浮液加热至120℃,持续2小时,然后冷却至室温并在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化(用0-100%v/v乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)提供8-氯-N-(3-氟-5-碘-苯基)-1-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。

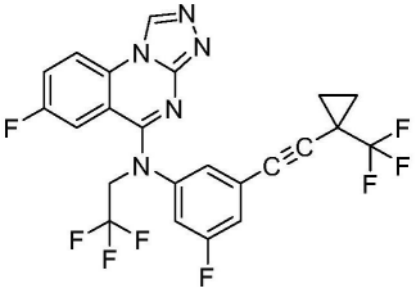
[4996] 步骤4:向8-氯-N-(3-氟-5-碘-苯基)-1-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(31.8mg,0.059mmol)、1,1'-二(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(4.9mg,0.006mmol)和二溴化锌(67mg,0.297mmol)在DMF(1mL)中的悬浮液中添加三乙胺(0.166mL,1.19mmol)。将所得混合物用氮气吹扫5分钟,随后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(0.01mL,0.073mmol)。然后将反应混合物加热至80℃持续10分钟,然后冷却至室温并用水和乙酸乙酯稀释。然后将有机层用水洗涤两次,然后用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过HPLC分离并冻干,得到标题化合物:1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=1.8Hz,1H),7.55(dd,J=8.9,1.9Hz,1H),7.49(d,J=8.9Hz,1H),7.31-7.17(m,3H),5.11(q,J=9.2Hz,2H),3.04(s,3H),1.49-1.41(m,2H),1.40-1.33(m,2H);LCMS(m/z)542。

[4997] 实施例759. 8-氯-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[4998] 

[4999] 除了在步骤3中使用原甲酸三乙酯代替原乙酸三乙酯之外,根据针对实施例758描述的程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.67(d,J=2.0Hz,1H),7.49(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.40(d,J=8.9Hz,1H),7.33-7.27(m,2H),7.23(d,J=7.9Hz,1H),5.11(q,J=9.2Hz,2H),1.47-1.41(m,2H),1.41-1.35(m,2H);LCMS(m/z)528.1。

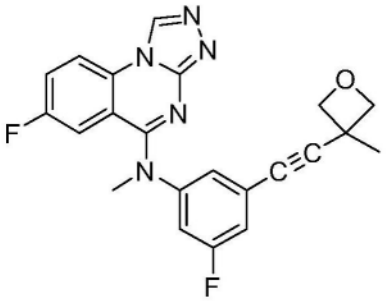
[5000] 实施例760. 7-氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5001] 

[5002] 除了在步骤2中使用2,4-二氯-6-氟喹唑啉代替2,4,7-三氯喹唑啉之外,根据针对

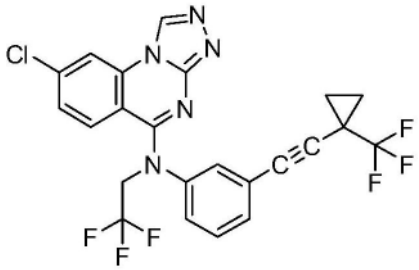
实施例759描述的程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),8.53(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.94(td,J=8.7,2.8Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),7.27(d,J=8.9Hz,1H),7.04(dd,J=9.7,2.8Hz,1H),5.11(q,J=9.2Hz,2H),1.48-1.34(m,4H);LCMS(m/z)512.1。

[5003] 实施例761. 7-氟-N-(3-氟-5-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5004] 

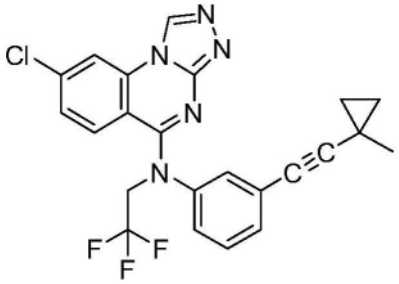
[5005] 根据针对实施例426描述的程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),8.52(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.96(ddd,J=9.1,8.0,2.8Hz,1H),7.46(dt,J=10.0,2.2Hz,1H),7.39(s,1H),7.37-7.29(m,1H),6.99(dd,J=10.1,2.8Hz,1H),4.71(d,J=5.5Hz,2H),4.41(d,J=5.5Hz,2H),3.61(s,3H),1.60(s,3H);LCMS(m/z)406.1。

[5006] 实施例762. 8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5007] 

[5008] 除了在步骤2中使用3-碘-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺代替3-氟-5-碘-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺之外,根据针对实施例759描述的程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.65(d,J=2.1Hz,1H),7.49-7.47(m,1H),7.44(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.41-7.28(m,4H),5.08(q,J=9.2Hz,2H),1.46-1.40(m,2H),1.39-1.33(m,2H);LCMS(m/z)510.1。

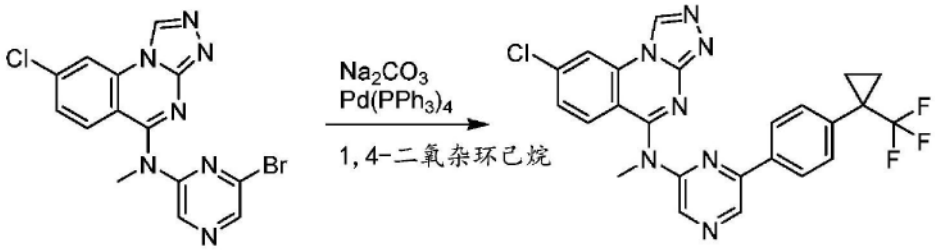
[5009] 实施例763. 8-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(3-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5010] 

[5011] 除了在步骤4中使用1-乙炔基-1-甲基环丙烷代替1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷之外,根据针对实施例759描述的程序合成标题化合物。1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,

1H),8.64(d,J=2.1Hz,1H),7.44(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.37-7.34(m,1H),7.34-7.28(m,2H),7.27-7.22(m,2H),5.06(q,J=9.2Hz,2H),1.28(s,3H),0.91(dd,J=3.9Hz,2H),0.73(dd,2H);LCMS(m/z)456.1。

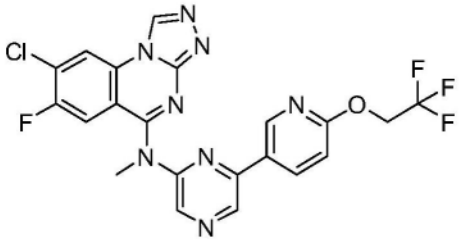
[5012] 实施例764. 8-氯-N-甲基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5013] 

[5014] 除了使用6-溴-N-甲基吡嗪-2-胺代替3-碘-N-(2,2,2-三氟乙基)苯胺之外,根据如针对实施例759所描述的制备8-氯-N-(3-氟-5-碘苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的方法来制备N-(6-溴吡嗪-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺。

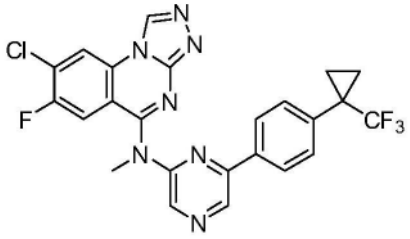
[5015] 向N-(6-溴吡嗪-2-基)-8-氯-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(30mg,77μmol)和4,4,5,5-四甲基-2-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(18.7mg,60μmol)在1,4-二氧杂环己烷(0.75mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(4.5mg,3.8μmol)和碳酸钠水溶液(0.115mL,2N,230mmol)。将所得溶液加热至90℃持续3小时,然后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,通过Celite®过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,并将适当的级分冻干,提供标题化合物:1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),8.91(s,1H),8.73(d,J=2.1Hz,1H),8.55(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.63(d,J=8.8Hz,1H),7.57-7.48(m,3H),3.77(s,3H),1.39-1.32(m,2H),1.20-1.11(m,2H);LCMS(m/z)496.1。

[5016] 实施例765. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-(6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5017] 

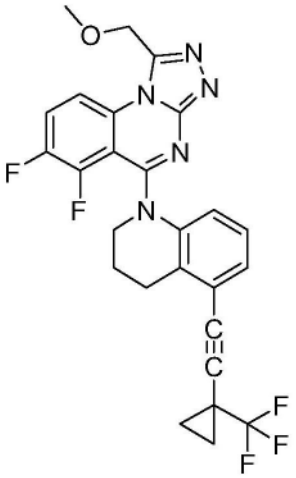
[5018] 根据针对实施例495描述的程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),8.95(d,J=6.4Hz,1H),8.93(s,1H),8.79(d,J=2.1Hz,1H),8.54(s,1H),8.33(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.77(d,J=9.7Hz,1H),7.09(d,J=8.7Hz,1H),5.05(q,J=9.1Hz,2H),3.74(s,3H);LCMS(m/z)505.1。

[5019] 实施例766. 8-氯-7-氟-N-甲基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5020] 

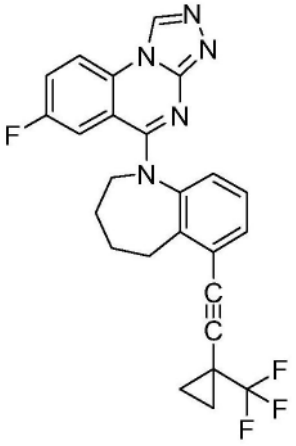
[5021] 根据针对实施例495描述的程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),8.95(d,J=6.4Hz,1H),8.90(s,1H),8.57(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.74(d,J=9.7Hz,1H),7.53(d,J=8.1Hz,2H),3.74(s,3H),1.40-1.32(m,2H),1.19-1.12(m,2H);LCMS(m/z)514.1。

[5022] 实施例767. 6,7-二氟-1-(甲氧基甲基)-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5023] 

[5024] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.29(dd,J=9.3,3.7Hz,1H),8.06(q,J=9.0Hz,1H),7.31(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.00(t,J=7.8Hz,1H),6.96-6.87(m,1H),5.11(s,2H),4.20(br s,2H),3.54(s,3H),3.10(br s,2H),2.21(br s,2H),1.53-1.43(m,2H),1.38(d,J=5.8Hz,2H);LCMS(m/z)514.4。

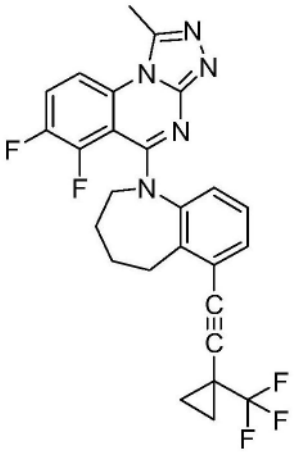
[5025] 实施例768. 7-氟-5-(6-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5026] 

[5027] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.57

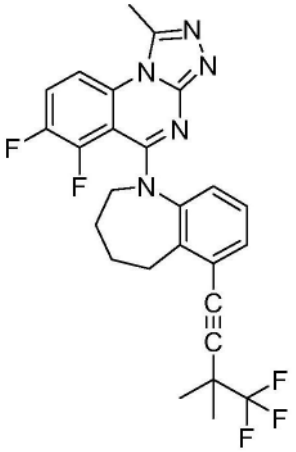
(s,1H),8.40(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),7.78(ddd,J=9.3,7.4,2.7Hz,1H),7.63(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),7.30(t,J=7.9Hz,1H),7.15(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),6.56(dd,J=10.7,2.7Hz,1H),5.31(br s,1H),3.53(br s,1H),2.95(br s,1H),2.15(br s,3H),1.94(br s,1H),1.66(br s,1H),1.48(q,J=4.2,3.2Hz,2H),1.45-1.33(m,2H);LCMS(m/z)466.4。

[5028] 实施例769. 6,7-二氟-1-甲基-5-(6-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5029] 

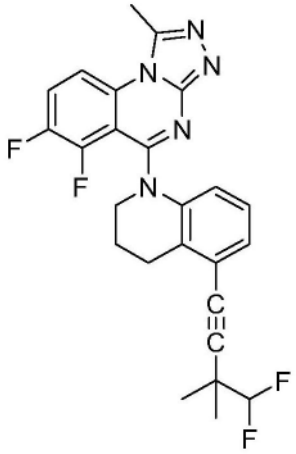
[5030] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.20(ddd,J=9.5,4.0,1.8Hz,1H),7.96(td,J=9.4,7.9Hz,1H),7.42(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),7.01(t,J=7.9Hz,1H),6.79(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),5.06(br s,1H),3.48(br s,2H),3.10(br s,1H),3.06(s,3H),2.37-1.59(m,4H),1.53-1.45(m,2H),1.41-1.33(m,2H);LCMS(m/z)498.4。

[5031] 实施例770. 6,7-二氟-1-甲基-5-(6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5032] 

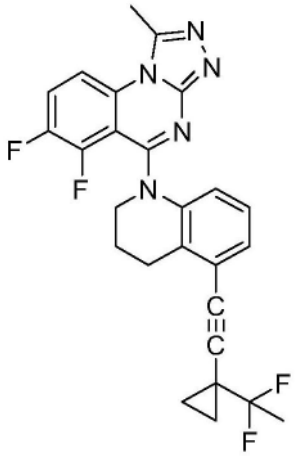
[5033] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(ddd,J=9.5,4.0,1.8Hz,1H),7.96(td,J=9.4,7.9Hz,1H),7.42(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),7.02(t,J=7.8Hz,1H),6.80(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),5.08(br s,1H),3.45(br s,2H),3.10(br s,1H),3.06(s,3H),2.25-1.55(br s,4H),1.58(s,6H);LCMS(m/z)500.4。

[5034] 实施例771. 5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5035] 

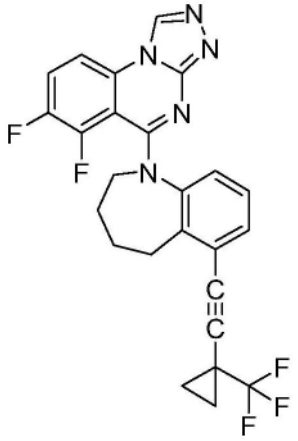
[5036] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.26(ddd,J＝9.7,3.9,1.8Hz,1H),8.11-7.97(m,1H),7.30(dd,J＝7.7,1.2Hz,1H),6.98(t,J＝7.9Hz,1H),6.89(d,J＝8.1Hz,1H),5.84(t,J＝56.7Hz,1H),4.08(br s,2H),3.25-2.85(br s,2H),3.08(s,3H),2.20(br s,2H),1.42(d,J＝1.2Hz,6H);LCMS(m/z)468.3。

[5037] 实施例772. 5-(5-((1-(1,1-二氟乙基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5038] 

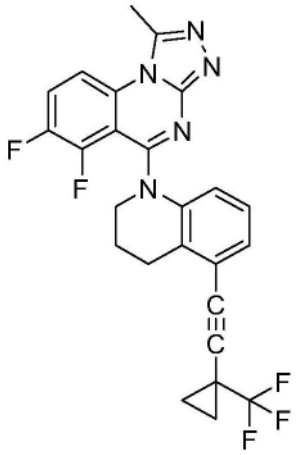
[5039] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.32-8.20(m,1H),8.04(q,J＝9.2Hz,1H),7.29(dd,J＝7.7,1.2Hz,1H),6.98(t,J＝7.9Hz,1H),6.89(d,J＝8.0Hz,1H),4.19(br s,2H),315-3.00(br s,2H),3.08(br s,3H),2.20(br s,2H),1.97-1.79(m,3H),1.36-1.25(m,2H),1.15(dq,J＝4.9,3.3,2.6Hz,2H);LCMS(m/z)480.3。

[5040] 实施例773. 6,7-二氟-5-(6-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5041] 

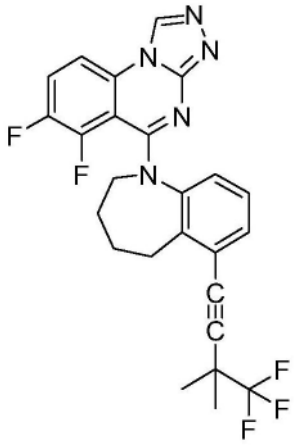
[5042] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.59(s,1H),8.18(ddd,J＝9.3,4.1,1.9Hz,1H),8.07-7.94(m,1H),7.43(dd,J＝7.8,1.2Hz,1H),7.03(t,J＝7.8Hz,1H),6.83(dd,J＝8.0,1.2Hz,1H),5.10-4.90(m,1H),3.71-3.35(m,2H),1.94(d,J＝6.8Hz,5H),1.52-1.45(m,2H),1.38(s,2H);LCMS(m/z)484.3。

[5043] 实施例774. 6,7-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5044] 

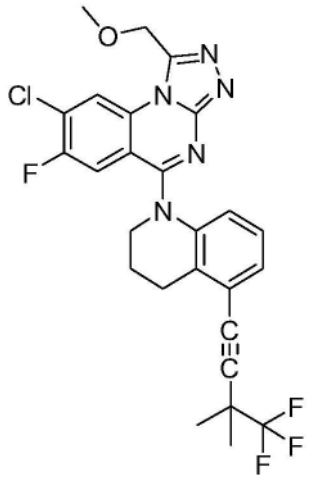
[5045] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.11(ddd,J＝9.4,3.9,1.8Hz,1H),7.84(td,J＝9.4,7.8Hz,1H),7.13(dd,J＝7.7,1.1Hz,1H),6.88(t,J＝7.9Hz,1H),6.62(d,J＝8.1Hz,1H),4.05(br s,2H),3.03(m,5H),2.31-2.02(br s,2H),1.48-1.29(m,4H);LCMS(m/z)484.3。

[5046] 实施例775. 6,7-二氟-5-(6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5047] 

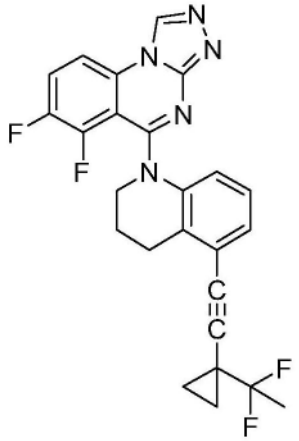
[5048] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.56-9.29(m,1H),8.06(s,1H),7.96-7.69(m,1H),7.33(d,J＝9.0Hz,1H),6.97(q,J＝9.9,8.7Hz,1H),6.76-6.59(m,1H),5.59-5.44(m,1H),4.36(d,J＝189.5Hz,1H),3.18(s,1H),1.98(d,J＝72.6Hz,5H),1.65-1.51(m,6H);LCMS(m/z)486.3。

[5049] 实施例776. 8-氯-7-氟-1-(甲氧基甲基)-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5050] 

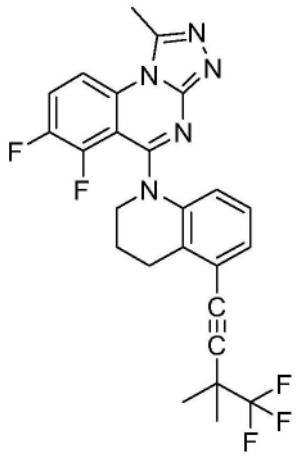
[5051] 除了使用1,1,1,2-四甲氧基乙烷和[7-氯-6-氟-4-[5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]喹唑啉-2-基]肼代替1,1,1-三乙氧基乙烷和7-溴-6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺之外,以与实施例500类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.58(d,J＝6.3Hz,1H),7.45-7.33(m,2H),7.09(t,J＝7.9Hz,1H),6.99(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),5.13(s,2H),4.21(t,J＝6.5Hz,2H),3.55(s,3H),3.11(t,J＝6.6Hz,2H),2.22(p,J＝6.6Hz,2H),1.58(s,6H);LCMS(m/z)532.4。

[5052] 实施例777. 5-(5-((1-(1,1-二氟乙基)环丙基)乙炔基)-3,4二氢喹啉1(2H)-基)-6,7-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5053] 

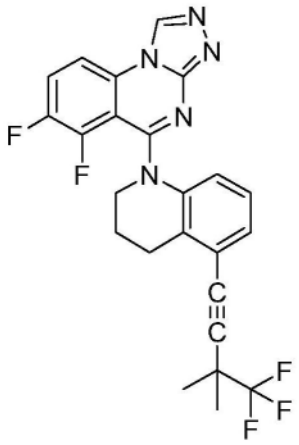
[5054] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.46(s,1H),8.10(ddd,J＝9.2,4.0,1.8Hz,1H),7.86(td,J＝9.4,7.6Hz,1H),7.13(dd,J＝7.7,1.1Hz,1H),6.89(t,J＝7.9Hz,1H),6.68-6.61(m,1H),4.02(br s,2H),3.01(br s,2H),2.16(br s,2H),1.89(t,J＝17.9Hz,3H),1.34-1.21(m,2H),1.12(ddq,J＝4.8,3.1,2.0Hz,2H);LCMS(m/z)466.3。

[5055] 实施例778. 6,7-二氟-1-甲基-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5056] 

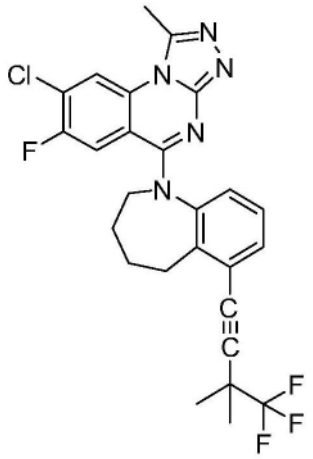
[5057] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.15(ddd,J＝9.6,3.9,1.9Hz,1H),7.88(td,J＝9.5,8.0Hz,1H),7.13(dd,J＝7.7,1.1Hz,1H),6.92(t,J＝7.9Hz,1H),6.71(d,J＝8.0Hz,1H),4.01(br s,2H),3.03(br s,2H),2.48-1.88(br s,2H),1.57(s,6H);LCMS(m/z)486.3。

[5058] 实施例779. 6,7-二氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5059] 

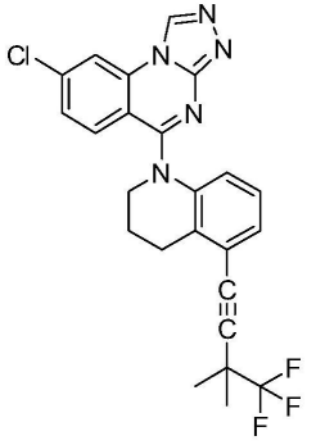
[5060] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.64(s,1H),8.24(ddd,J＝9.3,4.1,1.8Hz,1H),8.08(td,J＝9.4,7.6Hz,1H),7.31(dd,J＝7.5,1.3Hz,1H),7.07-6.89(m,2H),4.18(br s,2H),3.06(br s,2H),2.18(br s,J＝20.9Hz,2H),1.58(s,6H);LCMS(m/z)472.3。

[5061] 实施例780. 8-氯-7-氟-1-甲基-5-(6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5062] 

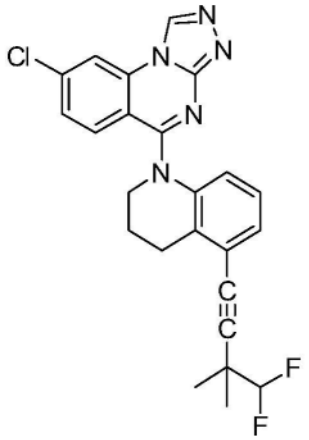
[5063] 除了使用[7-氯-6-氟-4-[6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2,3,4,5-四氢-1-苯并氮杂卓-1-基]喹唑啉-2-基]肼代替7-溴-6-氟-2-肼基-N-甲基-N-苯基喹唑啉-4-胺之外,以与实施例500类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.42(d,J＝6.4Hz,1H),7.63(dd,J＝7.9,1.3Hz,1H),7.30(t,J＝7.9Hz,1H),7.10(dd,J＝8.0,1.3Hz,1H),6.77(d,J＝10.8Hz,1H),5.25(br s,1H),3.48(br s,3H),3.07(s,3H),1.94(s,4H),1.58(s,6H);LCMS(m/z)516.4。

[5064] 实施例781. 8-氯-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5065] 

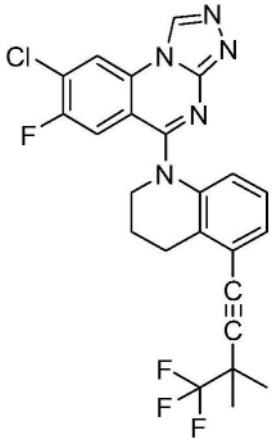
[5066] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.64(s,1H),8.54(d,J＝2.0Hz,1H),7.57(d,J＝9.0Hz,1H),7.48(dd,J＝9.0,2.0Hz,1H),7.36(dd,J＝7.5,1.3Hz,1H),7.07(t,J＝7.8Hz,1H),7.01(dd,J＝8.2,1.2Hz,1H),4.22(t,J＝6.6Hz,2H),3.09(t,J＝6.7Hz,2H),2.22(p,J＝6.7Hz,2H),1.58(s,6H);LCMS(m/z)470.4。

[5067] 实施例782. 8-氯-5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5068] 

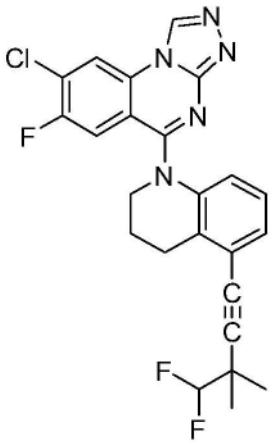
[5069] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.55(s,1H),8.45(d,J＝2.0Hz,1H),7.58(d,J＝9.0Hz,1H),7.41(dd,J＝9.0,2.0Hz,1H),7.22(dd,J＝7.6,1.1Hz,1H),6.98(t,J＝7.9Hz,1H),6.81(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),5.83(t,J＝56.7Hz,1H),4.10(t,J＝6.5Hz,2H),3.07(t,J＝6.7Hz,2H),2.19(p,J＝6.3Hz,2H),1.42(d,J＝1.1Hz,6H);LCMS(m/z)452.4。

[5070] 实施例783. 8-氯-7-氟-5-(5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5071] 

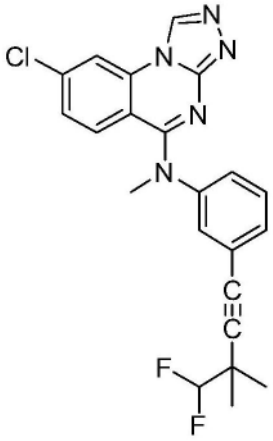
[5072] 除了使用7-氟-5-[5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺代替5-(5-(环丙基乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺之外,以与实施例523类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.40(s,1H),8.48(d,J=6.2Hz,1H),7.28(d,J=9.7Hz,1H),7.24-7.16(m,1H),6.95(t,J=7.9Hz,1H),6.65(d,J=8.1Hz,1H),4.05(t,J=6.5Hz,2H),3.04(t,J=6.7Hz,2H),2.18(t,J=6.5Hz,2H),1.55(s,6H);LCMS(m/z)488.4。

[5073] 实施例784. 8-氯-5-(5-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5074] 

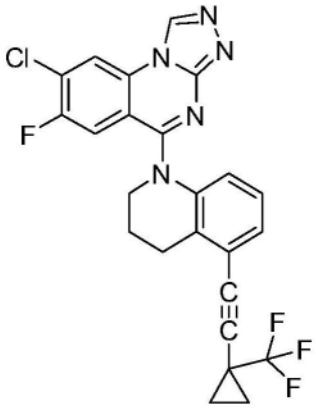
[5075] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.45(s,1H),8.53(d,J=6.3Hz,1H),7.28(d,J=9.8Hz,1H),7.21(dd,J=7.8,1.1Hz,1H),6.96(t,J=7.9Hz,1H),6.68(d,J=8.1Hz,1H),5.75(t,J=56.8Hz,1H),4.06(t,J=6.5Hz,2H),3.06(t,J=6.7Hz,2H),2.18(p,J=6.6Hz,2H),1.41(d,J=1.2Hz,6H);LCMS(m/z)470.3。

[5076] 实施例785. 8-氯-N-(3-(4,4-二氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5077] 

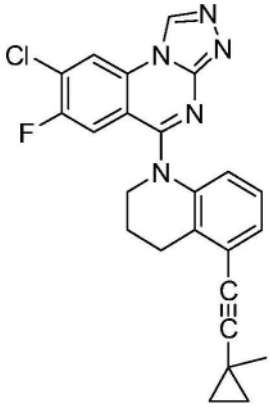
[5078] 根据针对实施例522描述的程序合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.60(s,1H),8.53(d,J＝2.1Hz,1H),7.64-7.48(m,3H),7.43(ddd,J＝9.1,5.6,2.5Hz,2H),7.22(d,J＝9.2Hz,1H),5.77(t,J＝56.7Hz,1H),3.79(s,3H),1.36(d,J＝1.2Hz,6H);LCMS(m/z)426.3。

[5079] 实施例786. 8-氯-7-氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5080] 

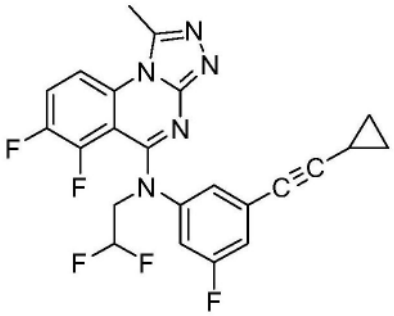
[5081] 除了使用5-[5-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙炔基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺代替5-(5-(环丙基乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺之外,以与实施例523类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.67(s,1H),8.73(d,J＝6.3Hz,1H),7.40(d,J＝7.5Hz,1H),7.32(d,J＝10.0Hz,1H),7.10(t,J＝7.9Hz,1H),7.03(d,J＝8.1Hz,1H),4.22(t,J＝6.6Hz,2H),3.10(t,J＝6.6Hz,2H),2.21(p,J＝6.6Hz,2H),1.48(q,J＝5.0,4.3Hz,2H),1.38(s,2H);LCMS(m/z)486.2。

[5082] 实施例787. 8-氯-7-氟-5-(5-((1-甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5083] 

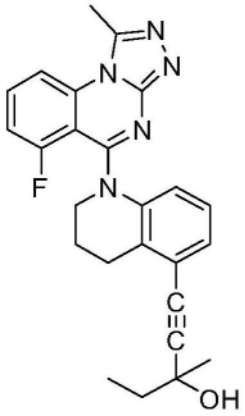
[5084] 除了使用7-氟-5-[5-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺代替5-(5-(环丙基乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-8-胺之外,以与实施例523类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.61(s,1H),8.70(d,J=6.3Hz,1H),7.33(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),7.27(d,J=10.1Hz,1H),7.05(t,J=7.9Hz,1H),6.93(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),4.20(t,J=6.7Hz,2H),3.07(t,J=6.6Hz,2H),2.19(p,J=6.7Hz,2H),1.40(s,3H),1.04(q,J=4.1Hz,2H),0.84-0.75(m,2H);LCMS(m/z)432.3。

[5085] 实施例788.N-(3-(环丙基乙炔基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5086] 

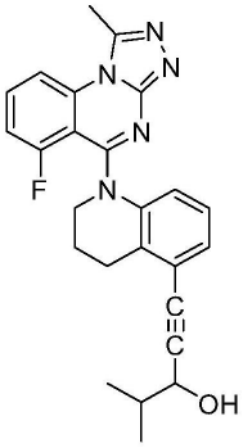
[5087] 根据针对实施例690描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(dd,J=10.0,4.3Hz,1H),8.10-8.02(m,1H),7.08(d,J=16.7Hz,2H),6.95(d,J=9.7Hz,1H),6.68-6.35(m,1H),4.61(td,J=15.6,15.0,3.7Hz,2H),2.99(d,J=3.6Hz,3H),1.50(ddd,J=13.5,8.6,5.3Hz,1H),0.90-0.83(m,2H),0.70(dt,J=6.9,3.4Hz,2H);LCMS(m/z)458.2。

[5088] 实施例789. 1-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-3-甲基戊-1-炔-3-醇

[5089] 

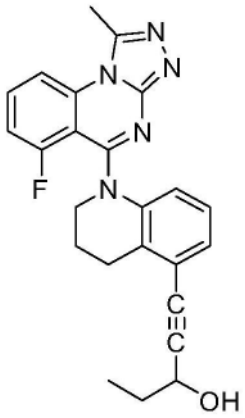
[5090] 根据针对实施例719描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=8.6Hz,1H),8.01(td,J=8.4,5.5Hz,1H),7.37(dd,J=11.8,8.3Hz,1H),7.12(d,J=7.5Hz,1H),6.93(d,J=7.8Hz,1H),6.82(d,J=8.1Hz,1H),4.09-3.95(m,2H),3.00(s,3H),2.90-2.73(m,2H),2.17-2.00(m,2H),1.69(tt,J=13.3,6.2Hz,3H),1.47(s,3H),1.04(t,J=7.4Hz,3H);LCMS(m/z)430.2。

[5091] 实施例790. 1-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-4-甲基戊-1-炔-3-醇

[5092] 

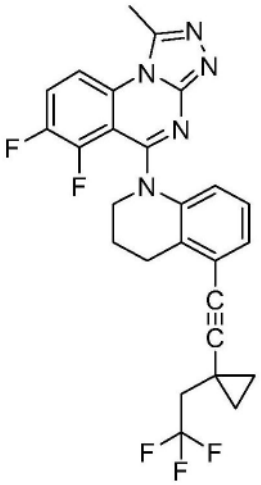
[5093] 根据针对实施例719描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=8.6Hz,1H),8.01(td,J=8.3,5.5Hz,1H),7.38(dd,J=11.7,8.4Hz,1H),7.15(d,J=7.5Hz,1H),6.95(t,J=7.9Hz,1H),6.84(d,J=8.2Hz,1H),4.31(d,J=5.6Hz,1H),3.99-3.75(m,2H),3.01(s,3H),2.93-2.75(m,2H),2.21-1.98(m,2H),1.86(dq,J=13.1,6.7Hz,1H),1.01(dd,J=10.8,6.7Hz,6H);LCMS(m/z)430.2。

[5094] 实施例791. 1-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)戊-1-炔-3-醇

[5095] 

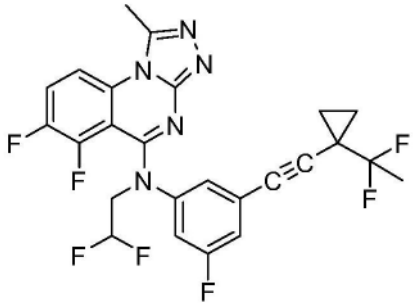
[5096] 根据针对实施例719描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J＝8.6Hz,1H),8.01(td,J＝8.4,5.5Hz,1H),7.37(dd,J＝11.8,8.3Hz,1H),7.14(d,J＝7.5Hz,1H),6.94(d,J＝15.8Hz,1H),6.83(d,J＝7.8Hz,1H),4.46(t,J＝6.4Hz,1H),4.02-3.85(m,2H),3.00(s,3H),2.89-2.69(m,2H),2.19-2.02(m,2H),1.75-1.67(m,2H),1.01(t,J＝7.4Hz,3H);LCMS(m/z)416.2。

[5097] 实施例792. 6,7-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(2,2,2-三氟乙基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5098] 

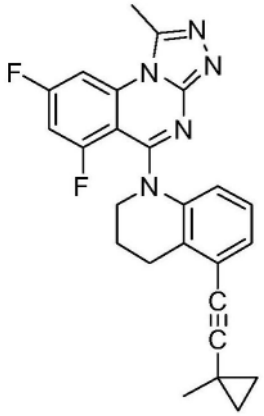
[5099] 根据针对实施例719描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(dd,J＝9.5,3.8Hz,1H),8.09(q,J＝9.4Hz,1H),7.06(d,J＝7.5Hz,1H),6.92(t,J＝7.9Hz,1H),6.80(d,J＝8.1Hz,1H),4.00-3.75(m,2H),2.99(s,3H),2.82(d,J＝19.2Hz,2H),2.62-2.53(m,2H),2.09-1.85(m,2H),1.15-1.04(m,4H);LCMS(m/z)498.2。

[5100] 实施例793.N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-((1-(1,1-二氟乙基)环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5101] 

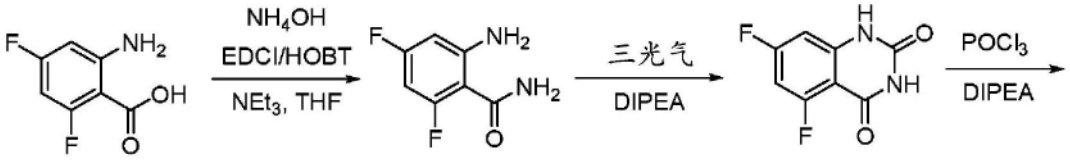
[5102] 根据针对实施例690描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(dd,J＝9.5,3.5Hz,1H),8.07(q,J＝9.4Hz,1H),7.17(s,1H),7.12(d,J＝10.8Hz,1H),7.06(d,J＝8.8Hz,1H),6.53(tt,J＝55.9,3.8Hz,1H),4.63(t,J＝16.0Hz,2H),3.00(s,3H),1.79(t,J＝18.5Hz,3H),1.25-1.08(m,4H);LCMS(m/z)522.1。

[5103] 实施例794. 6,8-二氟-1-甲基-5-(5-((1-甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

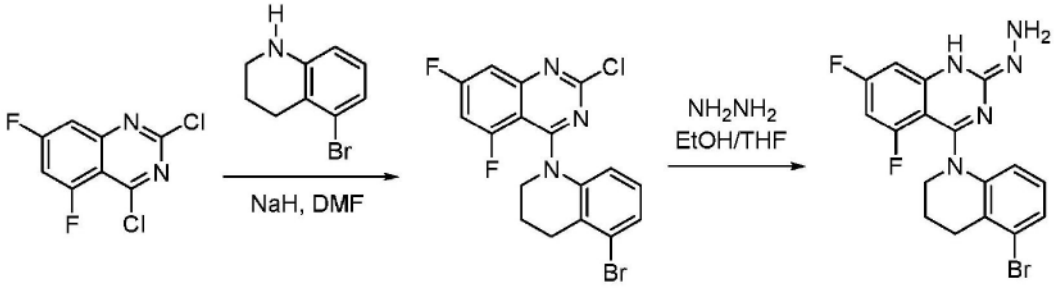
[5104] 

[5105] 使用1-乙炔基-1-甲基环丙烷代替1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷,根据针对实施例795描述的一般程序合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J＝10.1Hz,1H),7.50(dd,J＝11.8,9.3Hz,1H),7.06(d,J＝7.5Hz,1H),6.89(d,J＝7.8Hz,1H),6.76(d,J＝8.1Hz,1H),4.03-3.72(m,2H),2.98(s,3H),2.87-2.71(m,2H),2.38-1.96(m,2H),1.36(s,3H),0.98(q,J＝4.0Hz,2H),0.79(q,J＝4.1Hz,2H);LCMS(m/z)430.2。

[5106] 实施例795. 6,8-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉



[5107]



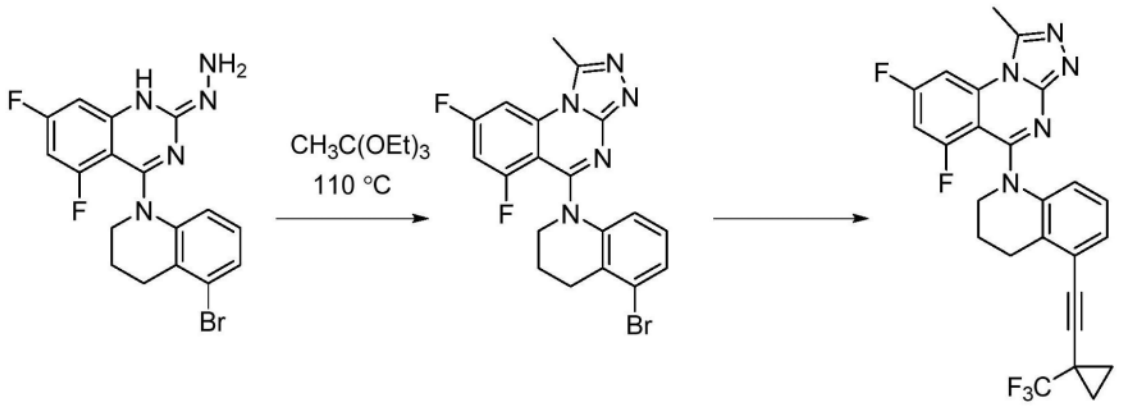
[5108] 2-氨基-4,6-二氟苯甲酰胺的合成:将2-氨基-4,6-二氟苯甲酸(1.5g,8.66mmol)、三乙胺(3.5g,34.7mmol)、EDCI.HCl(3.3g,17.3mmol)和HOBt(2.9g,21.7mmol)在THF(86.0mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,随后添加NH_4OH溶液(5.6g,477mmol,61.0mL),并将混合物搅拌16小时。将反应用水淬灭,用DCM萃取,用盐水洗涤并在减压下浓缩。将粗产物使用快速色谱法用EA的己烷溶液(0-100%)洗脱纯化,提供产物。MS(m/z)172.8$[M+H]^+$。

[5109] 5,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成:在0℃处向2-氨基-4,6-二氟苯甲酰胺(492mg,2.86mmol)在二氧杂环己烷(1.1mL)中的溶液中添加DIPEA(924mg,7.14mmol),并将混合物搅拌5分钟,随后添加三光气(1.2g,4.08mmol)。去除冷浴,并将混合物在100℃处加热12小时。在减压下浓缩混合物,并将产物用DCM研磨,过滤并真空干燥,然后使用。MS(m/z)199.2$[M+H]^+$。

[5110] 2,4-二氯-5,7-二氟喹唑啉的合成:在室温下向5,7-二氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(236mg,1.17mmol)和DIPEA(317mg,2.45mmol)的混合物中逐滴添加磷酰氯(2.1g,14.0mmol),并将混合物在室温下继续搅拌5分钟,然后在107℃处加热1小时。然后将反应混合物小心地倒入碎冰上并且剧烈搅拌直至固体破碎。过滤出固体,用水洗涤,然后溶解于DCM中,并经Na_2SO_4干燥。过滤混合物,将其在减压下浓缩,并不经进一步纯化而使用。

[5111] 4-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-氯-5,7-二氟喹唑啉的合成:向在0℃处的5-溴-1,2,3,4-四氢喹啉(247mg,1.17mmol)在DMF(1.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(58.1mg,1.52mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后一次性添加2,4-二氯-5,7-二氟喹唑啉(274mg,1.17mmol),并且将混合物在16小时内升温至室温。完成后,将混合物冷却至0℃,用几滴饱和NH_4Cl溶液(水性)淬灭并搅拌直至固体破碎。过滤出固体,将其用己烷:乙醚的4:1混合物洗涤并真空干燥,并且不经进一步纯化而使用。MS(m/z)410.4$[M+H]^+$。

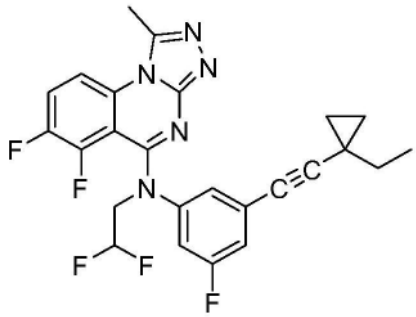
[5112] (E)-4-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5,7-二氟-2-亚肼基-1,2-二氢喹唑啉的合成:向4-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-氯-5,7-二氟喹唑啉(330mg,0.804mmol)在THF(10.0mL)和乙醇(5.00mL)中的溶液中添加一水合肼(644mg,20.1mmol),并将混合物在室温下搅拌12小时。完成后,将反应物用EA稀释并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以提供产物。MS(m/z)406.3$[M+H]^+$。

[5113] 

[5114] 5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将(E)-N-(3-溴苯基)-6,7-二氯-2-亚肼基-N-甲基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺(124mg,0.305mmol)和原乙酸三乙酯(1.98g,12.2mmol)的溶液加热至110℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且通过过滤收集固体,将其用已烷:醚(4:1)洗涤并真空干燥提供所需产物。MS(m/z)430.3[M+H]$^+$。

[5115] 6,8-二氟-1-甲基-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(20.9mg,0.0486mmol)、溴化锌(54.7mg,0.243mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(1.79mg,0.00243mmol)和三乙胺(98.3mg,0.972mmol)在DMF(0.6mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟。然后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(16.3mg,0.121mol),并将混合物在100℃处加热30分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物:1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(d,J=10.7Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.14(d,J=7.5Hz,1H),6.95(t,J=7.9Hz,1H),6.86(d,J=8.2Hz,1H),4.09(m,2H),2.99(s,3H),2.88-2.77(m,2H),2.15-1.96(m,2H),1.52-1.38(m,4H);MS(m/z)484.1[M+H]$^+$。

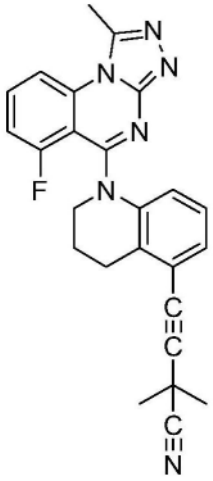
[5116] 实施例796.N-(2,2-二氟乙基)-N-(3-((1-乙基环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5117] 

[5118] 根据针对实施例690描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(dd,J=9.5,3.6Hz,1H),8.11-8.03(m,1H),7.11-7.03(m,2H),6.97(d,J=10.9Hz,1H),6.52(tt,J=56.0,3.7Hz,1H),4.68-4.57(m,2H),3.00(s,3H),1.40(q,J=

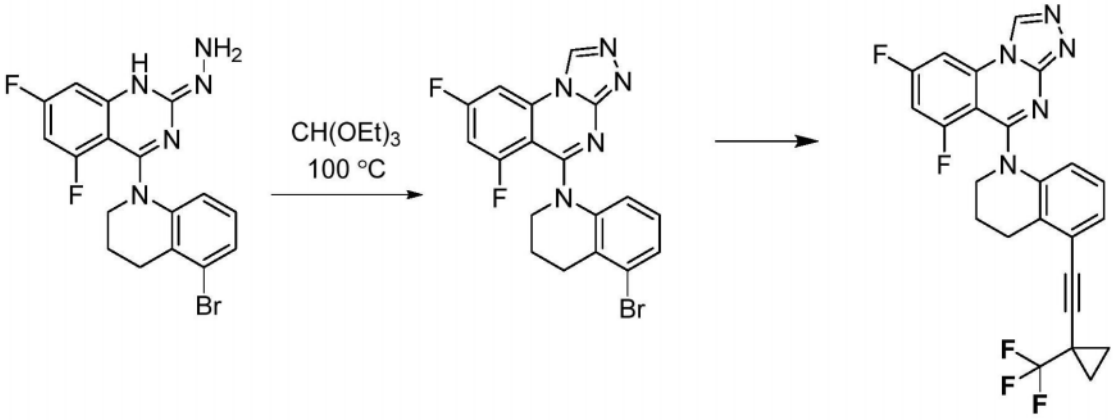
7.3Hz,2H),1.02(t,J＝7.3Hz,3H),0.91-0.87(m,2H),0.74-0.69(m,2H);LCMS(m/z)486.2。

[5119] 实施例797. 4-(1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-2,2-二甲基丁-3-炔腈

[5120] 

[5121] 根据针对实施例719描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J＝8.6Hz,1H),8.01(td,J＝8.4,5.5Hz,1H),7.37(dd,J＝11.6,8.4Hz,1H),7.19(d,J＝7.5Hz,1H),6.97(t,J＝7.9Hz,1H),6.89(d,J＝8.2Hz,1H),3.90(m,2H),3.00(s,3H),2.98 2.82(m,2H),2.18-2.01(m,2H),1.77(s,6H);LCMS(m/z)425.2。

[5122] 实施例798. 6,8-二氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5123] 

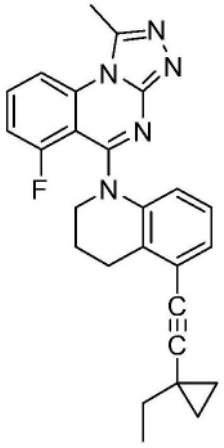
[5124] 如实施例795中所述制备(E)-4-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5,7-二氟-2-亚肼基-1,2-二氢喹唑啉。

[5125] 5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将(E)-4-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5,7-二氟-2-亚肼基-1,2-二氢喹唑啉(75.8mg,0.197mmol)和原甲酸三乙酯(1.1g,7.46mmol)的溶液加热至110℃,持续16小时。完成后,将反应物冷却至室温并在减压下浓缩以提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且通过过滤收集固体,该固体用己烷:乙醚(4:1)洗涤并真空干燥提供。MS(m/z)416.3$[M+H]^+$。

[5126] 6,8-二氟-5-(5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉的合成:将5-(5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,8-二氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉(21.6mg,0.0519mmol)、溴化锌(58.4mg,0.259mmol)、(1,1'-)双

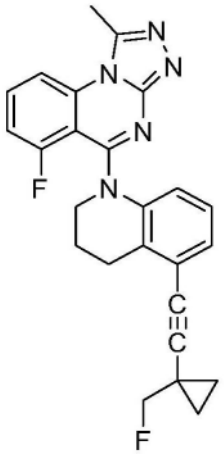
(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(3.83mg,0.00519mmol)和三乙胺(105mg,1.04mmol)在DMF(0.60mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟。然后添加1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(23.4mg,0.156mol),并将混合物在100℃处加热30分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。用EA萃取水层,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.69(s,1H),8.29(d,J=10.0Hz,1H),7.48-7.40(m,1H),7.12(dd,J=7.3,1.2Hz,1H),6.92(dd,J=14.2,8.3Hz,2H),3.90(m,2H),2.98-2.82(m,2H),2.13-1.97(m,2H),1.51-1.39(m,4H);LCMS(m/z)470.1。

[5127] 实施例799. 5-(5-((1-乙基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5128] 

[5129] 根据针对实施例719描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=8.6Hz,1H),8.01(dt,J=8.5,4.3Hz,1H),7.37(dd,J=11.8,8.3Hz,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.90(t,J=7.9Hz,1H),6.77(d,J=7.9Hz,1H),3.00(s,3H),1.47(q,J=7.3Hz,2H),1.11(t,J=7.3Hz,3H),0.98-0.93(m,2H),0.80-0.75(m,2H);LCMS(m/z)426.2。

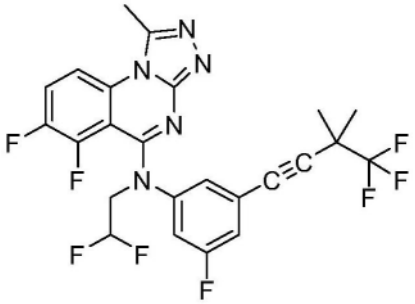
[5130] 实施例800. 6-氟-5-(5-((1-(氟甲基)环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5131] 

[5132] 根据针对实施例719描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=8.6Hz,1H),8.04-7.95(m,1H),7.36(t,J=11.9Hz,1H),7.12(d,J=

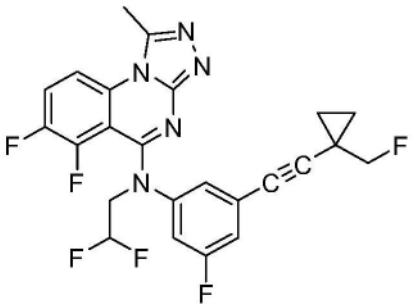
7.3Hz,1H),6.91(d,J＝7.7Hz,1H),6.81(d,J＝7.8Hz,1H),4.41(d,J＝48.5Hz,2H),3.00(s,3H),1.17-1.05(m,4H);LCMS(m/z)430.2。

[5133] 实施例801.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5134] 

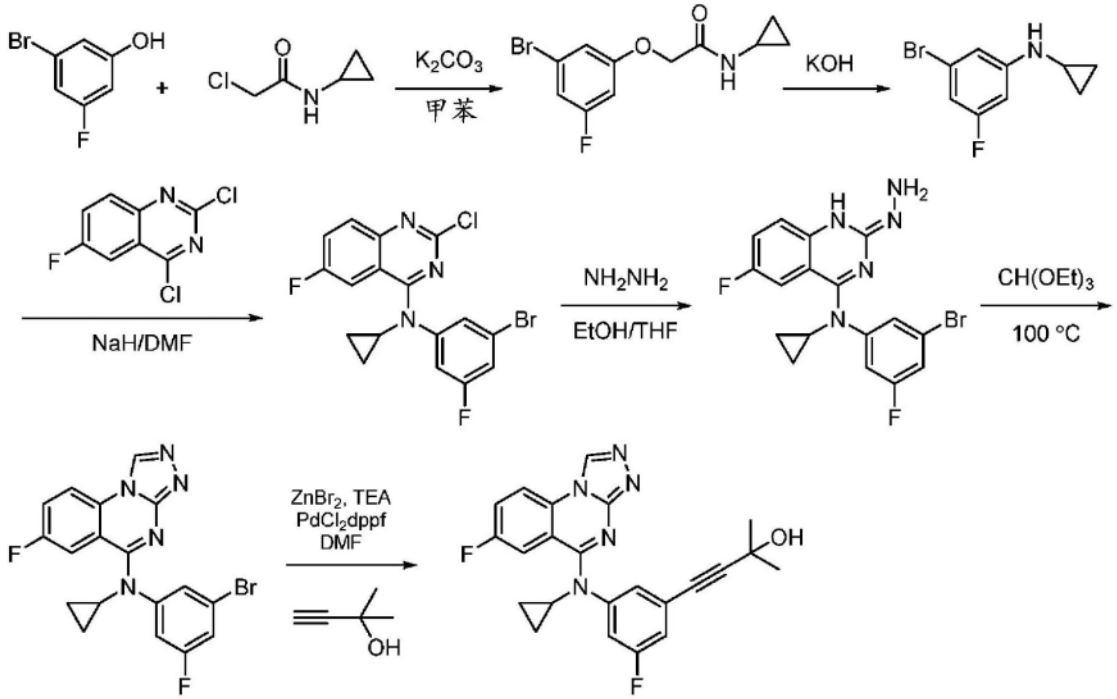
[5135] 根据针对实施例690描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20-8.16(m,1H),8.08(q,J＝9.5Hz,1H),7.23(s,1H),7.14(dt,J＝10.7,2.2Hz,1H),7.08-7.03(m,1H),6.53(tt,J＝55.7,3.8Hz,1H),4.64(td,J＝15.3,14.9,3.5Hz,2H),3.00(s,3H),1.48(s,6H);LCMS(m/z)528.1。

[5136] 实施例802.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5137] 

[5138] 根据针对实施例690描述的程序以类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(dd,J＝9.2,3.7Hz,1H),8.08(q,J＝9.0Hz,1H),7.11(d,J＝14.6Hz,2H),6.52(tt,J＝56.1,4.2Hz,1H),4.62(t,J＝15.3Hz,2H),4.33(d,J＝48.5Hz,2H),3.00(s,3H),1.13-0.99(m,4H);LCMS(m/z)490.1。

[5139] 实施例803. 4-(3-(环丙基(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[5140] 

[5141] 2-(3-溴-5-氟苯氧基)-N-环丙基乙酰胺的合成:向在室温下的K_2CO_3(2.59g,18.7摩尔)在甲苯(7.0mL)中的搅拌溶液中添加3-溴-4-氟苯酚(3.58g,18.7摩尔)和2-氯-N-环丙基乙酰胺(1.00g,7.49mmol),并将混合物在105℃处加热18小时。完成后,在减压下去除溶剂并将混合物溶解于DCM中,过滤并在减压下浓缩以提供粗产物,该粗产物不经进一步纯化而使用。MS(m/z)288.3$[M+H]^+$。

[5142] 3-溴-N-环丙基-5-氟苯胺的合成:向KOH(841mg,15.0mmol)在NMP(9.30mL)和甲苯(37.0mL)中的溶液中添加2-(3-溴-5-氟苯氧基)-N-环丙基乙酰胺(2.16g,7.50mmol),并将混合物在120℃处加热16小时。在减压下去除溶剂,并且将粗产物使用快速色谱法用EA的己烷溶液(0-50%)洗脱纯化,提供最终产物。MS(m/z)230.4$[M+H]^+$。

[5143] N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-环丙基-6-氟喹唑啉-4-胺的合成:向在0℃处的3-溴-N-环丙基-5-氟苯胺(318mg,1.38mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中一次性添加NaH(在矿物油中的60%分散体)(68.9mg,1.80mmol)。将混合物在0℃处搅拌30分钟,随后添加2,4-二氯-6-氟-喹唑啉(300mg,1.38mmol)。去除冷浴,并将混合物在室温下搅拌2小时。完成后,将反应物冷却至0℃并用几滴饱和NH_4Cl溶液(水性)淬灭并搅拌直至固体破碎。过滤出固体,将其用己烷:乙醚的4:1混合物洗涤并真空干燥,并且不经进一步纯化而使用。MS(m/z)410.4$[M+H]^+$。

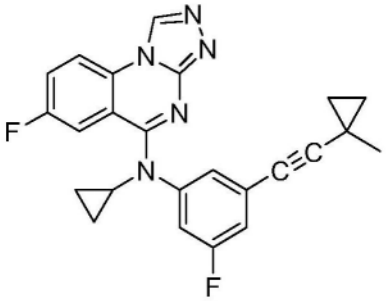
[5144] (E)-N-(3-溴-5-氟苯基)-N-环丙基-6-氟-2-亚肼基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺的合成:向N-(3-溴-5-氟苯基)-2-氯-N-环丙基-6-氟喹唑啉-4-胺(427mg,1.04mmol)在THF(10.0mL)和乙醇(5.00mL)中的溶液中添加一水合肼(833mg,26.0mmol),并将混合物在室温下搅拌12小时。完成后,将反应物用EA稀释并用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以提供产物。MS(m/z)406.5$[M+H]^+$。

[5145] N-(3-溴-5-氟苯基)-N-环丙基-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:将(E)-N-(3-溴-5-氟苯基)-N-环丙基-6-氟-2-亚肼基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺(232mg,0.571mmol)和原甲酸三乙酯(3.39g,22.8mmol)的溶液加热至110℃,持续16小时。完成后,

将反应物冷却至室温并在减压下浓缩,提供粗产物。将粗产物用庚烷研磨,并且通过过滤收集固体,将其用己烷:乙醚(4:1)洗涤并真空干燥提供所需产物。MS(m/z)416.3[M+H]$^+$。

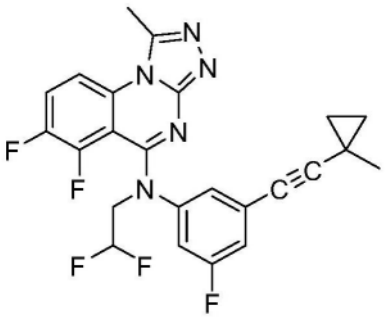
[5146] 4-(3-(环丙基(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇的合成:将N-(3-溴-5-氟苯基)-N-环丙基-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺(24.5mg,0.0589mmol)、溴化锌(66.3mg,0.294mmol)、(1,1'-)双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯(II)(2.17mg,0.00294mmol)和三乙胺(119mg,1.18mmol)在DMF(0.60mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟。然后添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(14.9mg,0.177mol),并将混合物在100℃处加热30分钟。完成后,将混合物冷却至室温,并且将乙酸乙酯和饱和NH_4Cl(水溶液)添加到混合物中。将有机层经经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC(含0.1%三氟乙酸的乙腈/水)纯化,提供呈单TFA盐的标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.87(s,1H),8.53(dd,J=9.2,4.7Hz,1H),7.97(td,J=8.6,2.6Hz,1H),7.55(dd,J=9.7,2.6Hz,1H),7.28(d,J=12.4Hz,1H),7.22(s,1H),7.10-7.04(m,1H),3.25(m,1H),1.43(s,6H),1.01(q,J=6.7Hz,2H),0.86(q,J=8.4,6.4Hz,2H);MS(m/z)420.1[M+H]$^+$。

[5147] 实施例804. 4-(3-(环丙基(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[5148] 

[5149] 以与实施例803的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.88(s,1H),8.56-8.50(m,1H),7.97(t,J=9.9Hz,1H),7.52(dd,J=9.7,2.3Hz,1H),7.27(d,J=10.7Hz,1H),7.18(s,1H),7.09-7.03(m,1H),3.23(m,1H),1.27(s,3H),1.00(q,J=6.4,5.8Hz,2H),0.92(d,J=2.5Hz,2H),0.87(m,2H),0.73(q,J=4.0Hz,2H);LCMS(m/z)416.1。

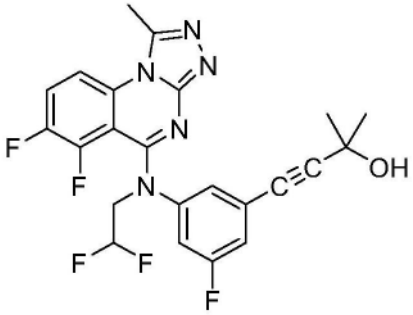
[5150] 实施例805.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5151] 

[5152] 以与实施例690的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.17(dd,J=9.6,3.5Hz,1H),8.08(q,J=9.3Hz,1H),7.08(m,2H),7.00-6.93(m,1H),6.52(tt,J=55.9,3.7Hz,1H),4.67-4.56(m,2H),3.00(s,3H),1.27(s,3H),0.92(q,J=4.0Hz,

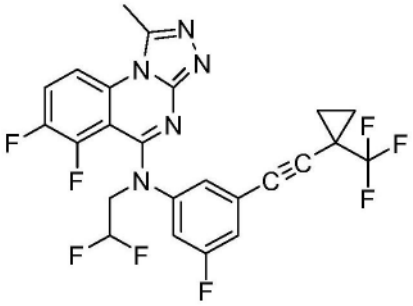
2H),0.73(q,J＝4.1Hz,2H);LCMS(m/z)472.1。

[5153] 实施例806. 4-(3-((6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(2,2-二氟乙基)氨基)-5-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇

[5154] 

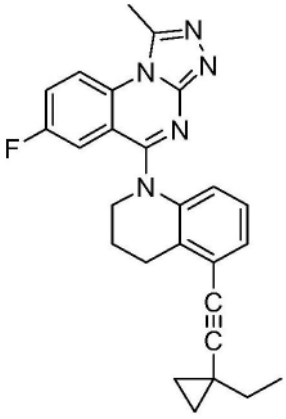
[5155] 以与实施例690的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.18(dd,J＝9.3,3.8Hz,1H),8.08(q,J＝9.2Hz,1H),7.12(m,2H),6.99(d,J＝8.8Hz,1H),6.53(tt,J＝56.0,3.8Hz,1H),4.64(t,J＝15.3Hz,2H),3.00(s,3H),1.43(s,6H);LCMS(m/z)476.1。

[5156] 实施例807.N-(2,2-二氟乙基)-6,7-二氟-N-(3-氟-5-((1-(三氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5157] 

[5158] 以与实施例690的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.18(dd,J＝9.4,3.6Hz,1H),8.11(d,J＝9.2Hz,1H),7.23(s,1H),7.17(d,J＝10.7Hz,1H),7.12-7.08(m,1H),6.53(tt,J＝55.9,3.6Hz,1H),4.69-4.59(m,2H),3.01(s,3H),1.46-1.34(m,4H);LCMS(m/z)526.1。

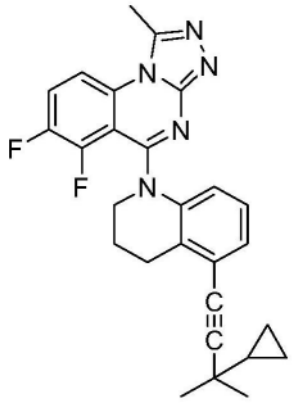
[5159] 实施例808. 5-(5-((1-乙基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-7-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5160] 

[5161] 以与实施例719的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

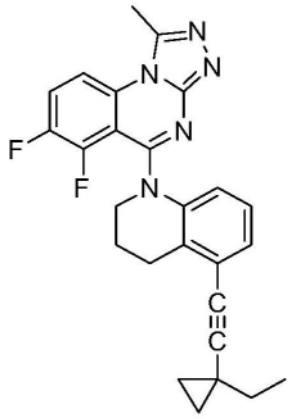
8.40(dd,J＝9.4,4.5Hz,1H),7.89(ddd,J＝10.1,7.9,2.9Hz,1H),7.41(dd,J＝9.6,2.7Hz,1H),7.16(d,J＝7.5Hz,1H),6.96(d,J＝7.8Hz,1H),6.79(d,J＝8.1Hz,1H),4.00(t,J＝6.1Hz,2H),3.02(s,3H),2.98(t,J＝6.7Hz,2H),2.11(p,J＝6.0Hz,2H),1.48(q,J＝7.3Hz,2H),1.13(t,J＝7.3Hz,3H),0.97(q,J＝4.0Hz,2H),0.80(q,J＝4.1Hz,2H);LCMS(m/z)426.2。

[5162] 实施例809. 5-(5-(3-环丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5163] 

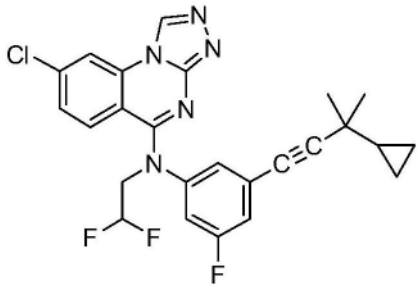
[5164] 以与实施例719的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.14(m,1H),8.12-8.03(m,1H),7.04(d,J＝7.5Hz,1H),6.90(d,J＝7.8Hz,1H),6.78(d,J＝8.4Hz,1H),4.08-3.90(m,2H),2.98(s,3H),2.89-2.80(m,2H),2.19-1.93(m,2H),1.37(s,6H),0.96-0.90(m,1H),0.44(d,J＝5.1Hz,4H);LCMS(m/z)458.2。

[5165] 实施例810. 5-(5-((1-乙基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6,7-二氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5166] 

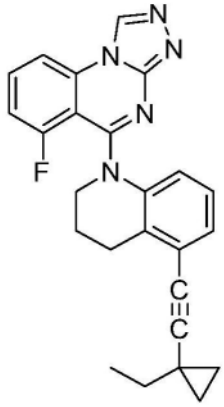
[5167] 以与实施例719的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18-8.07(m,2H),7.08(d,J＝7.7Hz,1H),6.92(t,J＝7.8Hz,1H),6.79(d,J＝8.0Hz,1H),4.27-3.82(m,2H),2.99(s,3H),2.90-2.71(m,2H),2.16-1.89(m,2H),1.51-1.44(m,2H),1.12(t,J＝7.3Hz,3H),0.96(q,J＝4.1Hz,2H),0.78(q,J＝4.1Hz,2H);LCMS(m/z)444.2。

[5168] 实施例811. 8-氯-N-(3-(3-环丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5169] 

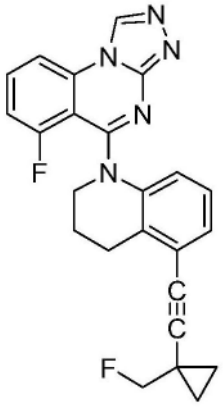
[5170] 以与实施例421的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.77(s,1H),8.65(s,1H),7.48(d,J=9.0Hz,1H),7.34-7.29(m,1H),7.24(m,2H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.70-6.38(m,1H),4.62-4.50(m,2H),1.27(s,6H),0.90(s,1H),0.37(m,4H);LCMS(m/z)484.1。

[5171] 实施例812. 5-(5-((1-乙基环丙基)乙炔基)-3,4二氢喹啉1(2H)-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5172] 

[5173] 以与实施例719的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.77(s,1H),8.23(d,J=8.3Hz,1H),8.04-7.97(m,1H),7.30(dd,J=11.8,8.3Hz,1H),7.05(d,J=7.3Hz,1H),6.88(t,J=7.9Hz,1H),6.79(d,J=8.1Hz,1H),3.78(m,2H),3.04-2.76(m,2H),2.15-1.91(m,2H),1.47(q,J=7.3Hz,2H),1.12(t,J=7.3Hz,3H),0.96(q,J=4.0Hz,2H),0.80-0.75(m,2H);LCMS(m/z)412.2。

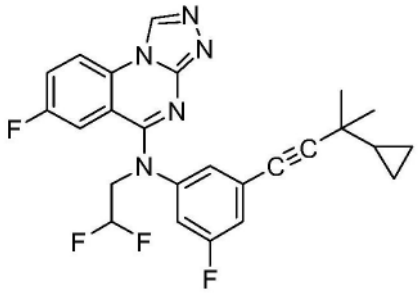
[5174] 实施例813. 5-(5-((1-氟甲基环丙基)乙炔基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉

[5175] 

[5176] 以与实施例719的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.80(s,1H),8.24(d,J=8.4Hz,1H),8.05-7.97(m,1H),7.31(dd,J=11.9,8.3Hz,1H),7.09

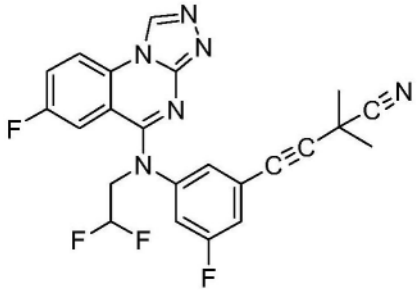
(d,J＝7.4Hz,1H),6.91(t,J＝7.9Hz,1H),6.84(d,J＝8.0Hz,1H),4.47(s,1H),4.35(s,1H),3.78(m,2H),2.99-2.81(m,2H),2.16-1.95(m,2H),1.16-1.07(m,4H);LCMS(m/z)416.1。

[5177] 实施例814.N-(3-(3-环丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-(2,2-二氟乙基)-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5178] 

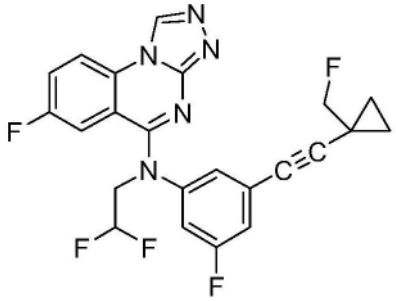
[5179] 以与实施例690的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.50(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),7.92(dd,J＝17.2,2.7Hz,1H),7.32-7.25(m,2H),7.13(d,J＝9.1Hz,1H),6.95(dd,J＝9.9,2.7Hz,1H),6.72-6.40(m,1H),4.63-4.47(m,2H),1.28(s,6H),0.92-0.85(m,1H),0.43-0.31(m,4H);LCMS(m/z)468.2。

[5180] 实施例815. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2,2-二甲基丁-3-炔腈

[5181] 

[5182] 以与实施例690的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85-9.75(s,1H),8.53-8.46(m,1H),7.91(t,J＝8.6Hz,1H),7.40(d,J＝9.9Hz,2H),7.29(d,J＝9.4Hz,1H),6.97(d,J＝9.8Hz,1H),6.57(t,J＝56.1Hz,1H),4.58(t,J＝15.0Hz,2H),1.69(s,6H);LCMS(m/z)453.1。

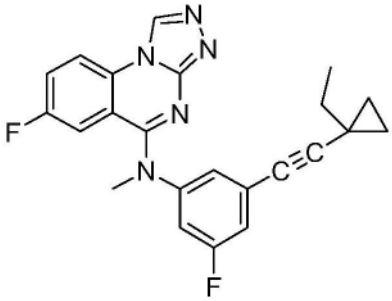
[5183] 实施例816. 4-(3-((2,2-二氟乙基)(7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)氨基)-5-氟苯基)-2,2-二甲基丁-3-炔腈

[5184] 

[5185] 以与实施例690的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.50(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),7.92(td,J＝8.8,2.7Hz,1H),7.36-7.28(m,2H),

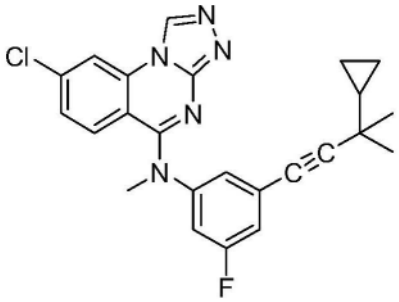
7.19(d,J＝8.9Hz,1H),6.96(dd,J＝9.9,2.7Hz,1H),6.55(tt,J＝56.0,3.9Hz,1H),4.56(td,J＝14.4,3.7Hz,2H),4.40(s,1H),4.27(s,1H),1.12-1.01(m,4H);LCMS(m/z)458.1。

[5186] 实施例817.N-(3-((1-乙基环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5187] 

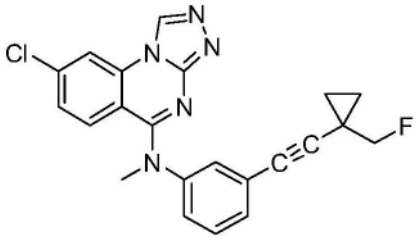
[5188] 以与实施例690的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),8.51(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),7.99-7.90(m,1H),7.38(d,J＝10.0Hz,1H),7.29(s,1H),7.23(d,J＝8.3Hz,1H),6.97(dd,J＝10.1,2.7Hz,1H),3.59(s,3H),1.40(q,J＝7.3Hz,2H),1.03(t,J＝7.3Hz,3H),0.90(q,J＝4.0Hz,2H),0.75-0.71(m,2H);LCMS(m/z)404.1。

[5189] 实施例818. 8-氯-N-(3-(3-环丙基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-5-氟苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5190] 

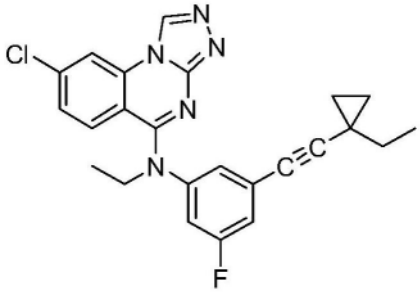
[5191] 以与实施例447的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.64(d,J＝2.0Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.37-7.27(m,2H),7.23(s,1H),7.12(d,J＝8.5Hz,1H),3.57(s,3H),1.27(s,6H),0.88(tt,J＝7.8,5.6Hz,1H),0.39-0.33(m,4H);LCMS(m/z)434.1。

[5192] 实施例819. 8-氯-N-(3-((1-(氟甲基)环丙基)乙炔基)苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5193] 

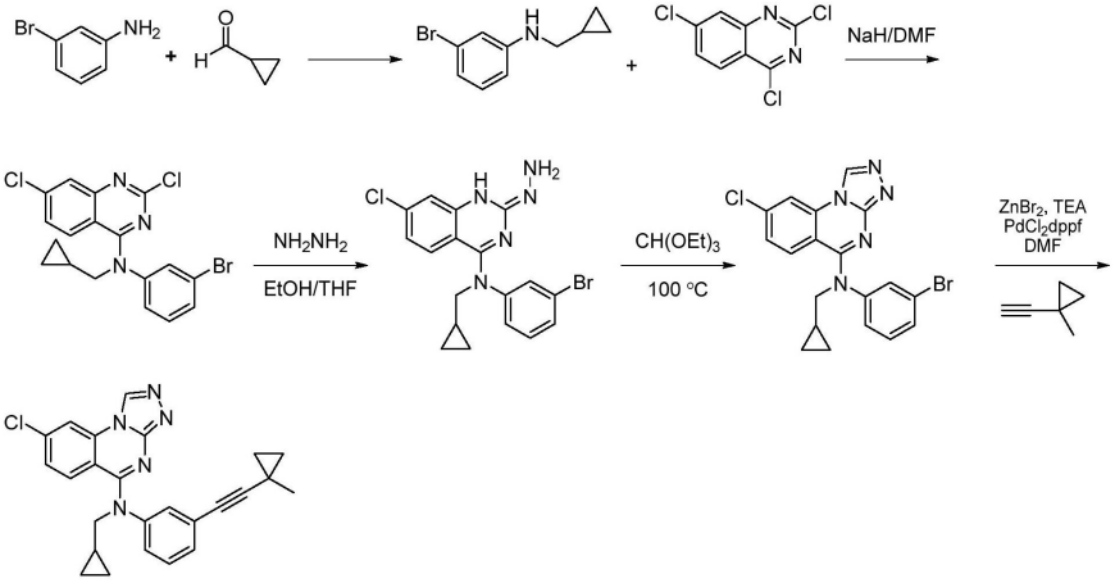
[5194] 以与实施例447的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),8.63(d,J＝2.0Hz,1H),7.48-7.33(m,5H),7.21(d,J＝9.0Hz,1H),4.33(d,J＝48.5Hz,2H),3.58(s,3H),1.10-1.00(m,4H);LCMS(m/z)406.1。

[5195] 实施例820. 8-氯-N-乙基-N-(3-((1-乙基环丙基)乙炔基)-5-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5196] 

[5197] 以与实施例447的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.79(s,1H),8.64(d,J=2.0Hz,1H),7.49(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.34(dt,J=10.1,2.1Hz,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),7.24(d,J=1.5Hz,1H),7.22-7.17(m,1H),4.16(q,J=6.9Hz,2H),1.40(q,J=7.3Hz,2H),1.23(t,J=7.0Hz,3H),1.02(t,J=7.3Hz,3H),0.91-0.86(m,2H),0.75-0.70(m,2H);LCMS(m/z)434.1。

[5198] 实施例821. 8-氯-N-(环丙基甲基)-N-(3-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5199] 

[5200] 3-溴-N-(环丙基甲基)苯胺的合成:在室温下向环丙醛(204mg,2.91mmol)和3-溴苯胺(500mg,2.91mmol)在DCM(4.20mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.30g,6.13mmol),并将混合物搅拌48小时。完成后,将反应用饱和碳酸铋钠溶液淬灭(观察到鼓泡),并且将混合物转移到分液漏斗中并将水相用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩。将粗产物使用快速色谱法用EA的己烷溶液(0-30%)洗脱纯化,提供产物。MS(m/z)227.9[M+H]$^+$。

[5201] N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-(环丙基甲基)喹唑啉-4-胺的合成:使用3-溴-N-(环丙基甲基)苯胺和2,4,7-三氯喹唑啉,以如在实施例803中所述的类似的方式制备该中间体。

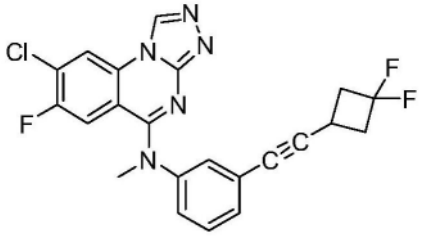
[5202] (E)-N-(3-溴苯基)-7-氯-N-(环丙基甲基)-2-亚肼基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺的合成:使用N-(3-溴苯基)-2,7-二氯-N-(环丙基甲基)喹唑啉-4-胺,以如在实施例803中所述

的类似的方式制备该中间体。

[5203] N-(3-溴苯基)-8-氯-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:使用(E)-N-(3-溴苯基)-7-氯-N-(环丙基甲基)-2-亚肼基-1,2-二氢喹唑啉-4-胺,以如在实施例803中所述的类似的方式制备该中间体。

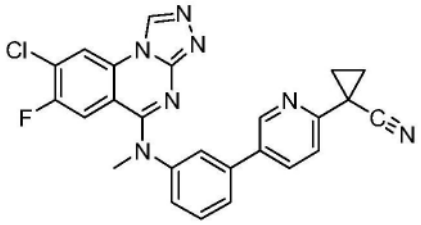
[5204] 8-氯-N-(环丙基甲基)-N-(3-((1-甲基环丙基)乙炔基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺的合成:使用N-(3-溴苯基)-8-氯-N-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺和1-乙炔基-1-甲基环丙烷,使用如在实施例803中所述的方法合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),8.59(d,J=1.9Hz,1H),7.42-7.33(m,3H),7.32-7.27(m,2H),7.22(d,J=9.0Hz,1H),3.97(d,J=6.8Hz,2H),1.36-1.30(m,1H),1.28(s,3H),0.91(q,J=3.9Hz,2H),0.72(q,J=4.1Hz,2H),0.42-0.36(m,2H),0.12(m,2H);MS(m/z)428.1[M+H]$^+$。

[5205] 实施例822. 8-氯-N-(3-((3,3-二氟环丁基)乙炔基)苯基)-7-氟-N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-胺

[5206] 

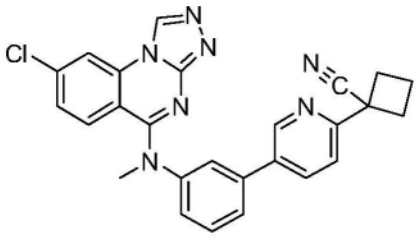
[5207] 以与实施例447的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),8.83(d,J=6.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.49-7.37(m,3H),6.98(d,J=11.1Hz,1H),3.57(s,3H),3.28-3.20(m,1H),3.00(q,J=9.1Hz,1H),2.77-2.64(m,2H);LCMS(m/z)442.2。

[5208] 实施例823. 1-(5-(3-((8-氯-7-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)环丙烷-1-甲腈

[5209] 

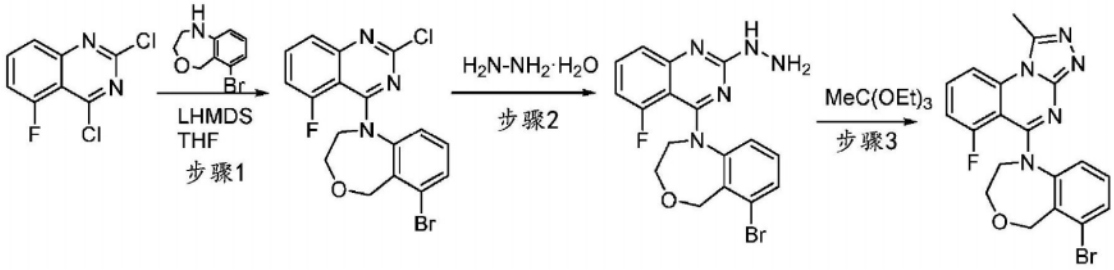
[5210] 以与实施例527的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),8.85(d,J=6.6Hz,1H),8.81(dd,J=2.4,0.9Hz,1H),8.14(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),7.87-7.75(m,2H),7.67-7.56(m,2H),7.53-7.45(m,1H),7.02(d,J=10.8Hz,1H),3.67(s,3H),1.86-1.82(m,2H),1.73-1.68(m,2H);LCMS(m/z)470.1。

[5211] 实施例824. 1-(5-(3-((8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)(甲基)氨基)苯基)吡啶-2-基)环丁烷-1-甲腈

[5212] 

[5213] 以与实施例527的制备类似的方式合成标题化合物。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.90(d,J=2.1Hz,1H),8.63(s,1H),8.18-8.14(m,1H),7.84(s,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.66(d,J=8.2Hz,1H),7.61(t,J=7.9Hz,1H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=10.7Hz,1H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),3.68(s,3H),2.81-2.68(m,4H),2.35-2.21(m,1H),2.12-2.00(m,1H);LCMS(m/z)466.1。

[5214] 实施例825. 6-溴-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓

[5215] 

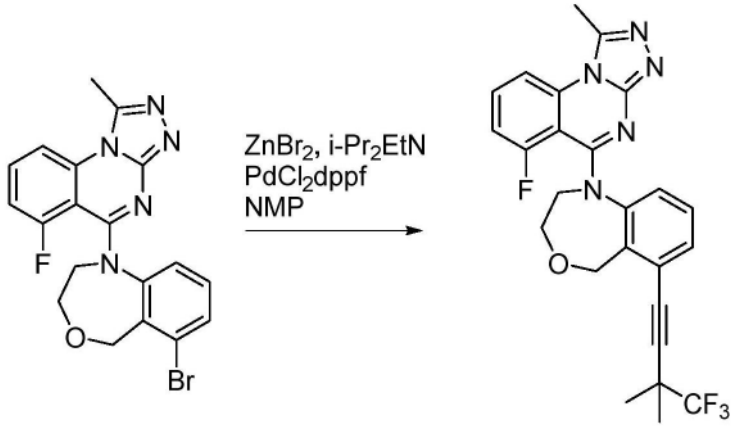
[5216] 步骤1:6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓的制备:将6-溴-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂卓(300mg,1.32mmol)用在THF(10mL)中的LHMDS(1.0M THF溶液(Aldrich),1.45mL,1.45mmol,1.1当量)在室温下处理20分钟。向反应混合物中添加2,4-二氯-5-氟-喹唑啉(285mg,1.32mmol,1当量),在相同的温度下搅拌1小时。将混合物进行下一步骤而不经处理程序。

[5217] 步骤2:[4-(6-溴-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼的制备:将在乙醇(2mL)和THF(4mL)中含有6-溴-1-(2-氯-5-氟-喹唑啉-4-基)-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓(来自步骤1)的应混合物用水合肼(1912mg,38.2mmol,27当量)在60℃处处理1小时。向混合物中添加水(30mL)并将全部用EtOAc(30mL,×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥。在减压下去除有机溶剂,得到粗产物。将粗产物通过制备型反相高效液相色谱法纯化,得到[4-(6-溴-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼:LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{17}H_{15}BrFN_5O$的计算值:404.04(M-1+1)、406.04(M+1+1),实验值:404.29(M-1+1)、406.20(M+1+1)。

[5218] 步骤3:6-溴-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓的制备:将[4-(6-溴-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓-1-基)-5-氟-喹唑啉-2-基]肼(275mg,0.68mol,来自步骤2)在原乙酸三乙酯(552mg,3.40mmol,5当量)中的溶液在120℃处加热16小时。向反应混合物中添加己烷(5mL)以形成沉淀。通过玻璃过滤器过滤收集沉淀物,得到标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.18-8.09(m,1H),7.94-7.81(m,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.09(dd,J=12.3,8.4Hz,1H),6.91(t,J=8.1Hz,1H),6.65(d,J=7.9Hz,1H),5.20(br s,4H),4.06(br s,2H),3.05(s,3H);LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{19}H_{15}BrFN_5O$的计算值:428.04(M-1+1)、430.04(M+1+1),实验值:428.25(M-1+1)、430.20

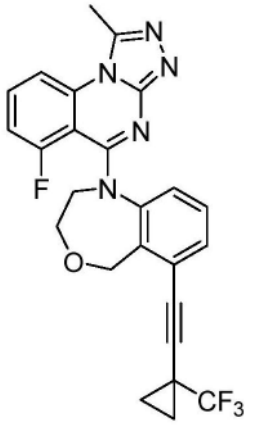
(M+1+1)。

[5219] 实施例826. 1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-6-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓

[5220] 

[5221] 将6-溴-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓(实施例825,11.1mg,0.0258mmol)、4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(21.1mg,0.155mmol,6当量)、DIPEA(33.4mg,0.258mmol,10当量)、溴化锌(58.1mg,0.258mmol,10当量)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(1.91mg,0.00258mmol,0.1当量)在NMP(0.3mL)中在氮气气氛下在120℃处加热40分钟。过滤后,通过制备型反相高效液相色谱法纯化反应混合物,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.24(d,J=8.6Hz,1H),8.04(td,J=8.4,5.4Hz,1H),7.40(dd,J=7.8,1.1Hz,1H),7.23(ddd,J=11.9,8.3,0.9Hz,1H),7.07(t,J=7.9Hz,1H),6.86(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),5.90-5.10(br s,4H),4.15(s,2H),3.09(s,3H),1.58(s,6H);LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{23}H_{19}FN_6$的计算值:484.17(M+1),实验值:484.31(M+1)。

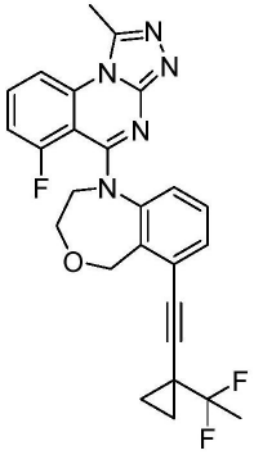
[5222] 实施例827. 1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-6-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙炔基]-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓

[5223] 

[5224] 除了使用1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷代替4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔之外,以与实施例826类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.24(d,J=8.6Hz,1H),8.04(td,J=8.5,5.4Hz,1H),7.40(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),7.28-7.17(m,1H),7.06(t,J=7.9Hz,1H),6.86(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),5.40(br s,4H),4.15(br s,2H),3.09(s,3H),1.55-1.43(m,2H),1.42-1.29(m,2H);LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{25}H_{19}F_4N_5O$的计算

值:482.15(M+1),实验值:482.36(M+1)。

[5225] 实施例828. 6-[2-[1-(1,1-二氟乙基)环丙基]乙炔基]-1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓

[5226] 

[5227] 除了使用1-(1,1-二氟乙基)-1-乙炔基-环丙烷代替4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔之外,以与实施例826类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.24(d,J=8.6Hz,1H),8.03(td,J=8.4,5.4Hz,1H),7.37(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),7.22(ddd,J=11.9,8.4,0.9Hz,1H),7.04(t,J=7.9Hz,1H),6.82(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),5.44(br s,4H),4.14(br s,2H),3.09(s,3H),1.89(t,J=18.0Hz,3H),1.37-1.28(m,2H),1.17(tq,J=5.0,3.3,2.4Hz,2H);LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{26}H_{22}F_3N_5O$的计算值:478.18(M+1),实验值:478.38(M+1)。

[5228] 实施例829. 1-(6-氟-1-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹唑啉-5-基)-6-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]-3,5-二氢-2H-4,1-苯并氧氮杂卓

[5229] 

[5230] 除了使用1-乙炔基-1-甲基-环丙烷代替4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔之外,以与实施例826类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.23(d,J=8.6Hz,1H),8.03(td,J=8.5,5.4Hz,1H),7.31(dd,J=7.8,1.1Hz,1H),7.21(dd,J=11.7,8.3Hz,1H),7.00(t,J=7.9Hz,1H),6.75(d,J=7.9Hz,1H),5.46(br s,4H),4.13(br s,2H),3.09(s,3H),1.40(s,3H),1.04(q,J=4.1Hz,2H),0.87-0.70(m,2H);LCMS-ESI+(m/z):[M+H]+$C_{25}H_{22}FN_5O$的计算值:428.18(M+1),实验值:428.29(M+1)。

[5231] 实施例830.生物活性

[5232] 测量DGKα活性

[5233] 将测试化合物在DMSO中的10mM溶液用DMSO进一步稀释至10个浓度水平(0.0001mM、0.0003mM、0.001mM、0.003mM、0.01mM、0.03mM、0.1mM、0.3mM、1mM、3mM),每个浓度水平用测定缓冲液进行25倍稀释以获得药物溶液(4% DMSO溶液)。

[5234] 向每个孔中添加每个浓度的药物溶液,得到最终20μL的体积。激酶抑制活性使用QSS Assist ADP-Glo™测定试剂盒(BTN-DGKα;Carna Biosciences,Inc.,编号12-403-20N)进行评估。

[5235] 使用ADP-Glo™激酶测定(Promega Corporation)测量激酶活性。将试剂盒提供的10μL ADP-Glo™试剂(添加有10mM Mg)添加到每个孔中并在25℃处孵育40分钟。然后,添加20μL激酶检测试剂并在25℃处孵育40分钟。使用微板读数仪(EnVision,PerkinElmer,Inc.)测量每个孔的荧光素酶活性。

[5236] 抑制活性的评估

[5237] 通过从在每个浓度和测试化合物浓度(对数值)下的发光强度测量的抑制率(%)的回归分析计算IC_{50}值,其中添加酶而没有化合物的组的强度被设定为100%,并且没有酶也没有化合物的组的强度被设定为0%。

[5238] 示例性化合物对DGKα活性的抑制作用如下表5中所示。

[5239] 表5.活性数据

[5240]

实施例编号	DGKα IC_{50}（nM）
1	292.0
2	599.8
3	4004.0
4	857.0
5	12972.8
6	342.8
7	10296.2
8	2878.4
9	2186.2
10	1586.9
11	84.8
12	6307.5
13	2070.8
14	832.9
15	497.8
16	3723.8
17	697.2
18	279.4
19	1832.2
20	580.1
21	99.2
22	18125.3
23	9049.5
24	9366.6
25	2923.7
26	17317.5
27	5311.6
28	63.2
29	117.5
30	1262.8
31	806.4
32	17781.4
33	1383.5
34	3176.8
35	316.8
36	574.0
37	49.0

实施例编号	DGKα IC_{50}（nM）
38	145.7
39	302.2
40	14455.4
41	370.1
42	3626.9
43	1139.7
44	348.9
45	316.0
46	6260.0
47	498.2
48	1661.4
49	28277.5
50	2343.1
51	626.5
52	1789.1
53	10381.4
54	6222.1
55	2766.9
56	280.8
57	282.2
58	15321.0
59	365.3
60	3512.1
61	349.7
62	278.9
63	2561.4
64	38.3
65	7229.7
66	22.5
67	5539.1
68	419.1
69	413.7
70	8316.0
71	9268.6
72	406.9
73	187.6
74	4506.7

[5241]

实施例编号	DGKα IC_{50}（nM）
75	22678.4
76	1056.3
77	439.5
78	10163.0
79	4596.0
80	2177.8
81	849.3
82	3717.2
83	15642.8
84	291.2
85	3575.6
86	3922.5
87	751.7
88	2098.7
89	2763.5
90	4448.2
91	7013.5
92	23942.4
93	7008.8
94	278.7
95	1012.1
96	2393.3
97	3680.1
98	9320.5
99	594.6
100	647.3
101	1037.3
102	9593.6
103	271.8
104	20879.5
105	7386.6
106	18.3
107	3897.9
108	6254.1
109	145.3
110	468.3
111	3586.5
112	754.3
113	18391.4
114	26657.0
115	128.5
116	2419.6
117	286.0
118	14555.0
119	21.0
120	48.0

实施例编号	DGKα IC_{50}（nM）
121	12.0
122	5100.0
123	10919.0
124	98.0
125	1444.0
126	6.0
127	725.0
128	5.0
129	12435.0
130	4090.0
131	6117.0
132	3203.0
133	66.0
134	26.0
135	349.0
136	4289.0
137	556.0
138	1444.0
139	43.0
140	363.0
141	26.0
142	13717.0
143	4289.6
144	49.0
145	6727.6
146	256.4
147	2764.9
148	585.1
149	26812.3
150	1136.2
151	84.9
152	16.5
153	1482.7
154	1769.0
155	55.8
156	54.5
157	325.2
158	25.1
159	3395.0
160	663.8
161	51.5
162	24.7
163	6.7
164	6970.0
165	4207.8
166	17.2

[5242]

实施例编号	DGKα IC_{50}（nM）
167	6.7
168	18.2
169	30.1
170	20.4
171	69.2
172	4.0
173	14.0
174	12.0
175	8.0
176	13.0
177	66.0
178	50.0
179	9.0
180	81.2
181	39.7
182	213.1
183	6.0
184	11.2
185	9.2
186	14.2
187	3.8
188	6.9
189	49.0
190	14.9
191	7.0
192	14.8
193	11.1

实施例编号	DGKα IC_{50}（nM）
194	25.9
195	6.8
196	82.6
197	62.1
198	10.3
199	22.4
200	15.0
201	3.3
202	4.0
203	6.4
204	4.1
205	43.0
206	4.7
207	8.6
208	6.6
209	6.1
210	11.2
211	18.9
212	17.4
213	7.8
214	7.0
215	38.8
216	21.8
217	54.4
218	2119
219	1512
220	11548.2

[5243] DGKα生物化学活性测定

[5244] 另选地,在存在或不存在化合物的情况下在生物化学测定中并且使用含有18:1二酰基甘油(DAG)、16:0-18:1PS(POPS)和辛基葡糖苷作为底物的胶束来监测人DGKα的酶活性。DGKα活性导致DAG和ATP转化为磷脂酸(PA)和ADP。ADP的水平使用ADP-Glo激酶测定(Promega)通过生物发光监测并且指示DGKα活性。

[5245] 使用Labcyte Echo仪器将各种浓度的溶解于DMSO中的10纳升测试化合物分配到384孔低体积非结合服务白板(Corning#3824)中。将在测定缓冲液中的重组DGKα(Carna Biosciences)(5μL于50mM MOPS[3-(N-吗啉代)丙磺酸],pH 7.2;0.0025% Triton X-100;1mM二硫苏糖醇;5mM $MgCl_2$、200μM ATP中)添加到含化合物的板中,并在25℃处孵育15分钟。然后添加在DGKα测定缓冲液中稀释的底物溶液(5μL于1.7mM 1,2-二油酰基-sn-甘油[18:1DAG]、13.5mM 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸-L-丝氨酸[16:0-18:1PS](POPS)、2μM $CaCl_2$、100mM辛基葡糖苷(OG)、1mM DTT中)(从Carna Biosciences获得)以开始反应。最终浓度为1nM DGKα、100μM ATP、1μM氯化钙、0.85mM 1,2-二油酰基-sn-甘油(18:1DAG)、6.75mM 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸-L-丝氨酸(16:0-18:1PS)(POPS)、1μM $CaCl_2$、50mM辛基葡糖苷(OG)和5mM $MgCl_2$。将反应混合物在25℃处孵育1小时。将试剂盒提供的ADP-Glo试剂(10μL,添加有10mM Mg)添加到每个孔中并在25℃处孵育40分钟。然后,添加20μL激酶检测试剂并在25℃处孵育40分钟。通过Envision读板仪(PerkinElmer)上的

发光测量每个孔的荧光素酶活性。

[5246] 基于最大抑制(50μM激酶抑制剂CU3)和无抑制(DMSO)对照对数据进行归一化。使用四参数可变斜率非线性回归模型执行最小二乘法曲线拟合。IC_{50}被定义为抑制最大活性50％所需的化合物浓度。通过几何平均值对来自多个实验的IC_{50}值进行平均,并且计算标准偏差。

[5247] 示例性生物化学数据显示于下表6中。

[5248] 表6.DGKα生物化学活性

[5249]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）	实施例	DGKα IC_{50}（nM）
1	932.6	24	>10000
2	840.5	26	>10000
3	>10000	28	74.1
4	1535.5	34	3464.9
5	>10000	35	485.4
6	731.4	36	1474.1
8	4669.7	37	57.6
9	2734.8	38	252.8
10	1961.5	39	515
12	4818	40	>10000
13	2510.2	41	608.5
14	1245	42	8141.7
15	551.1	43	2273.5
16	1319.2	45	554.8
18	568.8	46	9395.8
19	1730.5	47	543.1
20	929.1	51	831.7
21	228.1	52	2956.4
23	9343.8	53	>10000

[5250]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
54	7807.8
55	4643.4
56	500.3
58	>10000
59	776.1
60	5988.3
61	929.9
63	4433.4
65	>10000
66	54.8
67	>10000
68	633.7
70	>10000
71	>10000
72	585
73	221.2
74	4262.1
75	>10000
77	799.9
78	>10000
79	6977.7
80	5658
81	1510.2
82	5406.7
83	>10000
84	428.7
86	3730.8
88	1838.1
89	4761.4
91	8371.2
92	>10000
93	8808.7
94	778.2
96	2243
97	3603.4
98	>10000
99	989.8
100	878.9
101	1529.6
102	>10000
104	>10000
105	8441.8
106	46.1
107	4829.5
108	9579.7
110	993.7

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
111	7276.9
112	1376.8
113	>10000
114	>10000
115	419.9
116	3841.5
121	21.4
122	7243.8
123	9001.9
124	193.1
125	3243.7
126	6.98
127	984.5
128	14.2
129	>10000
130	9439.2
131	>10000
132	6170.1
134	724.4
137	1349.1
138	1864.2
139	141.8
141	36.1
142	>10000
143	7728.3
144	641.1
145	>10000
146	1426.4
148	1212.3
151	92.6
152	14.8
153	2585.3
154	2247.5
155	40.7
156	125.0
157	528.2
158	38.2
159	6777.2
160	1436.7
161	69.9
162	51.5
163	26.5
165	4923.2
166	37.2
167	1.87
168	10.3

[5251]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
169	62.9
170	56.1
171	143.3
172	18.3
173	8.1
174	12.3
175	14.3
176	45.7
177	92.0
178	54.7
179	6.9
180	91.9
181	63.6
182	385.8
183	12.8
184	11.8
185	28.7
186	58.1
187	8.0
188	12.1
190	12.9
191	32.8
192	28.0
193	19.7
194	331.1
195	32.6
197	159.7
198	13.8
199	19.1
200	14.7
201	5.8
202	5.9
203	5.1
204	37.9
205	91.4
206	12.3
207	10.3
208	8.1
209	8.6
210	69.4
211	18.9
212	86.1
213	11.4
214	25.9
215	36.1
216	15.1

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
217	15.4
218	1560
220	9042.1
221	105.2
222	381.2
223	212.6
224	387.8
225	178.6
226	265.4
227	588.4
228	2817.4
229	417.0
230	188.1
231	180.9
232	717.8
233	45.0
234	61.0
235	13.3
236	4679.3
237	177.9
238	328.4
239	>10000
240	27.4
241	57.9
242	19.8
243	>10000
244	>10000
245	>10000
246	>10000
247	>10000
248	1530.7
249	336.7
250	54.2
251	44.7
252	22.8
253	11.1
254	15.8
255	113.6
256	201.7
257	16
258	962.6
259	66.5
260	3359.7
261	96.7
262	135
263	21.9

[5252]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
264	15.5
265	190.5
266	49.5
267	525.4
268	31.5
269	80.7
270	12.3
271	19.4
272	12.1
273	131.3
274	91.6
275	99.6
276	38.3
277	10.0
278	177.7
279	15.1
280	24.9
281	8.8
282	207.0
283	70.7
284	28.9
285	215.0
286	110.0
287	>10000
288	2071
289	20.3
290	6.86
291	44.0
292	38.3
293	22.3
294	7.1
295	11.1
296	17.6
297	59.9
298	12.9
299	16.4
300	88.0
301	>10000
302	789.9
303	458.5
304	135.9
305	600.4
306	29.6
307	658.3
308	153.9
309	9.8

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
310	486.1
311	653.5
312	5.5
313	3.3
314	4.6
315	73.7
316	92.9
317	65.6
318	10.6
319	572.2
320	186.9
321	19.9
322	21.3
323	570.3
324	365.4
325	286.6
326	4273.7
327	4237.6
328	2138.1
329	76.1
330	24.3
331	63.3
332	95.6
333	9.5
334	50.3
335	34.6
336	8.8
337	7.8
338	2391
339	3009.7
340	76.2
341	93.2
342	15.1
343	36.4
344	330.1
345	9.8
346	23.1
347	7.2
348	413.6
349	2588.4
350	3939.7
351	12.3
352	256.8
353	54.5
354	15.8
355	385.8

[5253]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
356	46.7
357	28.1
358	8.4
359	9.0
360	73.7
361	22.7
362	24.6
363	62.7
364	7.8
365	10.0
366	290.0
367	17.2
368	26.4
369	12.6
370	7.5
371	12.0
372	13.5
373	5.7
374	6.8
375	24.6
376	12.3
377	13.4
378	38.1
379	615.1
380	3.1
381	245.9
382	56.9
383	45.6
384	92.0
385	26.2
386	741.4
387	151.9
388	122.5
389	35.7
390	311.0
391	6038.6
392	29.2
393	176.8
394	2097.6
395	38.0
396	35.3
397	4.3
398	2.7
399	3.7
400	614.8
401	140.4

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
402	29.5
403	35.7
404	19.2
405	19.5
406	30.1
407	24.5
408	205.1
409	15.8
410	9.0
411	8.6
412	117.1
413	7.7
414	19.3
415	21.1
416	27.6
417	160.4
418	22.8
419	>10000
420	21.9
421	7.1
422	
423	8.1
424	86.7
425	35.4
426	
427	8.5
428	56.5
429	8.7
430	381.6
431	170.4
432	17.1
433	33.9
434	18.3
435	46.7
436	14.8
437	66.1
438	17.2
439	236.9
440	3.6
441	5.1
442	3.0
443	123.9
444	15.7
445	11.5
446	9.1
447	3.4

[5254]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
448	5.4
449	3.5
450	2.6
451	4.5
452	17.6
453	7.0
454	8.8
455	17.8
456	45.0
457	3497.5
458	>10000
459	295.9
460	45.5
461	153.0
462	2.1
463	8.6
464	5.4
465	15.0
466	4.3
467	171.5
468	31.5
469	20.0
470	273.6
471	61.6
472	11.1
473	201.2
474	5727.6
475	130.6
476	5.6
477	7.3
478	27.2
479	6.9
480	110.3
481	10.6
482	146.4
483	254.3
484	21.3
485	8039.3
486	6312.8
487	150.1
488	61.3
489	30.2
490	40.3
491	175.6
492	311.9
493	53.7

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
494	26.9
495	14.9
496	20.0
497	554.4
498	6.6
499	1742.5
500	160.2
501	6752.7
502	54.4
503	5.8
504	16.8
505	22.6
506	>10000
507	167.6
508	>10000
509	1939.1
510	>10000
511	>10000
512	76.2
513	9.9
514	24.7
515	10.1
516	53.9
517	36.6
518	14.7
519	39.2
520	24.6
521	75.0
522	
523	1.0
524	
525	7.4
526	13.9
527	39.8
528	4.3
529	463.5
530	8507.3
531	46.9
532	94.9
533	19.6
534	411.1
535	36.8
536	344.1
537	3.3
538	45.5
539	185.0

[5255]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
540	52.7
541	13.2
542	64.0
543	54.3
544	25.0
545	431.7
546	15.0
547	29.0
548	1218.3
549	2319.9
550	4386.3
551	2109.4
552	>10000
553	1927.8
554	>10000
555	>10000
556	74.8
557	>10000
558	227.1
559	187.5
560	1391.6
561	52.5
563	5138.8
564	472.7
565	901.1
566	48.5
567	>10000
569	180.7
570	411.1
571	
572	
573	107.3
574	54.4
575	654.8
576	243.3
577	77.4
578	28.6
579	60.4
580	27.3
581	47.6
582	3.7
583	28.1
584	8.4
585	24.0
586	10.7
587	19.4

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
588	390.7
589	41.9
590	112.6
591	22.5
592	50.3
593	10.1
594	71.6
595	22.6
596	19.4
597	17.3
598	48.9
599	87.0
600	6.4
601	23.3
602	45.9
603	79.9
604	29.2
605	88.8
606	9.1
607	8.5
608	21.1
609	48.7
610	60.9
611	78.9
612	24.9
613	3.3
614	176.9
615	16.4
616	24.8
617	6.6
618	3.7
619	67.6
620	30.2
621	88.4
622	11.8
623	3.3
624	237.8
625	5.0
626	7.9
627	7.2
628	52.6
629	276.2
630	184.9
631	9.1
632	22.1
633	934.2

[5256]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
634	36.6
635	34.7
636	69.2
637	38.5
638	45.3
639	20.6
640	82.9
641	530.9
642	277.9
643	200.4
644	198.4
645	13.3
646	9.1
647	8.6
648	11.7
649	6.1
650	7.5
651	8.4
652	43.5
653	25.0
654	38.1
655	40.6
656	28.5
657	35.7
658	23.6
659	44.3
660	40.9
661	46.5
662	26.5
663	39.9
664	36.7
665	15.4
666	25.5
667	64.6
668	13.3
669	9.6
670	14.8
671	36.7
672	62.1
673	33.9
674	34.0
675	82.1
676	23.1
677	17.3
678	37.9
679	13.1

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
680	21.5
681	24.0
682	28.5
683	27.3
684	12.5
685	48.8
686	12.7
687	71.3
688	7.6
689	12.9
690	32.9
691	18.5
692	5.7
693	29.9
694	4.1
695	71.3
696	35.0
697	5.7
698	30.0
699	25.5
700	7.3
701	44.4
702	13.2
703	23.4
704	29.4
705	18.4
706	54.9
707	30.5
708	56.3
709	62.4
710	24.0
711	53.8
712	30.7
713	61.7
714	40.2
715	123.6
716	41.8
717	59.7
718	45.8
719	22.3
720	44.5
721	61.3
722	126.0
723	63.2
724	100.4
725	12.1

[5257]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
726	7.4
727	41.7
728	24.8
729	54.2
730	31.5
731	20.8
732	32.4
733	35.2
734	13.8
735	6.0
736	5.0
737	9.3
738	9.7
739	5.5
740	72.4
741	17.9
742	22.3
743	18.6
744	39.9
745	17.0
746	6.4
747	16.0
748	23.4
749	26.3
750	19.8
751	14.1
752	34.1
753	34.4
754	35.9
755	37.4
756	14.8
757	6.1
758	38.0
759	160.6
760	131.0
761	24.7
762	12.1
763	58.3
764	16.6
765	13.3
766	22.4
767	391.4
768	31.4
769	24.3
770	33.3
771	22.7

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
772	31.7
773	8.4
774	27.3
775	37.7
776	394.5
777	30.9
778	25.0
779	31.0
780	121.1
781	10.3
782	14.9
783	35.7
784	8.6
785	11.3
786	18.2
787	31.6
788	24.5
789	19.1
790	27.1
791	3.0
792	67.9
793	30.3
794	16.6
795	27.2
796	48.9
797	14.7
798	24.6
799	132.8
800	11.2
801	62.0
802	6.1
803	68.5
804	148.5
805	10.8
806	15.5
807	25.1
808	78.6
809	336.6
810	91.6
811	104.4
812	70.1
813	7.1
814	7.0
815	27.6
816	5.4
817	39.1

[5258]

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
818	3.9
819	19.0
820	124.1
821	37.3
822	9.4
823	27.9

实施例	DGKα IC_{50}（nM）
824	43.4
825	290.1
826	9.5
827	11.5
828	8.6
829	2.7

[5259] Jurkat NFκB荧光素酶测定

[5260] 在基于细胞的NFκB报告子测定中测试化合物的活性。用抗CD3抗体激活在NFκB报告子元件的转录控制下稳定表达荧光素酶报告子构建体的Jurkat细胞,并用生物发光读数测量荧光素酶水平。生物发光水平的增加指示化合物进行DGKα抑制后的T细胞活化增强。

[5261] 将平底聚苯乙烯板(384孔,组织培养物处理的)在4℃处用20ul/孔的补充有5ug/ml抗CD3抗体(克隆OKT3,Biolegend)的磷酸盐缓冲盐水溶液包被过夜。第二天,使用Biotek EL406仪器将过量的抗体用100ul/孔的测定培养基(补充有10％胎牛血清的RPMI)洗脱五次,并在每个孔中留下20ul残留体积。收获Jurkat NFκB荧光素酶细胞(Promega#)并且将其在测定培养基中稀释至100万个细胞/ml。使用Labcyte Echo仪器将各种浓度的溶解于DMSO中的六十纳升测试化合物分配到384孔v形底聚丙烯板(Greiner)中。然后使用Biotek MicroFlo仪器在含化合物的板的每个孔中分配含有Jurkat NFκB荧光素酶细胞的三十微升培养基。用Bravo仪器混合培养基/细胞/化合物混合物,并将20ul/孔的混合物转移到抗CD3包被的板中。然后将测定混合物在37℃处孵育2.5小时,随后在25℃处平衡30分钟。然后将四十微升的One-Glo Ex(Promega)添加到测定混合物中,并在7分钟后在Envision读板仪上读取荧光素酶活性。

[5262] 基于最大增强(1微摩尔化合物)和基础活化(DMSO)对照,对生物发光数据进行归一化。使用四参数可变斜率非线性回归模型执行最小二乘法曲线拟合。EC_{50}被定义为产生50％的最大NFκB荧光素酶信号所需的化合物浓度。通过几何平均值对来自多个实验的EC_{50}值进行平均,并且计算标准偏差。

[5263] 示例性细胞数据显示于下表7中。

[5264] 表7.Jurkat细胞中的DGKα抑制

[5265]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
1	265.9
2	98.6
3	>10000
4	246.9
5	>10000
6	239.4
8	1383
9	1684.7
10	3619.8
12	898.9
13	942.2
14	448.5
15	343.1
16	1197.4
18	69.3
19	77.7
20	238.0
21	41.3
23	5234.2
24	6903.5
26	6682.9
28	4.5
34	981.4
35	74.9
36	301.8
37	11.0
38	3826.4
39	89.1
40	3779.1
41	141.7
42	4971.1
43	400.8
45	32.6
46	3211.6
47	29.9
51	295.2
52	1585.7
53	1583.1
54	614.3
55	1162.8
56	355.0
58	>10000
59	302.7
60	4489.3
61	77.4

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
63	1392.9
65	753.1
66	10.5
67	1683.8
68	229.2
70	3461.6
71	1295.2
72	15.4
73	6.7
74	836.9
75	>10000
77	129.4
78	4963.4
79	771.0
80	286.8
81	213.8
82	353.2
83	>10000
84	17.8
86	462.0
88	959.5
89	1837.6
91	3625.3
92	3843.3
93	1736.2
94	211.1
96	311.0
97	183.3
98	787.8
99	554.3
100	243.5
101	333.5
102	3873.3
104	7268.7
105	920.7
106	2.1
107	192.4
108	1135.9
110	23.9
111	439.2
112	309.4
113	6060.8
114	1847.8
115	253.1
116	50.9

[5266]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
121	3.1
122	3189.4
123	665.9
124	57.9
125	>10000
126	2.4
127	18.4
128	0.59
129	7251.8
130	4993.3
131	2818.4
132	>10000
134	5.8
137	91.1
138	727.6
139	94.8
141	2.6
142	2101.4
143	343.1
144	48.8
145	1986.2
146	33.1
148	6.5
151	0.63
152	0.41
153	6361.2
154	315.9
155	1.7
156	2.0
157	1104.2
158	1.7
159	379
160	36.8
161	0.56
162	110.9
163	2.9
165	88.7
166	0.60
167	4.4
168	9875.8
169	21.2
170	14.7
171	10.5
172	0.99
173	0.73
174	25.1

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
175	1.1
176	0.51
177	14.4
178	7.4
179	1.5
180	49.7
181	15.6
182	237.3
183	0.46
184	0.42
185	0.56
186	0.51
187	0.52
188	19.4
190	4.3
191	71.3
192	0.89
193	31.9
194	0.58
195	0.51
197	30.9
198	1.8
199	487.6
200	8.5
201	1.3
202	2.9
203	2376.8
204	0.97
205	2.3
206	3.7
207	1.7
208	4.9
209	1.4
210	0.66
211	2.3
212	2.1
213	1.2
214	0.64
215	3.2
216	3.1
217	1.9
218	317.9
220	2805.4
221	55.9
222	192.2
223	45.5

[5267]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
224	2701.7
225	31.0
226	13.3
227	23.2
228	81.0
229	44.3
230	43.6
231	78.6
232	5023.1
233	303.6
234	51.8
235	0.62
236	17.8
237	2.2
238	2.1
239	69.0
240	0.38
241	0.67
242	2.4
243	397.2
244	>10000
245	>10000
246	3628.4
247	>10000
248	1233.4
249	288.0
250	5.6
251	14.7
252	1.1
253	0.16
254	0.73
255	56.8
256	5.9
257	0.48
258	180.0
259	12.8
260	1398.4
261	3.4
262	6.9
263	0.37
264	0.57
265	20.4
266	9.0
267	48.4
268	1.6
269	5.2

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
270	1.3
271	1.6
272	1.3
273	11.1
274	81.4
275	11.3
276	1.8
277	2.4
278	3.6
279	0.35
280	17.1
281	3.9
282	1217.8
283	99.1
284	9.4
285	5.8
286	4.6
287	1832.8
288	6.9
289	0.51
290	1.6
291	1.2
292	12.5
293	0.49
294	4.8
295	3.4
296	1109.3
297	3.3
298	1.9
299	2.3
300	9.0
301	>10000
302	741.1
303	443.0
304	
305	58.2
306	2.9
307	118.4
308	13.1
309	1.5
310	19.5
311	22.4
312	0.54
313	0.51
314	0.51
315	5.4

[5268]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
316	5.5
317	1.0
318	0.96
319	41.7
320	4.1
321	4.1
322	0.72
323	18.5
324	12.2
325	8.3
326	105.1
327	7247.8
328	467.4
329	1.6
330	0.81
331	0.88
332	4.4
333	3.6
334	7.4
335	2.0
336	1.3
337	1.1
338	11.0
339	49.6
340	11.1
341	37.1
342	3.3
343	41.1
344	121.8
345	1.6
346	0.73
347	0.82
348	11.1
349	66.6
350	4042.1
351	24.6
352	25.4
353	2.6
354	1.7
355	193.4
356	41.5
357	4.0
358	2.0
359	0.72
360	1.5
361	0.45

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
362	1.6
363	0.81
364	0.59
365	0.34
366	3.7
367	1.1
368	3.7
369	9.5
370	3.2
371	0.69
372	10.1
373	8.4
374	6.5
375	93.2
376	7.1
377	1.1
378	6.1
379	5.6
380	0.92
381	14.7
382	82.7
383	0.32
384	5.0
385	2.1
386	6.6
387	2.7
388	3.2
389	2.8
390	44.7
391	1212.1
392	8.9
393	2.6
394	449.8
395	2.9
396	0.35
397	0.43
398	0.64
399	0.97
400	59.1
401	0.70
402	0.50
403	0.86
404	0.89
405	51.1
406	126.1
407	0.50

[5269]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
408	8.1
409	0.24
410	0.26
411	0.42
412	13.0
413	0.64
414	85.3
415	0.78
416	34
417	18.3
418	0.62
419	2160.7
420	12.0
421	4.2
422	0.50
423	0.50
424	0.62
425	0.37
426	0.88
427	0.68
428	0.74
429	1.2
430	34.0
431	37.3
432	0.22
433	0.47
434	0.34
435	1.1
436	1.1
437	2.4
438	11.8
439	390.7
440	0.53
441	0.30
442	0.26
443	11.1
444	0.68
445	24.3
446	1.8
447	0.34
448	12.9
449	5.0
450	0.50
451	1.2
452	3.9
453	4.1

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
454	2.9
455	1.2
456	9.2
457	61.2
458	>10000
459	>10000
460	1.7
461	33.3
462	0.36
463	1.2
464	3.3
465	9.7
466	0.61
467	65.9
468	0.38
469	0.62
470	4.9
471	22.6
472	0.11
473	90.2
474	>10000
475	2.2
476	1.3
477	5.3
478	1.4
479	0.59
480	73.4
481	5.9
482	12.8
483	57.4
484	1.6
485	1181.2
486	2679
487	9.3
488	10.6
489	1.5
490	9.1
491	27.2
492	31.1
493	15.5
494	7.2
495	12.0
496	8.6
497	348.1
498	0.30
499	339.3

[5270]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
500	25.5
501	270.7
502	46.2
503	0.57
504	1.7
505	3.2
506	9.9
507	2.0
508	3394.6
509	14.6
510	53.9
511	2739.7
512	1.5
513	0.60
514	0.67
515	0.86
516	0.52
517	3.5
518	1.2
519	
520	3.0
521	5.3
522	0.48
523	0.24
524	1.8
525	0.39
526	0.45
527	2.4
528	0.70
529	21.4
530	356.4
531	6.4
532	0.55
533	0.51
534	137.2
535	4.1
536	>10000
537	0.76
538	1.7
539	2.4
540	6.6
541	1.9
542	3.3
543	5.2
544	4.6
545	36.3

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
546	1.5
547	4.7
548	186.8
549	279.5
550	4922.3
551	415.2
552	3911
553	3.4
554	6461.7
555	3794.9
556	26.6
557	478.1
558	766.3
559	327.1
560	303.8
561	31.5
563	379.0
564	206.1
565	26.7
566	0.26
567	760.4
569	6.1
570	137.2
571	
572	
573	1.9
574	0.74
575	300.5
576	1418.4
577	245.0
578	5.3
579	10.4
580	0.53
581	535.8
582	1.3
583	7.8
584	1.7
585	0.88
586	2.6
587	5.8
588	13.6
589	0.75
590	3.2
591	1.8
592	0.57
593	1.8

[5271]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
594	1.4
595	1.3
596	2.6
597	2.3
598	3.1
599	0.93
600	0.71
601	2.0
602	2.4
603	4.2
604	5.2
605	2.8
606	0.83
607	4.9
608	0.69
609	1.7
610	1.7
611	1.1
612	6.5
613	9.1
614	>1000
615	4.8
616	7.1
617	4.0
618	6.4
619	>1000
620	6.8
621	7.3
622	0.81
623	2.2
624	1.1
625	0.60
626	0.41
627	0.86
628	0.64
629	1.52
630	0.78
631	1.5
632	0.53
633	0.97
634	0.67
635	0.65
636	2.0
637	98.6
638	4.2
639	2.0

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
640	4.1
641	7.7
642	36.8
643	13.4
644	4.4
645	1.3
646	2.2
647	3.9
648	2.0
649	0.40
650	0.91
651	1.2
652	2.1
653	16.1
654	2.9
655	1.8
656	4.3
657	0.79
658	1.4
659	1.9
660	6.3
661	3.1
662	1.2
663	0.87
664	2.1
665	2.5
666	2.2
667	0.59
668	4.8
669	1.3
670	1.9
671	2.1
672	2.3
673	0.85
674	1.4
675	12.2
676	1.4
677	14.1
678	1.4
679	1.8
680	0.57
681	1.7
682	8.2
683	0.79
684	0.89
685	0.75

[5272]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
686	0.92
687	0.43
688	0.49
689	0.34
690	0.7
691	1.0
692	0.5
693	3.4
694	3.2
695	3.8
696	0.58
697	11.8
698	12.8
699	2.0
700	1.1
701	0.91
702	1.5
703	0.98
704	14.4
705	32.7
706	1.85
707	1.2
708	1.7
709	1.1
710	9.0
711	4.1
712	1.5
713	1.9
714	2.0
715	1.6
716	2.8
717	4.6
718	1.4
719	1.9
720	1.6
721	4.6
722	4.2
723	114.9
724	1.5
725	0.57
726	6.0
727	0.46
728	0.60
729	0.69
730	0.65
731	0.44

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
732	0.71
733	0.49
734	0.59
735	0.59
736	0.55
737	0.74
738	0.44
739	0.66
740	0.58
741	0.68
742	0.70
743	0.57
744	1.3
745	0.47
746	2.9
747	9.0
748	0.40
749	0.88
750	0.43
751	0.41
752	1.1
753	1.1
754	1.4
755	1.2
756	1.5
757	1.1
758	1.5
759	0.73
760	2.8
761	2.7
762	0.72
763	0.47
764	0.49
765	0.46
766	0.30
767	3.8
768	0.35
769	0.16
770	0.59
771	0.93
772	1.1
773	0.23
774	1.1
775	0.95
776	1.0
777	0.43

[5273]

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
778	1.3
779	1.0
780	0.60
781	0.39
782	0.53
783	0.97
784	0.64
785	0.52
786	0.35
787	0.31
788	4.2
789	13.2
790	8.4
791	5.2
792	2.2
793	1.7
794	1.5
795	2.2
796	1.9
797	2.3
798	2.2
799	1.4
800	1.4
801	1.5
802	3.5
803	12.6

实施例	DGKα EC_{50}（nM）
804	2.8
805	1.4
806	17.0
807	2.4
808	2.5
809	2.1
810	2.2
811	0.85
812	1.6
813	0.74
814	2.4
815	7.9
816	3.2
817	1.3
818	0.41
819	0.62
820	0.33
821	0.68
822	0.75
823	1.4
824	1.5
825	13.1
826	1.8
827	1.2
828	0.84
829	0.47

[5274] 虽然为了理解清楚和目的已通过说明和示例的方式较详细地描述了前述发明,但本领域技术人员将理解,可在所附权利要求书的范围内实践某些变化和修改。此外,本文提供的每个参考文献全文以引用方式并入,其程度如同每个参考文献单独地以引用方式并入。在本申请与本文提供的参考文献之间存在冲突的情况下,本申请应占主导地位。