



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107108615 B

(45)授权公告日 2020.11.20

(21)申请号 201680004812.0

J·扎布罗奇

(22)申请日 2016.03.02

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107108615 A

代理人 陈文平 徐志明

(43)申请公布日 2017.08.29

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/519(2006.01)

62/128,397 2015.03.04 US

A61P 29/00(2006.01)

62/250,403 2015.11.03 US

A61P 31/12(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 31/16(2006.01)

2017.06.30

A61P 31/18(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 31/20(2006.01)

PCT/US2016/020499 2016.03.02

A61P 35/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 37/00(2006.01)

W02016/141092 EN 2016.09.09

A61K 45/06(2006.01)

(73)专利权人 吉利德科学公司

(56)对比文件

WO 2013060881 A1,2013.05.02

地址 美国加利福尼亚州

CN 103748081 A,2014.04.23

(72)发明人 E·阿克图戴纳基斯 G·钦

WO 2006135993 A1,2006.12.28

R·L·马克曼 S·E·米托布

审查员 徐赤

M·R·米什 边衡正

权利要求书3页 说明书220页

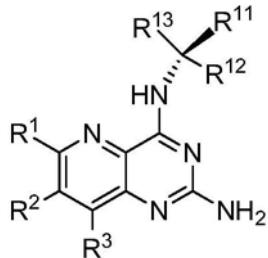
(54)发明名称

Toll样受体调节性4,6-二氨基-吡啶并[3,2-D]嘧啶化合物

(57)摘要

本公开一般地涉及toll样受体调节剂化合物,例如尤其是调节toll样受体(例如TLR-8)的二氨基吡啶并[3,2D]嘧啶化合物和药物组合物,以及制备和使用它们的方法。

## 1. 式 (IVa) 的化合物



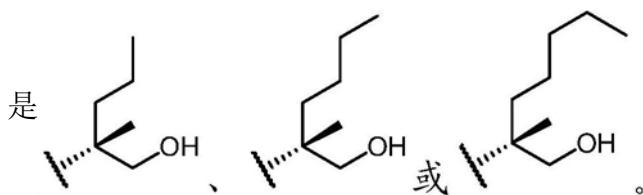
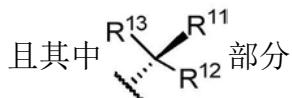
式 (IVa)

或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>为H;

R<sup>2</sup>选自氢、甲基、氟和氯;

R<sup>3</sup>选自氢和甲基;



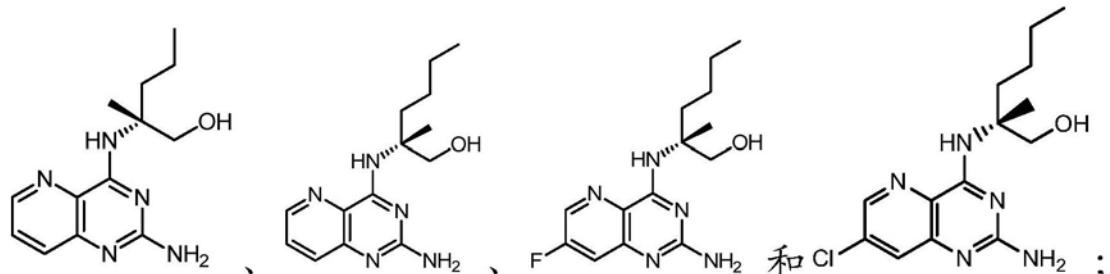
## 2. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>1</sup>是氢;

R<sup>2</sup>选自氢和氟;和

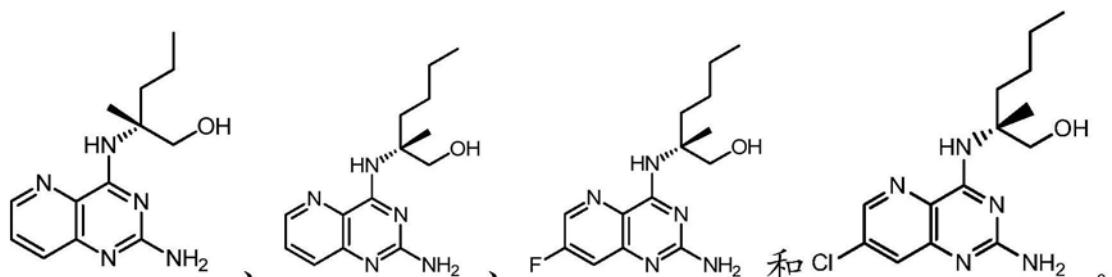
R<sup>3</sup>选自氢和甲基。

## 3. 权利要求1或2所述的化合物,选自

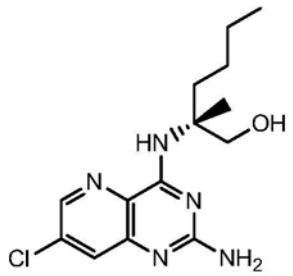


或其药学上可接受的盐。

## 4. 权利要求1-3任一项所述的化合物,选自

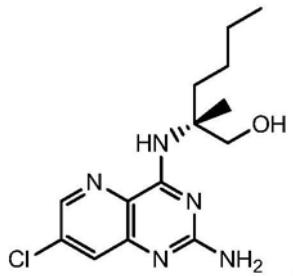


5. 权利要求1-3任一项所述的化合物,选自

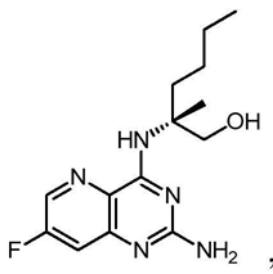


或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求1-3任一项所述的化合物,选自

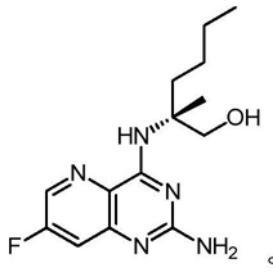


7. 权利要求1-3任一项所述的化合物,选自



或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求1-3任一项所述的化合物,选自



9. 一种用于治疗或预防对TLR-8的调节有响应的疾病或病症的药物组合物,包含权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

10. 权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在人体中调节TLR-8的药物中的用途。

11. 权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在人体中治疗或预防响应于TLR-8的调节的疾病或病症的药物中的用途。

12. 权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的个体中治疗或预防病毒感染的药物中的用途。

13. 权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的个

体中治疗或预防乙型肝炎病毒感染的药物中的用途。

14. 权利要求1-8任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的个体中治疗或预防HIV感染的药物中的用途。

15. 权利要求1-6任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的个体中治疗过度增殖性疾病的药物中的用途。

16. 权利要求15所述的用途,其中所述过度增殖性疾病是选自以下的癌症:前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肝细胞癌、胃癌、结肠直肠癌或复发或转移性鳞状细胞癌。

## Toll样受体调节性4,6-二氨基-吡啶并[3,2-D]嘧啶化合物

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年3月4日提交的美国临时申请No.62/128397和2015年11月3日提交的美国临时申请No.62/250403的优先权,其出于所有目的均全文并入本文。

### 发明领域

[0003] 本申请一般地涉及toll样受体调节剂化合物(包括二氨基吡啶并[3,2-D]嘧啶化合物)和药物组合物(其除了别的方面以外还调节toll样受体(例如TLR-8)),以及其制造和使用方法。

### 背景技术

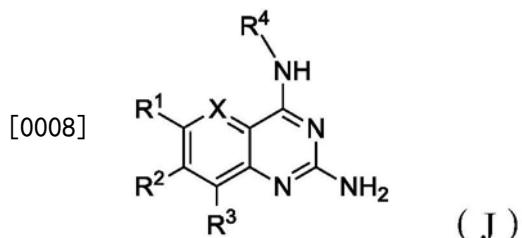
[0004] Toll样受体(TLR)家族在病原体识别和先天免疫的激活中起到根本性的作用。Toll样受体8(TLR-8)主要由骨髓免疫细胞表达,并且该受体的激活刺激广泛的免疫反应。TLR-8的激动剂激活骨髓树突状细胞、单核细胞、单核细胞衍生的树突状细胞和库普弗细胞,导致产生促炎性细胞因子和趋化因子,如白介素-18(IL-18)、白介素12(IL-12)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )。这样的激动剂还促进共刺激分子如CD8 $^{+}$ 细胞、主要组织相容性复合体分子(MAIT,NK细胞)和趋化因子受体的表达增加。

[0005] 总的来说,这些先天和适应性免疫反应的激活诱导免疫应答,并在涉及自身免疫、炎症、过敏、哮喘、移植物排斥、移植物抗宿主疾病(GvHD)、感染、癌症和免疫缺陷的各种各样的病症中提供治疗益处。例如,关于乙型肝炎,TLR8对专职抗原提呈细胞(pAPC)和其他肝内免疫细胞的激活与IL-12和促炎细胞因子的诱导相关,这预期增强HBV特异性T细胞应答,激活肝内NK细胞并驱动抗病毒免疫的重建。参见,例如,Wille-Reece,U等,J Exp Med 203,1249-1258(2006);Peng,G等,Science 309,1380-1384(2005);Jo,J.等,PLoS Pathogens 10,e1004210(2014)和Watashi,K等,J Biol Chem 288,31715-31727(2013)。

[0006] 鉴于治疗广泛疾病的潜力,仍然需要toll样受体(例如TLR-8)的新型调节剂。脱靶倾向的可能性降低的有效和选择性的TLR-8调节剂是特别期望的。

### 发明内容

#### [0007] 本公开提供式(J)的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0010] X是N或CR<sup>10</sup>;

[0011] R<sup>1</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5

个R<sup>20</sup>基团取代；

[0012] R<sup>2</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

[0013] R<sup>3</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

[0014] R<sup>4</sup>是C<sub>1-12</sub>烷基, 其任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(0)R<sup>a</sup>, -C(0)OR<sup>a</sup>, -C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>, -S(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(0)R<sup>b</sup>, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基, 其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子；

[0015] 其中各个C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基, C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基任选地被1至5个R<sup>21</sup>基团取代；

[0016] R<sup>10</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

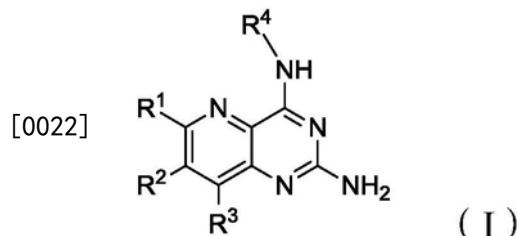
[0017] 各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>；

[0018] 各个R<sup>21</sup>独立地选自卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>; 和

[0019] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基; 其中各个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), 和C<sub>1-6</sub>卤代烷基；

[0020] 条件是当X是N, R<sup>1</sup>是C1, R<sup>2</sup>是H和R<sup>3</sup>是H时, 则R<sup>4</sup>不是CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me。

[0021] 本公开提供式(I)的化合物:



[0023] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0024] R<sup>1</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

[0025] R<sup>2</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

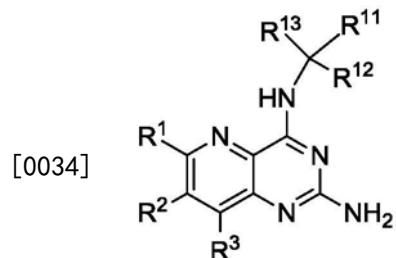
[0026] R<sup>3</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

[0027] R<sup>4</sup>是C<sub>1-12</sub>烷基, 其任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(0)R<sup>a</sup>, -C(0)OR<sup>a</sup>, -C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(0)R<sup>a</sup>, -S(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(0)R<sup>b</sup>, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子)；

[0028] 其中各个C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基, C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基任选地被1至5个

R<sup>21</sup>基团取代：

- [0029] 各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,S(0)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>;
- [0030] 各个R<sup>21</sup>独立地选自卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,S(0)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>;和
- [0031] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基;其中各个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,羟基,氨基,5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;
- [0032] 条件是当R<sup>1</sup>是C1,R<sup>2</sup>是H和R<sup>3</sup>是H时,则R<sup>4</sup>不是CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me。
- [0033] 本公开提供式(IV)的化合物:



式 (IV)

[0035] 其中:

- [0036] R<sup>1</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;
- [0037] R<sup>2</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;
- [0038] R<sup>3</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;
- [0039] R<sup>11</sup>选自C<sub>1-2</sub>烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基;
- [0040] R<sup>12</sup>选自C<sub>1-3</sub>烷基,卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-3</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中所述C<sub>1-3</sub>烷基基团任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-3</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);
- [0041] R<sup>13</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基,卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至2个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);
- [0042] 各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>;和

[0043] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OH和NH<sub>2</sub>。

[0044] 在某些实施方式中,本公开提供了包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在某些实施方式中,所述药物组合物包含一种或多种另外的治疗剂。

[0045] 在某些实施方式中,提供了调节TLR-8的方法,其包括将本公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于个体(例如人)。

[0046] 在某些实施方式中,提供了治疗或预防响应于TLR-8的调节的疾病或病症的方法,其包括将治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的个体(例如人)。在某些实施方式中,所述治疗或预防响应于TLR-8的调节的疾病或病症的方法包括施用一种或多种另外的治疗剂。

[0047] 在某些实施方式中,提供了治疗或预防病毒感染的方法,其包括将治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的个体(例如人)。

[0048] 在某些实施方式中,提供了治疗或预防乙型肝炎病毒感染的方法,其包括将治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的个体(例如人)。在某些实施方式中,所述治疗或预防乙型肝炎病毒感染的方法包括施用一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方式中,所述个体是乙型肝炎感染的人。

[0049] 在某些实施方式中,提供了治疗或预防HIV感染的方法,其包括将治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的个体(例如人)。在某些实施方式中,所述治疗或预防HIV感染的方法包括施用一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方式中,所述个体是HIV(例如HIV-1)感染的人。

[0050] 在某些实施方式中,提供了治疗过度增殖性疾病(例如癌症)的方法,其包括将治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的个体(例如人)。在某些实施方式中,所述治疗过度增殖性疾病(例如癌症)的方法包括施用一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方式中,所述个体是人。

[0051] 在某些实施方式中,提供了用于医学治疗的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0052] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防响应于TLR-8的调节的疾病或病症的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,所述疾病或病症是病毒感染。

[0053] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防乙型肝炎的本公开的化合物或其药学上可接受的盐

[0054] 在某些实施方式中,提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防响应于TLR-8的调节的疾病或病症的药物中的用途。

[0055] 在某些实施方式中,提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防乙型肝炎的药物中的用途。

[0056] 还提供了包括上述化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物的试剂盒。还提供了包括上述化合物或其药学上可接受的盐的单位剂量的制品。还提供了制备本公开的化合物的方法。

## 具体实施方式

[0057] 在理解本公开要被看做是所要求保护的主题内容的示例,而不旨在将所附权利要求限制于所说明的具体实施方式的情况下,作出以下描述。在本公开的各处所使用的标题是出于方便的目的而提供,且不被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下所说明的实施方式可以与在任何其他标题下所说明的实施方式组合。

[0058] I. 定义

[0059] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。在化学基团的前面或后面的破折号是为方便起见指示与母体部分的连接点;化学基团可以用或不用一个或多个破折号来描绘而不失去其通常含义。前缀例如“C<sub>u-v</sub>”或(C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>)表示后接基团具有u至v个碳原子,其中u和v是整数。例如,“C<sub>1-6</sub>烷基”表示烷基具有1至6个碳原子。

[0060] “烷基”是直链或支链饱和一价烃基。例如,烷基基团可以具有1至10个碳原子(即(C<sub>1-10</sub>)烷基)或1至8个碳原子(即(C<sub>1-8</sub>)烷基)或1至6个碳原子(即(C<sub>1-6</sub>)烷基)或1至4个碳原子(即(C<sub>1-4</sub>)烷基)。烷基基团的实例包括但不限于甲基(Me, -CH<sub>3</sub>) ,乙基(Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,1-丙基(n-Pr, 正丙基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,2-丙基(i-Pr, i-丙基, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,1-丁基(n-Bu, 正丁基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,2-甲基-1-丙基(i-Bu, i-丁基, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,2-丁基(s-Bu, s-丁基, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,2-甲基-2-丙基(t-Bu, t-丁基, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ,1-戊基(正戊基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,2-甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,3-甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,3-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,2-甲基-1-丁基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,1-己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,2-己基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,3-己基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)) ,2-甲基-2-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,3-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ,4-甲基-2-戊基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,3-甲基-3-戊基(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,2-甲基-3-戊基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ,3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 和辛基(-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)。

[0061] “烯基”是具有至少一个碳-碳双键的直链或支链一价烃基。例如,烯基基团可以具有2至8个碳原子(即C<sub>2-8</sub>烯基)或2至6个碳原子(即C<sub>2-6</sub>烯基)或2至4个碳原子(即C<sub>2-4</sub>烯基)。适合的烯基基团的实例包括但不限于乙烯或乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>) ,烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ,5-己烯基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) 和3-己烯基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。

[0062] “炔基”是具有至少一个碳-碳三键的直链或支链一价烃基。例如,炔基基团可以具有2至8个碳原子(即C<sub>2-8</sub>炔烃)或2至6个碳原子(即C<sub>2-6</sub>炔基)或2至4个碳原子(即C<sub>2-4</sub>炔基)。炔基的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH) ,炔丙基(-CH<sub>2</sub>C≡CH) 和-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>。

[0063] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”是指氟(-F) ,氯(-Cl) ,溴(-Br) 和碘(-I)。

[0064] 本文所用的术语“卤代烷基”是指本文定义的烷基,其中该烷基的一个或多个氢原子独立地被可以相同或不同的卤素取代基取代。例如,C<sub>1-8</sub>卤代烷基是其中C<sub>1-8</sub>烷基的一个或多个氢原子已经被卤素取代基取代的C<sub>1-8</sub>烷基。卤代烷基的实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。

[0065] 本文所用的术语“杂烷基”是指本文定义的烷基,其中该烷基的一个或多个碳原子被O,S或NR<sup>q</sup>替代,其中每个R<sup>q</sup>独立地是H或C<sub>1-6</sub>烷基。例如,C<sub>1-8</sub>杂烷基意指一个至八个碳的杂烷基,其中一个或多个碳原子被可以相同或不同的杂原子(例如,O,S, NR<sup>q</sup>, OH, SH或N(R<sup>q</sup>)<sub>2</sub>)

替代。杂烷基的实例包括但不限于甲氧基甲基,乙氧基甲基,甲氧基,2-羟乙基和N,N'-二甲基丙胺。杂烷基的杂原子可以任选被氧化或烷基化。杂原子可以位于杂烷基基团的任何内部位置,或者位于该基团连接到该分子的其余部分的位置。实例包括但不限于-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub>, -CHCHOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHNOCH<sub>3</sub>, -CHCHN(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>OS(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。

[0066] 本文所用的术语“芳基”是指单一全碳芳族环或多环稠合全碳环体系,其中该环中的至少一个是芳族的。例如,在某些实施方式中,芳基基团具有6至20个碳原子,6至14个碳原子或6至12个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至20个碳原子的多环稠合环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中至少一个环是芳族的,并且其中其它环可以是芳族的或不是芳族的(即,碳环)。这样的多环稠合环体系任选地在所述多环稠合环体系的任何碳环部分上被一个或多个(例如1、2或3个)氧代基团取代。当化合价要求允许时,多环稠合环体系的环可以通过稠合、螺和桥接键相互连接。还应理解,当提及特定原子成员范围的芳基(例如6-10元芳基)时,原子范围是针对芳基的总环原子。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。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基,茚基,萘基,1,2,3,4-四氢萘基,蒽基等。

[0067] 本文所用的术语“杂芳基”是指在环中具有至少一个碳以外的原子的单一芳族环,其中所述原子选自氧、氮和硫;“杂芳基”还包括具有至少一个这样的芳族环的多环稠合环体系,该多环稠合环体系在下文进一步描述。因此,“杂芳基”包括具有约1至6个碳原子和约1-4个选自氧、氮和硫的杂原子的单一芳族环。硫和氮原子也可以以氧化形式存在,条件是环是芳族的。示例性杂芳基环体系包括但不限于吡啶基,嘧啶基,噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多环稠合环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中如上定义的,杂芳基基团与选自以下的一个或多个环稠合: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(以形成例如吲哚基),以形成多环稠合环体系。因此,杂芳基(单一芳族环或多环稠合环体系)具有在杂芳基环内的约1-20个碳原子和约1-6个杂原子。这样的多环稠合环体系可以任选地在所述稠合环的碳环或杂环部分上被一个或多个(例如,1、2、3或4个)氧代基团取代。当化合价要求允许时,多环稠合环体系的环可以通过稠合、螺和桥接键相互连接。应理解,多环稠合环体系的单个环可以相对于彼此以任何顺序连接。应理解,杂芳基或杂芳基多环稠合环体系的连接点可以在所述杂芳基或杂芳基多环稠合环体系的任何适合的原子(包括碳原子和杂原子(例如氮))处。还应理解,当提到特定原子成员范围的杂芳基(例如5至10元杂芳基)时,原子范围是针对杂芳基的总环原子,并且包括碳原子和杂原子。例如,5元杂芳基包括噁唑基,并且10元杂芳基包括喹啉基。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,苯并噁唑基,苯并噁二唑基,吲哚基,喹喔啉基,喹唑啉基,5,6,7,8-四氢异喹啉基苯并呋喃基,苯并咪唑基,硫杂茚基(thianaphthene),吡咯并[2,3-b]吡啶基,喹唑啉-4(3H)-酮,三唑基,4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙并[3,4]环戊并[1,2-c]吡唑。

[0068] 术语“环烷基”是指具有3至20个环碳原子(即,C<sub>3-20</sub>环烷基),例如3-12个环原子,例如3至10个环状原子的单一饱和或部分不饱和的全碳环。术语“环烷基”还包括多环稠合

的、饱和的和部分不饱和的全碳环体系(例如,包含2、3或4个碳环的环体系)。因此,环烷基包括多环碳环,如双环碳环(例如,具有约6至12个环碳原子的双环碳环,例如双环[3.1.0]己烷和双环[2.1.1]己烷),和多环碳环(例如具有至多约20个环碳原子的三环和四环碳环)。当化合价要求允许时,多环稠合环体系的环可以通过稠合、螺和桥接键相互连接。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基,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。

[0069] 本文所用的术语“杂环基”或“杂环”是指单一饱和或部分不饱和的非芳族环或非芳族多环体系,其在环中具有至少一个杂原子(即,至少一个选自氧、氮和硫的环杂原子)。除非另有规定,杂环基具有5至约20个环原子,例如3至12个环原子,例如5至10个环原子。因此,该术语包括单一饱和或部分不饱和的环(例如,3、4、5、6或7元环),其在所述环中具有约1至6个环碳原子和约1至3个选自氧、氮和硫的环杂原子。当化合价要求允许时,多环稠合环体系的环可以通过稠合、螺和桥接键相互连接。杂环包括但不限于氮杂环丁烷,氮杂环丙烷,咪唑烷,吗啉,环氧乙烷(环氧化物),氧杂环丁烷,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,奎宁环,N-溴吡咯烷,N-氯哌啶等。

[0070] 本文所用的术语“氧代(oxo)”是指=0。

[0071] 如本文所用,“治疗”或“处理”是用于获得有益或期望结果的途径。出于本公开的目的,有益或期望的结果包括但不限于症状缓解,和/或症状程度降低,和/或防止与疾病或病症相关的症状的恶化。在一个实施方式中,“治疗”或“处理”包括以下的一种或多种: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/或降低疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关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);和c)减轻疾病或病症,例如导致临床症状消退,改善疾病状态,延迟疾病进展,提高生活质量和/或延长生存期。

[0072] “本公开的化合物”包括本文公开的化合物,例如本公开的化合物包括式(J)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)的化合物和表1中列出的化合物。本公开的化合物还包括式(J)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(VI)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)的化合物,实施例1-113的化合物,以及表1和表3中列出的化合物。本公开的化合物还包括实施例1-118的化合物。

[0073] 如本文所用,“延迟”疾病或病症的发展意味着推迟、阻碍、减缓、阻滞、稳定和/或推迟疾病或病症的发展。这种延迟可以具有不同的时间长度,取决于疾病的历史和/或被治疗的个体。如对于本领域技术人员显而易见的,充分或显著的延迟实际上可以涵盖预防,因为个体不发生该疾病或病症。例如,“延迟”AIDS发展的方法是与不使用该方法相比,在给定时间框内降低疾病发展的可能性和/或在给定时间框内减轻疾病程度的方法。这样的比较可以是基于使用统计上显著的数量的受试者的临床研究。例如,可以使用已知方法,例如确认个体的HIV<sup>+</sup>状态并评估个体的T细胞计数或其他AIDS发展指征,例如极度疲劳、体重减轻、持续性腹泻、高烧、颈部、腋窝或腹股沟的肿胀淋巴结,或已知与AIDS相关的机会性病症(例如,通常不存在于具有功能性免疫系统的个体中,但确实在AIDS患者中发生的病症)的存在来检测艾滋病的发展。发展也可以是指可以在最初检测不到疾病进展,并且包括出现、复发和发作。

[0074] 如本文所用,“预防”或“防止”是指防止疾病或病症发作的方案,使得疾病的临床

症状不发生。因此,“预防”涉及在受试者体内可检测到的疾病迹象之前对受试者施用治疗(例如,施用治疗性物质)(例如,在受试者中不存在可检测到的传染剂(例如病毒)的情况下向对受试者施用治疗性物质)。受试者可以是处于发展疾病或紊乱的风险中的个体,例如具有已知与疾病或紊乱的发展或发病相关的一种或多种风险因素的个体。因此,在某些实施方式中,术语“预防HBV感染”是指对不具有可检测的HBV感染的受试者施用抗HBV治疗性物质。应理解,抗HBV预防性治疗的受试者可以是处于感染HBV病毒的风险中的个体。因此,在某些实施方式中,术语“预防HIV感染”是指对不具有可检测的HIV感染的受试者施用抗HIV治疗性物质。应理解,抗HIV预防性治疗的受试者可以是处于感染HIV病毒的风险中的个体。

[0075] 如本文所用,“处于风险中”的个体是处于发生待治疗的病症的风险中的个体。“处于风险中”的个体可以具有或不具有可检测的疾病或病症,并且在本文所述方法的治疗之前可以表现出或不表现出可检测的疾病。“处于风险中”表示个体具有一种或多种所谓的风险因素,其是与疾病或病症的发生相关的并且是本领域已知的可测量的参数。具有这些风险因素中的一种或多种的个体与不具有这些风险因子的个体相比具有更高的发生疾病或病症的概率。例如,处于AIDS的风险中的个体是具有HIV的那些。

[0076] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效量”是指有效引发期望生物学或医学响应的量,包括当施用于受试者以治疗疾病时足以实现疾病的这种治疗的化合物的量。有效量将根据化合物,疾病及其严重程度,以及待治疗的受试者的年龄、体重等而变化。有效量可以包括量的范围。如本领域所理解的,有效量可以是一个或多个剂量,即可能需要单一剂量或多个剂量以达到期望治疗终点。可以在施用一种或多种治疗剂的情况下考虑有效量,并且如果在与一种或多种其他试剂结合的情况下,可以实现或实现期望或有益的结果,则可以考虑以有效量给予单一药剂。由于化合物的综合作用(例如,累加或协同效应),可以任选地降低任何共施用化合物的合适剂量。

[0077] 如本文所用,“激动剂”是刺激其结合伴体(通常为受体)的物质。刺激是在特定试验的情况下定义的,或者可以在文献中从本文的讨论(其在基本上相似的情况下与公认为特定结合伴体的“激动剂”或“拮抗剂”的因子或物质进行比较)是显而易见的,如本领域技术人员所理解的。刺激可以就通过激动剂或部分激动剂与结合伴体的相互作用所诱导的特定效应或功能的增加而定义,并且可以包括变构效应。

[0078] 如本文所用,“拮抗剂”是抑制其结合伴体(通常为受体)的物质。抑制是在特定试验的情况下定义的,或者可以在文献中从本文的讨论(其在基本上相似的情况下与公认为特定结合伴体的“激动剂”或“拮抗剂”的因子或物质进行比较)是显而易见的,如本领域技术人员理解的。抑制可以就通过拮抗剂与结合伴体的相互作用所诱导的特定效应或功能的降低而定义,并且可以包括变构效应。

[0079] 如本文所用,“部分激动剂”或“部分拮抗剂”是对其结合伴体分别提供一定水平的刺激或抑制的物质,其分别地不是完全或彻底的激动性或拮抗性的。将认识到刺激且因此抑制是对于待定义为激动剂、拮抗剂或部分激动剂的任何物质或物质类别内在地定义的。

[0080] 如本文所用,“固有活性”或“功效”涉及结合伴体复合物的生物有效性的一些量度。关于受体药理学,应当定义固有活性或功效的情况取决于结合伴体(例如受体/配体)复合物的情况及与特定生物学结果相关的活性的考虑。例如,在某些情况下,固有活性可以根据所涉及的特定第二信使系统而变化。在什么情况下这样的情境特异性的评估是相关的及

它们可能怎样在本公开的情况下是相关的,这对于本领域普通技术人员将是显而易见的。

[0081] “药学上可接受的赋形剂”包括但不限于已经由美国食品和药物管理局批准为可接受用于人或家畜的任何佐剂,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。

[0082] 如本文所用,受体的调节包括受体的激动、部分激动、拮抗,部分拮抗或反向激动。

[0083] 在本文中用于命名主题化合物的命名法在实施例和本文其他地方说明。

[0084] 如本文所用,“共施用”包括在施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文公开的化合物,例如在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒钟、数分钟或数小时内施用本文公开的化合物。例如,在一些实施方式中,首先施用单位剂量的本公开的化合物,然后在数秒钟或数分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,在其它实施方式中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒钟或数分钟内施用单位剂量的本公开的化合物。在一些实施方式中,首先施用单位剂量的本公开的化合物的,然后在若干小时(例如1-12小时)后,施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其它实施方式中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在若干小时(例如1-12小时)后,施用单位剂量的本公开的化合物。

[0085] 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“生理学上可接受的”是指可用于制备适合于兽医或人类药物用途的药物组合物的化合物,盐,组合物,剂型和其它材料。

[0086] 本文所述的化合物可以制备和/或配制成药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是游离碱形式的化合物的非毒性盐,其具有所需的游离碱的药理活性。这些盐可以衍生自无机或有机酸或碱。例如,含有碱性氮的化合物可以通过使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实例包括硫酸盐,焦磷酸盐,硫酸氢盐,亚硫酸盐,亚硫酸氢盐,磷酸盐,一氢磷酸盐,二氢磷酸盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,氯化物,溴化物,碘化物,乙酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酸盐,己酸盐,庚酸盐,丙炔酸盐,草酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,富马酸盐,马来酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,己炔-1,6-二酸盐,苯甲酸盐,氯苯甲酸盐,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,甲磺酸盐,丙磺酸盐,苯磺酸盐,二甲苯磺酸盐,萘-1-磺酸盐,萘-2-磺酸盐,苯基乙酸盐,苯基丙酸盐,苯基丁酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐,γ-羟基丁酸盐,乙醇酸盐,酒石酸盐和扁桃酸盐。其他适合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 Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

[0087] 本文公开的化合物的“药学上可接受的盐”的实例还包括衍生自适宜的碱的盐,例如碱金属(例如钠、钾),碱土金属(例如镁),铵和 $\text{NX}_4^+$ (其中X是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。还包括了碱加成盐,例如钠盐或钾盐。

[0088] 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,其中连接到碳原子的1至n个氢原子可以被氘原子或D代替,其中n是分子中的氢原子的数目。如本领域已知的,氘原子是氢原子的非放射性同位素。这样的化合物可以增加对代谢的抗性,且因此当施用于哺乳动物时,可用于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)。这样的化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过采用其中一个或多个氢原子已经被氘代替的原料。

[0089] 可以引入所公开的化合物中的同位素的实例还包括氢,碳,氮,氧,磷,氟,氯和碘的同位素,分别例如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I。正电子发射同位素(如<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O和<sup>13</sup>N)的取代可用于正电子发射断层成像(PET)研究以检查底物受体占据。式(I)的同位素标记的化合物通常可以使用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的未标记试剂,通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与下文所述的实施例中描述的那些方法相似的方法制备。

[0090] 本文公开的实施方式的化合物或其药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心,并因此可产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,其可以在绝对立体化学方面定义为(R)-或(S)-,或者对于氨基酸定义为(D)-或(L)-。本公开旨在包括所有这些可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯的形式。旋光(+)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,或者使用常规技术例如色谱法和分级结晶法拆分。用于制备/分离个体对映异构体的常规技术包括从适合的光学纯前体手性合成,或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋物(或者盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,除非另有规定,旨在所述化合物包括E和Z几何异构体两者。同样地,所有的互变异构形式也旨在被包括。

[0091] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子构成的,但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本公开设想各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映异构体”,其是指其分子是彼此的不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0092] “互变异构体”是指从分子的一个原子到同一分子的另一个原子的质子位移。本公开包括任何所述化合物的互变异构体。

[0093] “溶剂化物”通过溶剂与化合物的相互作用形成。还提供了本文所述的化合物的盐的溶剂合物。还提供了本文所述的化合物的水合物。

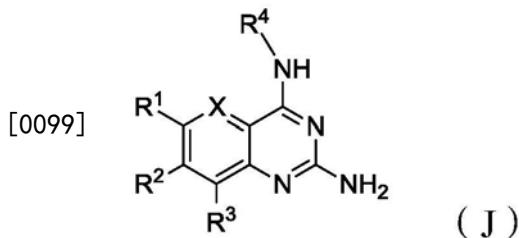
[0094] “前药”包括在施用于受试者时变成本文所述的化合物的任何化合物,例如在前药的代谢加工时。

[0095] 术语“组合抗逆转录病毒治疗”(“cART”)是指用于治疗人病毒感染(包括HIV感染)的抗逆转录病毒药物治疗的组合或“混合”。如本文所用,术语“组合抗逆转录病毒治疗”和“cART”包括通常称为高活性抗逆转录病毒治疗(HAART)的组合和方案。HAART和cART组合和方案通常包括多种(通常为两种或更多种)药物,例如核昔逆转录酶抑制剂(NRTI),非核昔逆转录酶抑制剂(NNRTI),蛋白酶抑制剂(PI),融合抑制剂,CCR5激动剂和/或整合酶抑制剂。

[0096] “潜伏HIV库”、“HIV潜伏库”、“HIV库”、“潜伏库”和“潜伏HIV感染”是指其中静息CD4+T淋巴细胞或其他细胞被HIV感染,但不活跃地产生HIV的情况。当前无活性的HIV感染细胞被称为“潜伏感染的细胞”。抗逆转录病毒治疗(ART)可以将血液中的HIV水平降低到不可检测的水平,同时HIV的潜伏库继续存在。当潜伏感染的细胞被重新激活时,细胞开始产生HIV(HIV复制)。

[0097] II. 化合物

[0098] 本公开提供式(J)的化合物:



[0100] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0101] X是N或CR<sup>10</sup>;

[0102] R<sup>1</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0103] R<sup>2</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0104] R<sup>3</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0105] R<sup>4</sup>是C<sub>1-12</sub>烷基,其任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>,-S(0)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

[0106] 其中各个C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基,C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基任选地被1至5个R<sup>21</sup>基团取代;

[0107] R<sup>10</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0108] 各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>;

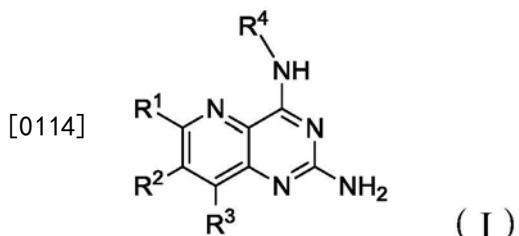
[0109] 各个R<sup>21</sup>独立地选自卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>;和

[0110] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基;其中各个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,羟基,氨基,5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子)和C<sub>1-6</sub>卤代烷基;

[0111] 条件是当X是N,R<sup>1</sup>是C1,R<sup>2</sup>是H和R<sup>3</sup>是H时,则R<sup>4</sup>不是CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S0<sub>2</sub>Me。

[0112] 在式(J)的某些实施方式中,X是CR<sup>10</sup>。在式(J)的某些实施方式中,X是N。

[0113] 本公开提供式(I)的化合物:



[0115] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0116] R<sup>1</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0117]  $R^2$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;

[0118]  $R^3$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;

[0119]  $R^4$ 是 $C_{1-12}$ 烷基, 其任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ ,  $-S(O)_{2NR^aR^b}$ ,  $-NR^aS(O)_{2R^b}$ ,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

[0120] 其中各个 $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基,  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基任选地被1至5个 $R^{21}$ 基团取代;

[0121] 各个 $R^{20}$ 独立地选自卤素,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $S(O)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ ;

[0122] 各个 $R^{21}$ 独立地选自卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $S(O)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ ; 和

[0123] 各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基; 其中各个 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基, 5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子)和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

[0124] 条件是当 $R^1$ 是C1,  $R^2$ 是H和 $R^3$ 是H时, 则 $R^4$ 不是 $CH_2CH_2OMe$ 或 $CH_2CH_2SO_2Me$ 。

[0125] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,  $R^4$ 是 $C_{1-8}$ 烷基, 其任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ ,  $-S(O)_{2NR^aR^b}$ ,  $-NR^aS(O)_{2R^b}$ ,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子); 并且其中各个 $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基,  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基任选地被1至5个 $R^{21}$ 基团取代。

[0126] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,  $R^4$ 是 $C_{1-6}$ 烷基, 其任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基和 $C_{6-10}$ 芳基; 其中各个 $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基和 $C_{6-10}$ 芳基任选地被1至5个 $R^{21}$ 基团取代。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,  $R^4$ 是 $C_{3-8}$ 烷基, 其任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-SR^a$ ,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基和 $C_{6-10}$ 芳基; 其中各个 $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基和 $C_{6-10}$ 芳基任选地被1至5个 $R^{21}$ 基团取代。

[0127] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,  $R^4$ 是 $C_{1-6}$ 烷基, 其任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-C_{1-3}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基和 $C_{6-10}$ 芳基; 其中各个 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{6-10}$ 芳基任选地被1至3个 $R^{21}$ 基团取代。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,  $R^4$ 是 $C_{3-8}$ 烷基, 其任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-C_{1-3}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基, 3至6元杂环基和 $C_{6-10}$ 芳基; 其中各个 $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{6-10}$ 芳基任选地被1至3个 $R^{21}$ 基团取代。

[0128] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,  $R^4$ 是 $C_{1-6}$ 烷基, 其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素,  $-OR^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $C_{1-3}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷

基,3至6元杂环基和C<sub>6</sub>-10芳基;其中各个C<sub>3</sub>-6环烷基和C<sub>6</sub>-10芳基任选地被1至3个R<sup>21</sup>基团取代和其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地是氢或C<sub>1</sub>-4烷基,其中所述C<sub>1</sub>-4烷基任选地被以下基团取代:-NH<sub>2</sub>,OH或吡啶基。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-8烷基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-C(O)OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,C<sub>1</sub>-3卤代烷基,C<sub>3</sub>-6环烷基,3至6元杂环基和C<sub>6</sub>-10芳基;其中各个C<sub>3</sub>-6环烷基和C<sub>6</sub>-10芳基任选地被1至3个R<sup>20</sup>基团取代,并且其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地是氢或C<sub>1</sub>-4烷基,其中各个C<sub>1</sub>-4烷基任选地被以下基团取代:-NH<sub>2</sub>,OH或吡啶基。

[0129] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-6烷基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代:OH,CF<sub>3</sub>,-C(O)OH,-C(O)OCH<sub>3</sub>,-C(O)NH<sub>2</sub>,SCH<sub>3</sub>,-C(O)NHCH<sub>3</sub>,-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,-C(O)NHCH<sub>2</sub>-吡啶基,苯基,四氢呋喃基和环丙基。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-8烷基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代:OH,CF<sub>3</sub>,-C(O)OH,-C(O)OCH<sub>3</sub>,SCH<sub>3</sub>,-NHC(O)CH<sub>3</sub>,-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,-NHC(O)CH<sub>2</sub>-吡啶基,苯基,四氢呋喃基和环丙基。

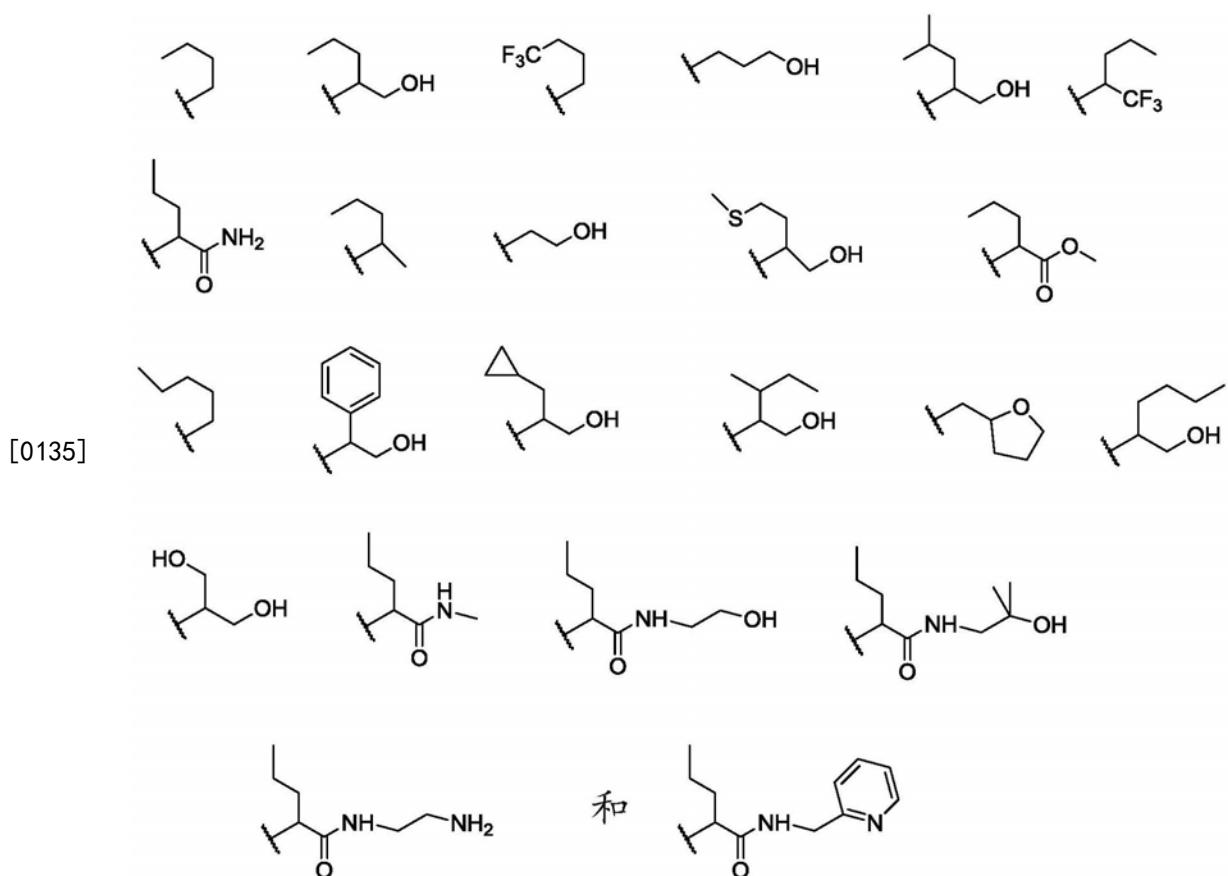
[0130] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-6烷基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代:OH,CF<sub>3</sub>,-C(O)OH,-C(O)OCH<sub>3</sub>,-C(O)NH<sub>2</sub>,SCH<sub>3</sub>,-C(O)NHCH<sub>3</sub>,-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和-C(O)NHCH<sub>2</sub>-吡啶基。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-6烷基,其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代:OH,CF<sub>3</sub>,-C(O)OH,-C(O)OCH<sub>3</sub>,SCH<sub>3</sub>,-NHC(O)CH<sub>3</sub>,-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,-NHC(O)CH<sub>2</sub>-吡啶基,苯基,四氢呋喃基和环丙基。

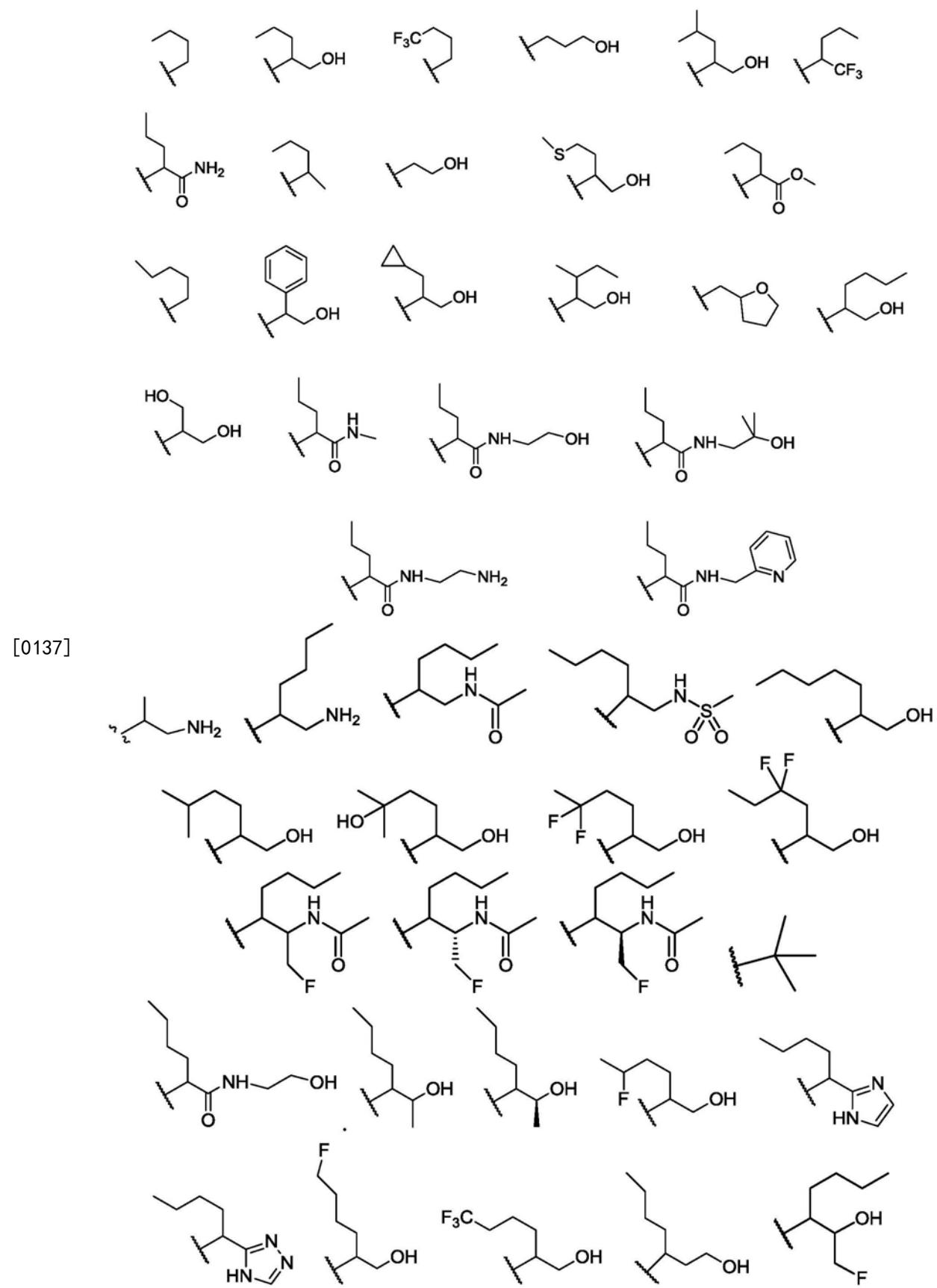
[0131] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>1</sub>-6烷基,其任选地被OH取代。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-8烷基,其任选地被OH取代。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-8烷基,其被-NHC(O)CH<sub>3</sub>取代。

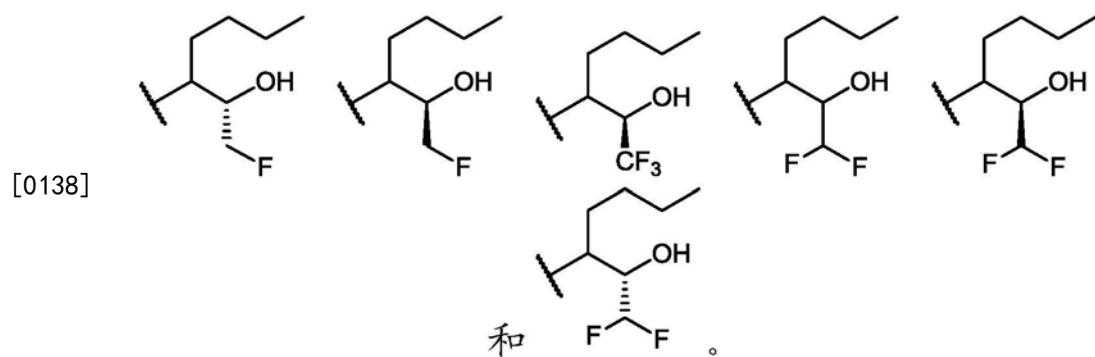
[0132] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-6烷基,其任选地被OH取代。在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>是C<sub>3</sub>-6烷基,其被-NHC(O)CH<sub>3</sub>取代。

[0133] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>具有至少一个手性中心。在某些实施方式中,所述至少一个手性中心是S构型的。在某些实施方式中,所述至少一个手性中心是R构型的。

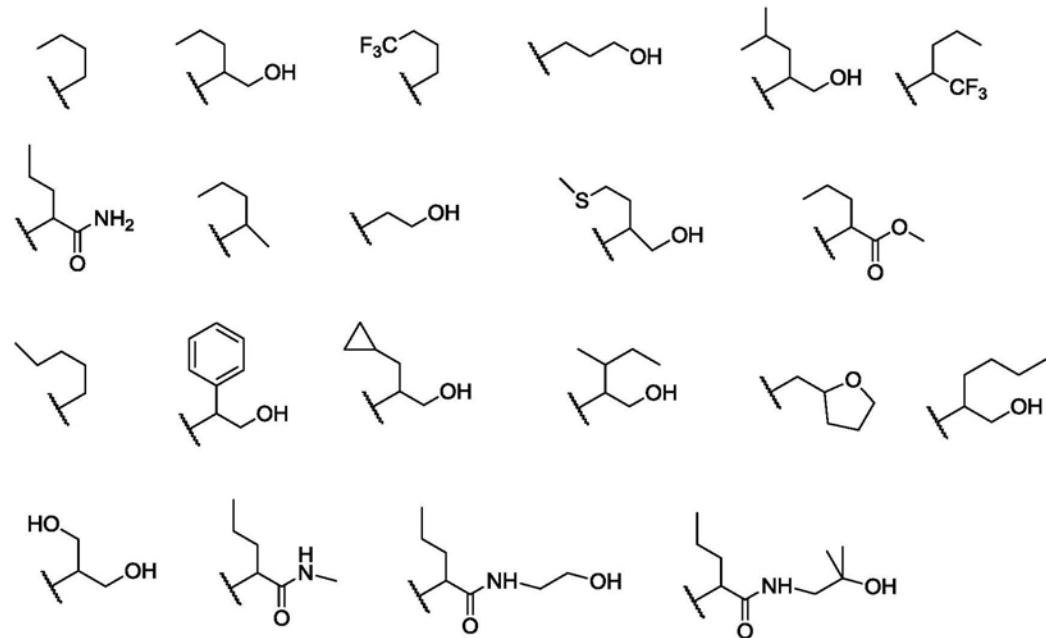
[0134] 在式(J)或(I)的化合物的某些实施方式中,R<sup>4</sup>选自:



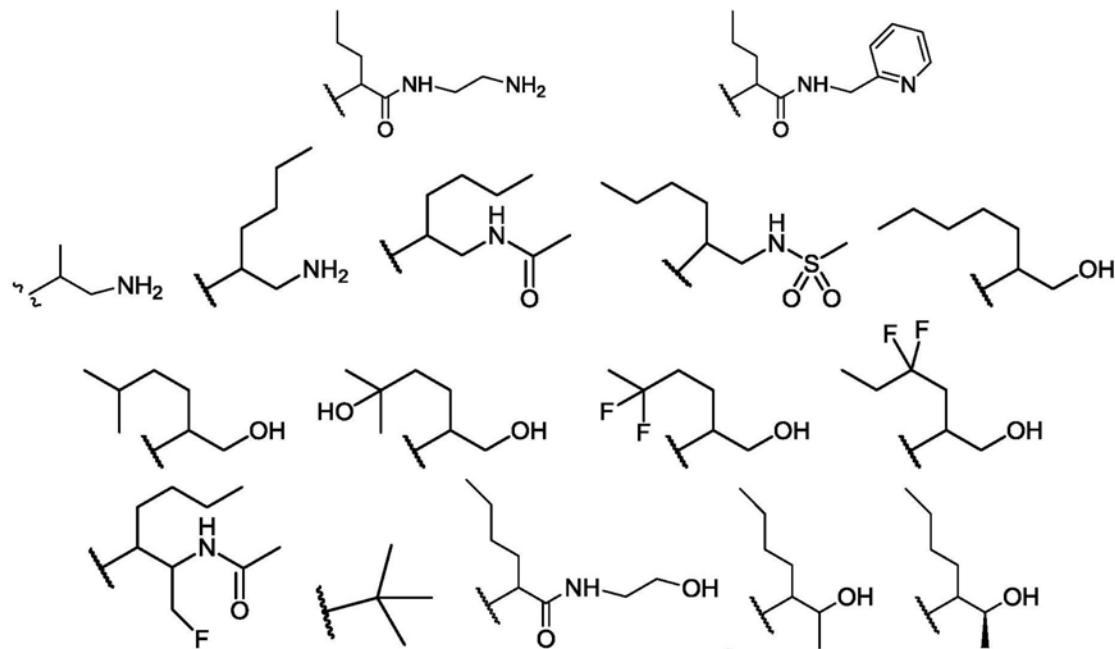


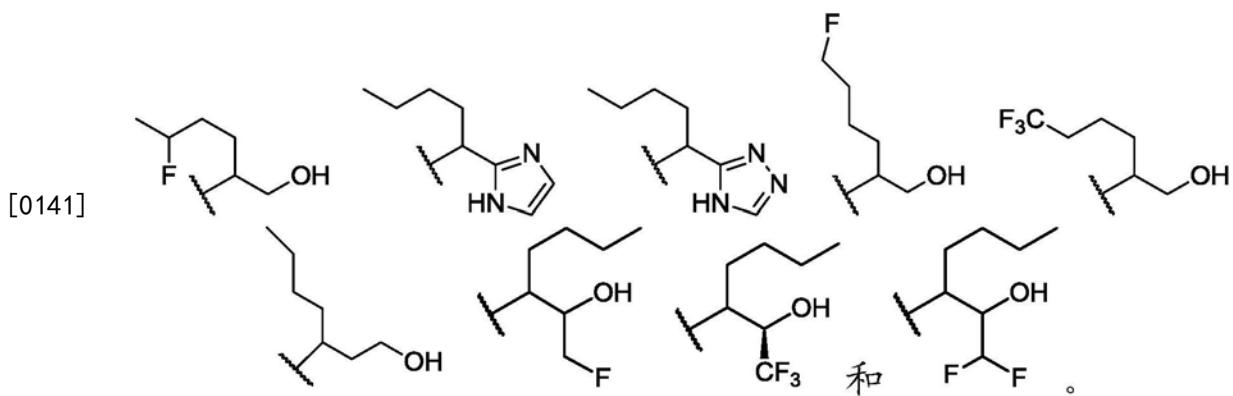


[0139] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中, R<sup>4</sup>选自:

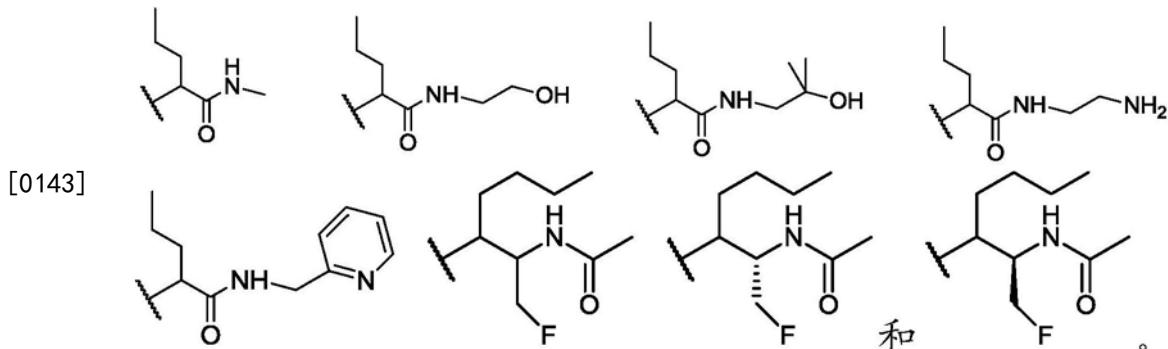


[0140]

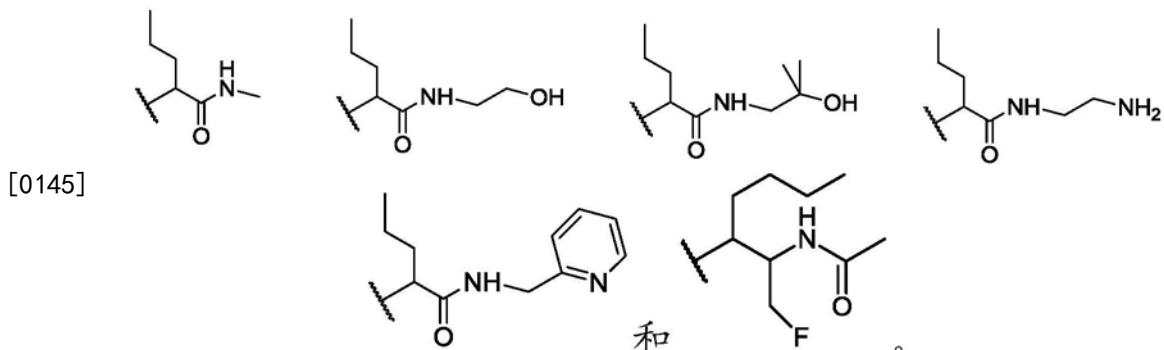




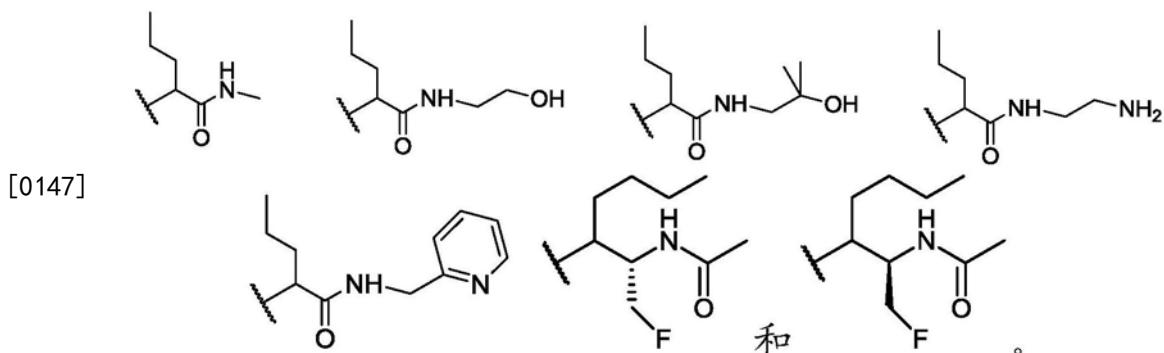
[0142] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:



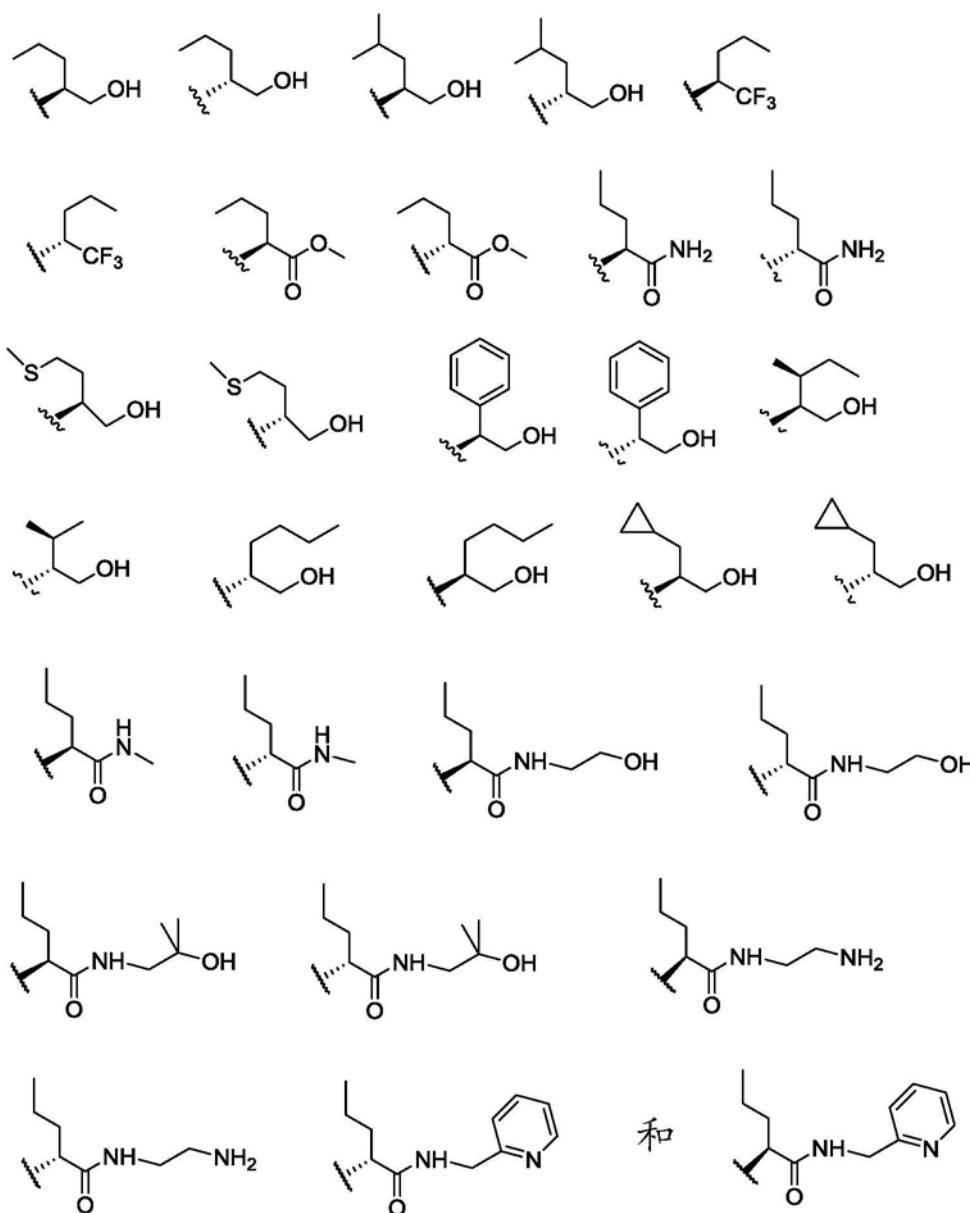
[0144] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:



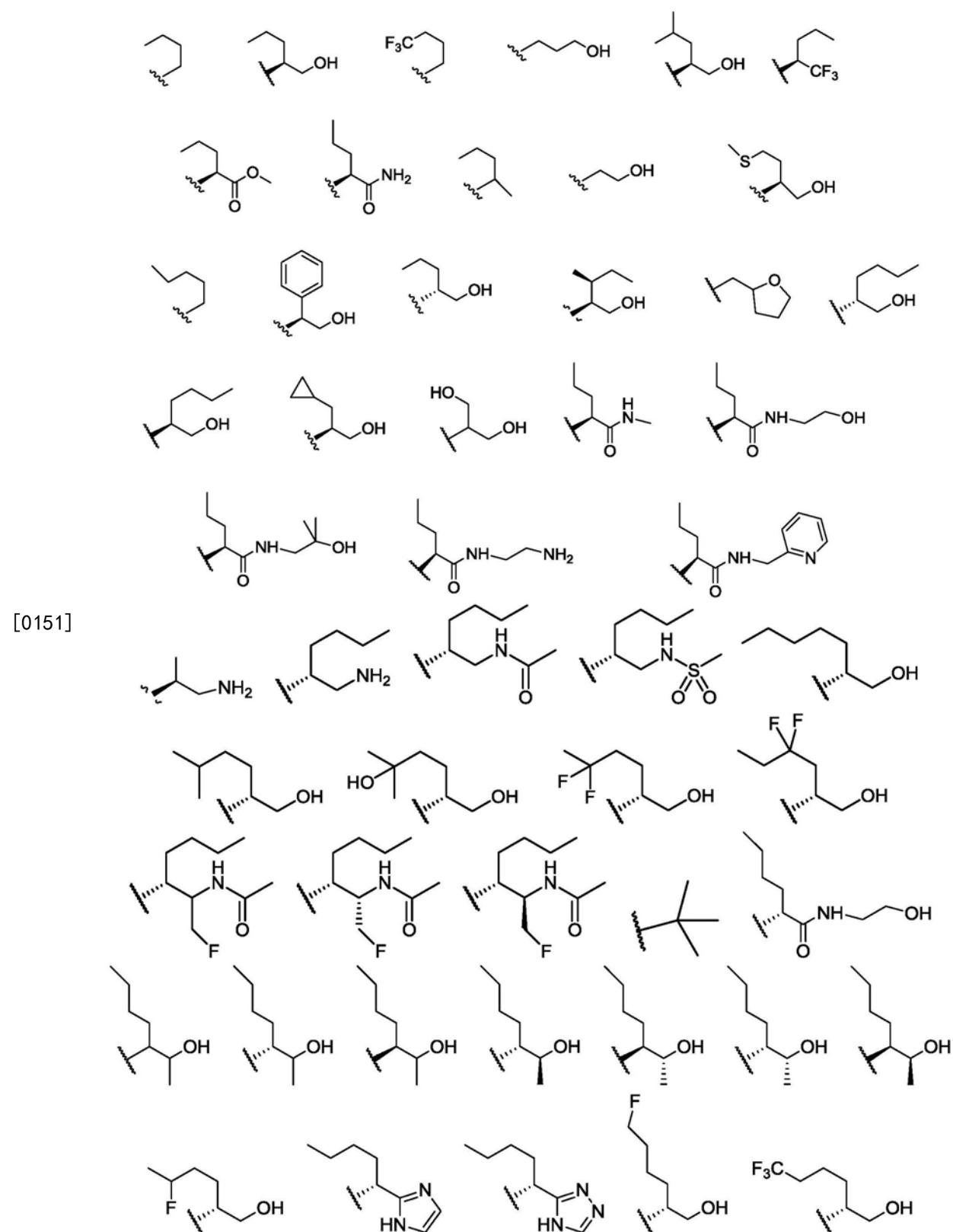
[0146] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

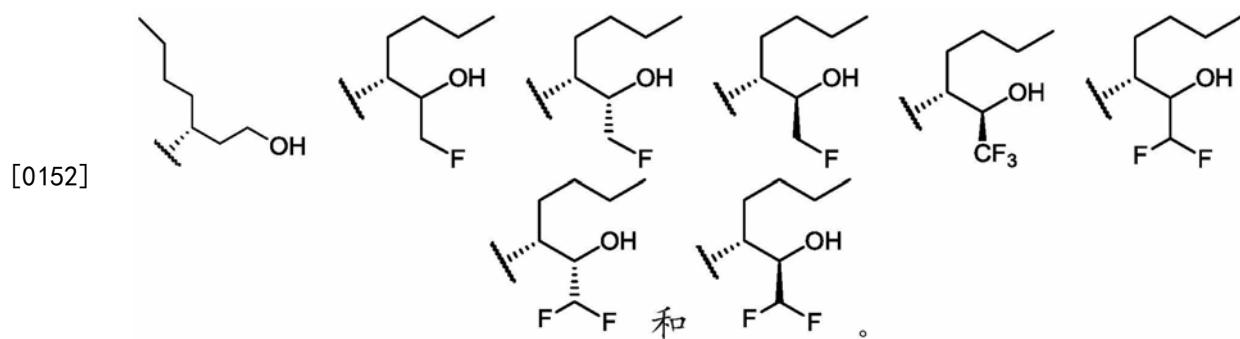


[0148] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

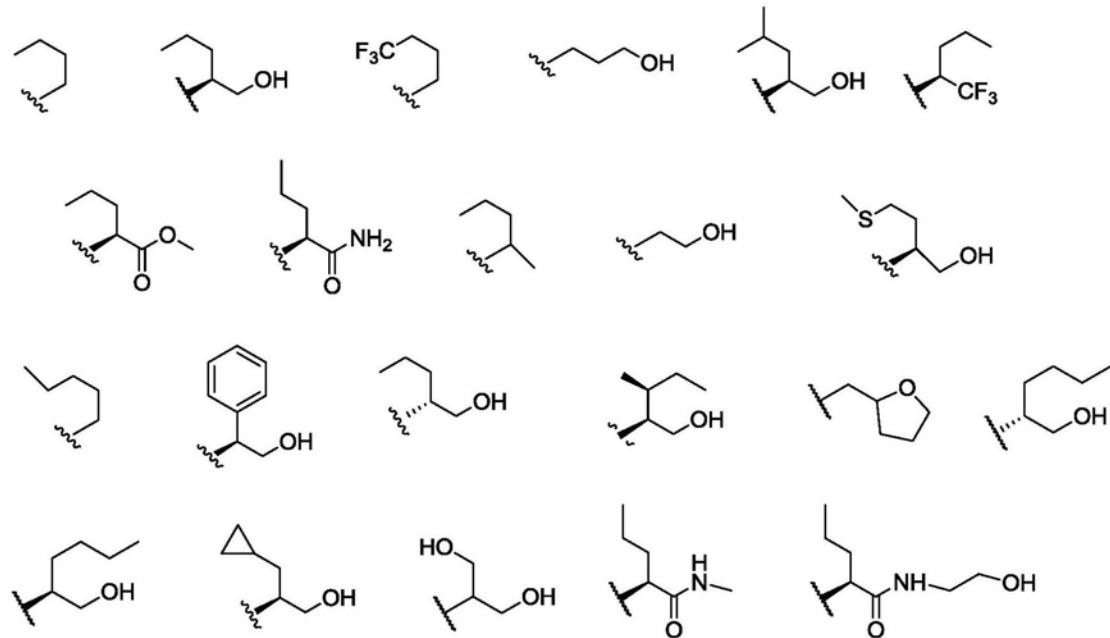


[0150] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

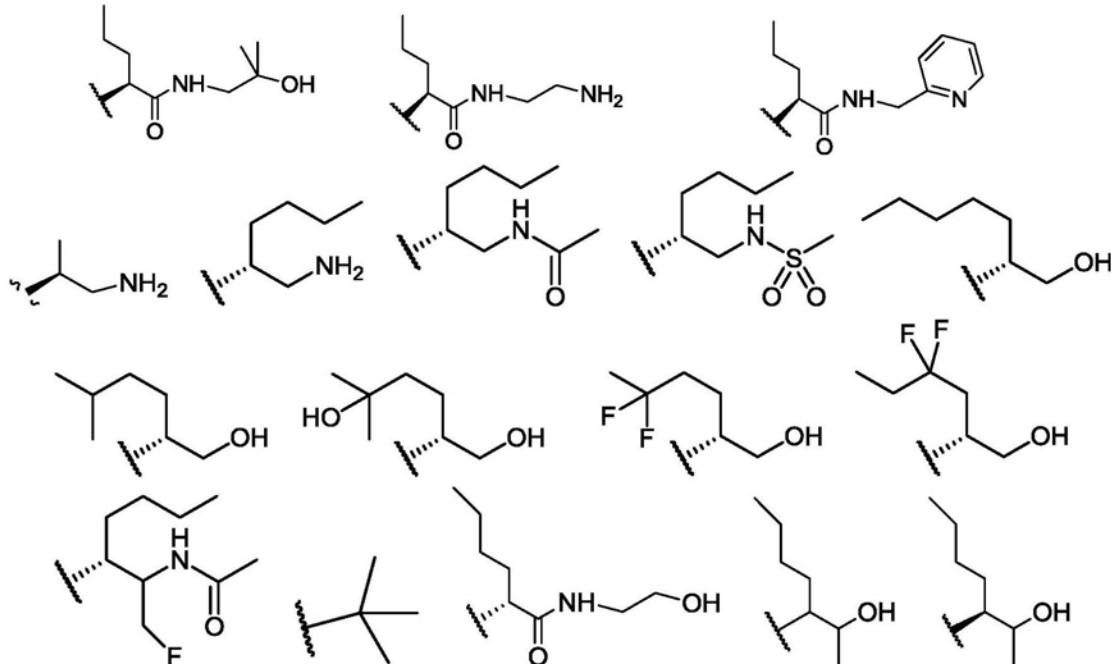


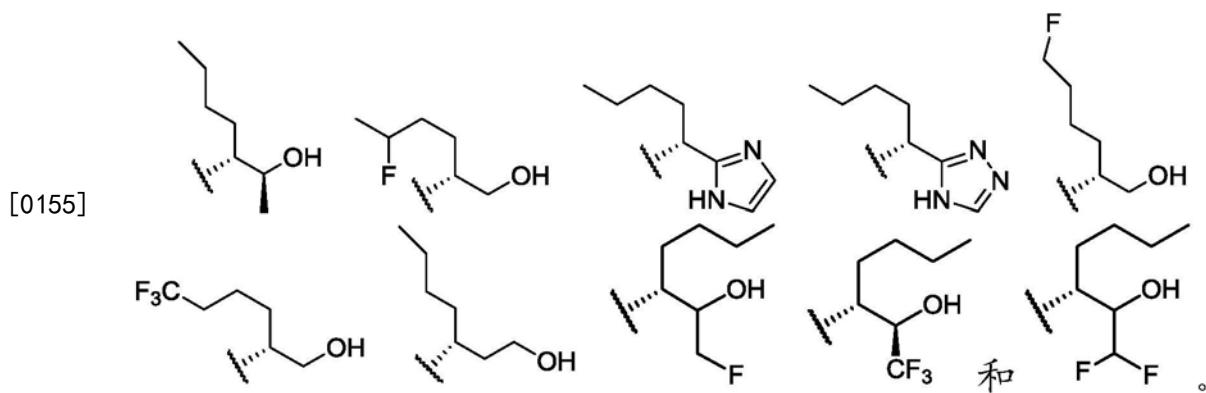


[0153] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

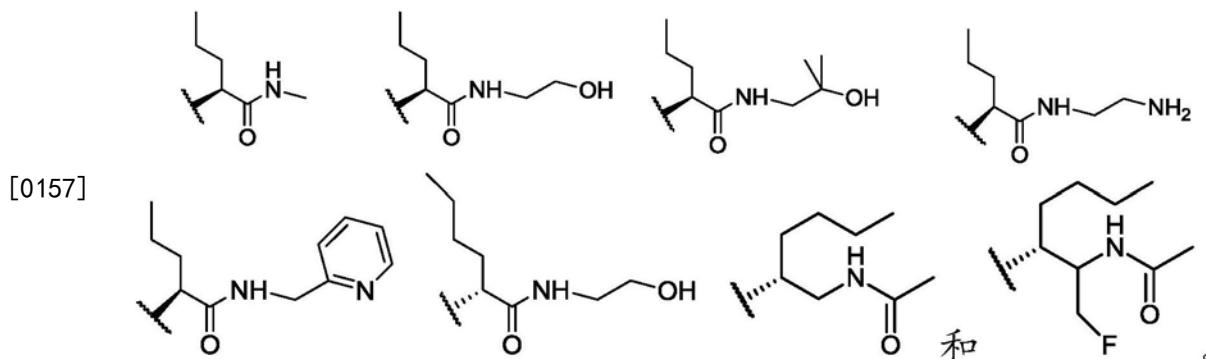


[0154]

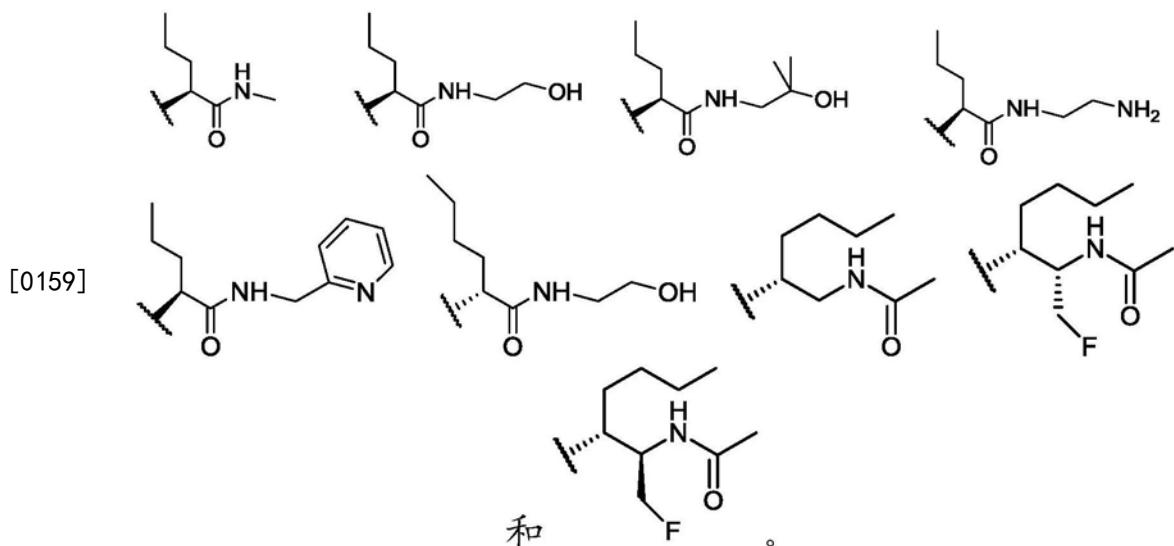




[0156] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

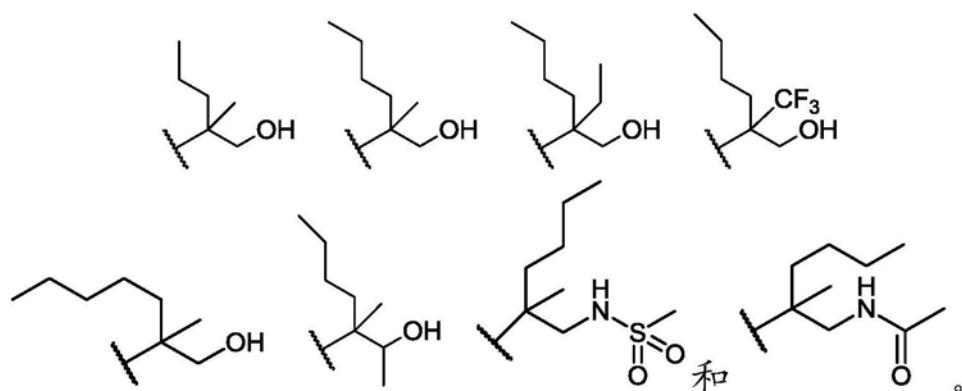


[0158] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

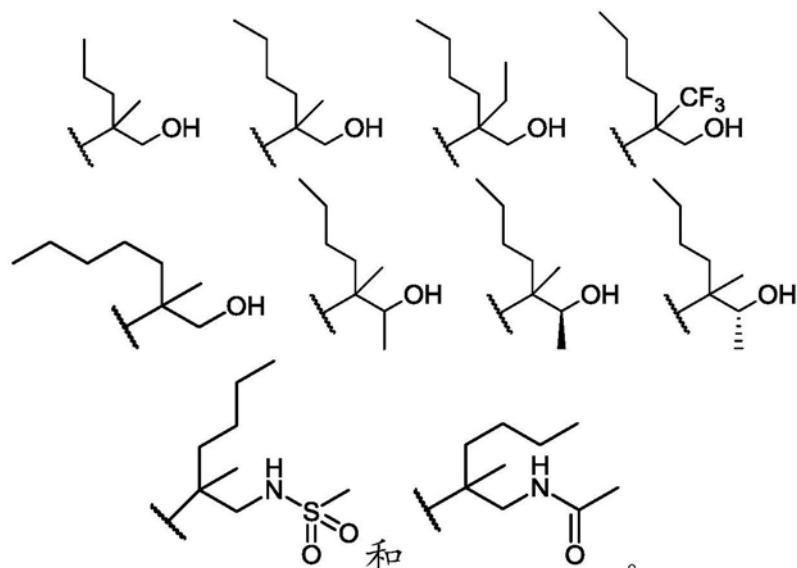


[0160] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

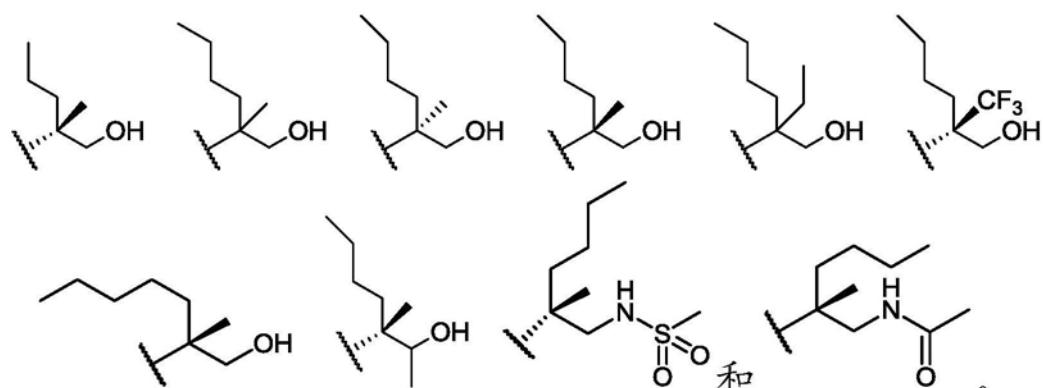
[0161]

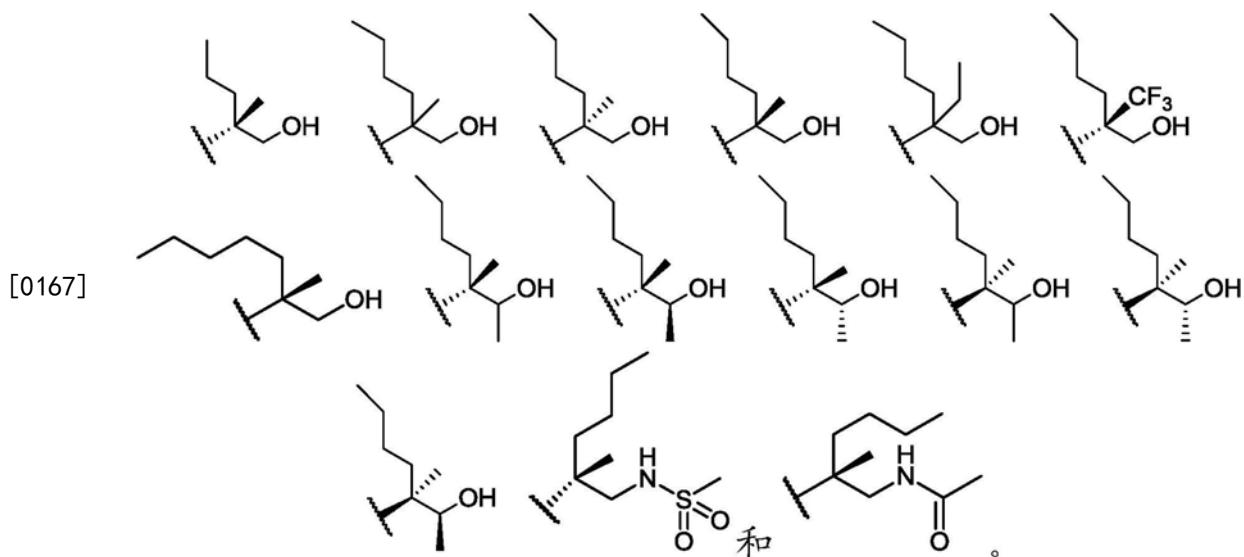
[0162] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

[0163]

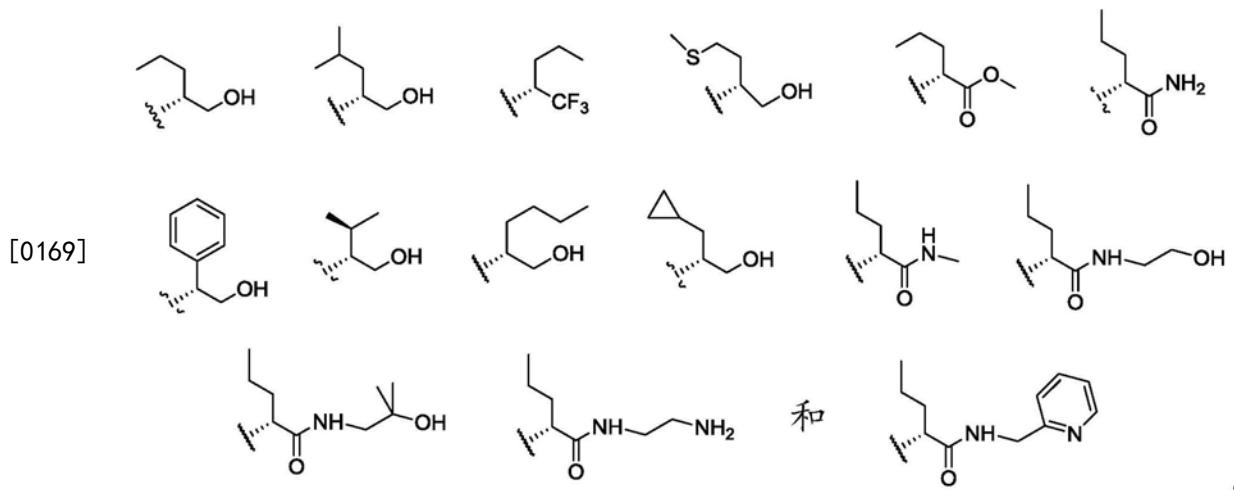
[0164] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:

[0165]

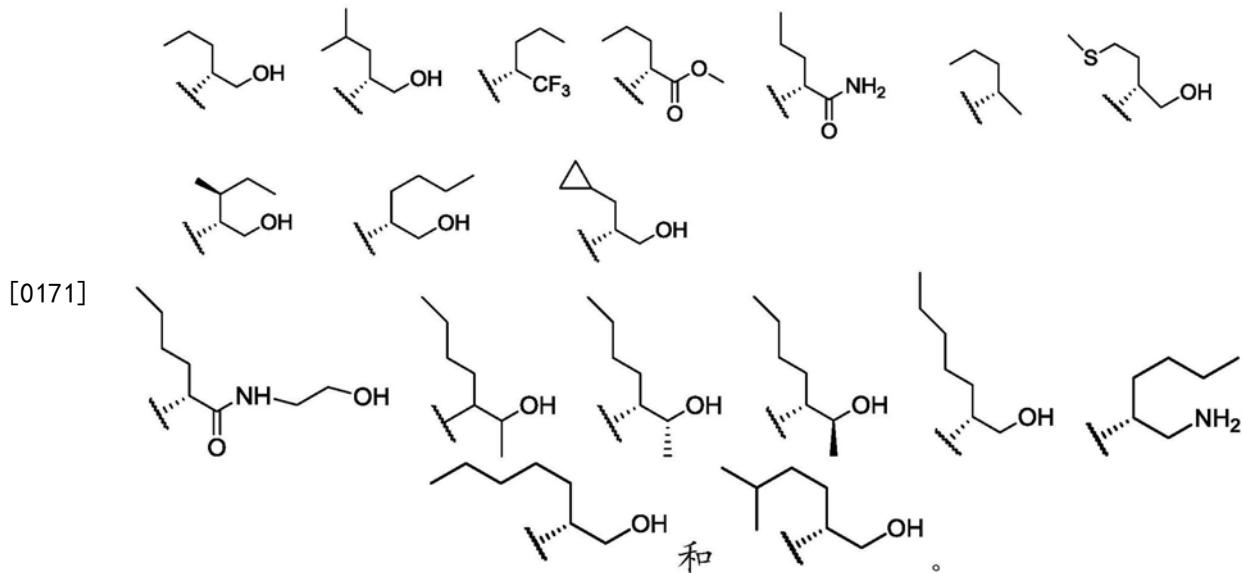
[0166] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:



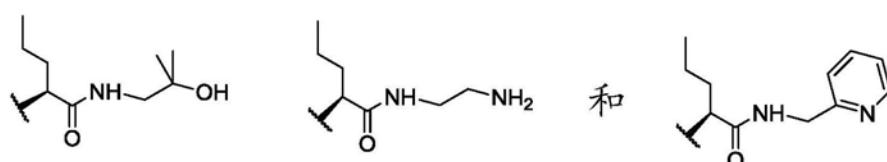
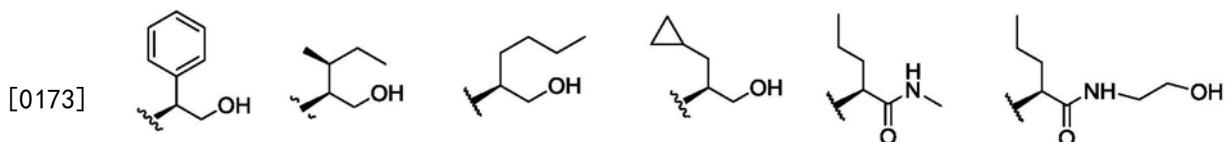
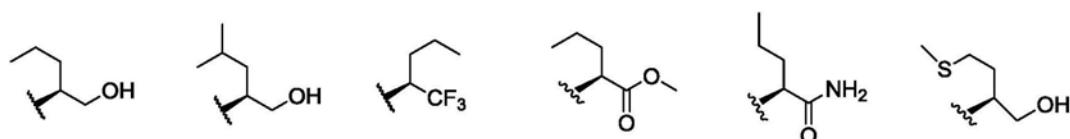
[0168] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:



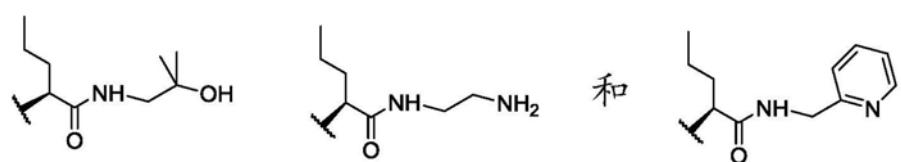
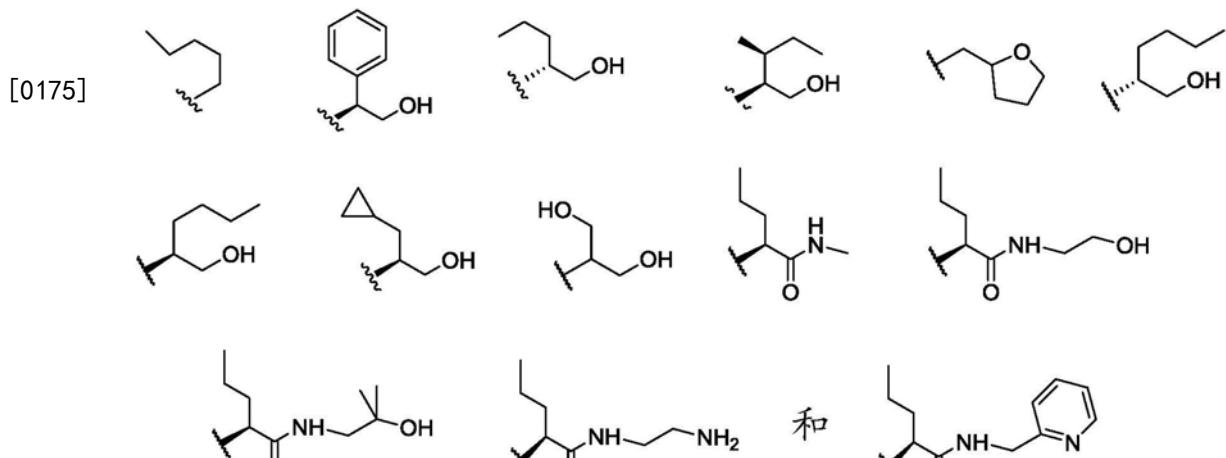
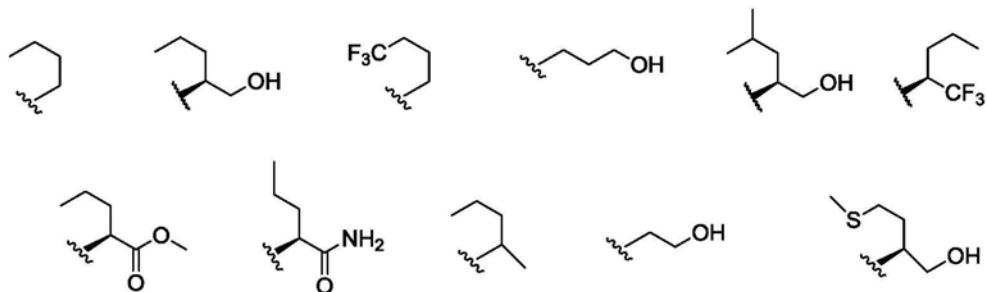
[0170] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:



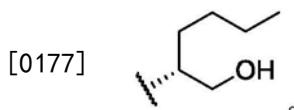
[0172] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:



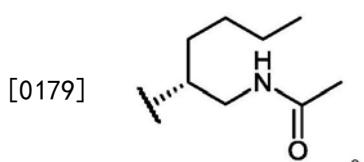
[0174] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  选自:



[0176] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  是

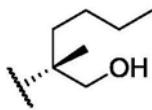


[0178] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中,  $R^4$  是



[0180] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中, R<sup>4</sup>是

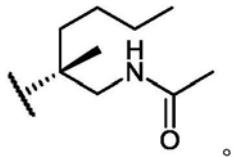
[0181]



。

[0182] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中, R<sup>4</sup>是

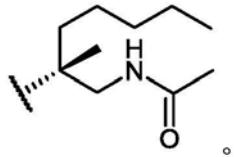
[0183]



。

[0184] 在式 (J) 或 (I) 的化合物的某些实施方式中, R<sup>4</sup>是

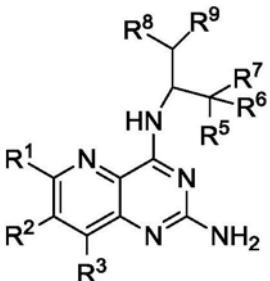
[0185]



。

[0186] 在某些实施方式中, 式 (J) 或 (I) 的化合物是式 (II) 的化合物

[0187]



## 式 II

[0188] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0189] R<sup>5</sup>选自氢, 卤素和甲基;

[0190] R<sup>6</sup>选自氢, 卤素和甲基; 或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>共同形成氧代基团;

[0191] R<sup>7</sup>选自氢, 卤素, OR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

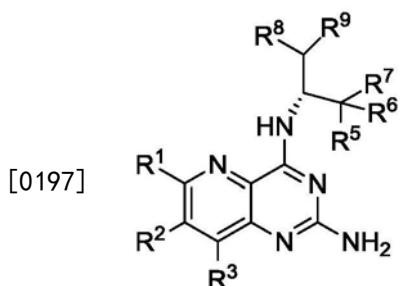
[0192] R<sup>8</sup>选自氢和甲基;

[0193] R<sup>9</sup>是选自C<sub>1-4</sub>烷基, C<sub>3-5</sub>环烷基和-S-C<sub>1-4</sub>烷基;

[0194] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基; 其中各个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基和吡啶基; 和R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文另外所定义。

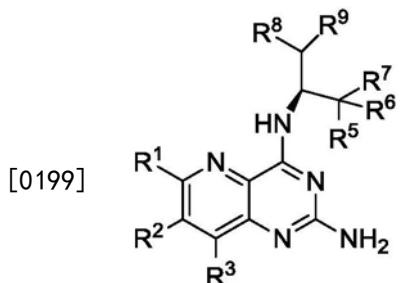
[0195] 例如, 在式 (II), (IIa) 和 (IIb) 中, R<sup>1</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代; R<sup>2</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代; 和R<sup>3</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0196] 在某些实施方式中, 式 (II) 的化合物是式 (IIa) 的化合物



式 IIa。

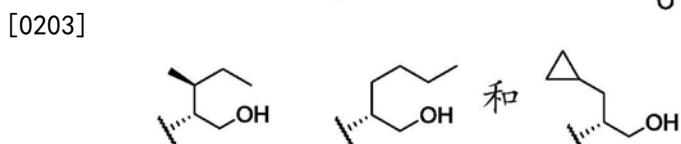
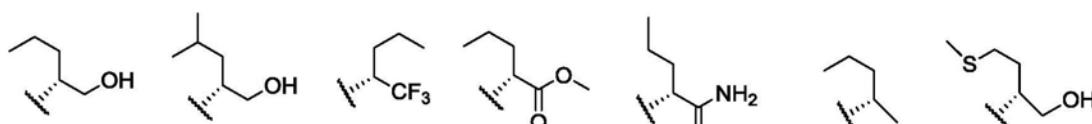
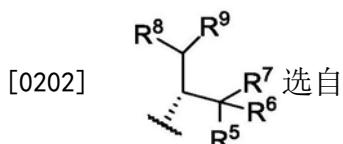
[0198] 在某些实施方式中,式(II)的化合物是式(IIb)的化合物



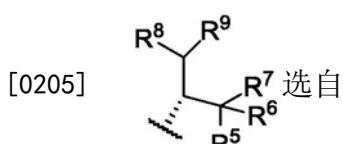
式 IIb。

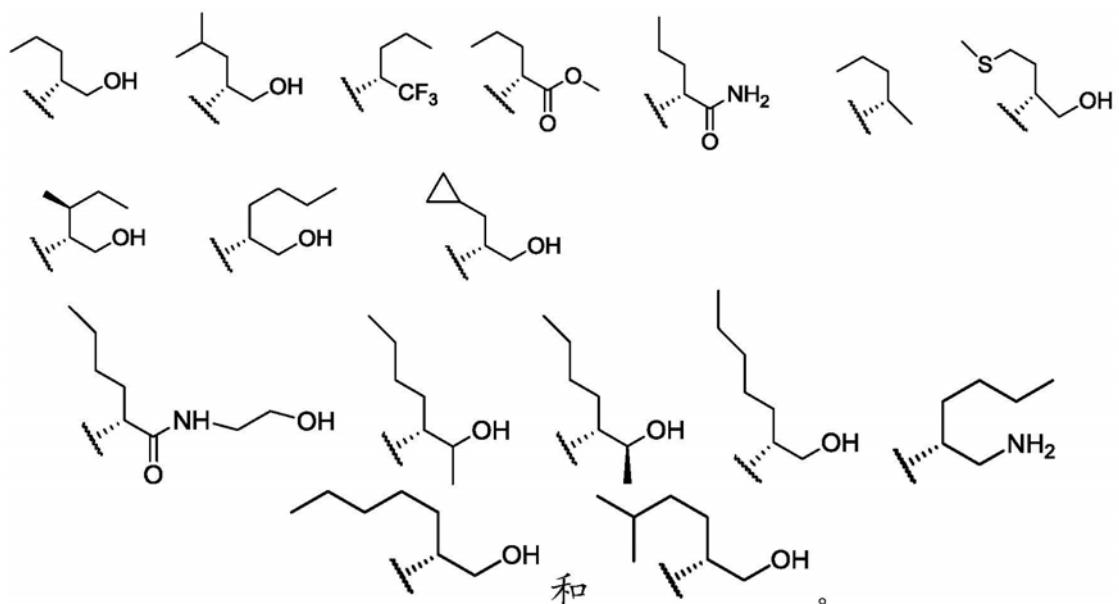
[0200] 在式(II), (IIa)或(IIb)的化合物的某些实施方式中, R<sup>5</sup>是氢; R<sup>6</sup>是氢; 或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>共同形成氧代基团; R<sup>7</sup>是OR<sup>a</sup>或NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>8</sup>是氢; R<sup>9</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基, 环丙基或-SCH<sub>3</sub>; R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基; 其中各个C<sub>1-4</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 吡啶-2-基和CF<sub>3</sub>, 且R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文另外所定义。在某些实施方式中, R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>是氢。在某些实施方式中, R<sup>7</sup>是OH或NH<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>是氢。

[0201] 在式(IIa)的化合物的某些实施方式中,



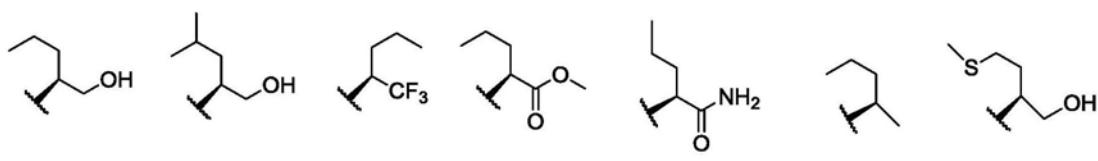
[0204] 在式(IIa)的化合物的某些实施方式中,





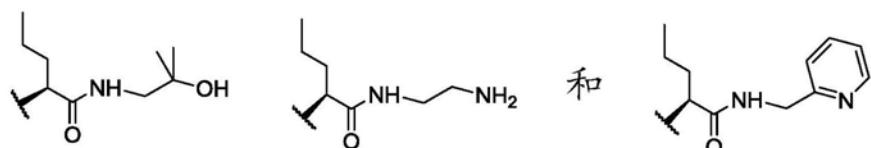
[0207] 在式 (IIb) 的化合物的某些实施方式中，

[0208]  $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^9 \\ \diagdown \\ \diagup \\ | \\ R^7 \\ | \\ R^6 \\ | \\ R^5 \end{array}$  选自



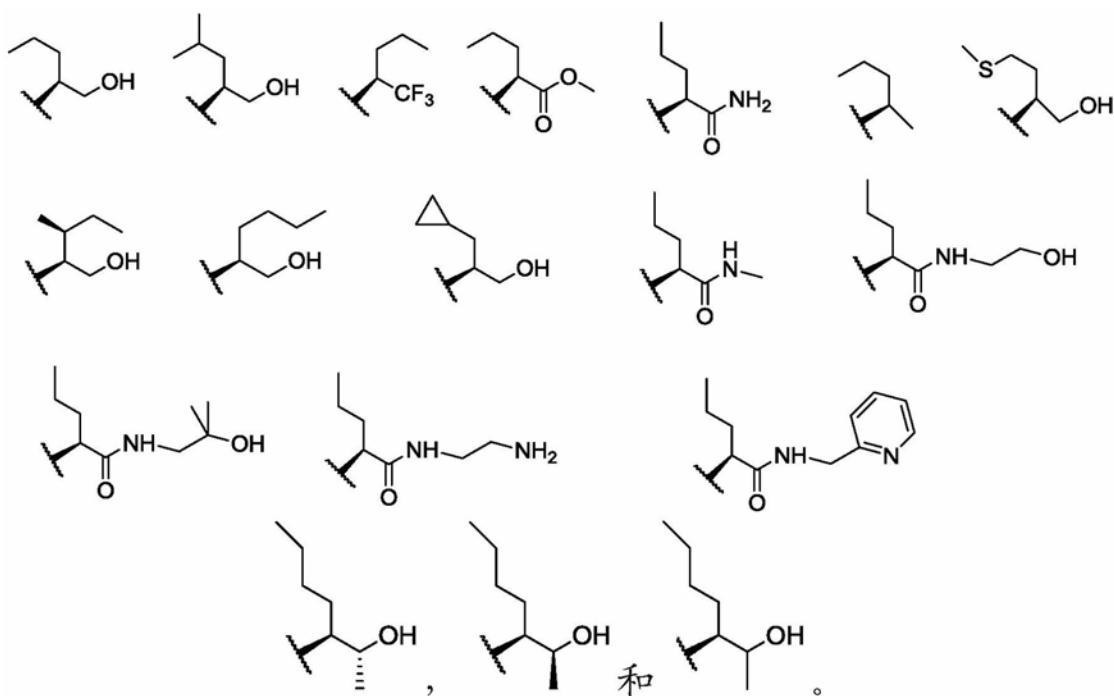
[0209]

和



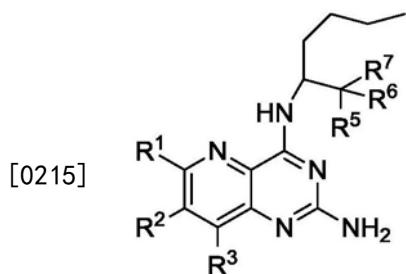
[0210] 在式 (IIb) 的化合物的某些实施方式中，

[0211]  $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ R^9 \\ \diagdown \\ \diagup \\ | \\ R^7 \\ | \\ R^6 \\ | \\ R^5 \end{array}$  选自



[0213] 在式 (II), (IIa) 或 (IIb) 的化合物的某些实施方式中, R<sup>5</sup>是氢, R<sup>6</sup>是氢, 或 R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>共同形成氧化基团, R<sup>7</sup>是OR<sup>a</sup>或NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>8</sup>是氢, R<sup>9</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基, 环丙基或-SCH<sub>3</sub>, 且R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基; 其中各个C<sub>1-4</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 吡啶-2-基和CF<sub>3</sub>。在式 (II), (IIa) 或 (IIb) 的化合物的某些实施方式中, R<sup>7</sup>是OH或NH<sub>2</sub>。

[0214] 在式 (J), 式 (I) 或式 (II) 的化合物的某些实施方式中, 所述化合物是式 (III) 的化合物



式 (III)

[0216] 其中

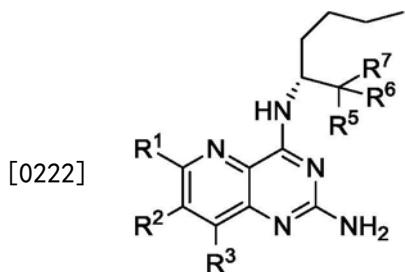
[0217] R<sup>5</sup>是氢;

[0218] R<sup>6</sup>是氢; 或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>共同形成氧化基团;

[0219] R<sup>7</sup>选自OR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

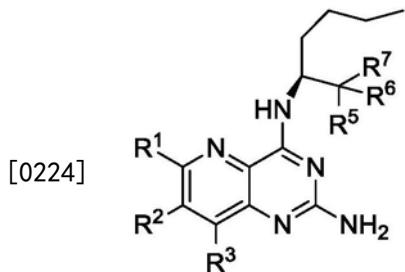
[0220] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基; 其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素和羟基, 并且R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文另外所定义。

[0221] 在某些实施方式中, 式 (III) 的化合物是式 (IIIa) 的化合物



式 ( IIIa )

[0223] 在某些实施方式中,式(III)的化合物是式(IIIb)的化合物

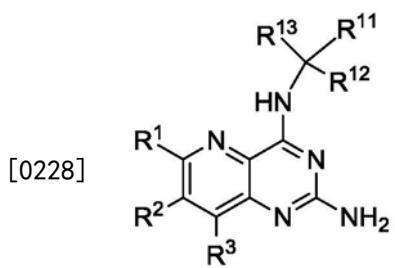


式 ( IIIb )

[0225] 在式(III), (IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>均是氢, 并且R<sup>7</sup>是OR<sup>a</sup>, 其中R<sup>a</sup>是氢或C<sub>1-3</sub>烷基。在式(III), (IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>均是氢, 并且R<sup>7</sup>是OH。在式(III), (IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自是氢, 并且R<sup>7</sup>是OH。

[0226] 在式(III), (IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>共同形成氧代基团, 并且R<sup>7</sup>选自OR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基。在式(III), (IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>共同形成氧代基团, 并且R<sup>7</sup>选自OR<sup>a</sup>和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和甲基。

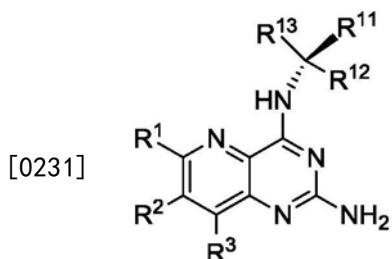
[0227] 在式(J)或式(I)的化合物的某些实施方式中, 所述化合物是式(IV)的化合物:



式 ( IV ) 。

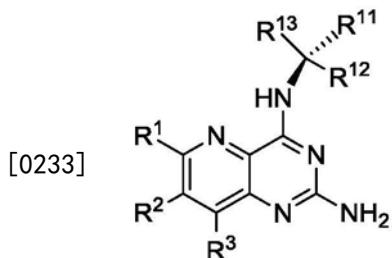
[0229] 式(IV)的R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>基团如上文对于式(J)或(I)所定义。R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>基团如上文对于式(J)或式(I)中的R<sup>4</sup>所定义。

[0230] 在某些实施方式中, 式(IV)化合物或其药学上可接受的盐是式(IVa)的化合物:



式 (IVa)。

[0232] 在某些实施方式中,式(IV)化合物或其药学上可接受的盐是式(IVb)的化合物:



式 (IVb)。

[0234] 式(IVa)和(IVb)的R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>,R<sup>11</sup>,R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>基团如对于上文式(J),(I)或(IV)所定义,或如下文所定义,或其任何组合。

[0235] 式(IV),(IVa)和(IVb)的R<sup>1</sup>可以是选自以下的任何合适的基团:氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>可以是氢,卤素和C<sub>1-3</sub>烷基,其中C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至5个卤素基团取代。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>可以是氢,氟,氯,溴,甲基或乙基,其中各个甲基或乙基基团任选地被1至5个卤素基团取代。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>可以是氢,氟,氯,溴,甲基或乙基,其中各个甲基或乙基基团任选地被1至5个氟基团取代。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>可以是氢,甲基,氟,氯和CF<sub>3</sub>。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>可以是氢。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>选自氢,卤素,NH<sub>2</sub>,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。

[0236] 式(IV),(IVa)和(IVb)的R<sup>2</sup>可以是选自以下的任何合适的基团:氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-3</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至5个卤素基团取代。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>选自氢,甲基,乙基,氟,氯,溴,CF<sub>3</sub>,CN,OH,OMe和OEt。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>选自氢,甲基,氟和氯。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>选自氢和氟。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>选自氢,卤素,NH<sub>2</sub>,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>选自氢,甲基,乙基,NH<sub>2</sub>,氟,氯,溴,CF<sub>3</sub>,CN,OH,OMe和OEt。

[0237] 式(IV),(IVa)和(IVb)的R<sup>3</sup>可以是选自以下的任何合适的基团:氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。在某些实施方式中,R<sup>3</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。在某些实施方式中,R<sup>3</sup>可以选自氢,卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。在某些实施方式中,R<sup>3</sup>可以选自氢,甲基,氟和氯。在某些实施方式中,R<sup>3</sup>可以选自氢和甲基。在某些实施方式中,R<sup>3</sup>选自氢,卤素,NH<sub>2</sub>,C<sub>1-6</sub>烷

基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。

[0238] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以下的化合物:其中R<sup>1</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;R<sup>2</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;和R<sup>3</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。

[0239] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以下的化合物:其中R<sup>1</sup>选自氢,卤素和C<sub>1-3</sub>烷基,其中C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至5个卤素基团取代;R<sup>2</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-3</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至5个卤素基团取代;并且R<sup>3</sup>选自氢,卤素和C<sub>1-3</sub>烷基。

[0240] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以下的化合物:其中R<sup>1</sup>选自氢,甲基,氟,氯和CF<sub>3</sub>;R<sup>2</sup>选自氢,甲基,乙基,氟,氯,溴,CF<sub>3</sub>,CN,OH,OMe和OEt;并且R<sup>3</sup>选自氢,甲基,氟和氯。

[0241] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以下的化合物:其中R<sup>1</sup>选自氢,甲基,氟,氯和CF<sub>3</sub>;R<sup>2</sup>选自氢,甲基,乙基,NH<sub>2</sub>,氟,氯,溴,CF<sub>3</sub>,CN,OH,OMe和OEt;并且R<sup>3</sup>选自氢,甲基,氟和氯。

[0242] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以下的化合物:其中R<sup>1</sup>是氢;R<sup>2</sup>选自氢,甲基,乙基,氟,氯和溴;并且R<sup>3</sup>选自氢和甲基。

[0243] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>1</sup>是氢,R<sup>2</sup>选自氢和氟,并且R<sup>3</sup>选自氢和甲基的化合物。

[0244] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)和(IVb)的R<sup>11</sup>可以是选自以下的任何合适的基团:氢,C<sub>1-2</sub>烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>选自氢,C<sub>1-2</sub>烷基和C<sub>1-2</sub>卤代烷基的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>选自C<sub>1-2</sub>烷基和C<sub>1-2</sub>卤代烷基的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>可以选自氢,甲基,乙基或CF<sub>3</sub>的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>可以选自甲基,乙基或CF<sub>3</sub>的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>可以选自氢,甲基或CF<sub>3</sub>的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>可以选自甲基或CF<sub>3</sub>的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>可以选自氢或甲基的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>11</sup>选自甲基和CF<sub>3</sub>。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>是甲基的化合物。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>11</sup>是氢的化合物。

[0245] 式(IV),(IVa)和(IVb)的R<sup>12</sup>可以是选自以下的任何合适的基团:C<sub>1-3</sub>烷基,卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>,-S(0)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,C<sub>1-3</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基

(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中C<sub>1-3</sub>烷基基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-3</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子)。

[0246] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>可以选自C<sub>1-2</sub>烷基,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和具有1至3个氮杂原子的5元杂芳基,其中C<sub>1-2</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OH,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>和C<sub>1-3</sub>卤代烷基,并且各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:羟基和氨基。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>是C<sub>1-2</sub>烷基,其任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OH,-NH<sub>2</sub>,-NHC(0)-C<sub>1-3</sub>烷基,-NHS(0)2-C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>是甲基或乙基,其各自任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OH,-NH<sub>2</sub>,-NHC(0)-C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>是甲基或乙基,其中所述甲基或乙基被独立地选自以下的1或2个取代基取代:-OH和-NHC(0)CH<sub>3</sub>。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>可以选自CH<sub>2</sub>OH,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,CH(Me)OH,CH(CH<sub>2</sub>F)OH,CH(CHF<sub>2</sub>)OH,CH(CF<sub>3</sub>)OH,CF<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>NHC(0)Me,CH(CH<sub>2</sub>F)NHC(0)Me,CH<sub>2</sub>NHS(0)2Me,C(0)NH<sub>2</sub>,C(0)NHMe,C(0)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,C(0)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,C(0)NH-(吡啶-2-基甲基),咪唑基和三唑基。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>可以选自CH<sub>2</sub>OH,CH(Me)OH,CH(CH<sub>2</sub>F)OH和CH<sub>2</sub>NHC(0)Me。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>可以选自CH<sub>2</sub>OH,CH(Me)OH和CH<sub>2</sub>NHC(0)Me。在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>是-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>NC(0)CH<sub>3</sub>。

[0247] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>12</sup>是被-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>取代的C<sub>1-2</sub>烷基,其中各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:羟基和氨基。

[0248] 式(IV),(IVa)和(IVb)的R<sup>13</sup>可以是选自以下的任何合适的基团:C<sub>1-6</sub>烷基,卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子)。

[0249] 在某些实施方式中,式(IV),(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其

中R<sup>13</sup>是任选地被独立地选自卤素和-OH的1至2个取代基取代的C<sub>3-6</sub>烷基的化合物。在某些实施方式中，式(IV)，(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>13</sup>是任选地被1至2个卤素取代基取代的C<sub>3-6</sub>烷基的化合物。在某些实施方式中，式(IV)，(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基的化合物。R<sup>13</sup>的代表性C<sub>3-6</sub>烷基基团包括但不限于正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，叔戊基，新戊基，异戊基，仲戊基和3-戊基。在某些实施方式中，式(IV)，(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>13</sup>是丙基，丁基或戊基的化合物。在某些实施方式中，式(IV)，(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>13</sup>是正丙基，正丁基或正戊基的化合物。在某些实施方式中，式(IV)，(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是其中R<sup>13</sup>是丙基或丁基的化合物。

[0250] 式(IV)，(IVa)和(IVb)的R<sup>20</sup>可以是选自以下的任何合适的基团：卤素，C<sub>1-6</sub>卤代烷基，CN，-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，S(0)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>。在某些实施方式中，各个R<sup>20</sup>可以独立地选自卤素，CN，-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>。在某些实施方式中，各个R<sup>20</sup>可以独立地选自卤素，CN，-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>。在某些实施方式中，各个R<sup>20</sup>可以独立地是卤素。在某些实施方式中，各个R<sup>20</sup>可以独立地选自氟，氯，溴，CN，-NH<sub>2</sub>，OH，OMe和OEt。在某些实施方式中，各个R<sup>20</sup>可以独立地选自氟和氯。

[0251] 式(IV)，(IVa)和(IVb)的R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自以下的任何合适的基团：氢和C<sub>1-6</sub>烷基；其中各个C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代：卤素，羟基，氨基，5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子)和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基，其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代：卤素，羟基，氨基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基，其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代：羟基和氨基。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基，其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被选自以下的1个取代基取代：羟基和氨基。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢，甲基，乙基，丙基，丁基，CF<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>OH，CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH，CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>和CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢，甲基，乙基，CF<sub>3</sub>，CH<sub>2</sub>OH，CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH，CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>和CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢，甲基，乙基，CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢，甲基和乙基。在某些实施方式中，R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>可以各自独立地选自氢和甲基。

[0252] 在某些实施方式中，式(IV)，(IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以下的化合物，其中：

[0253] R<sup>1</sup>选自氢，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，CN，-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，-S(0)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>，其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

[0254] R<sup>2</sup>选自氢，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，CN，-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，-S(0)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>，其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

[0255] R<sup>3</sup>选自氢，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，CN，-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，-S(0)R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>，其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代；

[0256] R<sup>11</sup>选自氢，C<sub>1-2</sub>烷基，C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基；

[0257] R<sup>12</sup>选自C<sub>1-3</sub>烷基，卤素，-OR<sup>a</sup>，-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，CN，-C(0)R<sup>a</sup>，-C(0)OR<sup>a</sup>，-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，-OC(0)

NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(0)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(0)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C<sub>1-3</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), 其中C<sub>1-3</sub>烷基基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(0)R<sup>a</sup>, -C(0)OR<sup>a</sup>, -C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(0)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>, -S(0)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(0)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C<sub>1-3</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

[0258]  $R^{13}$ 选自C<sub>1-6</sub>烷基,卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

[0259] 各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>;和

[0260] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤素,羟基,氨基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

[0261] 在某些实施方式中,式 (IV) , (IVa) 或 (IVb) 的化合物或其药学上可接受的盐是以  
下的化合物,其中:

[0262]  $R^1$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;

[0263]  $R^2$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;

[0264]  $R^3$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;

[0265] R<sup>11</sup>选自C<sub>1-2</sub>烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基;

[0266]  $R^{12}$ 选自C<sub>1-3</sub>烷基,卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-3</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中C<sub>1-3</sub>烷基基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,-OR<sup>a</sup>,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,CN,-C(0)R<sup>a</sup>,-C(0)OR<sup>a</sup>,-C(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-OC(0)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)NR<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>C(0)OR<sup>b</sup>,-SR<sup>a</sup>,-S(0)1-2R<sup>a</sup>,-S(0)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,-NR<sup>a</sup>S(0)2R<sup>b</sup>,C<sub>1-3</sub>卤代烷基,C<sub>3-6</sub>环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

[0267]  $R^{13}$  选自  $C_{1-6}$  烷基, 卤素,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)R^a$

NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>, -S(O)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>b</sup>, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>, -S(O)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>b</sup>, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

[0268] 各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>; 和

[0269] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基, 其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

[0270] 在某些实施方式中, 式(IV), (IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以下的化合物, 其中:

[0271] R<sup>1</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0272] R<sup>2</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0273] R<sup>3</sup>选自氢, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, CN和OR<sup>a</sup>, 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0274] R<sup>11</sup>选自氢, C<sub>1-2</sub>烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基;

[0275] R<sup>12</sup>选自C<sub>1-3</sub>烷基, 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>, -S(O)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>b</sup>, C<sub>1-3</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), 其中C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>, -S(O)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>b</sup>, C<sub>1-3</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

[0276] R<sup>13</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基, 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>, -S(O)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>b</sup>, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), 其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)1-2R<sup>a</sup>, -S(O)2NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)2R<sup>b</sup>, C<sub>1-6</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子), C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);

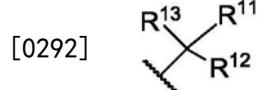
[0277] 各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和OR<sup>a</sup>; 和

[0278] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基, 其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

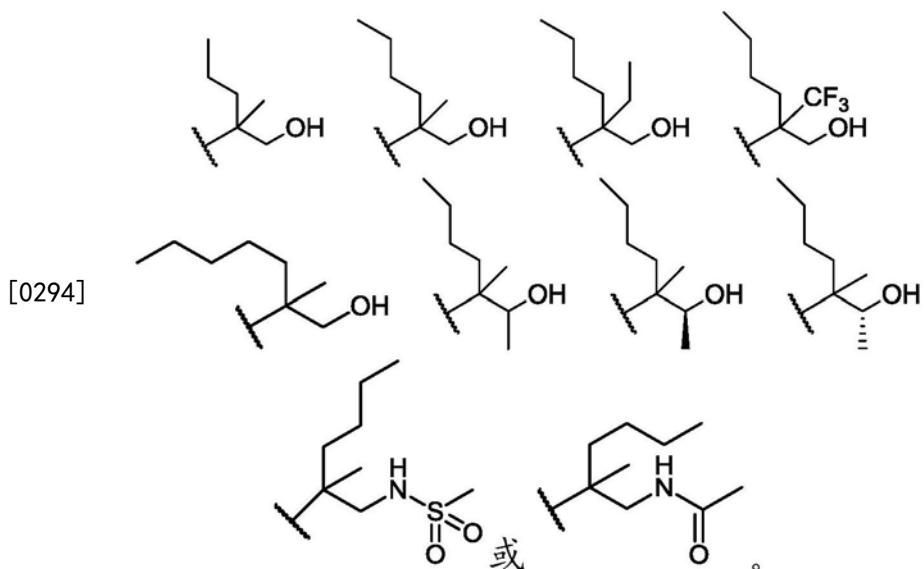
[0279] 在某些实施方式中, 式(IV), (IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐是以

下的化合物,其中:

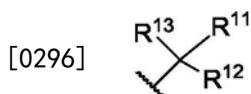
- [0280]  $R^1$ 选自氢,卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,CN和 $OR^a$ ,其中  $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;
- [0281]  $R^2$ 选自氢,卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,CN和 $OR^a$ ,其中  $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;
- [0282]  $R^3$ 选自氢,卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,CN和 $OR^a$ ,其中  $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;
- [0283]  $R^{11}$ 选自  $C_{1-2}$ 烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基和  $C_{1-3}$ 卤代烷基;
- [0284]  $R^{12}$ 选自  $C_{1-3}$ 烷基,卤素,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,CN,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ ,  $-S(O)_{2}NR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)_{2}R^b$ ,  $C_{1-3}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中  $C_{1-3}$ 烷基基团任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,CN,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ ,  $-S(O)_{2}NR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)_{2}R^b$ ,  $C_{1-3}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);
- [0285]  $R^{13}$ 选自  $C_{1-6}$ 烷基,卤素,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,CN,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ ,  $-S(O)_{2}NR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)_{2}R^b$ ,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),其中  $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个独立地选自以下的取代基取代:卤素,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,CN,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-NR^aC(O)R^b$ ,  $-NR^aC(O)NR^b$ ,  $-NR^aC(O)OR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)_{1-2}R^a$ ,  $-S(O)_{2}NR^aR^b$ ,  $-NR^aS(O)_{2}R^b$ ,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $C_{3-6}$ 环烷基,3至6元杂环基(其中所述3至6元杂环基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子),  $C_{6-10}$ 芳基和5至10元杂芳基(其中所述5至10元杂芳基具有1至3个选自氧、氮和硫的杂原子);
- [0286] 各个 $R^{20}$ 独立地选自卤素,CN,  $-NR^aR^b$ 和 $OR^a$ ;和
- [0287] 各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自氢和  $C_{1-3}$ 烷基,其中各个  $C_{1-3}$ 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤素,羟基,氨基和  $C_{1-6}$ 卤代烷基。
- [0288] 在某些实施方式中,式(IV), (IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中  $R^{11}$ 是甲基或  $CF_3$ ,  $R^{12}$ 是  $-CH_2OH$ ,  $-CH(Me)OH$ 或  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ,并且  $R^{13}$ 选自丙基,丁基和戊基。
- [0289] 在某些实施方式中,式(IV), (IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中  $R^{11}$ 是甲基或  $CF_3$ ,  $R^{12}$ 是  $-CH_2OH$ ,  $-CH(Me)OH$ ,  $CH_2NHCH(CH_3)(CF_3)$ 或  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ,并且  $R^{13}$ 选自丙基,丁基和戊基。
- [0290] 在某些实施方式中,式(IV), (IVa)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中  $R^{11}$ 是甲基,  $R^{12}$ 是  $-CH_2OH$ 或  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ,并且  $R^{13}$ 选自丙基和丁基。
- [0291] 在某些实施方式中,式(IV)化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分



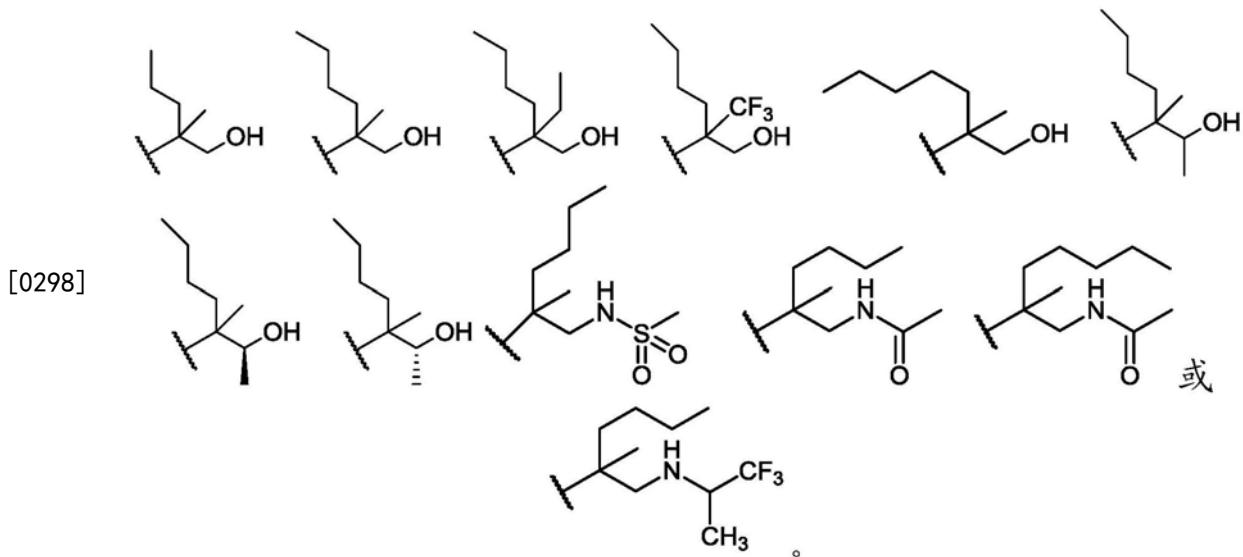
[0293] 是



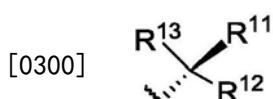
[0295] 在某些实施方式中,式(IV)化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分



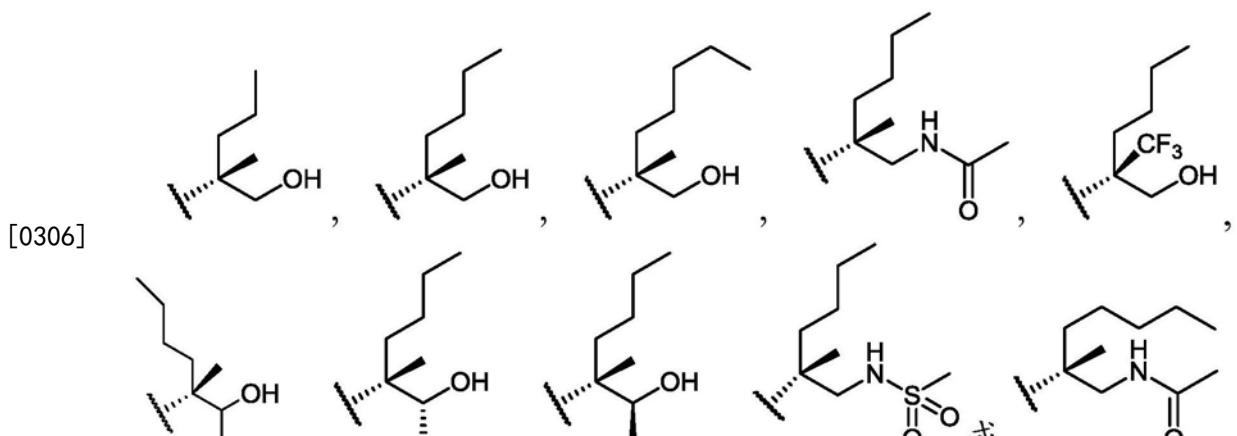
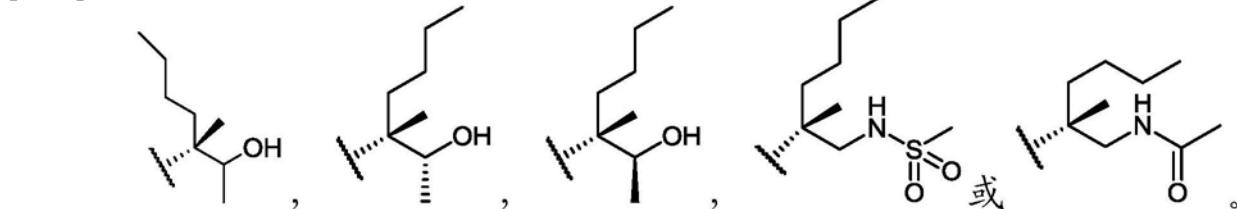
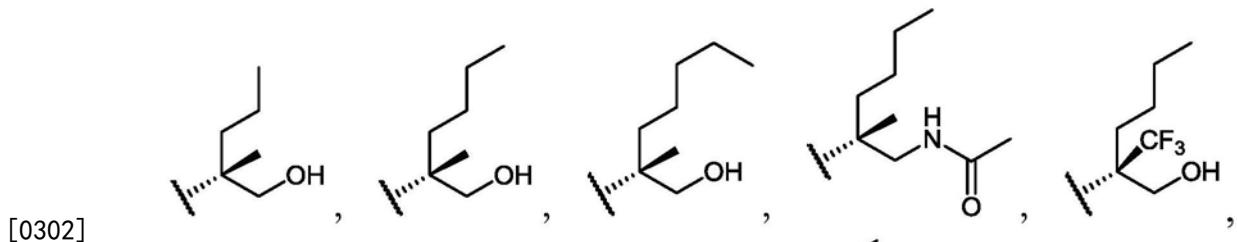
[0297] 是



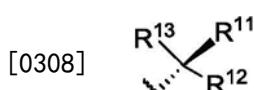
[0299] 在某些实施方式中,式(IV)或(IVa)的化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分



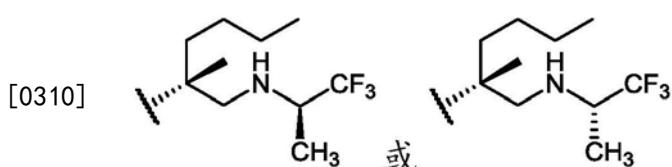
[0301] 是



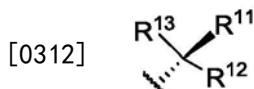
[0307] 在某些实施方式中,式(IV)或(IVa)的化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分



[0309] 是

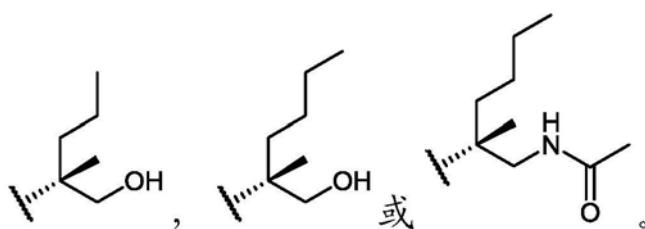


[0311] 在某些实施方式中,式(IV)或(IVa)的化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分



[0313] 是

[0314]



[0315]

在某些实施方式中,式(IV)或(IVa)的化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分

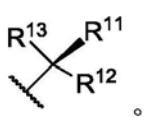
[0316]



[0317]

还可以画成以下部分

[0318]



[0319]

在某些实施方式中,式(IV)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分

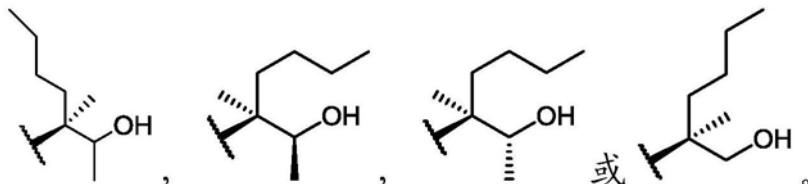
[0320]



[0321]

是

[0322]



[0323]

在某些实施方式中,式(IV)或(IVb)的化合物或其药学上可接受的盐,其中以下部分

[0324]



[0325]

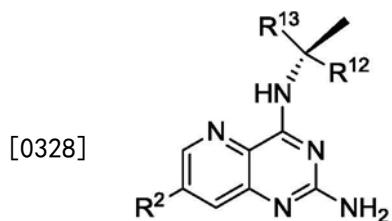
还可以画成以下部分

[0326]



[0327]

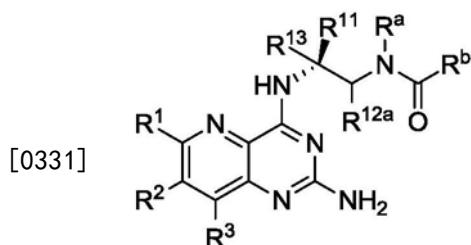
在某些实施方式中,式(IV)或(IVa)的化合物或其药学上可接受的盐是式(IVc)的化合物



式 (IVc)。

[0329] 式 (IVc) 的 R<sup>2</sup>、R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 基团如上文对于式 (J)、(I)、(IV) 或 (IVa) 或其任意组合所定义。例如, R<sup>2</sup> 可以选自氢, 卤素, C<sub>1-3</sub> 烷基, CN 和 OR<sup>a</sup>, 其中 C<sub>1-3</sub> 烷基任选地被 1 至 5 个卤素基团取代, R<sup>12</sup> 可以选自 C<sub>1-2</sub> 烷基, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 和具有 1 至 3 个氮杂原子的 5 元杂芳基, 其中 C<sub>1-2</sub> 烷基任选地被 1 至 5 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, -OH, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>b</sup> 和 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, 并且 R<sup>13</sup> 可以是 C<sub>3-6</sub> 烷基, 其任选地被独立地选自以下的 1 至 2 个取代基取代: 卤素和 -OH。在某些实施方式中, 式 (IV)、(IVa) 或 (IVc) 的化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物: 其中 R<sup>2</sup> 可以选自氢, 甲基, 乙基, 氟, 氯, 溴, CF<sub>3</sub>, CN, OH, OMe 和 OEt, 并且 R<sup>12</sup> 可以选自 CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH(Me)OH, CH(CH<sub>2</sub>F)OH, CH(CHF<sub>2</sub>)OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHC(O)Me, CH(CH<sub>2</sub>F)NHC(O)Me, CH<sub>2</sub>NHS(O)R<sup>a</sup>Me, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHMe, C(O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, C(O)NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(O)NH-(吡啶-2-基甲基), 咪唑基和三唑基, 和 R<sup>13</sup> 可以是丙基, 丁基或戊基。在某些实施方式中, 式 (IV)、(IVa) 或 (IVc) 的化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物: 其中 R<sup>2</sup> 可以选自氢, 甲基, 氟和氯和 R<sup>12</sup> 可以选自 CH<sub>2</sub>OH, CH(Me)OH, CH(CH<sub>2</sub>F)OH 和 CH<sub>2</sub>NHC(O)Me, 且 R<sup>13</sup> 可以是丙基, 丁基或戊基。在某些实施方式中, 式 (IV)、(IVa) 或 (IVc) 的化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物: 其中 R<sup>2</sup> 是氢或氟, R<sup>12</sup> 是 -CH<sub>2</sub>OH 或 -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, 和 R<sup>13</sup> 选自丙基和丁基。在某些实施方式中, 式 (IV)、(IVa) 或 (IVc) 的化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物: 其中 R<sup>2</sup> 是氢, 氯或氟, R<sup>12</sup> 是 -CH<sub>2</sub>OH 或 -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, 并且 R<sup>13</sup> 选自丁基或戊基。

[0330] 在某些实施方式中, 式 (IV) 或 (IVa) 的化合物或其药学上可接受的盐是具有式 (IVd) 的化合物



式 (IVd)。

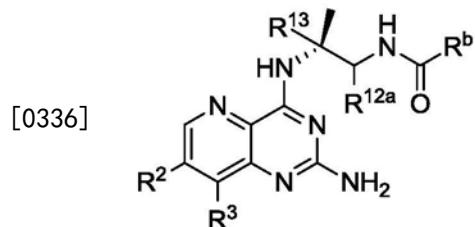
[0332] 式 (IVd) 的 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 基团可以如以上对于式 (J)、(I)、(IV) 或 (IVa) 或其任何组合所定义。R<sup>12a</sup> 可以是选自以下的任何合适的基团: 氢, C<sub>1-2</sub> 烷基和 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基。在某些实施方式中, 式 (IV)、(IVa) 或 (IVd) 的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R<sup>12a</sup> 可以选自氢, C<sub>1-2</sub> 烷基和 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基的化合物。在某些实施方式中, 式 (IV)、(IVa) 或 (IVd) 的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R<sup>12a</sup> 可以选自氢, 甲基, 乙基和 CF<sub>3</sub> 的化合物。在某些实施方式中, 式 (IV)、(IVa) 或 (IVd) 的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R<sup>12a</sup> 可以是氢的化合物。

[0333] 在某些实施方式中, 式 (IVd) 的化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物: 其中

$R^1$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;  $R^2$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;  $R^3$ 选自氢, 卤素,  $C_{1-6}$ 烷基,  $CN$ 和 $OR^a$ , 其中 $C_{1-6}$ 烷基任选地被1至5个 $R^{20}$ 基团取代;  $R^{11}$ 是 $C_{1-2}$ 烷基或 $CF_3$ ;  $R^{12a}$ 选自氢,  $C_{1-2}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 卤代烷基;  $R^{13}$ 是任选地被1至2个卤素取代基取代的 $C_{3-6}$ 烷基; 各个 $R^{20}$ 独立地选自卤素,  $C_{1-6}$ 卤代烷基,  $CN$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $S(0)_{1-2}R^a$ 和 $OR^a$ ; 并且各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自氢和 $C_{1-3}$ 烷基, 其中各个 $C_{1-3}$ 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

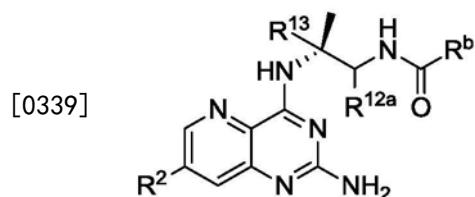
[0334] 在某些实施方式中, 式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物: 其中 $R^1$ 选自氢, 卤素和 $C_{1-3}$ 烷基;  $R^2$ 选自氢, 卤素和 $C_{1-3}$ 烷基;  $R^3$ 选自氢, 卤素和 $C_{1-3}$ 烷基;  $R^{11}$ 是 $C_{1-2}$ 烷基或 $CF_3$ ;  $R^{12a}$ 选自氢,  $C_{1-2}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 卤代烷基;  $R^{13}$ 是任选地被1至2个卤素取代基取代的 $C_{3-6}$ 烷基; 且各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自氢和 $C_{1-3}$ 烷基, 其中各个 $C_{1-3}$ 烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 羟基, 氨基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基。

[0335] 在某些实施方式中, 式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:



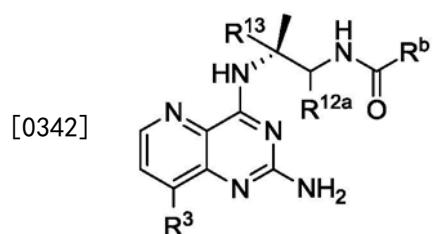
[0337] 其中 $R^2$ 选自氢, 甲基, 氟和氯;  $R^3$ 选自氢和甲基;  $R^{12a}$ 选自氢,  $C_{1-2}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 卤代烷基;  $R^{13}$ 是 $C_{3-6}$ 烷基; 并且 $R^b$ 是甲基或乙基, 其各自任选地被以下基团取代: 羟基或氨基。

[0338] 在某些实施方式中, 式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:



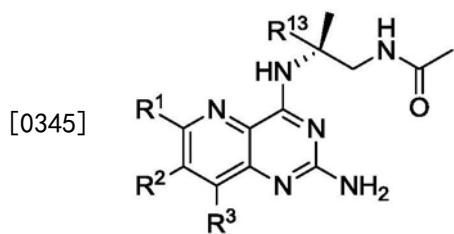
[0340] 其中 $R^2$ 选自氢, 甲基, 氟和氯;  $R^{12a}$ 选自氢,  $C_{1-2}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 卤代烷基;  $R^{13}$ 是 $C_{3-6}$ 烷基; 并且 $R^b$ 是甲基或乙基, 其各自任选地被以下基团取代: 羟基或氨基。在某些实施方式中,  $R^2$ 和 $R^{13}$ 可以如以上对于式(J), (I), (IV)或(IVa)或其任何组合所定义。

[0341] 在某些实施方式中, 式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:



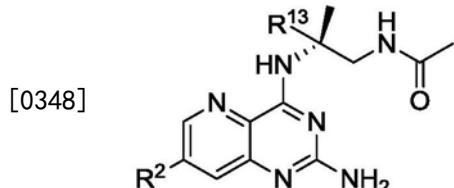
[0343] 其中 $R^3$ 选自氢和甲基,  $R^{12a}$ 选自氢,  $C_{1-2}$ 烷基和 $C_{1-3}$ 卤代烷基,  $R^{13}$ 是 $C_{3-6}$ 烷基, 并且 $R^b$ 是甲基或乙基, 其各自任选地被以下基团取代: 羟基或氨基。

[0344] 在某些实施方式中, 式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:



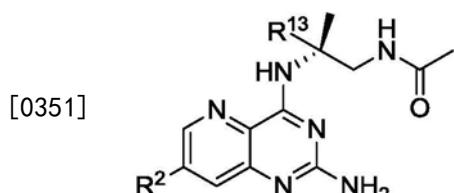
[0346] 其中R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基。R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>可以如上文对于式(J),(I),(IV),(IVa)或(IVd)所定义。

[0347] 在某些实施方式中,式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:



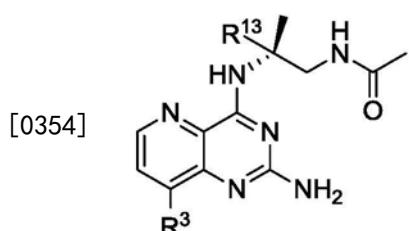
[0349] 其中R<sup>2</sup>选自氢和F,并且R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>和R<sup>13</sup>可以如以上对于式(J),(I),(IV)或(IVa)或其任何组合所定义。

[0350] 在某些实施方式中,式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:



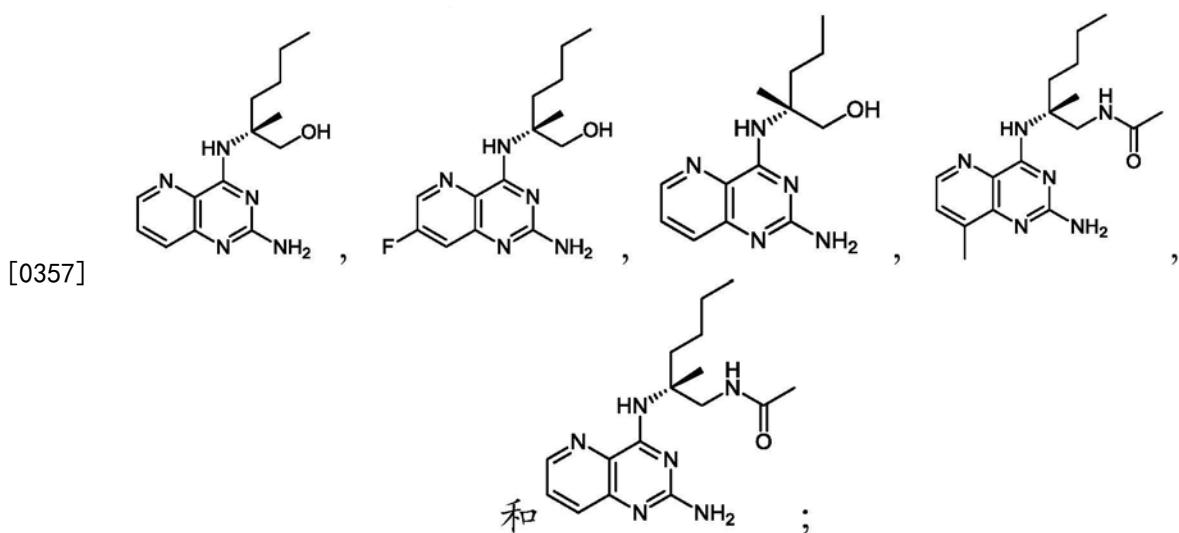
[0352] 其中R<sup>2</sup>选自氢,C1和F,和R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基。在某些实施方式中,R<sup>2</sup>和R<sup>13</sup>可以如以上对于式(J),(I),(IV)或(IVa)或其任何组合所定义。

[0353] 在某些实施方式中,式(IVd)的化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:



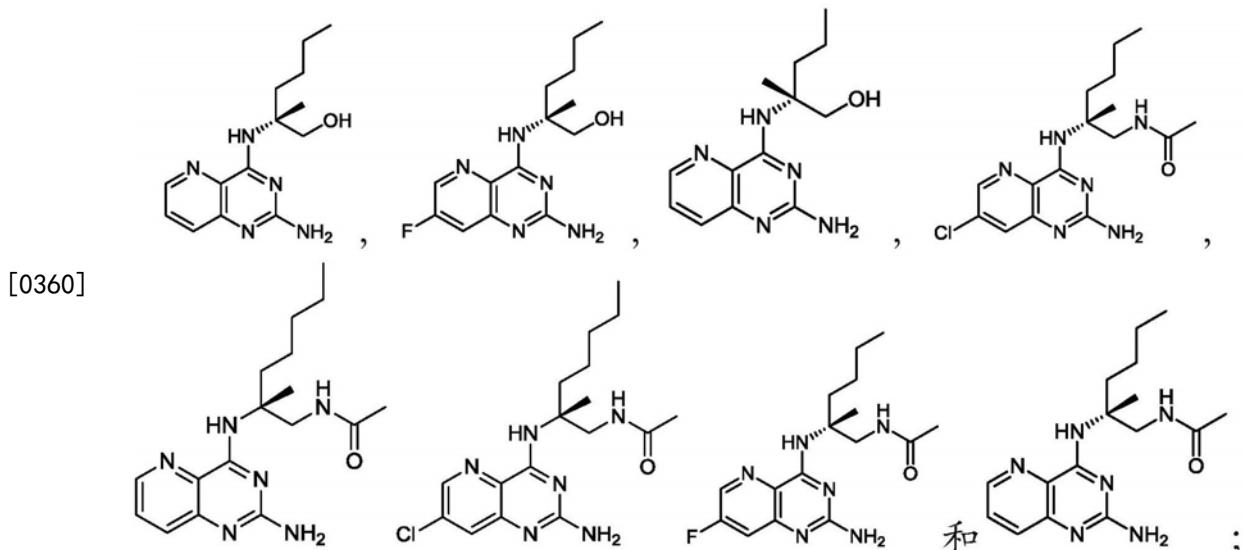
[0355] 其中R<sup>3</sup>选自氢和甲基,并且R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基。

[0356] 在某些实施方式中,式(J),(I)或(IV)的化合物选自:



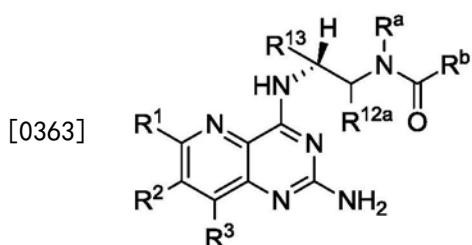
[0358] 或其药学上可接受的盐。

[0359] 在某些实施方式中,式(J),(I)或(IV)的化合物选自:



[0361] 或其药学上可接受的盐。

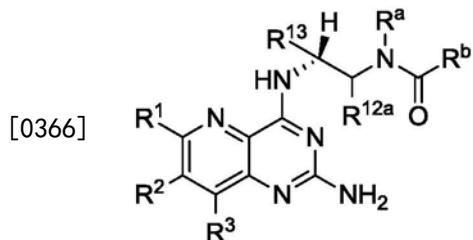
[0362] 在某些实施方式中,式(J),(I)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐是下式的化合物:



[0364] 其中R<sup>1</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;R<sup>2</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;R<sup>3</sup>选自氢,卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,CN和OR<sup>a</sup>,其中C<sub>1-6</sub>烷基任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;R<sup>12a</sup>选自氢,C<sub>1-2</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基;R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基,其任选地被1至2个卤素取代基取代;各个R<sup>20</sup>独立地选自卤素,C<sub>1-6</sub>卤代烷基,CN,-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>a</sup>和OR<sup>a</sup>;并且各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,其中各

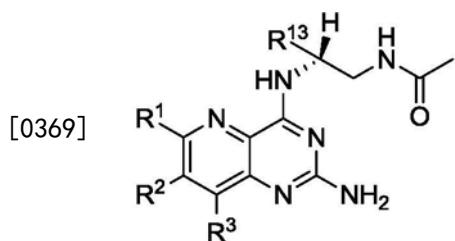
一个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤素,羟基,氨基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

[0365] 在某些实施方式中,式(J),(I)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐是下式的化合物:



[0367] 其中R<sup>1</sup>选自氢,卤素和C<sub>1-3</sub>烷基;R<sup>2</sup>选自氢,卤素和C<sub>1-3</sub>烷基;R<sup>3</sup>选自氢,卤素和C<sub>1-3</sub>烷基;R<sup>12a</sup>选自氢,C<sub>1-2</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>卤代烷基;R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基,其任选地被1至2个卤素取代基取代;并且各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自氢和C<sub>1-3</sub>烷基,其中各个C<sub>1-3</sub>烷基任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤素,羟基,氨基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

[0368] 在某些实施方式中,式(J),(I)或(IV)的化合物或其药学上可接受的盐是下式的化合物:



[0370] 其中R<sup>13</sup>是C<sub>3-6</sub>烷基。R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>可以如上文对于式(J),(I),(IV),(IVa)或(IVd)所定义。

[0371] 在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中,R<sup>1</sup>是氢,卤素或任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa),(IIIb),(IV),(IVa),(IVb)或(IVd)的化合物的某些实施方式中,R<sup>1</sup>是氢,卤素或任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0372] 在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中,R<sup>1</sup>是氢,卤素或任选地被1至5个卤素取代的C<sub>1-3</sub>烷基。在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa),(IIIb),(IV),(IVa),(IVb)或(IVd)的化合物的某些实施方式中,R<sup>1</sup>是氢,卤素或任选地被1至5个卤素取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

[0373] 在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中,R<sup>1</sup>是氢,Cl,CH<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>。在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa),(IIIb),(IV),(IVa),(IVb)或(IVd)的化合物的某些实施方式中,R<sup>1</sup>是氢,Cl,CH<sub>3</sub>或CF<sub>3</sub>。

[0374] 在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方式中,R<sup>2</sup>是氢,卤素,CN或任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa),(IIIb),(IV),(IVa),(IVb),(IVc)或(IVd)的化合物的某些实施方式中,R<sup>2</sup>是氢,卤素,CN或C<sub>1-6</sub>烷基,其任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。

[0375] 在式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa)或(IIIb)的化合物的某些实施方

式中,  $R^2$  是氢, 卤素, CN 或  $C_{1-3}$  烷基, 其任选地被 1 至 5 个卤素取代。在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) 或 (IVd) 的化合物的某些实施方式中,  $R^2$  是氢, 卤素, CN 或  $C_{1-3}$  烷基, 其任选地被 1 至 5 个卤素取代。

[0376] 在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物的某些实施方式中,  $R^2$  是氢,  $CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , F, Br, Cl 或 CN。在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) 或 (IVd) 的化合物的某些实施方式中,  $R^2$  是氢,  $CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , F, Br, Cl 或 CN。

[0377] 在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物的某些实施方式中,  $R^3$  是氢, 卤素或  $C_{1-6}$  烷基, 其任选地被 1 至 5 个  $R^{20}$  基团取代。在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) 或 (IVd) 的化合物的某些实施方式中,  $R^3$  是氢, 卤素或  $C_{1-6}$  烷基, 其任选地被 1 至 5 个  $R^{20}$  基团取代。

[0378] 在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物的某些实施方式中,  $R^3$  是氢, 卤素或  $C_{1-3}$  烷基, 其任选地被 1 至 5 个  $R^{20}$  基团取代。在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) 或 (IVd) 的化合物的某些实施方式中,  $R^3$  是氢, 卤素或  $C_{1-3}$  烷基, 其任选地被 1 至 5 个  $R^{20}$  基团取代。

[0379] 在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物的某些实施方式中,  $R^3$  是氢, Cl 或  $CH_3$ 。在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb) 或 (IVd) 的化合物的某些实施方式中,  $R^3$  是氢, Cl 或  $CH_3$ 。

[0380] 在式 (J) 的化合物的某些实施方式中,  $R^{10}$  是氢, F, Cl 或  $CH_3$ 。

[0381] 在式 (J) 的化合物的某些实施方式中,  $R^{10}$  是氢。

[0382] 在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物的某些实施方式中,  $R^1$ ,  $R^2$  和  $R^3$  是氢。在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) 或 (IVd) 的化合物的某些实施方式中,  $R^1$ ,  $R^2$  和  $R^3$  是氢。

[0383] 在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物的某些实施方式中,  $R^1$  和  $R^3$  是氢和  $R^2$  是 F。在式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc) 或 (IVd) 的化合物的某些实施方式中,  $R^1$  和  $R^3$  是氢和  $R^2$  是 F。

[0384] 应理解, 各个变量 (例如  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ) 可以与式 (J), (I), (II), (IIa) 或 (IIb) 的任何其他变量 (例如  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ) 组合。进一步地, 在描述式 (J) 或 (I) 的化合物的情况下, 应理解, 所述变量也描述落入式 (J) 或 (I) 的范围内的其他式 (例如式 (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 和 (IIIb)) 的化合物。

[0385] 应理解, 式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的  $R^1$  的任何变量可以与式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 中的  $R^4$  的任何变量组合, 就像各个和每个组合都具体和单独地列出一样。例如, 在式 (J) 或 (I) 的一个变型中,  $R^1$  是氢, Cl,  $CH_3$  或  $CF_3$ , 并且  $R^4$  是  $C_{1-6}$  烷基, 其任选地被 1 或 2 个独立地选自以下的取代基取代: OH,  $CF_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $SCH_3$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $-C(O)NHCH_2$ -吡啶基, 苯基, 四氢呋喃基和环丙基。

[0386] 应理解, 式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 的  $R^2$  的任何变量可以与式 (J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa) 或 (IIIb) 中的  $R^4$  的任何变量组合, 就像各个和每个组合都具体和单独地列出一样。例如, 在式 (J) 或 (I) 的一个变型中,  $R^2$  是氢,

CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Br, Cl或CN, 并且R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基, 其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代: OH, CF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, SCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHCH<sub>2</sub>-吡啶基, 苯基, 四氢呋喃基和环丙基。

[0387] 应理解, 式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa)或(IIIb)的R<sup>3</sup>的任何变量可以与式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa)或(IIIb)中的R<sup>4</sup>的任何变量组合, 就像各个和每个组合都具体和单独地列出一样。例如, 在式(J)或(I)的一个变型中, R<sup>3</sup>是氢, Cl或CH<sub>3</sub>, 并且R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基, 其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代: OH, CF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, SCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHCH<sub>2</sub>-吡啶基, 苯基, 四氢呋喃基和环丙基。

[0388] 在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有选自以下的一个或多个特征:

[0389] (a) R<sup>4</sup>是任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基: 卤素, -OR<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, C<sub>1-3</sub>卤代烷基, C<sub>3-6</sub>环烷基, 3至6元杂环基和C<sub>6-10</sub>芳基; 其中各个C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>6-10</sub>芳基任选地被1至3个R<sup>21</sup>基团取代, 并且其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地是氢或C<sub>1-4</sub>烷基, 其中各个C<sub>1-4</sub>烷基任选地被以下基团取代: -NH<sub>2</sub>, OH或吡啶基;

[0390] (b) R<sup>1</sup>是氢, 卤素或C<sub>1-6</sub>烷基, 其任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代;

[0391] (c) R<sup>2</sup>是氢, 卤素, CN或C<sub>1-6</sub>烷基, 其任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代; 和

[0392] (d) R<sup>3</sup>是氢, 卤素或C<sub>1-3</sub>烷基, 其任选地被1至5个R<sup>20</sup>基团取代。

[0393] 在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有如上文列出的选自(a)–(d)的两个或更多个特征。在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有如上文列出的选自(a)–(d)的三个或更多个特征。在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有如上文列出的选自(a)–(d)的四个特征。

[0394] 在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有选自以下的一个或多个特征:

[0395] (e) R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基, 其任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代: OH, CF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, SCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHCH<sub>2</sub>-吡啶基, 苯基, 四氢呋喃基和环丙基。

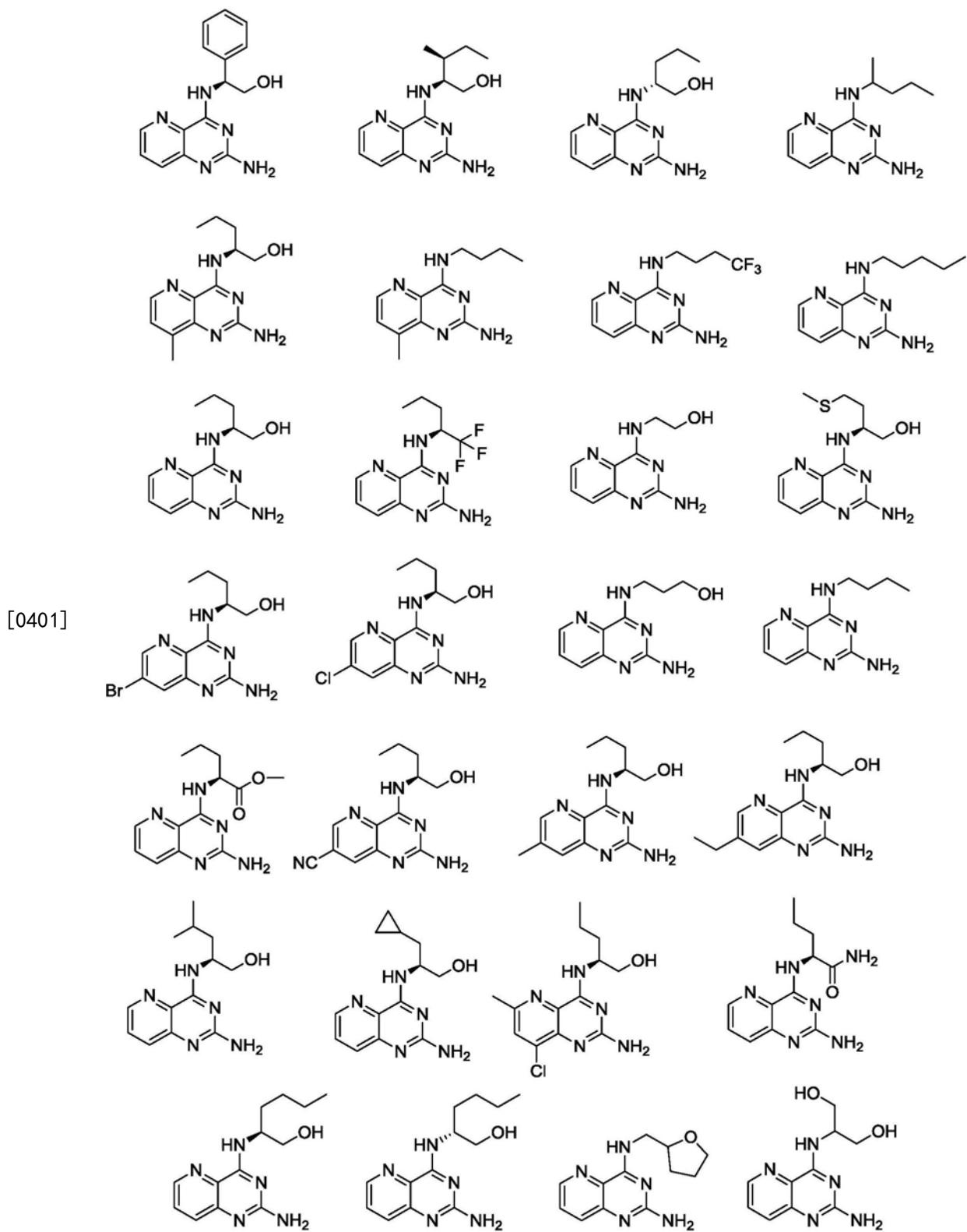
[0396] (f) R<sup>1</sup>是氢, 卤素或C<sub>1-3</sub>烷基, 其任选地被1至5个卤素取代;

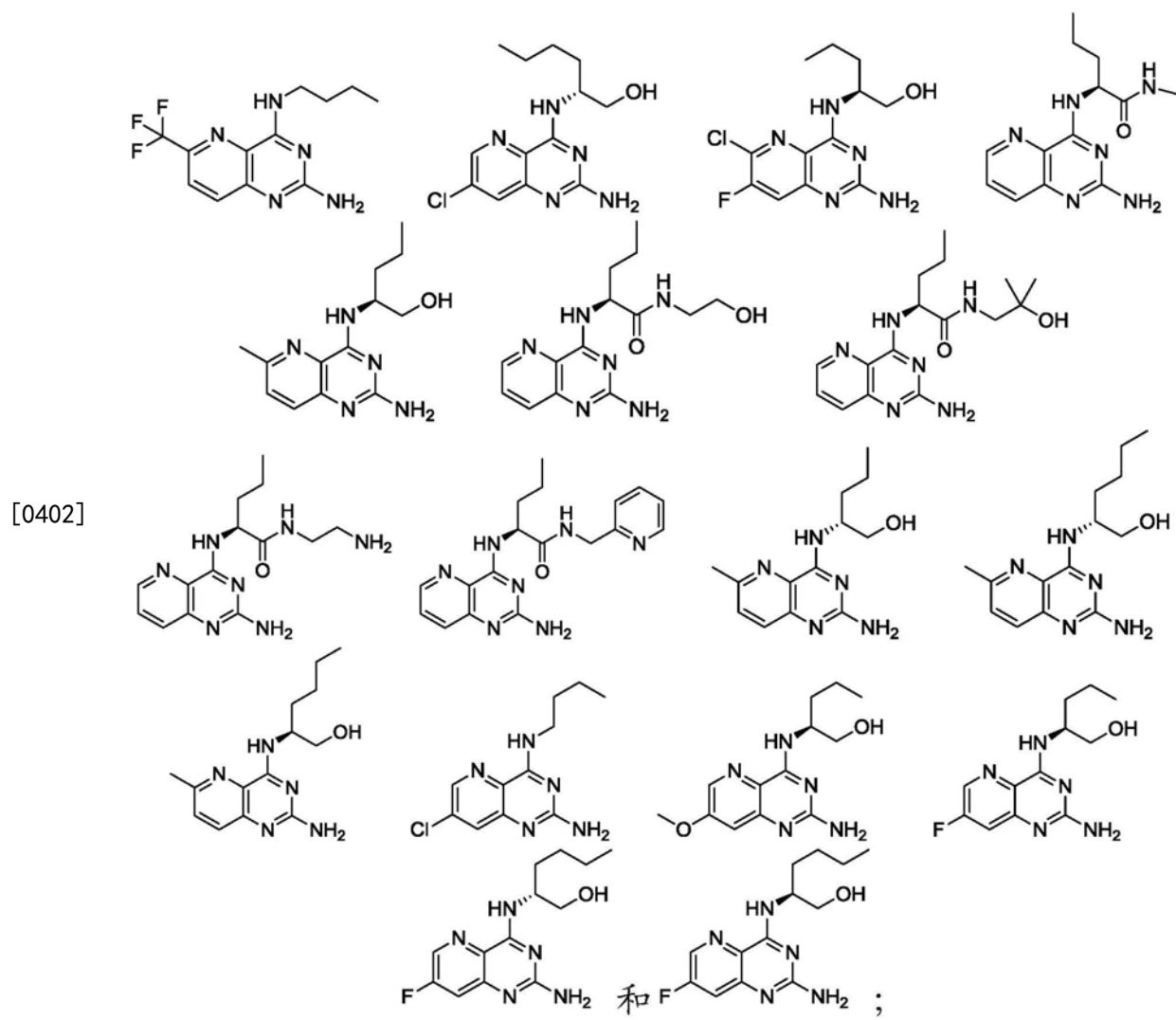
[0397] (g) R<sup>2</sup>是氢, 卤素, CN或C<sub>1-3</sub>烷基, 其任选地被1至5个卤素取代; 和

[0398] (h) R<sup>3</sup>是氢, 卤素或C<sub>1-3</sub>烷基。

[0399] 在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有如上文列出的选自(e)–(h)的两个或更多个特征。在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有如上文列出的选自(e)–(h)的三个或更多个特征。在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐具有如上文列出的选自(e)–(h)的两个或更多个特征。

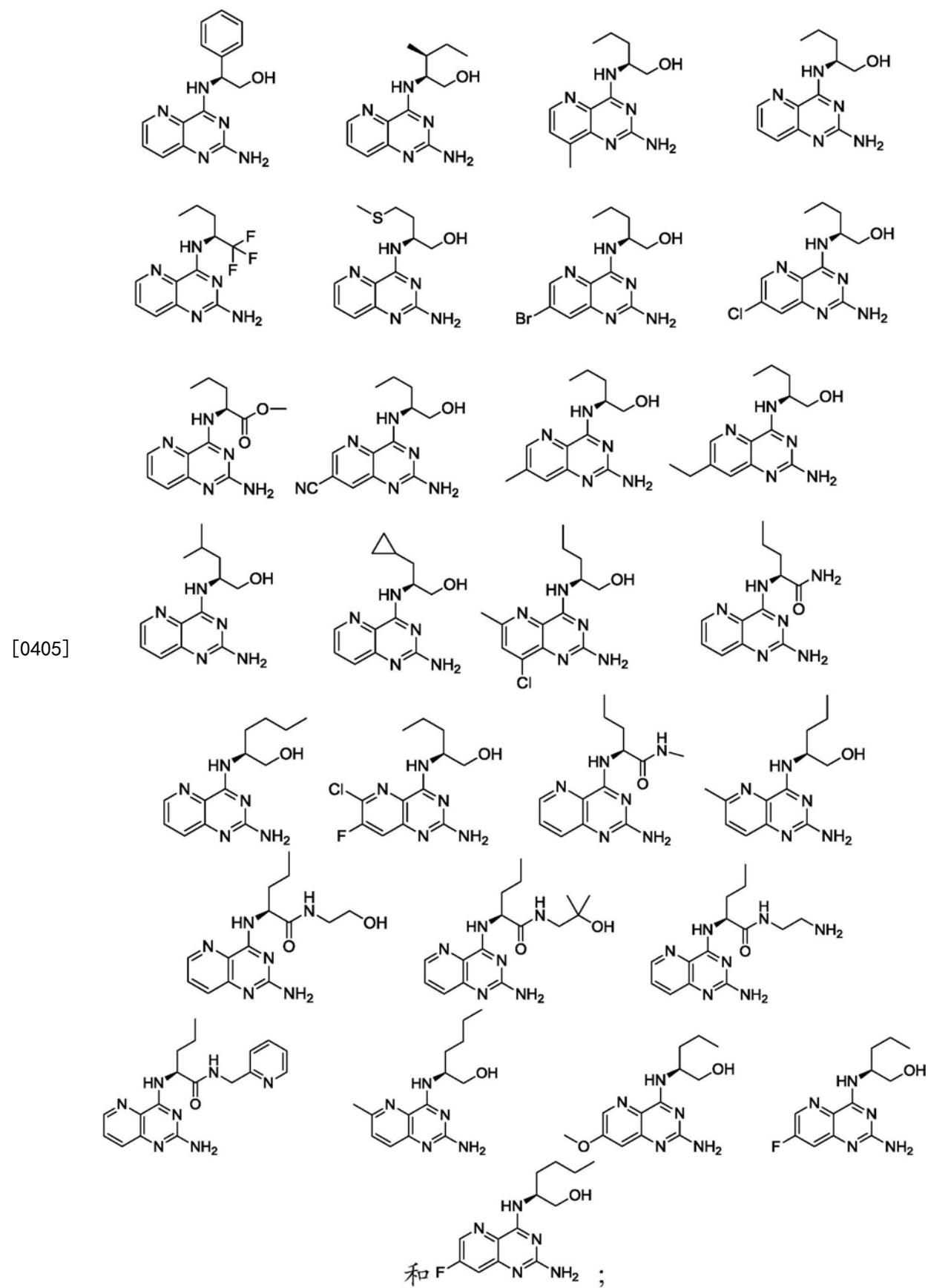
[0400] 在某些实施方式中, 式(J)或(I)的化合物选自:





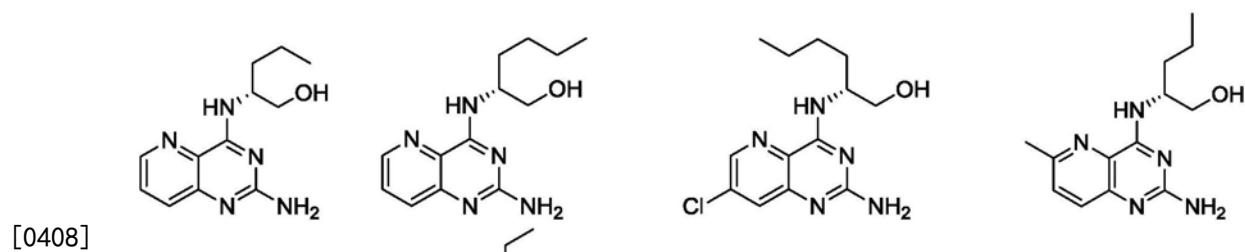
[0403] 或其药学上可接受的盐。

[0404] 在某些实施方式中,式(J)或(I)的化合物选自:



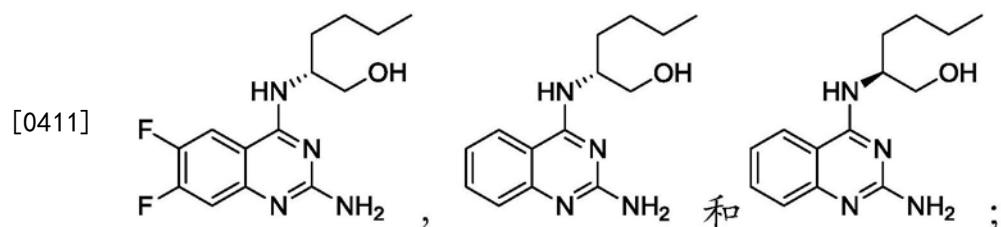
[0406] 或其药学上可接受的盐。

[0407] 在某些实施方式中,式(J)或(I)的化合物选自:



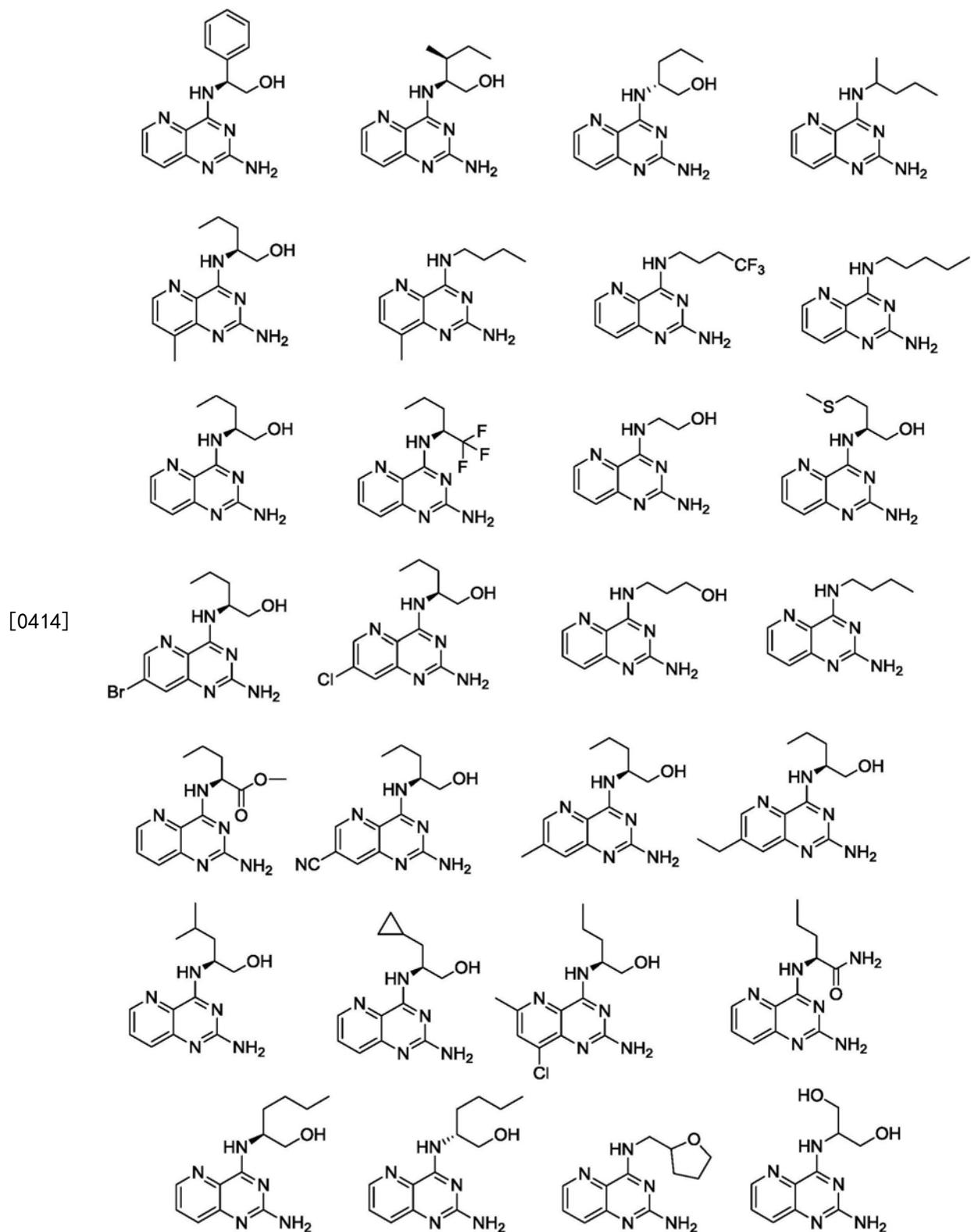
[0409] 或其药学上可接受的盐。

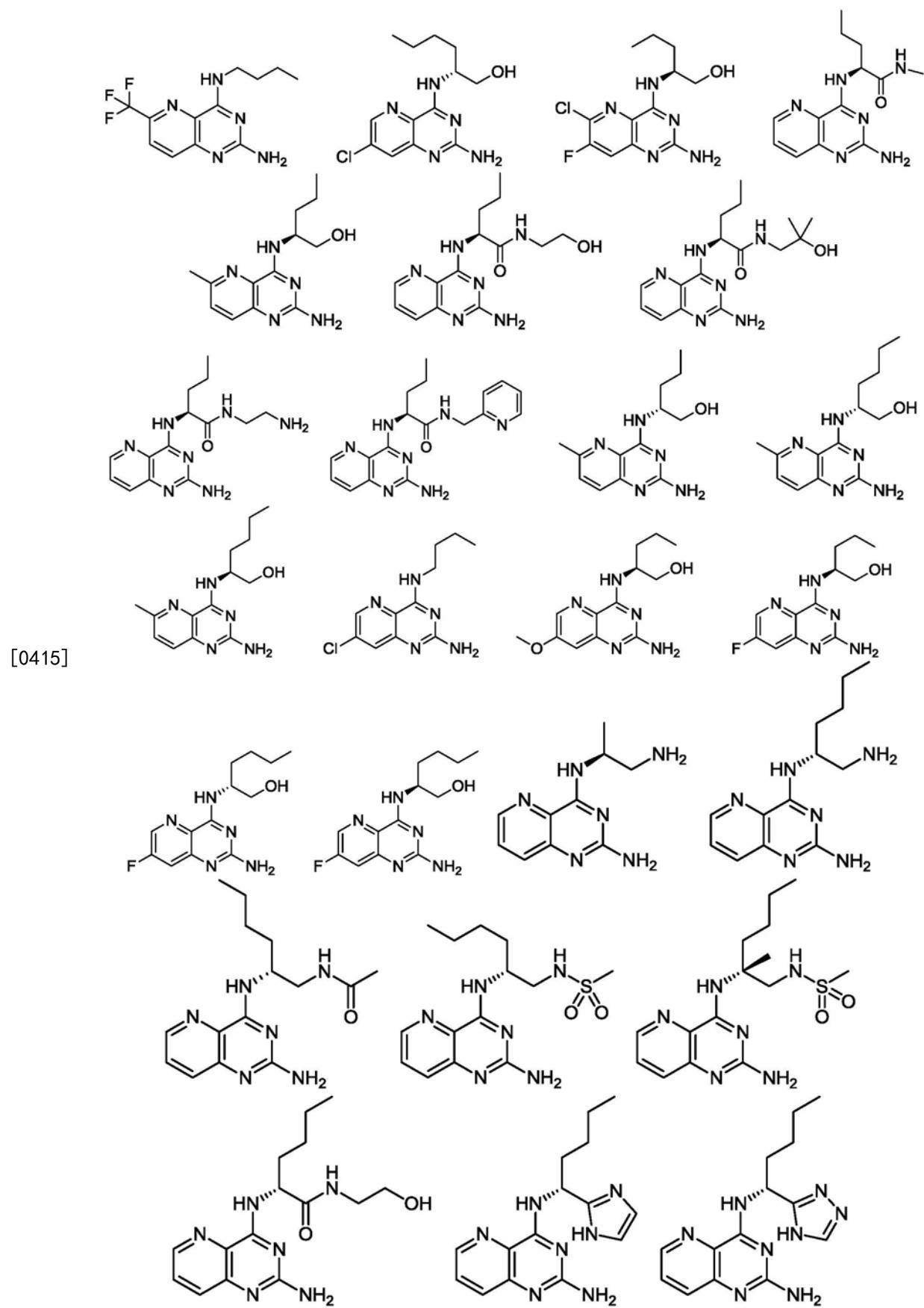
[0410] 在某些实施方式中,式(J)的化合物选自:



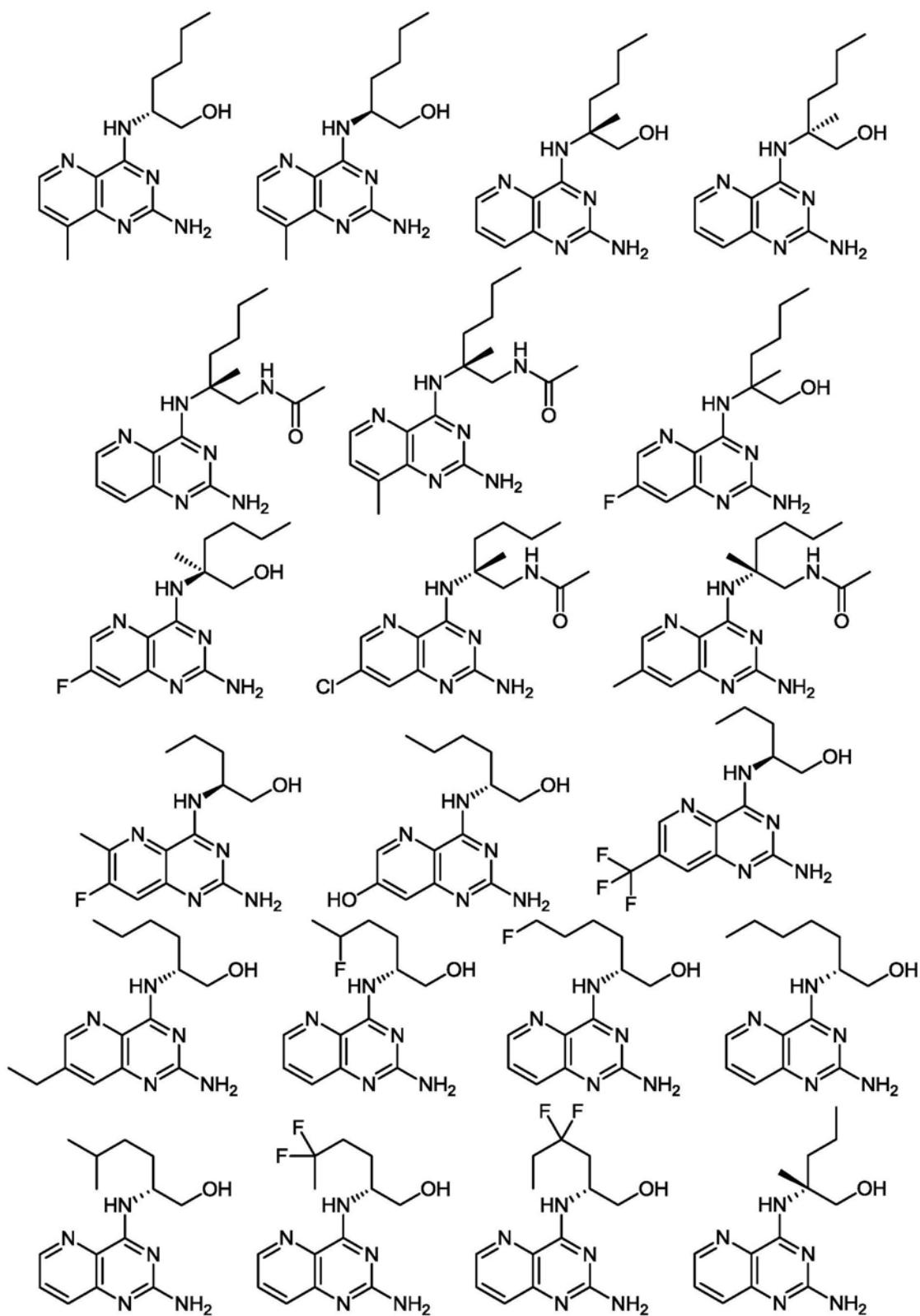
[0412] 或其药学上可接受的盐。

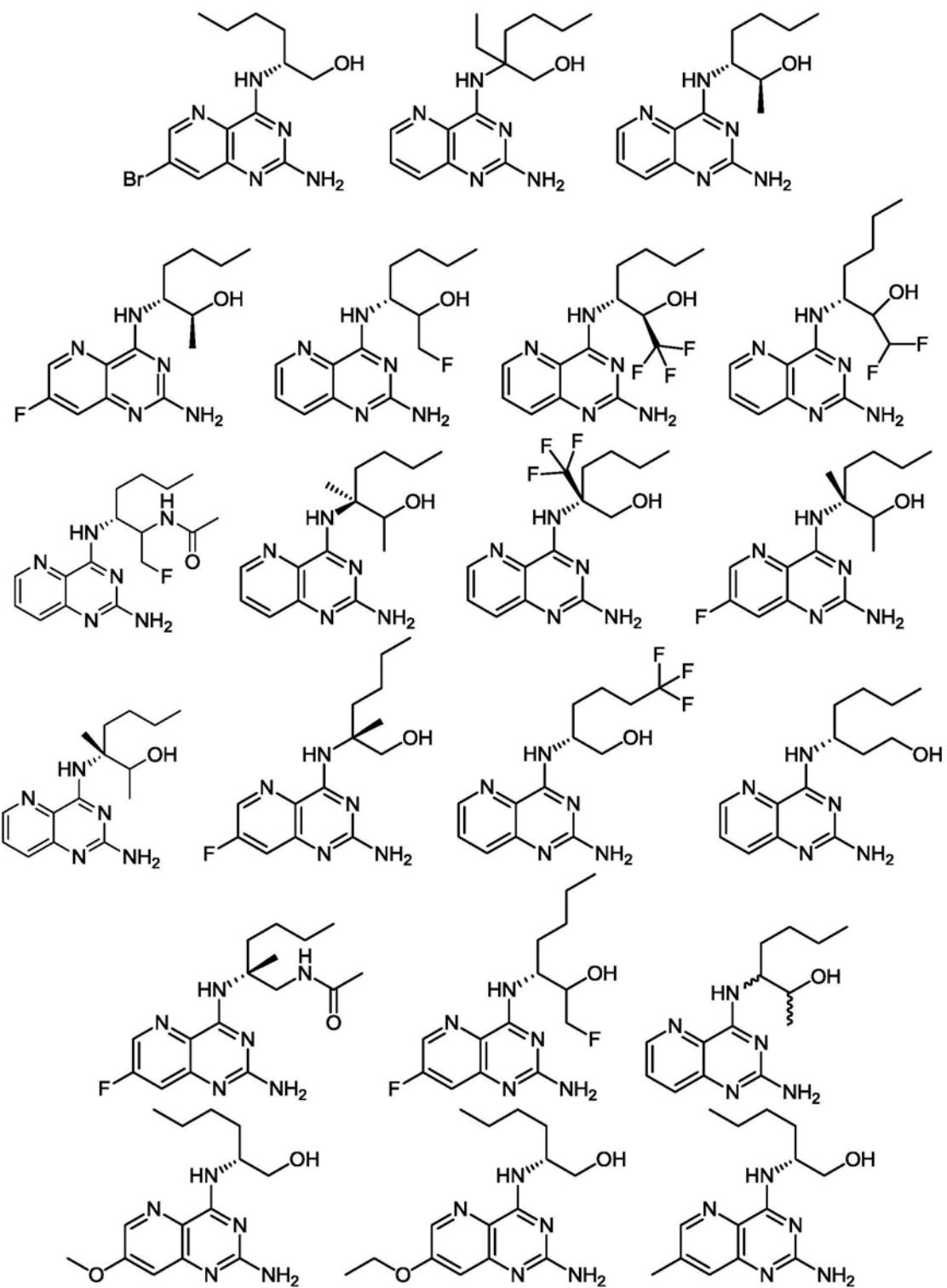
[0413] 在某些实施方式中,式(J)或(I)的化合物选自:

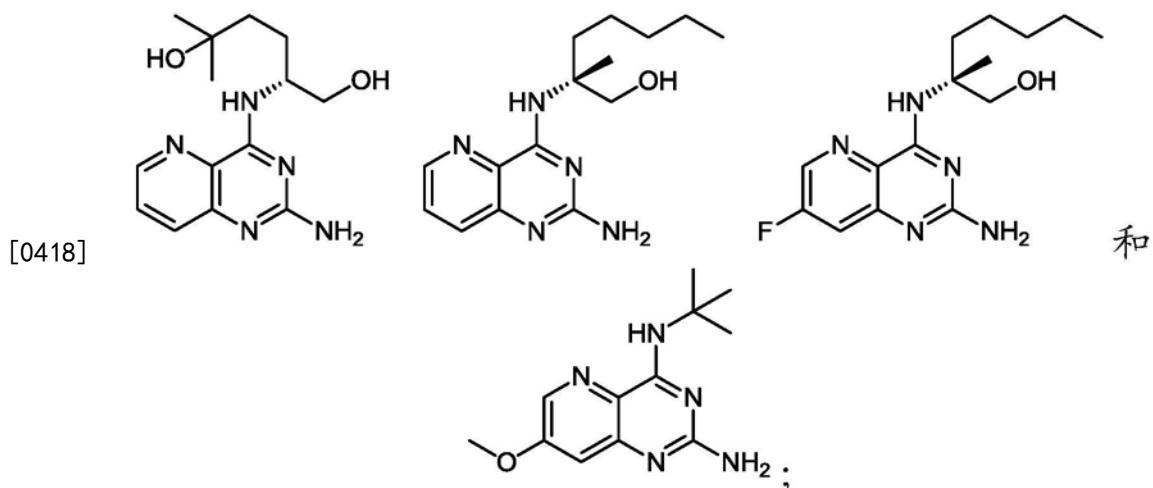




[0416]

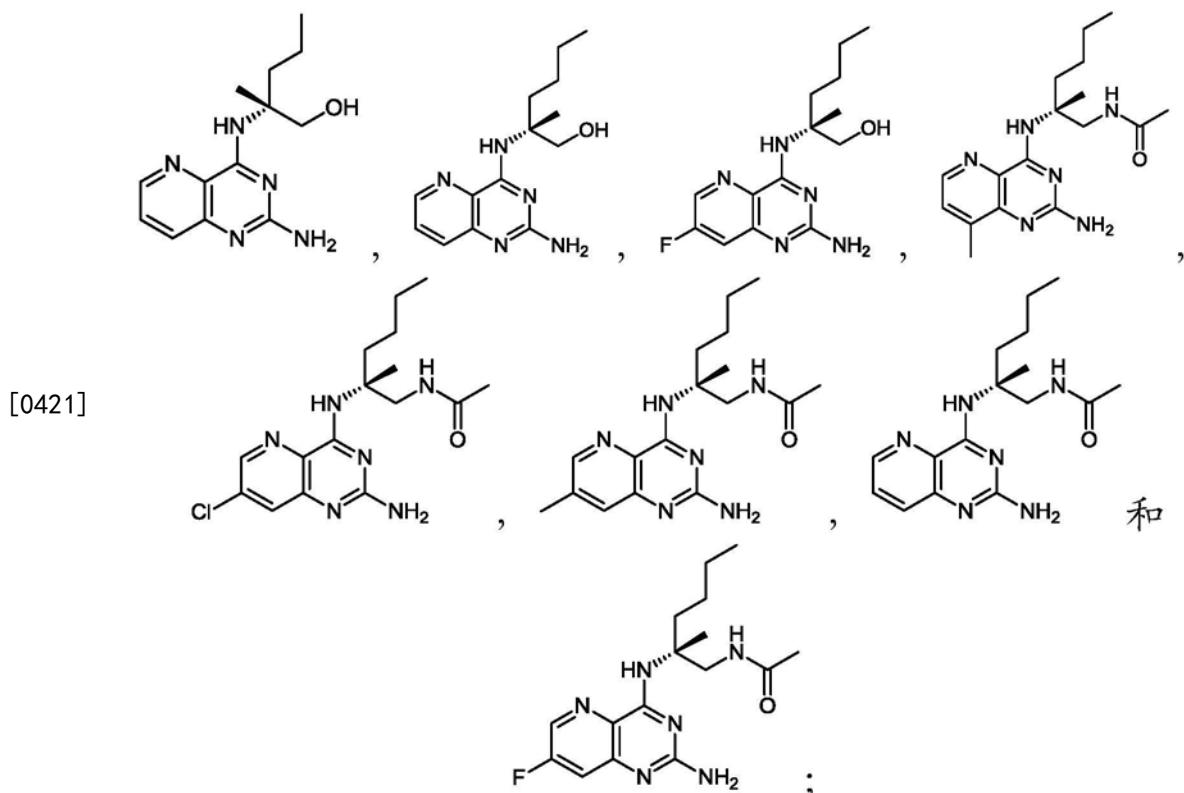






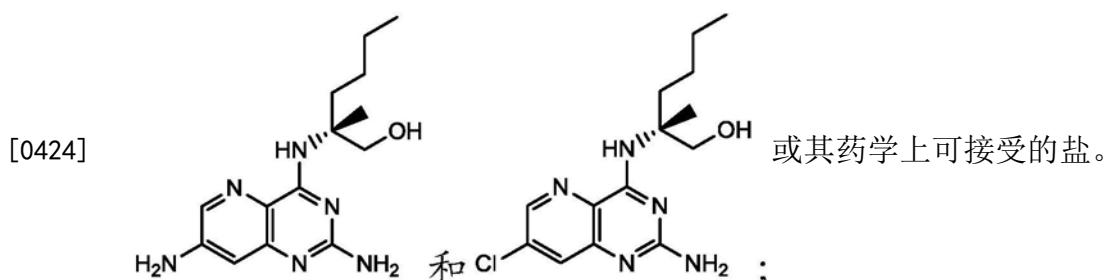
[0419] 或其药学上可接受的盐。

[0420] 在某些实施方式中,式(J),(I),(IV)或(IVa)的化合物选自:



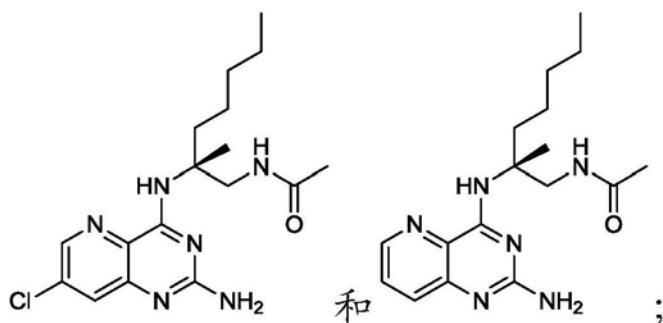
[0422] 或其药学上可接受的盐。

[0423] 在某些实施方式中,式(J),(I),(IV)或(IVa)的化合物选自:



[0425] 在某些实施方式中,式(J),(I),(IV)或(IVa)的化合物选自:

[0426]  或其药学上可接受的盐。



[0427] 在某些实施方式中,式 (J), (I), (IV) 或 (IVa) 的化合物选自:

[0428]  或其药学上可接受的盐。

[0429] 在某些实施方式中,式(J),(I),(IV)或(IVa)的化合物选自:

[0430]

[0431]

[0432] 或其药学上可接受的盐。

[0433] 如本文所用，“式(I)的化合物”包括式(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa),(IIIb),(IV),(IVa),(IVb),(IVc)或(IVd)的化合物。

[0434] III. 组合物

[0435] 在某些实施方式中,本公开提供了一种药物组合物,其包含本公开的化合物(例如式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa),(IIIb),(IV),(IVa),(IVb),(IVc)或(IVd))

的化合物)或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0436] 在某些实施方式中,药物组合物包含一种或多种另外的治疗剂,如下面更全面地阐述的。

[0437] 包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以用一种或多种药学上可接受的赋形剂制备,所述赋形剂可以根据普通实践来选择。片剂可以包含赋形剂,包括助流剂、填充剂、粘合剂等。水性组合物可以以无菌形式制备,并且当预期用于除了通过口服施用以外的方式递送时,通常可以是等渗的。所有组合物可以任选地含有赋形剂,如Rowe等在Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版,American Pharmacists Association,2009年中所述的那些。赋形剂可以包括抗坏血酸和其它抗氧化剂,螯合剂如EDTA,碳水化合物如糊精,羟烷基纤维素,羟烷基甲基纤维素,硬脂酸等。在某些实施方式中,组合物以固体剂型形式提供,包括固体口服剂型。

[0438] 组合物包括适合各种施用途径的组合物,包括口服施用。组合物可以以单位剂量形式存在,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。这样的方法包括将活性成分(例如本文公开的化合物或其药学盐)与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合的步骤。组合物可以通过以下制备:将活性成分与液体赋形剂或细分的固体赋形剂或两者均匀且紧密地结合,然后如果需要的话,使产品成型。技术和配方通常见于Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams and Wilkins,Philadelphia,Pa,2006。

[0439] 本文所述适合于口服施用的组合物可以以离散单位(单位剂型)存在,包括但不限于每个含有预定量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂。在一个实施方式中,药物组合物是片剂。

[0440] 本文公开的药物组合物包含本文公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂和任选的其它治疗剂。含有活性成分的药物组合物可以是适合预定施用方法的任何形式。例如,当用于口服使用时,可以制备片剂、糖锭剂、锭剂、水或油悬浮液、可分散粉剂或颗粒剂、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂或酏剂。预期用于口服使用的组合物可以根据本领域已知的制备药物组合物的任何方法来制备,并且这类组合物可以含有一种或多种赋形剂,包括甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供可口的制备物。将含有活性成分的片剂与适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合是可接受的。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,例如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、一水合乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、磷酸钙或磷酸钠;造粒和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,如纤维素、微晶纤维素、淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的或可以通过已知的技术包衣,包括微胶囊化,以延迟在胃肠道中的崩解和吸附,从而在更长的时间段内提供持续的作用。例如,可以单独使用或与蜡一起使用时间延迟材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0441] 可以与非活性成分组合以产生剂型的活性成分的量可以根据预期的治疗对象和特定施用方式而变化。例如,在一些实施方式中,用于口服施用于人的剂型可以含有用适宜和方便量的药学上可接受的赋形剂配制的约1至1000mg的活性物质。在某些实施方式中,药学上可接受的赋形剂在总组合物的约5至约95% (重量:重量) 之间变化。

[0442] 在某些实施方式中,包含本公开化合物(例如式(J),(I),(II),(IIa),(IIb),(III),(IIIa),(IIIb),(IV),(IVa),(IVb),(IVc)或(IVd)的化合物)或其药学上可接受的

盐的组合物在一种变型中不含有影响活性成分代谢的速率的试剂。因此,应理解,在一个方面,包含本公开化合物的组合物不包含将影响(例如,减缓、阻碍或延迟)本公开的化合物或与本公开的化合物分开地、依序地或同时地施用的任何其它活性成分的代谢的试剂。还应理解,本文在一个方面详细描述的任何方法、试剂盒、制品等不包含将影响(例如,减缓、阻碍或延迟)本公开的化合物或与本公开的化合物分开地、依序地或同时地施用的任何其它活性成分的代谢的试剂。

[0443] IV. 方法

[0444] 本公开提供了治疗对tol1样受体(例如TLR-8受体)的调节有响应的疾病或病症的方法。虽然不希望受任何一种理论的约束,但是本公开的化合物据信作为激动剂调节TLR-8受体。如本领域技术人员所理解的,TLR-8的调节剂可以在一定程度上调节其他的tol1样受体(例如TLR-7)。因此,在某些实施方式中,本文公开的化合物还可以以可测量的水平调节TLR-7。在某些实施方式中,将TLR-8调节到比TLR-7更高水平的那些化合物被认为是TLR-8的选择性调节剂。在本文提供的实施例中描述了测量每种化合物对TLR-7和TLR-8的相应调节的示例性方法。在某些实施方式中,本文公开的化合物是TLR-8的选择性调节剂。

[0445] 在某些实施方式中,提供了调节TLR-8的方法,包括向个体(例如人)施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0446] 在某些实施方式中,提供了体外调节TLR-8的方法。

[0447] 在某些实施方式中,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用作研究工具,例如用于鉴定TLR-8的调节剂。

[0448] 在某些实施方式中,本公开提供了治疗或预防需要的个体(例如人)中的疾病或病症的方法,包括施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,所述方法包括施用一种或多种另外的治疗剂。用本公开的化合物的治疗通常导致刺激对所治疗的特定疾病或病症的免疫反应。本公开设想的疾病或病症包括受到tol1样受体(例如TLR-8)的调节影响的那些疾病或病症。在某些实施方式中,提供了治疗或预防响应于TLR-8的调节的疾病或病症的方法,包括向人施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。示例性的疾病、失调和病症包括但不限于涉及自身免疫、炎症、过敏、哮喘、移植排斥、移植物抗宿主病(GvHD)、传染性疾病、癌症和免疫缺陷的病症。

[0449] 在某些实施方式中,传染性疾病包括诸如甲型肝炎,乙型肝炎(HBV),丙型肝炎(HCV),丁型肝炎(HDV),HIV,人乳头状瘤病毒(HPV),呼吸道合胞病毒(RSV),严重急性呼吸综合征(SARS),流行性感冒,副流感,巨细胞病毒,登革热,单纯疱疹病毒-1,单纯疱疹病毒-2,利什曼原虫感染和呼吸道合胞病毒的疾病。在某些实施方式中,传染性疾病包括诸如甲型肝炎,乙型肝炎(HBV),丁型肝炎(HDV),HIV,人乳头状瘤病毒(HPV),呼吸道合胞病毒(RSV),严重急性呼吸综合征(SARS),流行性感冒,副流感,巨细胞病毒,登革热,单纯疱疹病毒-1,单纯疱疹病毒-2,利什曼原虫感染和呼吸道合胞病毒的疾病。

[0450] 在某些实施方式中,提供了治疗或预防病毒感染的方法,包括向个体(例如人)施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,该方法可用于诱导针对人的病毒感染的多个表位的免疫应答。可以使用本领域技术人员已知用于确定是否已经发生免疫应答的任何技术来评估针对病毒感染的免疫应答的诱导。用于本公开的检测免疫应答的合适方法特别地包括检测受试者血清中病毒载量或抗原的降低、检测IFN- $\gamma$

分泌肽特异性T细胞以及检测一种或多种肝酶如丙氨酸转移酶(ALT)和天冬氨酸转移酶(AST)的升高的水平。在一个实施方式中,使用ELISPOT测定来完成IFN- $\gamma$ 分泌肽特异性T细胞的检测。另一个实施方式包括降低与HBV感染相关的病毒载量,包括通过PCR测试测量的降低。

[0451] 在某些实施方式中,本发明提供了通过将治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐与疫苗共同施用于个体(例如,人)来增强疫苗的功效的方法。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与疫苗共同施用以通过允许产生更高量的抗体或通过允许更持久的保护来增强免疫应答。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以用作疫苗佐剂以提高对使用特定抗原的免疫的功效和反应。在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与疫苗共同施用可能影响疫苗的抗原呈递给免疫系统的方式并增强疫苗的功效。

[0452] 在某些实施方式中,提供了用于医学治疗的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,提供本公开化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防响应于TLR-8的调节的疾病或病症。在某些实施方式中,该疾病或病症是如本文所述的病毒感染。

[0453] 在某些实施方式中,提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用来治疗或预防响应于TLR-8调节的疾病或病症的药物的用途。

[0454] 在某些实施方式中,本公开还提供了治疗乙型肝炎病毒感染的方法,其包括向乙型肝炎病毒感染的个体(例如人)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。通常,个体患有慢性乙型肝炎感染,虽然治疗HBV急性感染者也在本公开的范围内。

[0455] 本公开还提供了用于治疗丙型肝炎病毒感染的方法,其包括向丙型肝炎病毒感染的个体(例如人)施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。通常,个体患有慢性丙型肝炎感染,虽然治疗HCV急性感染者在本公开的范围内。

[0456] 根据本公开的HBV或HCV的治疗通常导致在HBV或HCV感染的个体(例如人)中分别刺激针对HBV或HCV的免疫应答,从而导致感染个体中HBV或HCV的病毒载量的降低。免疫应答的实例包括抗体(例如IgG抗体)的产生和/或调节免疫系统的活性的细胞因子(例如干扰素)的产生。免疫系统的反应可以是新诱导的反应,或可以增强现有的免疫应答。特别地,免疫系统的反应可以是针对一种或多种HBV或HCV抗原的血清转化。

[0457] 如本文更充分描述的,本公开的化合物可以与一种或多种另外的治疗剂一起施用于感染HBV或HCV的个体(例如人)。另外的治疗剂可以与本公开的化合物同时施用于受感染的个体(例如人),或在施用本公开的化合物之前或之后施用。例如,在某些实施方式中,当用于治疗或预防HCV时,本公开的化合物可以与选自以下的一种或多种另外的治疗剂一起施用:干扰素,利巴韦林或其类似物,HCV NS3蛋白酶抑制剂,HCV NS4蛋白酶抑制剂,HCV NS3/NS4蛋白酶抑制剂, $\alpha$ -葡糖昔酶1抑制剂,肝脏保护剂,HCV NS5B聚合酶的核昔或核昔酸抑制剂,HCV NS5B聚合酶的非核昔抑制剂,HCV NS5A抑制剂,TLR-7激动剂,亲环蛋白抑制剂,HCV IRES抑制剂,药代动力学增强剂和用于治疗HCV的其它药物,或其混合物。下面更详细地描述具体实例。

[0458] 此外,在某些实施方式中,当用于治疗或预防HBV时,本公开的化合物可以与一种或多种另外的治疗剂一起施用,所述另外的治疗剂选自HBV DNA聚合酶抑制剂,toll样受体7调节剂,toll样受体8调节剂,Toll样受体7和8调节剂,Toll样受体3调节剂,干扰素 $\alpha$ 配体,

HBsAg抑制剂,靶向HbcAg的化合物,亲环蛋白抑制剂,HBV治疗疫苗,HBV预防性疫苗,HBV病毒进入抑制剂,NTCP抑制剂,靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,短干扰RNA(siRNA),乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体),胸腺素激动剂,细胞因子,核蛋白抑制剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂),视黄酸诱导基因1的刺激剂,NOD2的刺激物,重组胸腺素 $\alpha$ -1和乙型肝炎病毒复制抑制剂及其组合。下面更详细地描述具体实例。

[0459] 在某些实施方式中,本公开提供了一种用于改善与HBV感染或HCV感染相关的症状的方法,其中所述方法包括对感染乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的个体(例如人)施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐,其中所述治疗有效量足以改善与HBV感染或HCV感染相关的症状。这些症状包括血液中HBV病毒颗粒(或HCV病毒颗粒)的存在,肝脏炎症,黄疸,肌肉酸痛,虚弱和疲劳。

[0460] 在某些实施方式中,本公开提供了在个体(例如人)中降低乙型肝炎病毒感染或丙型肝炎病毒感染的进展速率的方法,其中所述方法包括向感染乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的个体(例如人)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,其中所述治疗有效量足以降低乙型肝炎病毒感染或丙型肝炎病毒感染的进展速率。感染进展的速率可以通过测量血液中HBV病毒颗粒或HCV病毒颗粒的量进行跟踪。

[0461] 在某些实施方式中,本公开提供了用于降低与HBV感染或HCV感染相关的病毒载量的方法,其中所述方法包括向HBV或HCV感染的个体(例如人)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,其中所述治疗有效量足以降低个体中的HBV病毒载量或HCV病毒载量。

[0462] 在某些实施方式中,本公开提供了在个体(例如人)中诱导或增强针对乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的免疫应答的方法,其中所述方法包括将治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐施用于个体,其中在个体中诱导针对乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的新的免疫应答,或者在个体中增强预先存在的针对乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的免疫应答。可以在个体中诱导关于HBV或HCV的血清转换。免疫应答的实例包括产生抗体,例如IgG抗体分子,和/或产生调节人免疫系统的一种或多种组分的活性的细胞因子分子。

[0463] 在某些实施方式中,可诱导针对HBV或HCV的一种或多种抗原的免疫应答。例如,可以诱导针对HBV表面抗原(HBsAg)或针对小形式的HBV表面抗原(小S抗原)或针对中等形式的HBV表面抗原(中等S抗原),或针于其组合的免疫应答。再次举例来说,可以诱导针对HBV表面抗原(HBsAg),且也针对其他HBV衍生的抗原(如核心聚合酶或x-蛋白)的免疫应答。

[0464] 可以使用本领域技术人员已知用于确定是否已发生免疫应答的任何技术来评估针对HCV或HBV的免疫应答的诱导。用于本公开的检测免疫应答的合适方法特别地包括检测个体的血清中病毒载量的降低,例如通过使用PCR测定测量受试者血液中HBV DNA或HCV DNA的量,和/或通过使用诸如ELISA的方法测定受试者血液中的抗HBV抗体或抗HCV抗体的量。

[0465] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防HBV感染的本公开化合物的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防HCV感染的本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,提供了用于制造用来治疗或预防HBV感染的药物的本公开化合物(例如式(I)的化合物)或

其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,提供了用于制造用来治疗或预防HCV感染的药物的本公开化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0466] 在某些实施方式中,本公开还提供了用于治疗个体(例如,人)的逆转录病毒科病毒感染(例如,HIV病毒感染)的方法,包括将本公开的化合物或其药学上可接受的盐施用于个体。

[0467] 在某些实施方式中,本公开还提供了用于治疗HIV感染(例如HIV-1感染)的方法,其包括向感染HIV病毒的个体(例如人)施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,有需要的个体是已感染HIV的人。在某些实施方式中,有需要的个体是感染HIV但没有发展为AIDS的人。在某些实施方式中,有需要的个体是处于发展AIDS风险中的个体。在某些实施方式中,有需要的个体是已经感染HIV并且已经发展成AIDS的人。

[0468] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防个体(例如人)中的HIV病毒感染的方法,包括向个体施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0469] 在某些实施方式中,提供了用于抑制HIV病毒的复制、治疗AIDS或延迟个体(例如人)中AIDS的发作的方法,所述方法包括向个体施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0470] 在某些实施方式中,提供了一种用于预防个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,个体处于感染HIV病毒的风险中,例如具有一种或多种已知与感染HIV病毒相关的风险因素的个体。

[0471] 在某些实施方式中,提供了用于治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向个体施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0472] 在某些实施方式中,提供了用于治疗个体(例如人)中的HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的个体施用与治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂组合的治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐,所述治疗剂选自HIV蛋白酶抑制化合物,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷抑制剂,逆转录酶的HIV核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,gp41抑制剂,CXCR4抑制剂,gp120抑制剂,CCR5抑制剂,衣壳聚合抑制剂和其它用于治疗HIV的药物及其组合。

[0473] 在某些实施方式中,将本公开的化合物施用于其中通过施用抗逆转录病毒治疗(包括组合抗逆转录病毒疗法或“cART”)抑制活性HIV基因表达的患者。

[0474] 在某些实施方式中,提供了减少感染HIV的人中的潜伏HIV库的方法,所述方法包括向所述人施用药物有效量的本公开化合物。在某些实施方式中,所述方法还包括施用一种或多种抗HIV剂。在某些实施方式中,该方法还包括施用抗逆转录病毒治疗(包括组合抗逆转录病毒疗法或“cART”)。在某些实施方式中,通过施用抗逆转录病毒治疗(包括组合抗逆转录病毒疗法或“cART”)抑制了人中的活性HIV基因表达。

[0475] 在某些实施方式中,提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于HIV病毒感染的医学治疗(例如HIV-1或HIV病毒(例如HIV-1)或AIDS的复制或延迟个体(例如,人)中的AIDS发病)。

[0476] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用来治疗HIV病毒感染或HIV病毒或AIDS的复制或延迟个体(如人)中的AIDS发病的药物。一个实施方

式提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防性或治疗性治疗HIV感染或AIDS、或者用于治疗性治疗或延缓AIDS的发病。

[0477] 在某些实施方式中,提供了本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐在制造用于个体(例如人)中的HIV病毒感染的药物中的用途。在某些实施方式中,提供了用于预防性或治疗性治疗HIV病毒感染的本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0478] 在某些实施方式中,在使用方法中,施用是针对需要治疗的个体(例如人)。在某些实施方式中,在使用方法中,施用是针对具有发展AIDS的风险的个体(例如,人)。

[0479] 本文提供了用于治疗的本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗HIV病毒感染或HIV病毒或AIDS的复制或延迟个体(例如人)的AIDS发病的方法。

[0480] 本文还提供了本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐,其用于在需要的个体中治疗或预防HIV的方法中。在某些实施方式中,有需要的个体是已感染HIV的人。在某些实施方式中,有需要的个体是感染HIV但没有发展为AIDS的人。在某些实施方式中,有需要的个体是处于发展AIDS的风险中的个体。在某些实施方式中,有需要的个体是已经感染HIV并且已经发展成AIDS的人。

[0481] 本文还提供了用于治疗性治疗或延缓AIDS发病的本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0482] 本文还提供了用于预防性或治疗性治疗HIV感染的本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0483] 在某些实施方式中,所述HIV感染是HIV-1感染。

[0484] 此外,本公开的化合物可用于治疗癌症或肿瘤(包括发育不良,例如子宫发育不良)。这些包括血液恶性肿瘤,口腔癌(例如唇、舌或咽的),消化器官(例如食管、胃、小肠、结肠、大肠或直肠),腹膜,肝和胆道,胰腺,呼吸系统如喉或肺(小细胞和非小细胞),骨,结缔组织,皮肤(如黑素瘤),乳腺,生殖器官(输卵管、子宫、子宫颈、睾丸、卵巢或前列腺),尿道(例如膀胱或肾),脑和内分泌腺如甲状腺。总之,本公开的化合物用于治疗任何肿瘤,不仅包括血液恶性肿瘤,还包括所有种类的实体瘤。在某些实施方式中,所述化合物可用于治疗选自卵巢癌,乳腺癌,头颈癌,肾癌,膀胱癌,肝细胞癌和结肠直肠癌的癌症形式。

[0485] 血液恶性肿瘤广泛地定义为血细胞和/或其祖细胞的增殖性病症,其中这些细胞以不受控制的方式增殖。在解剖上,血液恶性肿瘤分为两个主要组:淋巴瘤-淋巴样细胞的恶性团块,主要但非专门地在淋巴结中,以及白血病-通常从淋巴样或骨髓细胞衍生且主要影响骨髓和外周血的肿瘤。淋巴瘤可以细分为霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤(NHL)。后一组包括几种不同的实体,其可以在临幊上(例如侵袭性淋巴瘤、惰性淋巴瘤)、组织学上(例如滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤)或基于恶性细胞的来源(例如B淋巴细胞,T淋巴细胞)进行区分。白血病和相关恶性肿瘤包括急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。其他血液恶性肿瘤包括浆细胞病(plasma cell dyscrasias)(包括多发性骨髓瘤)和骨髓增生异常综合征。

[0486] 在某些实施方式中,本公开的化合物可用于治疗B细胞淋巴瘤,淋巴浆细胞样淋巴瘤,输卵管癌,头颈癌,卵巢癌和腹膜癌。

[0487] 在某些实施方式中,本公开的化合物可用于治疗肝细胞癌,胃癌和/或结肠直肠癌。在某些实施方式中,本公开的化合物可用于治疗前列腺癌、乳腺癌和/或卵巢癌。在某些实施方式中,本公开的化合物可用于治疗复发性或转移性鳞状细胞癌。

[0488] 在某些实施方式中,提供了治疗过度增殖性疾病的方法,其包括向有需要的个体(例如人)施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,过度增殖性疾病是癌症。在某些实施方式中,癌症是实体瘤。在某些实施方式中,癌症选自卵巢癌,乳腺癌,头颈癌,肾癌,膀胱癌,肝细胞癌和结肠直肠癌。在某些实施方式中,癌症是淋巴瘤。在某些实施方式中,癌症是霍奇金淋巴瘤。在某些实施方式中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方式中,癌症是B细胞淋巴瘤。在某些实施方式中,癌症选自B细胞淋巴瘤、输卵管癌、头颈癌、卵巢癌和腹膜癌。在某些实施方式中,所述方法还包括施用一种或多种另外的治疗剂,如本文中更充分描述的。

[0489] 在某些实施方式中,癌症是前列腺癌,乳腺癌,卵巢癌,肝细胞癌,胃癌,结肠直肠癌和/或复发或转移性鳞状细胞癌。在某些实施例中,癌症是前列腺癌,乳腺癌和/或卵巢癌。在某些实施方式中,癌症是肝细胞癌,胃癌和/或结肠直肠癌。在某些实施方式中,癌症是复发性或转移性鳞状细胞癌。

[0490] V. 给药

[0491] 在一些实施方式中,在使用方法中,施用是针对需要治疗的个体(例如人)。

[0492] 疾病、失调或病症的其它实例包括牛皮癣、系统性红斑狼疮和过敏性鼻炎

[0493] 在一个实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗个体(例如人)中的过度增殖性疾病(例如癌症)的方法中。

[0494] 本文还提供了本公开的化合物(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐制造用于治疗过度增殖性疾病(例如癌症)的药物中的用途。

[0495] VI. 施用

[0496] 本公开的一种或多种化合物(本文也称为活性成分)可以通过适合于待治疗病症的任何途径施用。合适的途径包括口服,直肠,鼻,局部(包括口腔和舌下),透皮,阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可以根据例如接受者的状况而变化。本文公开的特定化合物的优点是它们是可口服生物利用的并且可以口服给药。

[0497] 本公开的化合物,例如式(I)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,例如至少约一个月,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。在一个变型中,化合物在个体的寿命期间以每日或间歇的时间表施用。

[0498] 基于施用医师的判断,可以在治疗过程中调节本公开化合物的剂量或给药频率。

[0499] 化合物可以以有效量施用于个体(例如,人)。在某些实施方式中,化合物每天施用一次。

[0500] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防人类疾病或病症的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、二种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂组合向人施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。由于TLR-8的调节剂可用于治疗各种疾病或症状,所以所述另外的治疗剂的特定身份将取决于所治疗的特定疾病或病症。

[0501] 式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc)或(IVd)的化合物可以通过任何有用的途径和方式施用,例如通过口服或肠胃外(例如静脉内)施用。式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc)或(IVd)的化合物的治疗有效量为约0.00001mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,例如约0.0001mg/kg体重/天至约10mg/kg/天或约0.001mg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,或例如约0.01mg/kg体重/天至约1mg/g体重/天或例如约0.05mg/kg体重/天至约0.5mg/kg体重/天,或例如约0.3μg至约30mg/天,或例如约30μg至约300μg/天。

[0502] 本公开的化合物(例如,式(I)的任何化合物)可以与在任何剂量的本公开化合物(例如,从1mg至1000mg的化合物)中的一种或多种另外的治疗剂组合。式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc)或(IVd)的化合物的治疗有效量为约0.01mg/剂至约1000mg/剂,例如约0.01mg/剂至约100mg/剂,或例如约0.1mg/剂至约100mg/剂,或例如约1mg/剂至约100mg/剂,或例如约1mg/剂至约10mg/剂。式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc)或(IVd)的化合物的其他治疗有效量为约1mg/剂,或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或约100mg/剂。式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc)或(IVd)的化合物的其他治疗有效量为约100mg/剂,或约125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450或约500mg/剂。单剂量可以每小时、每天或每周施用。例如,单剂量可以每1小时施用一次,每2、3、4、6、8、12、16小时或每24小时施用一次。单剂量也可以每1天施用一次,每2、3、4、5、6天或每7天施用一次。单剂量也可以每1周施用一次,每2、3周或每4周施用一次。在某些实施方式中,单剂量可以每周施用一次。单剂量也可以每月施用一次。

[0503] 式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc)或(IVd)的化合物的给药频率将由个体患者的需要决定,且例如可以是每天一次或每天两次或更多次。化合物的施用持续治疗HBV或HCV感染所需的长度。例如,可以将化合物I施用于感染HBV或HCV的人达20天至180天的时间段,或者例如20天至90天的时间段,或者例如从30天到60天的时间段。

[0504] 施用可以是间歇性的,其中患者在若干天或更多天的时间段内接受每日剂量的式(J), (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (IVa), (IVb), (IVc)或(IVd)的化合物,随后是其中患者不接受每日剂量的化合物的若干天或更多天的时间段。例如,患者可以每隔一天或者每周三次接受化合物的剂量。再次举例来说,患者可以在1至14天的时间段内每天接受化合物的剂量,随后是7至21天的期间段,在此期间患者不接受化合物的剂量,随后是患者再次接受化合物的每日剂量的后续时间段(例如,从1至14天)。可以根据治疗患者的临床要求来重复化合物的施用、随后化合物的不施用的时间段。

[0505] 在一个实施方式中,提供了一种药学组合物,其包含与一种或多种(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)另外的治疗剂组合的本公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0506] 在一个实施方式中,提供了一种试剂盒,其包含与一种或多种(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)另外的治疗剂组合的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0507] 在某些实施方式中,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,四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其它实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在另外的实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。所述一种,两种,三种,四种或更多种另外的治疗剂可以是选自同一类别治疗剂的不同治疗剂,和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0508] 在某些实施方式中,当将本公开的化合物与本文所述的一种或多种另外的治疗剂组合时,组合物的组分以同时或依序的方案施用。当依序施用时,组合可以以两次或更多次施用来进行施用。

[0509] 在某些实施方式中,本公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂在单一剂型中组合以同时施用于患者,例如作为口服施用的固体剂型。

[0510] 在某些实施方式中,本公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂一起施用。将本公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂共同施用通常是指同时或依序施用本公开的化合物和一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的化合物和一个或多个另外的治疗剂二者都存在于患者体内。

[0511] 共同施用包括在施用一种或多种另外的治疗剂的单位剂量之前或之后施用本文公开的化合物的单位剂量,例如在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用本文公开的化合物。例如,在一些实施方式中,首先施用本公开化合物的单位剂量,在随后的数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,在其它实施方式中,首先施用一种或多种另外的治疗剂的单位剂量,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本公开化合物。在一些实施方式中,首先施用本公开化合物的单位剂量,随后在一定时间段(例如1-12小时)之后,施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其它实施方式中,首先施用一种或多种另外的治疗剂的单位剂量,随后在若干小时(例如1-12小时)的时间段之后,施用单位剂量的本公开化合物。

[0512] VII.HBV的联合治疗

[0513] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防具有感染或有感染风险的人的HBV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(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)另外的治疗剂组合向所述人施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,提供了用于治疗患有感染或有感染风险的人的HBV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(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)另外的治疗剂组合向所述人施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐。

[0514] 在某些实施方式中,本公开提供了治疗HBV感染的方法,包括向与治疗有效量的一种或多种适用于治疗HBV感染的另外的治疗剂组合有需要的患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。在某些实施方式中,一种或多种另外的治疗剂包括例如一种,二种,三种,四种,一种或两种,一种至三种或一种至四种另外的治疗剂。

[0515] 在上述实施方式中,所述另外的治疗剂可以是抗HBV剂。例如,在一些实施方式中,另外的治疗剂选自HBV组合药物,HBV DNA聚合酶抑制剂,免疫调节剂,toll样受体调节剂(TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12和

TLR-13的调节剂),干扰素 $\alpha$ 受体配体,透明质酸酶抑制剂,重组IL-7,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂,靶向乙型肝炎核心抗原(HbcAg)的化合物,亲环蛋白抑制剂,HBV治疗性疫苗,HBV预防性疫苗,HBV病毒进入抑制剂,NTCP(Na<sup>+</sup>-牛磺胆酸盐共转运多肽)抑制剂,靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,短干扰RNA(siRNA),miRNA基因治疗剂,核酸内切酶调节剂,核糖核苷酸还原酶抑制剂,乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,重组清道夫受体A(SRA)蛋白,Src激酶抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,短合成分发夹RNA(sshRNA),HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体)和“抗体样”治疗性蛋白质(如DARTs<sup>®</sup>,Duobodies<sup>®</sup>,Bites<sup>®</sup>,XmAbs<sup>®</sup>,TandAbs<sup>®</sup>,Fab衍生物),CCR2趋化因子拮抗剂,胸腺素激动剂,细胞因子,核蛋白抑制剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂),视黄酸诱导基因1的刺激剂,NOD2的刺激剂,NOD1的刺激剂,精氨酸酶-1抑制剂,STING激动剂,PI3K抑制剂,淋巴毒素 $\beta$ 受体激活剂,天然杀伤细胞受体2B4抑制剂,淋巴细胞激活基因3抑制剂,CD160抑制剂,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂,CD137抑制剂,杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂,TIM-3抑制剂,B淋巴细胞和T淋巴细胞衰减因子抑制剂,CD305抑制剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,PEG-干扰素 $\lambda$ ,重组胸腺素 $\alpha$ -1,BTK抑制剂,TIGIT调节剂,CD47调节剂,SIRPa调节剂,ICOS调节剂,CD27调节剂,CD70调节剂,OX40调节剂,NKG2D调节剂,Tim-4调节剂,B7-H4调节剂,B7-H3调节剂,NKG2A调节剂,GITR调节剂,CD160调节剂,HEVEM调节剂,CD161调节剂,Ax1调节剂,Mer调节剂,Tyro调节剂,基因修饰剂或编辑剂如CRISPR(包括CRISPR Cas9),锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN),乙型肝炎病毒复制抑制剂,如美国公开No.2010/0143301(Gilead Sciences),美国公开No.2011/0098248(Gilead Sciences),美国公开No.2009/0047249(Gilead Sciences),美国专利No.8722054(Gilead Sciences),美国公开No.2014/0045849(Janssen),美国公开No.2014/0073642(Janssen),W02014/056953(Janssen),W02014/076221(Janssen),W02014/128189(Janssen),美国公开No.2014/0350031(Janssen),W02014/023813(Janssen),美国公开No.2008/0234251(Array Biopharma),美国公开No.2008/0306050(Array Biopharma),美国公开No.2010/0029585(Ventirx Pharma),美国公开No.2011/0092485(Ventirx Pharma),US2011/0118235(Ventirx Pharma),美国公开No.2012/0082658(Ventirx Pharma),美国公开No.2012/0219615(Ventirx Pharma),美国公开No.2014/0066432(Ventirx Pharma),美国公开No.2014/0088085(Ventirx Pharma),美国公开No.2014/0275167(Novira Therapeutics),美国公开No.2013/0251673(Novira Therapeutics),美国专利No.8513184(Gilead Sciences),美国公开No.2014/0030221(Gilead Sciences),美国公开No.2013/0344030(Gilead Sciences),美国公开No.2013/0344029(Gilead Sciences),美国公开No.2014/0343032(Roche),W02014037480(Roche),美国公开No.2013/0267517(Roche),W02014131847(Janssen),W02014033176(Janssen),W02014033170(Janssen),W02014033167(Janssen),美国公开No.2014/0330015(Ono Pharmaceutical),美国公开No.2013/0079327(Ono Pharmaceutical),美国公开No.2013/0217880(Ono pharmaceutical)中公开的那些的化合物,和其他用于治疗HBV的药物,及其组合。在一些实施方式中,所述另外的治疗剂进一步选自乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂,TCR样抗体,IDO抑制剂,cccDNA表观遗传调节剂,IAP抑制剂,SMAC模拟物,以及例如US20100015178(Incite)中公开的那些化合物。

[0516] 在某些实施方式中,另外的治疗剂选自HBV组合药物,HBV DNA聚合酶抑制剂, toll样受体7调节剂,toll样受体8调节剂,Toll样受体7和8调节剂,Toll样受体3调节剂,干扰素 $\alpha$ 受体配体,HBsAg抑制剂,靶向HbcAg的化合物,亲环蛋白抑制剂,HBV治疗性疫苗,HBV预防性疫苗,HBV病毒进入抑制剂,NTCP抑制剂,靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,短干扰RNA(sirRNA),乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体),胸腺素激动剂,细胞因子,核蛋白抑制剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂),视黄酸诱导基因1的刺激剂,NOD2的刺激剂,NOD1的刺激剂,重组胸腺素 $\alpha$ -1,BTK抑制剂和乙型肝炎病毒复制抑制剂,及其组合。在某些实施方式中,另外的治疗剂选自乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂和IDO抑制剂。

[0517] 在某些实施方式中,本公开的化合物(例如式(I)的化合物)配制成片剂,其可任选地含有一种或多种其它可用于治疗HBV的化合物。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗HBV的另一活性成分,例如HBV DNA聚合酶抑制剂,免疫调节剂,toll样受体调节剂(TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12和TLR-13的调节剂),t1r7调节剂,t1r8调节剂,t1r7和t1r8的调节剂,干扰素 $\alpha$ 受体配体,透明质酸酶抑制剂,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂,靶向乙型肝炎核心抗原(HbcAg)的化合物,亲环蛋白抑制剂,HBV病毒进入抑制剂,NTCP(Na<sup>+</sup>-牛磺胆酸盐共转运多肽)抑制剂,核酸内切酶调节剂,核糖核苷酸还原酶抑制剂,乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,Src激酶抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,CCR2趋化因子拮抗剂,胸腺素激动剂,核蛋白抑制剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂),视黄酸诱导基因1的刺激剂,NOD2的刺激剂,NOD1的刺激者,精氨酸酶-1抑制剂,STING激动剂,PI3K抑制剂,淋巴毒素 $\beta$ 受体激活剂,天然杀伤细胞受体2B4抑制剂,淋巴细胞活化基因3抑制剂,CD160抑制剂,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂,CD137抑制剂,杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂,TIM-3抑制剂,B-淋巴细胞和T-淋巴细胞衰减因子抑制剂,CD305抑制剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,BTK抑制剂,TIGIT调节剂,CD47调节剂,SIRPa调节剂,ICOS调节剂,CD27调节剂,CD70调节剂,OX40调节剂,NKG2D调节剂,Tim-4调节剂,B7-H4调节剂,B7-H3调节剂,NKG2A调节剂,GITR调节剂,CD160调节剂,HEVEM调节剂,CD161调节剂,Ax1调节剂,Mer调节剂,Tyro调节剂和乙型肝炎病毒复制抑制剂,及其组合。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗HBV的另一种活性成分,例如乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂,cccDNA表观遗传调节剂,IAP抑制剂,SMAC模拟物和IDO抑制剂。

[0518] 在某些实施方式中,这样的片剂适合于每天一次给药。

[0519] 在某些实施方式中,另外的治疗剂选自以下的一种或多种:

[0520] (1) 选自富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨(**TRUVADA®**)、阿德福韦+克氟维定和GBV-015的组合药物,以及选自ABX-203+拉米夫定+PEG-IFNa、ABX-203+阿德福韦+PEG-IFNa和INO-9112+RG7944(INO-1800)的组合药物;

[0521] (2) HBV DNA聚合酶抑制剂,选自贝西福韦、恩替卡韦(**Baraclude®**)、阿德福韦(**Hepsera®**)、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(tenofovir disoproxil)、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦双特戊酯(tenofovir dipivoxil)、富马酸替诺福韦双特戊酯、替诺福韦十八烷氧基乙酯、替比夫定(**Tyzeka®**)、普雷福韦、克来夫定、恩曲他滨

(Emtriva®)、利巴韦林、拉米夫定(Epivir-HBV®)、叠氮膦(phosphazide)、泛昔洛韦、SNC-019754、FMCA、fusolin、AGX-1009和美他卡韦,以及选自AR-II-04-26和HS-10234的HBV DNA聚合酶抑制剂;

[0522] (3) 免疫调节剂,其选自林托莫德(rintatolimod)、盐酸艾咪朵尔(imidol hydrochloride)、ingaron、dermaVir、plaquenil(羟氯喹)、阿地白介素(proleukin)、羟基脲、霉酚酸酯(MPA)及其酯衍生物麦考酚酸莫酯(MMF)、WF-10、利巴韦林、IL-12、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559和IR-103;以及选自下组的免疫调节剂:IN0-9112、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、R0-7011785、R0-6871765和IR-103;

[0523] (4) Toll-样受体7调节剂,其选自GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫德、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IM0-4200、MCT-465、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202RG-7863和RG-7795;

[0524] (5) Toll-样受体8调节剂,其选自莫托莫德、瑞喹莫德、3M-051、3M-052、MCT-465、IM0-4200、VTX-763、VTX-1463;

[0525] (6) Toll-样受体3调节剂,其选自林托莫德、聚-ICLC、MCT-465、MCT-475、Riboxxon、Riboxxim和ND-1.1;

[0526] (7) 干扰素 $\alpha$ 受体配体,选自干扰素 $\alpha$ -2b(IntronA®)、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a(Pegasys®)、干扰素 $\alpha$ 1b(Hapgen®)、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-干扰素 $\alpha$ -2a(YPEG-rhIFN $\alpha$ -2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron(干扰素 $\gamma$ )、rSIFN-co(重组超级复合干扰素)、Ypeg干扰素 $\alpha$ -2b(YPEG-rhIFN $\alpha$ -2b)、MOR-22、PEG干扰素 $\alpha$ -2b(PEG-Intron®)、Bioferon、Novaferon、Inmutag(Inferon)、Multiferon®、干扰素 $\alpha$ -n1(Humoferon®)、干扰素 $\beta$ -1a(Avonex®)、Shaferon、干扰素 $\alpha$ -2b(AXX0)、Alfaferone、干扰素 $\alpha$ -2b(BioGeneric Pharma)、干扰素- $\alpha$ 2(CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax A、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、PDferon-B、干扰素 $\alpha$ -2b(IFN,Laboratorios Bioprofarma)、 $\alpha$ 干扰素a 2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干扰素 $\alpha$ 2b(Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干扰素 $\alpha$ -2b(Amega)、干扰素 $\alpha$ -2b(Virchow)、PEG干扰素 $\alpha$ -2b(Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素 $\alpha$ -2b(长春生物制品研究所)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、INTEFEN、SINOGEN、福康泰(Fukangtai)、Pegstat、rHSA-IFN $\alpha$ -2b和Interapo(Interapa);

[0527] (8) 透明质酸酶抑制剂,选自astodrimer;

[0528] (9) IL-10调节剂;

[0529] (10) HBsAg抑制剂,其选自HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C和REP-9AC',以及选自REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031和REP-006和REP-9AC'的HBsAg抑制剂;

[0530] (11) 选自CYT003的Toll样受体9调节剂,以及选自CYT-003、IM0-2055、IM0-2125、IM0-3100、IM0-8400、IM0-9200、agatolimod、DIMS-9054、DV-1179、AZD-1419、MGN-1703和

CYT-003-QbG10的To11样受体9调节剂；

[0531] (12) 亲环蛋白抑制剂,选自OCB-030、SCY-635和NVP-018；

[0532] (13) HBV预防性疫苗,选自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、乙型肝炎预防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、EngerixB®、重组乙型肝炎疫苗(肌内,康泰生物制品)、重组乙型肝炎疫苗(多形汉逊酵母,肌内,华兰生物工程)、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、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、Shan6、rhHBsAG疫苗和DTaP-rHB-Hib疫苗；

[0533] (14) HBV治疗性疫苗,选自HBsAG-HBIG复合物、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB(静脉内)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(epsilonPA-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、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L-佐剂化疫苗、HepB-v、N0-1800、重组VLP-基治疗性疫苗(HBV感染,VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910AdTG-18202、ChronVac-B和Lm HBV;以及选自FP-02.2和RG7944(INO-1800)的HBV治疗性疫苗；

[0534] (15) 选自Myrcludex B的HBV病毒进入抑制剂；

[0535] (16) 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,其选自ISIS-HBVRx；

[0536] (17) 短干扰RNA(siRNA),选自TKM-HBV(TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、ddRNAi和ARC-520；

[0537] (18) 核酸内切酶调节剂,选自PGN-514；

[0538] (19) 核糖核苷酸还原酶抑制剂,选自Trimidox；

[0539] (20) 乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,选自汉黄芩素(wogonin)；

[0540] (21) 靶向乙型肝炎病毒的表面抗原的HBV抗体,选自GC-1102、XTL-17、XTL-19、XTL-001、KN-003和全人单克隆抗体治疗(乙型肝炎病毒感染, Humabs BioMed);以及选自IV Hepabulin SN的靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体；

[0541] (22) HBV抗体,包括单克隆抗体和多克隆抗体,其选自Zutectra、Shang Sheng Gan Di、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血液制品)以及Fovepta(BT-088)；

[0542] (23) CCR2趋化因子拮抗剂,选自丙帕锗(propagermanium)；

[0543] (24) 胸腺素激动剂,选自胸腺法新(Thymalfasin)；

[0544] (25) 细胞因子,选自重组IL-7、CYT-107、白细胞介素-2(IL-2、Immunex);重组人白细胞介素-2(Shenzhen Neptunus)和西莫白介素(celmoleukin),以及选自IL-15、IL-21、IL-24的细胞因子；

[0545] (26) 核蛋白抑制剂(HBV核心或衣壳蛋白调节剂),选自NVR-1221、NVR-3778、BAY

41-4109、甲磺酸莫非赛定(morphothiadine mesilate)和DVR-23;

[0546] (27) 视黄酸诱导基因1的刺激物,选自SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198和ORI-7170;

[0547] (28) NOD2的刺激剂,选自SB-9200;

[0548] (29) 重组胸腺素α-1,选自NL-004和聚乙二醇化胸腺素α1;

[0549] (30) 乙型肝炎病毒复制抑制剂,选自异噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038和Xingantie;

[0550] (31) PI3K抑制剂,选自伊德利塞(idelalisib)、AZD-8186、布帕利塞(buparlisib)、CLR-457、匹替利司(pictilisib)、来那替尼、利戈舍替(rigosertib)、利戈舍替钠、EN-3342、TGR-1202、阿吡利塞(alpelisib)、度维利塞(duvelisib)、UCB-5857、他司利塞(taselisib)、XL-765、吉达利塞(gedatolisib)、VS-5584、可泮利塞(copanlisib)、CAI乳清酸盐、哌立福新(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕奴利塞(panulalisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、匹拉利塞(pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索诺利塞(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301和CLR-1401;

[0551] (32) cccDNA抑制剂,选自BSBI-25;

[0552] (33) PD-L1抑制剂,选自MEDI-0680、RG-7446、德瓦鲁单抗、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014和BMS-936559;

[0553] (34) PD-1抑制剂,选自纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、BGB-108和mDX-400;

[0554] (35) BTK抑制剂,选自ACP-196、达沙替尼、伊布替尼、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、MSC-2364447、X-022、司培替尼、TP-4207、HM-71224、KBP-7536和AC-0025;

[0555] (36) 治疗HBV的其他药物,选自gentiopicrin(龙胆苦苷)、硝唑尼特、比瑞那帕、NOV-205(Molixan;BAM-205)、01ligotide、Mivotilate、Feron、左旋咪唑、卡舒宁、Alloferon、WS-007、Y-101(替芬泰)、rSIFN-α、PEG-IIFN-α、KW-3、BP-Inter-014、齐墩果酸、HepB-nRNA、cTP-5(rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、DasKloster0014-01、Jiangantai(Ganxikang)、胡黄连苷、GA5NM-HBV、DasKloster-0039、hepulantai、IMB-2613、TCM-800B和ZH-2N,以及选自还原谷胱甘肽和R0-6864018的其他HBV治疗药物;以及

[0556] (37) 公开于下列文件中的化合物:US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)、US20090047249(Gilead Sciences)、US8722054(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、W02014/056953(Janssen)、W02014/076221(Janssen)、W02014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、W02014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventrix Pharma)、US20110092485(Ventrix Pharma)、US20110118235(Ventrix Pharma)、US20120082658(Ventrix Pharma)、US20120219615(Ventrix Pharma)、US20140066432(Ventrix Pharma)、US20140088085(Ventrix Pharma)、US20140275167(Novira therapeutics)、US20130251673(Novira therapeutics)、US8513184(Gilead Sciences)、US20140030221(Gilead Sciences)、US20130344030(Gilead Sciences)、US20130344029(Gilead Sciences)、US20140343032

(Roche)、W02014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、W02014131847 (Janssen)、W02014033176 (Janssen)、W02014033170 (Janssen)、W02014033167 (Janssen)、US20140330015 (Ono pharmaceutical)、US20130079327 (Ono pharmaceutical) 和 US20130217880 (Ono pharmaceutical)，以及US20100015178 (Incyte) 中公开的化合物。

[0557] 以上列表中还包括：

[0558] (38) IDO抑制剂,选自epacadostat (INCB24360) ,F-001287,resminostat (4SC-201) ,SN-35837,NLG-919,GDC-0919和indoximod;

[0559] (39) 选自CB-1158、C-201和resminostat的精氨酸酶抑制剂;和

[0560] (40) 选自ipilimumab,贝拉西普,PSI-001,PRS-010,曲美木单抗(tremelimumab)和JHL-1155的细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂。

[0561] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种,两种,三种,四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其它实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在另外的实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。所述一种,两种,三种,四种或更多种另外的治疗剂可以是选自同一治疗剂类别的不同治疗剂,和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0562] 在一个具体实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂和至少一种另外的治疗剂组合,所述另外的治疗剂选自:免疫调节剂, toll样受体调节剂(TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12和TLR-13的调节剂),干扰素 $\alpha$ 受体配体,透明质酸酶抑制剂,重组IL-7, HBsAg抑制剂,靶向HbcAg的化合物,亲环蛋白抑制剂,HBV治疗性疫苗,HBV预防性疫苗,HBV病毒进入抑制剂,NTCP抑制剂,靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸,短干扰RNAs (siRNA),miRNA基因治疗剂,核酸内切酶调节剂,核糖核苷酸还原酶抑制剂,乙型肝炎病毒E抗原抑制剂,重组清道夫受体A (SRA) 蛋白,src激酶抑制剂,HBx抑制剂,cccDNA抑制剂,短合成分发RNA (ssRNA),HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体)和“抗体样”治疗性蛋白质(如DARTs $\circledR$ , Duobodies $\circledR$ , Bites $\circledR$ ,

XmAbs $\circledR$ , TandAbs $\circledR$ ,Fab衍生物),CCR2趋化因子拮抗剂,胸腺素激动剂,细胞因子,核蛋白抑制剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂),视黄酸诱导基因1的刺激剂,NOD2的刺激剂,NOD1的刺激剂,精氨酸酶-1抑制剂,STING激动剂,PI3K抑制剂,淋巴毒素 $\beta$ 受体激活剂,天然杀伤细胞受体2B4抑制剂,淋巴细胞活化基因3抑制剂,CD160抑制剂,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂,CD137抑制剂,杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂,TIM-3抑制剂,B淋巴细胞和T淋巴细胞衰减因子抑制剂,CD305抑制剂,PD-1抑制剂,PD-L1抑制剂,PEG-干扰素 $\lambda$ ,重组胸腺素 $\alpha$ -1,BTK抑制剂TIGIT的调节剂,CD47调节剂,SIRP $\alpha$ 调节剂,CD27调节剂,CD70调节剂,OX40调节剂,NKG2D调节剂,Tim-4调节剂,B7-H4调节剂,B7-H3调节剂,NKG2A调节剂,GITR调节剂,CD160调节剂,HEVEM调节剂,CD161调节剂,Ax1调节剂,Mer调节剂,Tyro调节剂,基因修饰剂或编辑剂如CRISPR(包括CRISPR Cas9),锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)及乙型肝炎病毒复制抑制剂。在某些实施方式中,该至少一种另外的治疗剂进一步

选自乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌或组装抑制剂, TCR样抗体, cccDNA表观遗传调节剂, IAP抑制剂, SMAC模拟物和IDO抑制剂。

[0563] 在另一个具体实施方式中, 将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂和至少一种另外的治疗剂组合, 所述另外的治疗剂选自: HBV病毒进入抑制剂, NTCP抑制剂, HBx抑制剂, cccDNA抑制剂, 钝向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体, 短干扰RNA (siRNA), miRNA基因治疗剂, 短合成立发夹RNA (ssRNA) 和核蛋白抑制剂 (HBV核心或衣壳蛋白抑制剂)。

[0564] 在另一个具体实施方式中, 将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂、选自以下的一种或两种另外的治疗剂: 免疫调节剂, toll样受体调节剂 (TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, TLR-10, TLR-11, TLR-12和 TLR-13的调节剂), HBsAg抑制剂, HBV治疗性疫苗, HBV抗体 (包括钝向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体) 和“抗体样”治疗蛋白 (例如

**DARTs®**, **Duobodies®**, **Bites®**, **XmAbs®**, **TandAbs®**, **Fab衍生物**), 亲环蛋白抑制剂, 视黄酸诱导基因1的刺激剂, PD-1抑制剂, PD-L1抑制剂, 精氨酸酶-1抑制剂, PI3K抑制剂和NOD2的刺激剂, 以及选自以下的一种或两种额外的治疗剂: HBV病毒进入抑制剂, NTCP抑制剂, HBx抑制剂, cccDNA抑制剂, 钝向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体, 短干扰RNA (siRNA), miRNA基因治疗剂, 短合成立发夹RNA (ssRNA) 和核蛋白抑制剂 (HBV核心或衣壳蛋白抑制剂), 组合。在某些实施方式中, 一种或两种另外的治疗剂进一步选自乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌或组装抑制剂, TCR样抗体和IDO抑制剂。

[0565] 在一个具体实施方式中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合, 所述另外的治疗剂选自: 阿德福韦(**Hepsera®**)、富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨(**TRUVADA®**)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(**Viread®**)、恩替卡韦(**Baraclude®**)、拉米夫定(**Epivir-HBV®**)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(**Tyzeka®**)、克来夫定®、恩曲他滨(**Emtriva®**)、peg干扰素α-2b (**PEG-Intron®**)、**Multiferon®**、干扰素α1b(**Hapgen®**)、干扰素α-2b (**Intron A®**)、聚乙二醇化干扰素α-2a (**Pegasys®**)、干扰素α-n1(**Humoferon®**)、利巴韦林、干扰素β-1a (**Avonex®**)、**Bioferon**、**Ingaron**、**Inmutag (Inferon)**、**Algeron**、**Roferon-A**、**Oligotide**、**Zutectra**、**Shaferon**、干扰素α-2b (**AXX0**)、**Alfaferone**、干扰素α-2b (**BioGeneric Pharma**)、**Feron**、干扰素-α2 (CJ)、**BEVAC**、**Laferonum**、**VIPEG**、**BLAUFERON-B**、**BLAUFERON-A**、**Intermaxa**、**Realdiron**、**Lanstion**、**Pegaferon**、**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**)、**Optipeg A**、**Realfa 2B**、**Reliferon**、干扰素α-2b (**Amega**)、干扰素α-2b (**Virchow**)、PEG干扰素α-2b (**Amega**)、**Reaferon-EC**、**Proquiferon**、**Uniferon**、**Urifron**、干扰素α-2b (长春生物制品研究所)、**Anterferon**、**Shanferon**、**MOR-22**、白细胞介素-2 (IL-2, **Immunex**)、重组人白细胞介素-2 (Shenzhen Neptunus)、**Layfferon**、**Ka Shu Ning**、上生雷泰、**INTEFEN**、

SINOGEN、福康泰、Alloferon和西莫白介素。

[0566] 在一个具体的实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与恩替卡韦(**Baraclude®**)、阿德福韦(**Hepsera®**)、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、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(**Tyzeka®**)或拉米夫定(**Epivir-HBV®**)组合。

[0567] 在一个具体的实施方式中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与恩替卡韦(**Baraclude®**)、阿德福韦(**Hepsera®**)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(**Viread®**)、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(**Tyzeka®**)或拉米夫定(**Epivir-HBV®**)组合。

[0568] 在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与PD-1抑制剂组合。在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与PD-L1抑制剂组合。在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与IDO抑制剂组合。在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与IDO抑制剂和PD-1抑制剂组合。在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与IDO抑制剂和PD-L1抑制剂组合。在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与TLR7调节剂如GS-9620组合。

[0569] 在一个具体的实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与TLR7调节剂和IDO抑制剂组合。在一个具体的实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与TLR7调节剂如GS-9620和IDO抑制剂如epacadostat组合。

[0570] 在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与(4-氨基-2-丁氧基-8-({3-[ (吡咯烷-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-7,8-二氢蝶啶-6 (5H)-酮) 或其药学上可接受的盐组合。

[0571] 如本文所用,GS-9620 (4-氨基-2-丁氧基-8-({3-[ (吡咯烷-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-7,8-二氢蝶啶-6 (5H)-酮) 包括其药学上可接受的盐。J. Med. Chem., 2013, 56 (18), pp 7324-7333。

[0572] 在一个具体的实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自恩替卡韦(**Baraclude®**)、阿德福韦(**Hepsera®**)、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、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(**Tyzeka®**)或拉米夫定(**Epivir-HBV®**)的第一另外的治疗剂以及选自免疫调节剂、toll样受体调节剂(TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9、TLR-10、TLR-11、TLR-12和TLR-13的调节剂)、干扰素 $\alpha$ 受体配体、透明质酸酶抑制剂、重组IL-7、HBsAg抑制剂、靶向HbcAg的化合物、亲环蛋白抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV预防性疫苗、HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、短干扰RNA(siRNA)、miRNA基因治疗剂、核酸内切酶调节剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、乙型肝炎病毒E抗原抑制剂、重组清道夫受体A(SRA)蛋白、src激酶抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、短合成分发夹RNA(sshRNA)、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体)和“抗体样”治疗蛋白(如

DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab衍生物)、CCR2

趋化因子拮抗剂、胸腺素激动剂、细胞因子、核蛋白抑制剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂)、视黄酸诱导基因1的刺激剂、NOD2的刺激剂、NOD1的刺激剂、重组胸腺素 $\alpha$ -1、精氨酸酶-1抑制剂、STING激动剂、PI3K抑制剂、淋巴毒素 $\beta$ 受体激活剂、天然杀伤细胞受体2B4抑制剂、淋巴细胞活化基因3抑制剂、CD160抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂、CD137抑制剂、杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂、TIM-3抑制剂、B-淋巴细胞和T-淋巴细胞衰减因子抑制剂、CD305抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PEG-干扰素 $\lambda$ 、BTK抑制剂、TIGIT调节剂、CD47调节剂、SIRPa调节剂、ICOS调节剂、CD27调节剂、CD70调节剂、OX40调节剂、NKG2D调节剂、Tim-4调节剂、B7-H4调节剂、B7-H3调节剂、NKG2A调节剂、GITR调节剂、CD160调节剂、HEVEM调节剂、CD161调节剂、Ax1调节剂、Mer调节剂、Tyro调节剂、基因修饰剂或编辑剂如CRISPR(包括CRISPR Cas9)、锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)和乙型肝炎病毒复制抑制剂的至少一种另外的治疗剂组合。在某些实施方式中,所述至少一种另外的治疗剂进一步选自乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂,TCR样抗体,IDO抑制剂,cccDNA表观遗传调节剂,IAP抑制剂和SMAC模拟物。

[0573] 在一个具体的实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自恩替卡韦(Baraclude $\circledR$ )、阿德福韦(Hepsera $\circledR$ )、富马酸替诺福韦二吡呋酯(Viread $\circledR$ )、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(Tyzeka $\circledR$ )或拉米夫定(Epivir-HBV $\circledR$ )的第一另外的治疗剂以及选自peg干扰素 $\alpha$ -2b(PEG-Intron $\circledR$ )、Multiferon $\circledR$ 、干扰素 $\alpha$ 1b(Hapgen $\circledR$ )、干扰素 $\alpha$ -2b(Intron A $\circledR$ )、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a(Pegasys $\circledR$ )、干扰素 $\alpha$ -n1(Humoferon $\circledR$ )、利巴韦林、干扰素 $\beta$ -1a(Avonex $\circledR$ )、Bioferon、Ingaron、Inmutag(Inferon)、Algeron、Roferon-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、干扰素 $\alpha$ -2b(AXXO)、Alfaferone、干扰素 $\alpha$ -2b(BioGeneric Pharma)、Feron、干扰素- $\alpha$ 2(CJ)、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax $\alpha$ 、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、干扰素 $\alpha$ -2b(IFN, Laboratorios Bioprofarma)、 $\alpha$ 干扰素 $\alpha$ 2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干扰素 $\alpha$ 2b(Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa2B、Reliferon、干扰素 $\alpha$ -2b(Amega)、干扰素 $\alpha$ -2b(Virchow)、PEG干扰素 $\alpha$ -2b(Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素 $\alpha$ -2b(长春生物制品研究所)、Anterferon、Shanferon、MOR-22、白细胞介素-2(IL-2, Immunex)、重组人白细胞介素-2(Shenzhen Neptunus)、Layfferon、Ka Shu Ning、上生雷泰、INTEFEN、SINOGEN、福康泰、Alloferon和西莫白介素的至少一种另外的治疗剂组合。

[0574] 在一个具体的实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自恩替卡韦(Baraclude $\circledR$ )、阿德福韦(Hepsera $\circledR$ )、富马酸替诺福韦二吡呋酯(Viread $\circledR$ )、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(Tyzeka $\circledR$ )或拉米夫定(Epivir-HBV $\circledR$ )的第一另外的治疗剂以及选自HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、短干扰RNA(sirRNA)、miRNA基因治疗剂、短合成分发夹RNA

(sshRNA) 和核蛋白调节剂 (HBV核心或衣壳蛋白调节剂) 的至少一种另外的治疗剂组合。

[0575] 在一个具体的实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自恩替卡韦(Baraclude®)、阿德福韦(Hepsera®)、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、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(Tyzeka®)或拉米夫定(Epivir-HBV®)的第一另外的治疗剂以及选自免疫调节剂、toll样受体调节剂 (TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9、TLR-10、TLR-11、TLR-12和TLR-13的调节剂)、HBsAg抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体)和“抗体样”治疗蛋白(如DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab衍生物)、亲环蛋白抑制剂、视黄酸诱导基因1的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶-1抑制剂、PI3K抑制剂和NOD2刺激剂的一种或两种另外的治疗剂和选自HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、短干扰RNA (siRNA)、miRNA基因治疗剂、短合成发夹RNA (sshRNA) 和核蛋白抑制剂 (HBV核心或衣壳蛋白抑制剂) 的一种或两种另外的治疗剂组合。在某些实施方式中,所述一种或两种另外的治疗剂进一步选自乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌或组装抑制剂、TCR样抗体和IDO抑制剂。

[0576] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-10;5-15;5-20;5-25;25-30;20-30;15-30;或10-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺组合。本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可以以该化合物的任何剂量(例如,50mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如每种剂量组合具体和单独列出的那样。本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可以以化合物的任何剂量(例如,约1mg至约500mg化合物)与本文给出的药剂组合,如每种剂量组合具体和单独列出的那样。

[0577] 在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与100-400mg替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与100-150;100-200,100-250;100-300;100-350;150-200;150-250;150-300;150-350;150-400;200-250;200-300;200-350;200-400;250-350;250-400;350-400或300-400mg替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与300mg替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与250mg替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与150mg替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯组合。本公开的化合物(例

如,式(I)的化合物)可以经该化合物的任何剂量(例如,50mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如每种剂量组合具体和单独列出的那样。本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可以以该化合物的任何剂量(例如,约1mg至约150mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如每种剂量组合具体和单独列出的那样。

[0578] 本文还提供了本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐以及用于治疗HBV的一种或多种另外的活性成分以用于治疗或预防HBV的方法中。

[0579] 本文还提供了本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐以用于治疗或预防HBV的方法中,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与用于治疗HBV的一种或多种另外的治疗剂同时地、分开地或依序地施用。

[0580] VIII.HCV的联合治疗

[0581] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防具有感染或有感染风险的人的HCV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(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)另外的治疗剂组合向所述人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。在一个实施方式中,提供了用于治疗患有感染或有感染风险的人的HCV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种,两种,三种,一种或两种,或一种至三种)另外的治疗剂组合向所述人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。

[0582] 在某些实施方式中,本公开提供了治疗HCV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种适用于治疗HCV感染的另外的治疗剂组合向有需要的患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。

[0583] 在上述实施方式中,所述另外的治疗剂可以是抗HCV剂。例如,在一些实施方式中,另外的治疗剂选自干扰素,利巴韦林或其类似物,HCV NS3蛋白酶抑制剂,HCV NS4蛋白酶抑制剂,HCV NS3/NS4蛋白酶抑制剂,α-葡糖昔酶1抑制剂,肝脏保护剂,HCV NS5B聚合酶的核昔或核昔酸抑制剂,HCV NS5B聚合酶的非核昔抑制剂,HCV NS5A抑制剂,TLR-7激动剂,亲环蛋白抑制剂,HCV IRES抑制剂和药代动力学增强剂,如US2010/0310512,US2013/0102525和W02013/185093中公开的那些化合物,或其组合。

[0584] 在某些实施方式中,本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)被配制成片剂,其可以任选地含有一种或多种可用于治疗HCV的其它化合物。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗HCV的另一活性成分,例如干扰素、利巴韦林或其类似物,HCV NS3蛋白酶抑制剂,HCV NS4蛋白酶抑制剂,HCV NS3/NS4蛋白酶抑制剂,α-葡糖昔酶1抑制剂,肝脏保护剂,HCV NS5B聚合酶的核昔或核昔酸抑制剂,HCV NS5B聚合酶的非核昔抑制剂,HCV NS5A抑制剂,TLR-7激动剂,亲环蛋白抑制剂,HCV IRES抑制剂和药代动力学增强剂,或其组合。

[0585] 在某些实施方式中,这样的片剂适合于每天一次给药。

[0586] 在某些实施方式中,另外的治疗剂选自以下的一种或多种:

[0587] (1) 干扰素,选自:聚乙二醇化rIFN-α2b (PEG-Intron),聚乙二醇化rIFN-α2a (Pegasys),rIFN-α2b (Intron A),rIFN-α2a (Roferon-A),干扰素α (MOR-22,0PC-18,Alfaferone,Alfanative,Multiferon,subalin),干扰素alfacon-1 (Infergen),干扰素α-1 (Wellferon),干扰素α-n3 (Alferon),干扰素-β (Avonex,DL-8234),干扰素-ω (ω-DUROS,Biomed 510),Alb干扰素α-2b (Albuferon),IFNαXL,BLX-883 (Locteron),DA-3021,

糖基化干扰素 $\alpha$ -2b (AVI-005) ,PEG-Infergen,聚乙二醇化干扰素 $\lambda$  (聚乙二醇化IL-29) 或belerofon,IFN $\alpha$ -2b XL,rIFN- $\alpha$ 2a,共有IFN $\alpha$ ,干复津(infergen),利比(rebif),聚乙二醇化IFN- $\beta$ ,口服干扰素 $\alpha$ ,feron,reaferon,intermaxa,r-IFN- $\beta$ 和干复津+actimmuneribavirin和利巴韦林类似物,例如rebetol,copegus,VX-497和viramidine(塔利巴韦);

[0588] (2) 利巴韦林及其类似物,其选自利巴韦林(Rebetol,Copegus)和塔利巴韦(Viramidine);

[0589] (3) NS5A抑制剂,选自化合物A.1(以下描述),化合物A.2(以下描述),化合物A.3(以下描述),ABT-267,化合物A.4(以下描述),JNJ-47910382,达卡他韦(BMS-790052),ABT-267,Samatasvir,MK-8742,MK-8404,EDP-239,IDX-719,PPI-668,GSK-2336805,ACH-3102,A-831,A-689,AZD-2836(A-831),AZD-7295(A-689)和BMS-790052;

[0590] (4) NS5B聚合酶抑制剂,选自索非布韦(GS-7977),化合物A.5(以下描述),化合物A.6(以下描述),ABT-333,化合物A.7(以下描述),ABT-072,化合物A.8(下文所述),tegobuvir(GS-9190),GS-9669,TMC647055,ABT-333,ABT-072,setrobuvir(ANA-598),IDX-21437,非利布韦(PF-868554),VX-222,IDX-375,IDX-184,IDX-102,BI-207127, valopicitabine(NM-283),PSI-6130(R1656),PSI-7851,BCX-4678,nesbuvir(HCV-796),BILB-1941,MK-0608,NM-107,R7128,VCH-759,GSK625433,XTL-2125,VCH-916,JTK-652,MK-3281,VBY-708,A848837,GL59728,A-63890,A-48773,A-48547,BC-2329,BMS-791325,BILB-1941,AL-335,AL-516和ACH-3422;

[0591] (5) 蛋白酶(NS3,NS3-NS4)抑制剂,选自化合物A.9,化合物A.10,化合物A.11,ABT-450,化合物A.12(以下描述),司美普韦(TMC-435),波普瑞维(SCH-503034),narlaprevir(SCH-900518),vaniprevir(MK-7009),MK-5172,丹诺普韦(ITMN-191),sovaprevir(ACH-1625),neceprevir(ACH-2684),特拉匹韦(VX-950),VX-813,VX-500,faldaprevir(BI-201335),阿那匹韦(BMS-650032),BMS-605339,VBY-376,PHX-1766,YH5531,BILN-2065和BILN-2061;

[0592] (6)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶1抑制剂,选自西戈斯韦(MX-3253)、米格列醇和UT-231B;

[0593] (7) 肝保护剂,选自emericasan(IDN-6556),ME-3738,GS-9450(LB-84451),silibilin和MitoQ;

[0594] (8) TLR-7激动剂,选自咪喹莫特,852A,GS-9524,ANA-773,ANA-975,AZD-8848(DSP-3025)和SM-360320;

[0595] (9) 亲环蛋白抑制剂,选自DEBIO-025,SCY-635和NIM811;

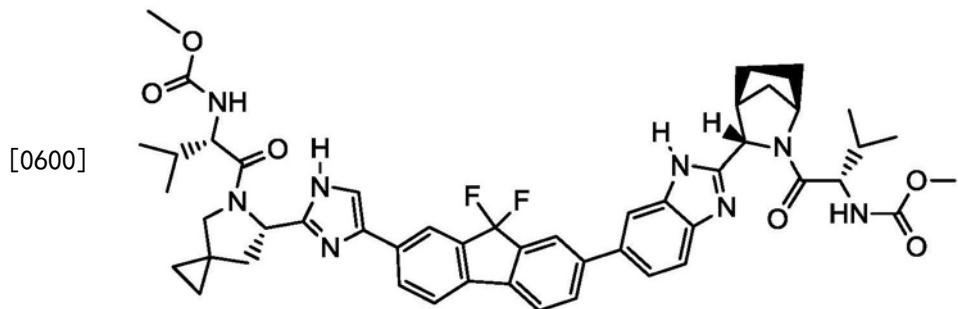
[0596] (10) HCV IRES抑制剂,选自MCI-067;

[0597] (11) 药代动力学增强剂,选自BAS-100,SPI-452,PF-4194477,TMC-41629,GS-9350,GS-9585和罗红霉素;及

[0598] (12) 其它抗HCV剂,选自胸腺素 $\alpha$ 1(日达仙),硝唑尼特(Alinea,NTZ),BIVN-401(virostat),PYN-17(altirex),KPE02003002,actilon(CPG-10101),GS-9525,KRN-7000,civacir,GI-5005,XTL-6865,BIT225,PTX-111,ITX2865,TT-033i,ANA971,NOV-205,Tarvacin,EHC-18,VGX-410C,EMZ-702,AVI 4065,BMS-650032,BMS-791325,巴维昔单抗,MDX-1106(ONO-4538),Oglufanide,VX-497(merimepodib)NIM811,苯并咪唑衍生物,苯并-

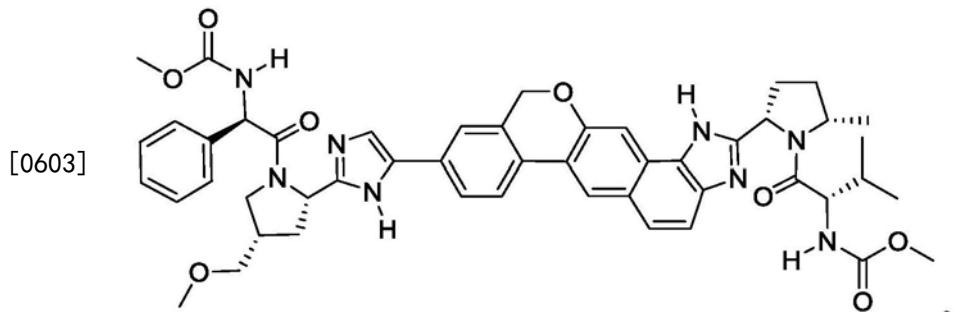
1,2,4-噻二嗪衍生物和苯丙氨酸衍生物。

[0599] 化合物A.1是HCV NS5A蛋白的抑制剂,并由以下化学结构表示:

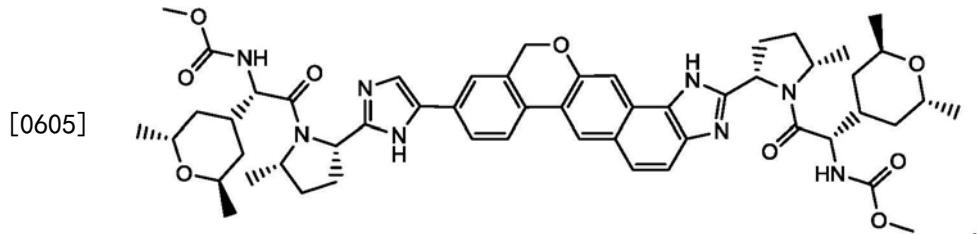


[0601] (参见例如美国申请公开号20100310512A1)。

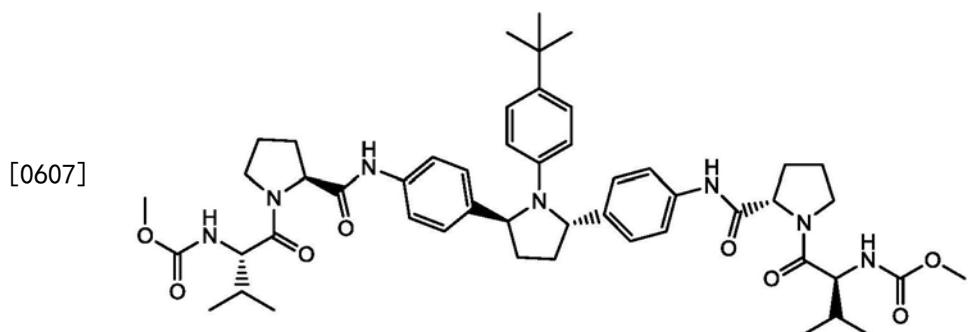
[0602] 化合物A.2是NS5A抑制剂,并由以下化学结构表示:



[0604] 化合物A.3是NS5A抑制剂,并由以下化学结构表示:

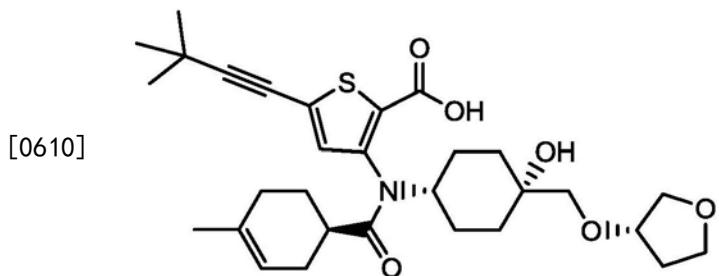


[0606] 化合物A.4是NS5A抑制剂,并由以下化学结构表示:

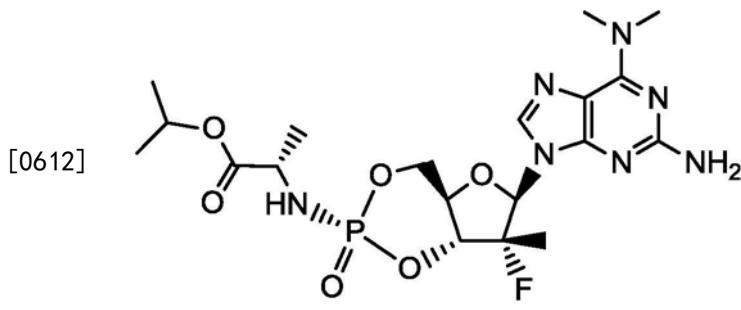


[0608] (参见美国申请公开号2013/0102525及其中的参考文献)。

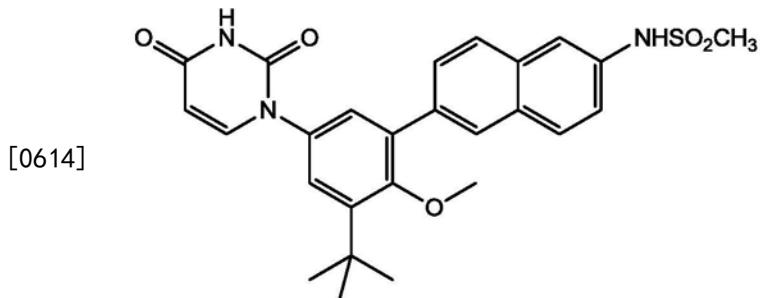
[0609] 化合物A.5是NS5B Thumb II聚合酶抑制剂,并由以下化学结构表示:



[0611] 化合物A.6是设计用于抑制HCV NS5B聚合酶的病毒RNA复制的核苷酸抑制剂前药，并由以下化学结构表示：

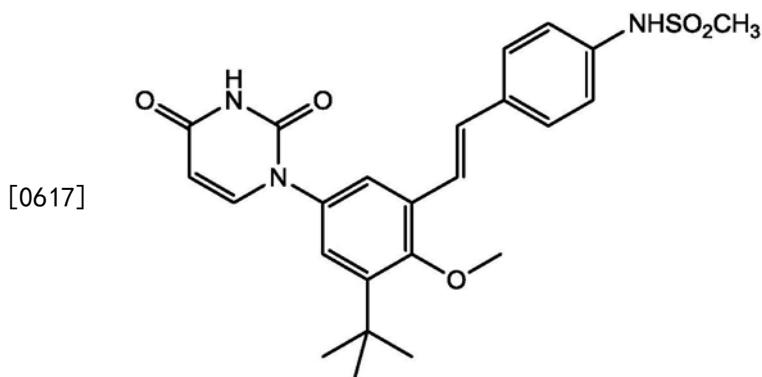


[0613] 化合物A.7是HCV聚合酶抑制剂，并由以下结构表示：



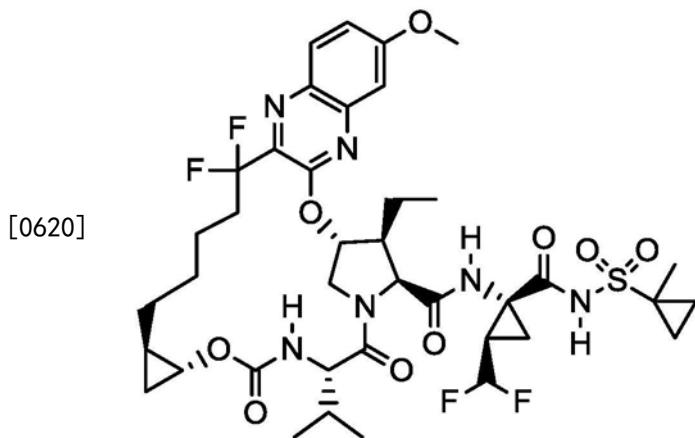
[0615] (参见美国申请公开号2013/0102525及其中的参考文献)。

[0616] 化合物A.8是HCV聚合酶抑制剂，并由以下结构表示：

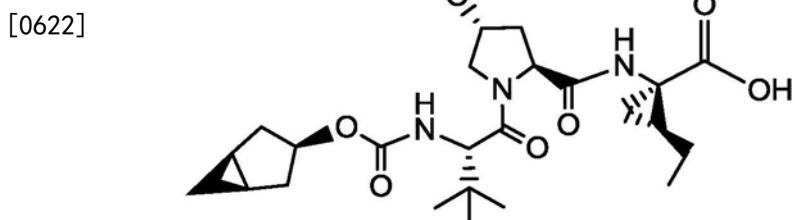
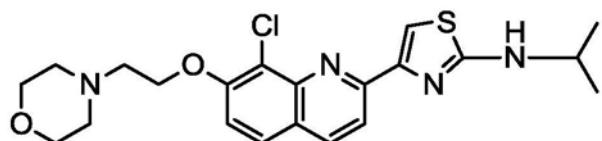


[0618] (参见美国申请公开号2013/0102525及其中的参考文献)。

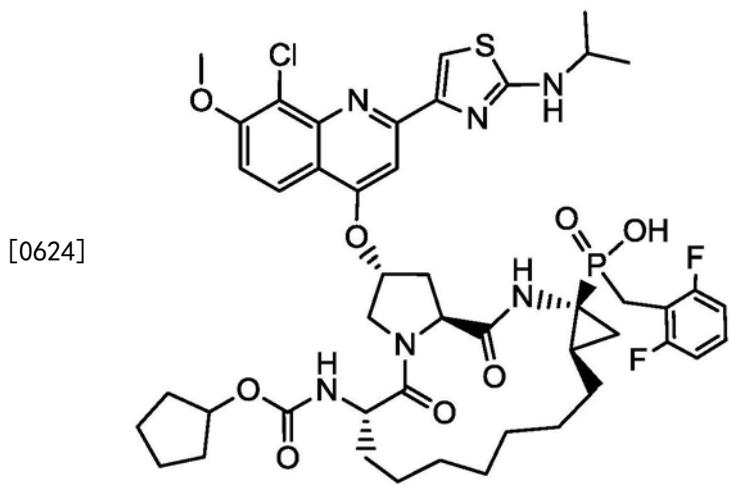
[0619] 化合物A.9是HCV蛋白酶抑制剂，并由以下化学结构表示：



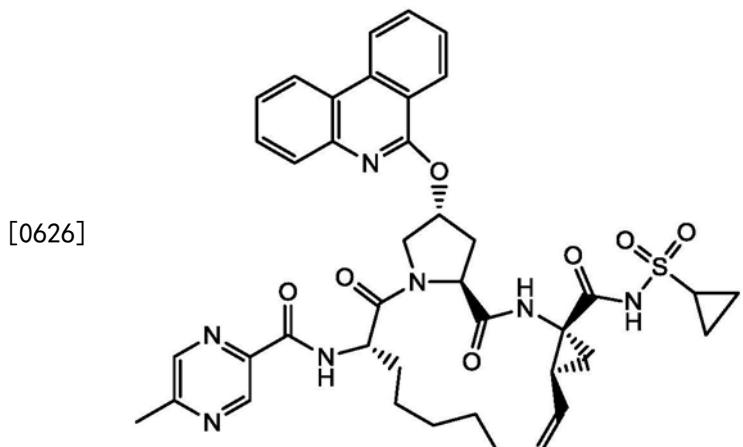
[0621] 化合物A.10是HCV蛋白酶抑制剂,由以下化学结构表示:



[0623] 化合物A.11是HCV蛋白酶抑制剂,并由以下化学结构表示:

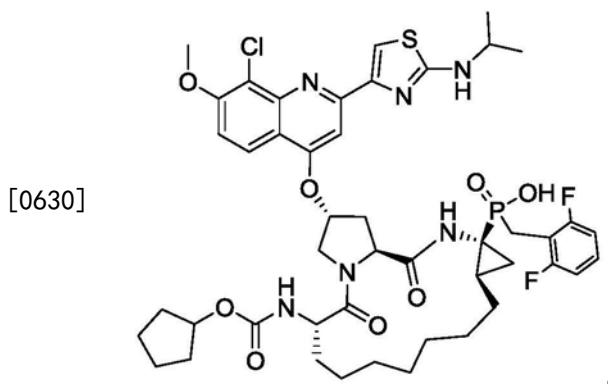
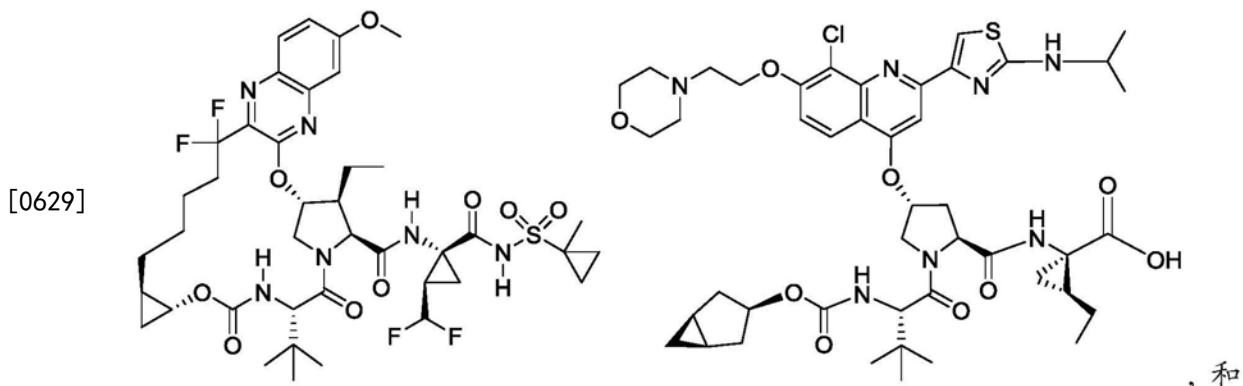


[0625] 化合物A.12是HCV蛋白酶抑制剂,并由以下化学结构表示:

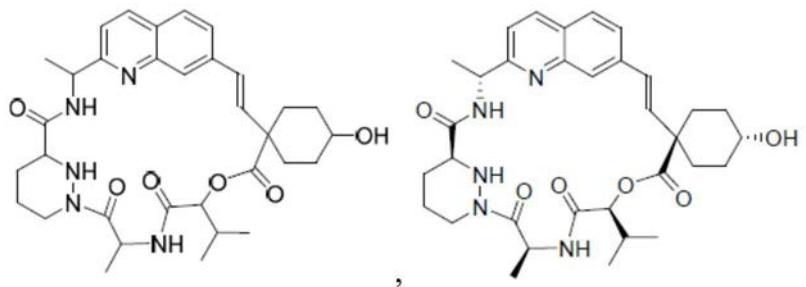


[0627] (参见美国申请公开号2013/0102525及其中的参考文献)。

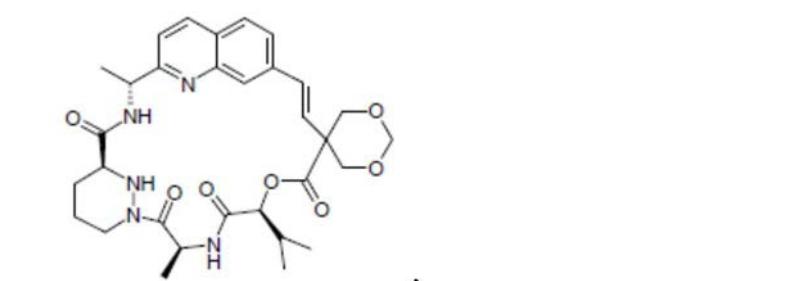
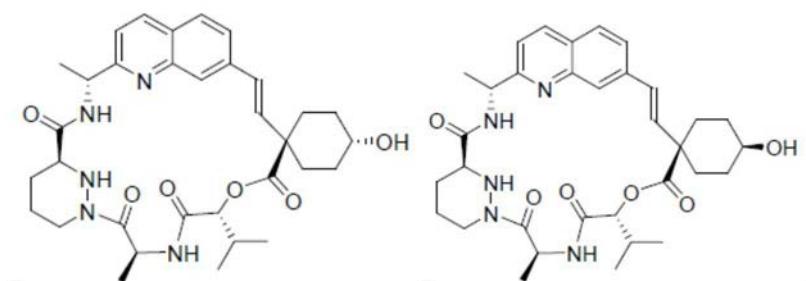
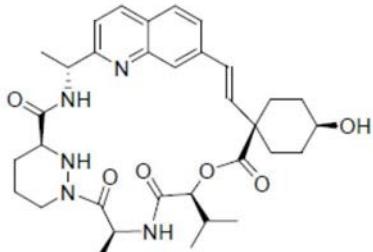
[0628] 在一个实施方式中,与本文所述的药物组合物组合使用的另外的治疗剂是HCV NS3蛋白酶抑制剂。非限制性实例包括以下:



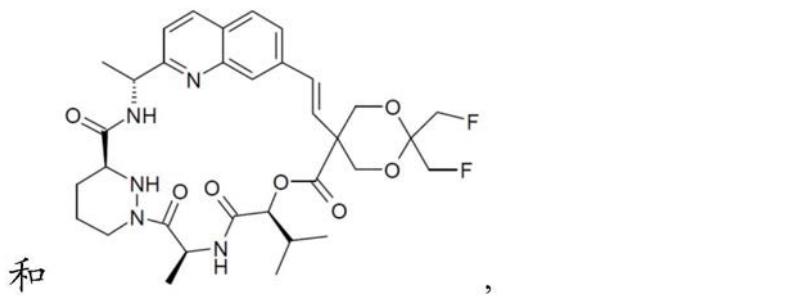
[0631] 在另一个实施方式中,与本文所述的药物组合物组合使用的另外的治疗剂是亲环蛋白抑制剂,包括例如W02013/185093中公开的亲环蛋白抑制剂。除上述所列那些之外的非限制性实例包括以下:



[0632]



[0633]



[0634] 及其立体异构体和立体异构体的混合物。

[0635] 在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS5B聚合酶抑制剂组合。在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS5B聚合酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物

或其药学上可接受的盐与HCV NS5B聚合酶抑制剂、HCV NS3蛋白酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS5B聚合酶抑制剂、HCV NS4蛋白酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS5B聚合酶抑制剂、HCV NS3/NS4蛋白酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS3蛋白酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS4蛋白酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS3蛋白酶抑制剂、药代动力学增强剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS4蛋白酶抑制剂、药代动力学增强剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS3/NS4蛋白酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS3蛋白酶抑制剂、药代动力学增强剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS4蛋白酶抑制剂、药代动力学增强剂和HCV NS5A抑制剂组合。在另一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与HCV NS3/NS4蛋白酶抑制剂、药代动力学增强剂和HCV NS5A抑制剂组合。

[0636] 在一个具体实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合,所述另外的治疗剂选自辛普瑞韦,MK-8742,MK-8408,MK-5172,ABT-450,ABT-267,ABT-333,索非布韦,索非布韦+雷迪帕韦,索非布韦+GS-5816,索非布韦+GS-9857+雷迪帕韦,ABT-450+ABT-267+利托那韦,ABT-450+ABT-267+利巴韦林+利托那韦,ABT-450+ABT-267+利巴韦林+ABT-333+利托那韦,ABT-530+ABT-493,MK-8742+MK-5172,MK-8408+MK-3682+MK-5172,MK-8742+MK-3682+MK-5172,达卡他韦,干扰素,聚乙二醇化干扰素,利巴韦林,samatasvir,MK-3682,ACH-3422,AL-335,IDX-21437,IDX-21459,tegobuvir,setrobuvir,valopicitabine,波普瑞韦,narlaprevir,vaniprevir,丹诺普韦,sovaprevir,neceprevir,特拉匹韦,faldaprevir,阿那匹韦,雷迪帕韦,GS-5816,GS-9857,ACH-3102,ACH-3422+ACH-3102,ACH-3422+sovaprevir+ACH-3102,阿那匹韦+达卡他韦,AL-516,和vedroprevir。

[0637] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与司美匹韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与MK-8742或MK-8408共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与MK-5172共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与ABT-450、ABT-267或ABT-333共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与Viekirat (ABT-450、ABT-267和利托那韦的组合)共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与达卡他韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与索非布韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与Harvoni (索非布韦+雷迪帕韦)共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与索非布韦和GS-5816共同施用。在某些实施方式中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与索非布韦+GS-9857+雷迪帕韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与ABT-450+ABT-267+利巴韦林+利托那韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与ABT-450+ABT-267+利巴韦林+ABT-333+利托那韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与ABT-530+

ABT-493共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与MK-8408+MK-3682+MK-5172共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与MK-8742+MK-5172共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与MK-3682共同施用。在某些实施方式中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与ACH-3422共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与AL-335共同施用。在某些实施方式中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与ACH-3422+ACH-3102共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与ACH-3422+sovaprevir+ACH-3102共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与GS-5816共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与GS-9857共同施用。在某些实施方式中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与IDX-21459共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与波普瑞韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与雷迪帕韦共同施用。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与AL-516共同施用。

[0638] 在各种方法中,化合物A.1以约10mg/天至约200mg/天的量施用。例如,化合物A.1的量可以是约30mg/天,约45mg/天,约60mg/天,约90mg/天,约120mg/天,约135mg/天,约150mg/天,约180mg/天。在一些方法中,化合物A.1以约90mg/天施用。在各种方法中,化合物A.2以约50mg/天至约800mg/天的量施用。例如,化合物A.2的量可以是约100mg/天,约200mg/天或约400mg/天。在一些方法中,化合物A.3的量为约10mg/天至约200mg/天。例如,化合物A.3的量可以是约25mg/天,约50mg/天,约75mg/天或约100mg/天。

[0639] 在各种方法中,索非布韦以约10mg/天至约1000mg/天的量施用。例如,索福布韦的量可以是约100mg/天,约200mg/天,约300mg/天,约400mg/天,约500mg/天,约600mg/天,约700mg/天约800mg/天。在一些方法中,索非布韦以约400mg/天施用。

[0640] 本文还提供了本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐以及用于治疗HCV的一种或多种另外的治疗剂以用于治疗或预防HCV的方法中。

[0641] 本文还提供了用于治疗或预防HCV的方法中的本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗HCV的另外的治疗剂分别地或依序地施用。

[0642] IX.HIV的联合治疗

[0643] 在某些实施方式中,提供了用于治疗或预防具有感染或有感染风险的人的HIV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种,两种,三种,一种或两种,或一种至三种)另外的治疗剂组合向所述人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。在一个实施方式中,提供了用于治疗患有感染或有感染风险的人的HIV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种,两种,三种,一种或两种,或一种至三种)另外的治疗剂组合向所述人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。

[0644] 在某些实施方式中,本公开提供了治疗HIV感染的方法,包括与治疗有效量的一种或多种适用于治疗HIV感染的另外的治疗剂组合向有需要的患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。在某些实施方式中,一种或多种另外的治疗剂包括例如一种,二种,三种,四种,一种或两种,一种至三种或一种至四种另外的治疗剂。

[0645] 在上述实施方式中,另外的治疗剂可以是抗HIV剂。例如,在一些实施方式中,另外

的治疗剂选自HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶的HIV非核昔或非核昔酸抑制剂、逆转录酶的HIV核昔或核昔酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂(例如CCR5抑制剂, gp41抑制剂(即融合抑制剂)和CD4附着抑制剂)、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、HIV疫苗、HIV成熟抑制剂、潜伏逆转剂(例如,组蛋白脱乙酰酶抑制剂,蛋白酶体抑制剂,蛋白激酶C(PKC)激活剂和BRD4抑制剂)、靶向HIV衣壳的化合物(“衣壳抑制剂”,例如衣壳聚合抑制剂或衣壳破坏化合物,HIV核衣壳p7(NCP7)抑制剂,HIV p24衣壳蛋白抑制剂)、药代动力学增强剂、基于免疫的疗法(例如Pd-1调节剂、Pd-L1调节剂、Toll样受体调节剂、IL-15激动剂)、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白(例如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)(包括靶向HIV gp120或gp41的那些)、用于HIV的组合药物、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、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、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、Rev蛋白抑制剂、整联蛋白拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含有COMM结构域的蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、Retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3结合非整合素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、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、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、PI3K抑制剂、公开于如下文献中的那些的化合物:WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania)、WO 2013/091096A1(Boehringer Ingelheim)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、US20140221380(Japan Tobacco)、US20140221378(Japan Tobacco)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO2012/003497(Gilead Sciences)、WO2014/100323(Gilead Sciences)、WO2012/145728(Gilead Sciences)、WO2013/159064(Gilead Sciences)和WO 2012/003498(Gilead Sciences),以及WO 2013/006792(Pharma Resources),及其他治疗HIV的药物,以及其组合。在一些实施方式中,另外的治疗剂进一步选自Vif二聚拮抗剂和HIV基因治疗。

[0646] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂选自HIV蛋白酶抑制剂,逆转录酶的HIV非核昔或非核昔酸抑制剂、逆转录酶的HIV核昔或核昔酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂,及其组合。

[0647] 在某些实施方式中,将本公开的化合物配制成片剂,其可任选地含有一种或多种可用于治疗HIV的其他化合物。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗HIV的另一种活性成分,例如HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶的HIV非核昔或非核昔酸抑制剂、逆转录酶的HIV核昔或核昔酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂,药代动力学增强剂,及其组合。

[0648] 在某些实施方式中,这样的片剂适合于每天一次施用。

[0649] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂选自以下的一种或多种:

[0650] (1)组合药物,其选自:ATRIPLA®(依发韦仑+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲

他滨)、COMPLERA®(EVIPLERA®、利匹韦林+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、STRIBILD®(艾维雷韦+考西司他+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、多替拉韦+硫酸阿巴卡韦+拉米夫定、TRIUMEQ®(多替拉韦+阿巴卡韦+拉米夫定)、拉米夫定+奈韦拉平+齐多夫定、多替拉韦+利匹韦林、硫酸阿扎那韦+考西司他、地瑞那韦+考西司他、依发韦仑+拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐+恩曲他滨+考西司他+艾维雷韦、Vacc-4x+罗米地新、地瑞那韦+替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐+恩曲他滨+考西司他、APH-0812、拉替拉韦+拉米夫定、KALETRA®(ALUVIA®、洛匹那韦+利托那韦)、硫酸阿扎那韦+利托那韦、COMBIVIR®(齐多夫定+拉米夫定,AZT+3TC)、EPZICOM®(Livexa®、硫酸阿巴卡韦+拉米夫定,ABC+3TC)、TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定,ABC+AZT+3TC)、TRUVADA®(富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨,TDF+FTC)、替诺福韦+拉米夫定和拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯;以及选自度鲁特韦+利匹韦林盐酸盐、阿扎那韦+考西司他、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐+恩曲他滨、替诺福韦艾拉酚胺+恩曲他滨、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐+恩曲他滨+利匹韦林、替诺福韦艾拉酚胺+恩曲他滨+利匹韦林、多拉韦林+拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、多拉韦林+拉米夫定+替诺福韦二吡呋酯的组合药物;

[0651] (2) HIV蛋白酶抑制剂,选自氨普那韦、阿扎那韦、福沙那韦、福沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、利托那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、布瑞那韦、地瑞那韦、DG-17、TMB-657 (PPL-100) 和TMC-310911;

[0652] (3) 逆转录酶的HIV非核苷或非核苷酸抑制剂,选自地拉韦啶、甲磺酸地拉韦啶、奈韦拉平、依曲韦林、达匹韦林、多拉韦林、利匹韦林、依发韦仑、KM-023、VM-1500、香菇多糖(lentinan) 和AIC-292;

[0653] (4) 逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂,选自 VIDEX® 和 VIDEX® EC (地达诺新,dd1)、齐多夫定、恩曲他滨、去羟肌苷、司他夫定、扎西他滨、拉米夫定、辛沙夫定、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、氨多索韦、艾夫他滨、阿洛夫定、phosphazid、福齐夫定替酯(fozivudine tidoxil)、阿立他滨、氨多索韦、KP-1461、福沙夫定替酯(fosalvudine tidoxil)、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、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、阿德福韦、阿德福韦双特戊酯和festinavir;

[0654] (5) HIV整合酶抑制剂,选自姜黄素、姜黄素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡酰奎尼酸、3,5-二咖啡酰奎尼酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、拉替拉韦、艾维雷韦、多替拉韦和卡替拉韦,以及选自JTK-351的HIV整合酶抑制剂;

[0655] (6) HIV非催化位点,或变构的整合酶抑制剂(NCINI),选自CX-05168、CX-05045和CX-14442;

[0656] (7) HIV gp41抑制剂,选自恩夫韦肽、西夫韦肽(sifuvirtide) 和albuvirtide;

[0657] (8) HIV进入抑制剂,选自塞尼韦罗(cenicriviroc);

- [0658] (9) HIV gp120抑制剂,选自Radha-108(Receptol)和BMS-663068;
- [0659] (10) CCR5抑制剂,选自阿拉韦罗、维立韦罗、马拉韦罗、塞尼韦罗、PRO-140、Adaptavir(RAP-101)、TRB-220(TAK-220)、尼非韦罗(TD-0232)、TD-0680和vMIP(Haimipu);
- [0660] (11) CD4附着抑制剂,选自伊巴珠单抗;
- [0661] (12) CXCR4抑制剂,选自普乐沙福、ALT-1188、vMIP和Haimipu;
- [0662] (13) 药代动力学增强剂,选自考西司他和利托那韦;
- [0663] (14) 基于免疫的治疗,选自dermaVir、白细胞介素-7、plaquenil(羟氯喹)、proleukin(阿地白介素,IL-2)、干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\alpha$ -2b、干扰素 $\alpha$ -n3、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 、羟基脲、霉酚酸酯(MPA)及其酯衍生物麦考酚酸莫酯(MMF)、WF-10、利巴韦林、IL-2、IL-12、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、toll-样受体调节剂(TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12和TLR13的调节剂)、林托莫德和IR-103;
- [0664] (15) HIV疫苗,选自肽疫苗、重组亚基蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、病毒样颗粒疫苗(假病毒疫苗)、CD4衍生肽疫苗、疫苗组合、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、multiclade DNA重组腺病毒-5(rAd5)、Pennvax-G、VRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、Tat Oyi疫苗、AVX-201、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、多价-ICLC佐剂化疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、AGS-004、gp140[8]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、Vichrepol、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、ThV-01、TUTI-16、VGX-3300、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、TL-01、SAV-001、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、ETV-01和DNA-Ad5gag/pol/nef/nev(HVTN505);以及选自单体gp120HIV-1亚型C疫苗(Novartis)、HIV-TriMix-mRNA、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401和rcAd26.MOS1.HIV-Env的HIV疫苗;
- [0665] (16) HIV抗体,双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白(例如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物),包括BMS-936559、TMB-360和靶向HIV gp120或gp41的那些,选自巴维昔单抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010(伊匹单抗(ipilimumab))、VRC01、A32、7B2、10E8和VRC07,以及如VRC-07-523的HIV抗体;
- [0666] (17) 潜伏反转剂,选自组蛋白去乙酰抑制剂,如罗米地新、伏立诺他(vorinostat)、帕比司他(panobinostat);蛋白酶体抑制剂如Velcade;蛋白激酶C(PKC)激活剂例如Indolactam、Prostratin、Ingenol B和DAG-内酯、离子霉素(Ionomycin)、GSK-343、PMA、SAHA、BRD4抑制剂、IL-15、JQ1、disulfram和两性霉素B;
- [0667] (18) HIV核衣壳p7(NCp7)抑制剂,选自偶氮二甲酰胺;
- [0668] (19) HIV成熟抑制剂,选自BMS-955176和GSK-2838232;
- [0669] (20) PI3K抑制剂,选自伊德利塞、AZD-8186、布帕利塞、CLR-457、匹替利司、来那替尼、利戈舍替、利戈舍替钠、EN-3342、TGR-1202、阿吡利塞、度维利塞、UCB-5857、他司利塞、XL-765、吉达利塞、VS-5584、可泮利塞、CAI乳清酸盐、哌立福新、RG-7666、GSK-2636771、DS-

7423、帕奴利塞、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、匹拉利塞、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索诺利塞、LY-3023414、SAR-260301和CLR-1401；

[0670] (21) 如以下文献中公开的化合物: WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US20140221380 (Japan Tobacco)、US20140221378 (Japan Tobacco)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2012/003497 (Gilead Sciences)、WO2014/100323 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2013/159064 (Gilead Sciences) 和 WO 2012/003498 (Gilead Sciences)；以及

[0671] (22) 用于治疗HIV的其他药物,选自BanLec、MK-8507、AG-1105、TR-452、MK-8591、REP 9、CYT-107、阿拉泊韦、NOV-205、IND-02、美腾法林、PGN-007、Acemannan、Gamimune、Prolastin、1,5-二咖啡酰奎宁酸、BIT-225、RPI-MN、VSSP、H1viral、IM0-3100、SB-728-T、RPI-MN、VIR-576、HGTV-43、MK-1376、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、MazF基因疗法、BlockAide、ABX-464、SCY-635、纳曲酮和PA-1050040 (PA-040)，以及选自AAV-eCD4-Ig基因疗法、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、去铁酮和HS-10234的其他HIV治疗药物。

[0672] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是US2014-0221356 (Gilead Sciences, Inc.)、US2015-0018298 (Gilead Sciences, Inc.) 和US2015-0018359 (Gilead Sciences, Inc.) 中公开的化合物,例如 (2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺, (1R,4S,12aR)-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺, (2R,5S,13aR)-8-羟基-7,9-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺, 和 (1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺。

[0673] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其它实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在另外的实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。所述一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自同一治疗剂类别的不同治疗剂,和/或它们可以选自不同类别的治疗剂。

[0674] 在一个具体实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与逆转录酶的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式中,

将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与逆转录酶的HIV核昔或核昔酸抑制剂和HIV蛋白酶抑制化合物组合。在另一个实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与逆转录酶的HIV核昔或核昔酸抑制剂、逆转录酶的HIV非核昔抑制剂和HIV蛋白酶抑制化合物组合。在另外的实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与逆转录酶的HIV核昔或核昔酸抑制剂、逆转录酶的HIV非核昔抑制剂和药代动力学增强剂组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种选自逆转录酶的HIV核昔抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂的另外的治疗剂组合。在另一个实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与逆转录酶的两种HIV核昔或核昔酸抑制剂组合。

[0675] 在一个具体实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种或四种或更多种另外的治疗剂组合,所述治疗剂选自:Triumeq®(多替拉韦+阿巴卡韦+拉米夫定)、多替拉韦+硫酸阿巴卡韦+拉米夫定、拉替拉韦、Truvada®(富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨,TDF+FTC)、马拉韦罗、恩夫韦肽、Epzicom®(Livexa®,硫酸阿巴卡韦+拉米夫定,ABC+3TC)、Trizivir®(硫酸阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定,ABC+AZT+3TC)、阿德福韦、阿德福韦双特戊酯、Stribild®(艾维雷韦+考西司他+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、利匹韦林、盐酸利匹韦林、Complera®(Eviplera®,利匹韦林+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、考西司他、Atripla®(依发韦仑+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、多替拉韦、艾维雷韦、Aluvia®(Kaletra®,洛匹那韦+利托那韦)、利托那韦、恩曲他滨、硫酸阿扎那韦+利托那韦、地瑞那韦、拉米夫定、Prolastin、福沙那韦、福沙那韦钙、依发韦仑、Combivir®(齐多夫定+拉米夫定,AZT+3TC)、依曲韦林、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、干扰素、去羟肌昔、司他夫定、茚地那韦、硫酸茚地那韦、替诺福韦+拉米夫定、齐多夫定、奈韦拉平、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、阿地白介素、扎西他滨、替拉那韦、氨普那韦、地拉韦啶、甲磺酸地拉韦啶、Radha-108(Receptol)、Hlviral、拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、依发韦仑+拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、phosphazid、拉米夫定+奈韦拉平+齐多夫定、阿巴卡韦、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替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。在某些实施方式中,所述一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂进一步选自拉替拉韦+拉米夫定、硫酸阿扎那韦+考西司他、阿扎那韦+考西司他、地瑞纳韦+考西司他、地瑞纳韦+考西司他、硫酸阿扎那韦+考西司他、阿扎那韦+考西司他。

[0676] 在一个具体实施方式中,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、四种或更多种另外的治疗剂组合,所述另外的治疗剂选自:Triumeq®(多替拉韦+阿巴卡韦+拉米夫定)、多替拉韦+硫酸阿巴卡韦+拉米夫定、拉替拉韦、Truvada®(富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨,TDF+FTC)、马拉韦罗、恩夫韦肽、Epzicom®(Livexa®,硫酸阿巴卡韦+拉米夫定,ABC+3TC)、Trizivir®(硫酸阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定,ABC+AZT+3TC)、阿德福韦、阿德福韦双特戊酯、Stribild®(艾维雷韦+考西司他+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、利匹韦林、盐酸利匹韦林、Complera®(Eviplera®,利匹韦林

+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、考西司他、Atripla®(依发韦仑+富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨)、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、多替拉韦、艾维雷韦、Aluvia®(Kaletra®，洛匹那韦+利托那韦)、利托那韦、恩曲他滨、硫酸阿扎那韦+利托那韦、地瑞那韦、拉米夫定、Prolastin、福沙那韦、福沙那韦钙、依发韦仑、Combivir®(齐多夫定+拉米夫定,AZT+3TC)、依曲韦林、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、干扰素、去羟肌苷、司他夫定、茚地那韦、硫酸茚地那韦、替诺福韦+拉米夫定、齐多夫定、奈韦拉平、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、阿地白介素、扎西他滨、替拉那韦、氨普那韦、地拉韦啶、甲磺酸地拉韦啶、Radha-108(Receptol)、Hlviral、拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、依发韦仑+拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、phosphazid、拉米夫定+奈韦拉平+齐多夫定、(2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺、(2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺、(1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺、(1R,4S,12aR)-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺、(2R,5S,13aR)-8-羟基-7,9-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺和(1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺、阿巴卡韦、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替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0677] 在一个具体实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与硫酸阿巴卡韦,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替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0678] 在一个具体的实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与替诺福韦,替诺福韦二吡呋酯,富马酸替诺福韦二吡呋酯,替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐组合。

[0679] 在一个具体的实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自硫酸阿巴卡韦、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替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一另外的治疗剂及选自恩曲他滨和拉米夫定的第二另外的治疗剂组合。

[0680] 在一个具体实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自替诺福韦、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替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的第一另外的治疗剂和第二另外的治疗剂组合,其中所述第二另外的治疗剂是恩曲他滨。

[0681] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-10;5-15;5-20;5-25;

25-30;20-30;15-30;或10-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可以以该化合物的任何剂量(例如,1mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如每种剂量组合具体和单独地列出一样。

[0682] 在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-400mg替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-250;200-300;200-350;250-350;250-400;350-400;300-400;或250-400mg替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方式中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与300mg替莫福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或替诺福韦二吡呋酯和200mg恩曲他滨组合。本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可以以该化合物的任何剂量(例如,50mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如每种剂量组合具体和单独地列出一样。本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)可以以化合物的任何剂量(例如约1mg至约150mg化合物)与本文提供的药剂组合,如同每种剂量组合具体和单独地列出一样。

[0683] 在某些实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与(2R,5S,13aR)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺、(2S,5R,13aS)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺、(1S,4R,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺、(1R,4S,12aR)-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺、(2R,5S,13aR)-8-羟基-7,9-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺或(1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苄基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺组合。

[0684] 本文还提供了本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐和用于治疗HIV的一种或多种另外的治疗剂以用于治疗或预防HIV的方法中。

[0685] 本文还提供了本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐以用于治疗或预防HIV的方法中,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗HIV的另外的治疗剂同时地、分开地或依序地施用。

[0686] 在某些实施方式中,提供了一种治疗人中的过度增殖性疾病如癌症的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种或者一种至三种)另外的治疗剂组合向该人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。在一个实施

方式中,提供了一种用于治疗人中的过度增殖性疾病如癌症的方法,包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种、或一种至三种)另外的治疗剂组合向该人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。

[0687] X. 癌症的组合治疗

[0688] 在某些实施方式中,本公开提供了治疗过度增殖性疾病如癌症的方法,其包括与治疗有效量的一种或多种适用于治疗过度增殖性疾病如癌症的另外的治疗剂组合向需要的患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。

[0689] 在上述实施方式中,所述另外的治疗剂可以是抗癌剂。例如,在一些实施方式中,所述另外的治疗剂选自化疗剂,免疫治疗剂,放射治疗剂,抗肿瘤剂,抗激素剂,抗血管生成剂,抗纤维化剂,治疗性抗体,酪氨酸激酶抑制剂,JAK抑制剂,Hedgehog抑制剂,HDAC抑制剂,盘状结构域受体(DDR)抑制剂,MMP9抑制剂,LOXL抑制剂,ASK1抑制剂,PI3K抑制剂,BTK抑制剂,SYK抑制剂,mTOR抑制剂,AKT抑制剂,丝裂原或细胞外调节激酶(MEK)抑制剂,Raf激酶(rafk)的阻滞剂,CDK抑制剂,JNK抑制剂,MAPK抑制剂,Raf抑制剂,ROCK抑制剂,Tie2抑制剂,Myo-肌醇信号传导抑制剂,磷脂酶C阻滞剂,抗CD19抗体,抗CD20抗体,抗-MN-14抗体,抗TRAIL DR4和DR5抗体,抗CD74抗体,基于个体患者肿瘤的遗传构成的癌症疫苗, IDH1抑制剂, BRD4抑制剂, TPL2抑制剂; A2B抑制剂; TBK1抑制剂; IKK抑制剂; BCR抑制剂,抑制RAS/RAF/ERK通路的药剂,蛋白激酶C(PKC)调节剂,生长因子受体调节剂如表皮生长因子受体(EGFr),血小板源生长因子受体(PDGFr),erbB2,erbB4,ret,血管内皮生长因子受体(VEGFr),具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域(TIE-2)的酪氨酸激酶,胰岛素生长因子-I(IGFI)受体,巨噬细胞集落刺激因子(cfms),BTK,ckit,cmet,成纤维细胞生长因子(FGF)受体,Trk受体(TrkA,TrkB和TrkC),ephrin(eph)受体和RET原癌基因,酪氨酸激酶调节剂,包括cSrc,Lck,Fyn,Yes,cAb1,FAK(粘着斑激酶)和Bcr-Abl,PKB家族激酶调节剂,TGF $\beta$ 受体激酶调节剂,Ras致癌基因抑制剂,包括法呢基转移酶、香叶基-香叶基转移酶和CAAX蛋白酶的抑制剂,反义寡核苷酸,核酶,Bcl-2家族蛋白质抑制剂,蛋白酶体抑制剂,热休克蛋白HSP90抑制剂,组合药物和免疫治疗,以及其它用于治疗过度增殖性疾病如癌症的药物,及其组合。

[0690] 在某些实施方式中,本公开的化合物配制成片剂,其可任选地含有一种或多种可用于治疗癌症的其它化合物。在某些实施方式中,片剂可以含有用于治疗癌症的另一活性成分,例如化疗剂,免疫治疗剂,放射治疗剂,抗肿瘤剂,抗纤维化剂,抗激素剂,抗血管生成剂,酪氨酸激酶抑制剂,JAK抑制剂,Hedgehog抑制剂,HDAC抑制剂,盘丝结构域受体(DDR)抑制剂,MMP9抑制剂,LOXL抑制剂,ASK1抑制剂,PI3K抑制剂,BTK抑制剂,SYK抑制剂,mTOR抑制剂,AKT抑制剂,丝裂原或细胞外调节激酶(MEK)抑制剂,Raf激酶(rafk)的阻滞剂,CDK抑制剂,JNK抑制剂,MAPK抑制剂,Raf抑制剂,ROCK抑制剂,Tie2抑制剂,Myo-肌醇信号传导抑制剂,磷脂酶C阻滞剂, IDH1抑制剂, BRD4抑制剂, TPL2抑制剂; A2B抑制剂; TBK1抑制剂; IKK抑制剂; BCR抑制剂,抑制RAS/RAF/ERK通路的药剂,蛋白激酶C(PKC)调节剂,生长因子受体的调节剂如表皮生长因子受体(EGFr),血小板源生长因子受体(PDGFr),erbB2,erbB4,ret,血管内皮生长因子受体(VEGFr),具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域(TIE-2)的酪氨酸激酶,胰岛素生长因子-I(IGFI)受体,巨噬细胞集落刺激因子(cfms),BTK,ckit,cmet,成纤维细胞生长因子(FGF)受体,Trk受体(TrkA,TrkB和TrkC),ephrin(eph)受体和RET原癌

基因,酪氨酸激酶调节剂,包括cSrc,Lck,Fyn,Yes,cAb1,FAK(粘着斑激酶)和Bcr-Ab1,PKB家族激酶调节剂,TGF $\beta$ 受体激酶调节剂,Ras致癌基因抑制剂,包括法呢基转移酶、香叶基-香叶基转移酶和CAAX蛋白酶的抑制剂,反义寡核苷酸,核酶,Bcl-2家族蛋白质抑制剂,蛋白酶体抑制剂,热休克蛋白HSP90抑制剂,组合药物和免疫治疗,以及用于治疗过度增殖性疾病如癌症的其它药物,及其组合。

[0691] 在某些实施方式中,这样的片剂适合于每天一次给药。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂选自以下的一种或多种:

[0692] (1) 化疗剂,选自抗代谢物/抗癌剂如嘧啶类似物(氟尿苷、卡培他滨和阿糖胞苷);嘌呤类似物,叶酸拮抗剂和相关抑制剂,抗增生/抗有丝分裂剂,包括天然产物如长春花生物碱(长春花碱、长春新碱)和微管如紫杉烷(紫杉醇、多西紫杉醇),长春花碱,诺考达唑,埃坡霉素和诺维本,表鬼臼毒素类(依托泊苷、替尼泊苷);DNA损伤剂(放线菌素,安吖啶,白消安,卡铂,苯丁酸氮芥,顺铂,环磷酰胺,癌得星,更生霉素,柔红霉素,多柔比星,表柔比星,异环磷酰胺,美法仑,氮芥(mechlorethamine),丝裂霉素,米托蒽醌,亚硝基脲,丙卡巴肼,紫杉醇,泰索帝,替尼泊苷,依托泊苷,三亚乙基硫代磷酰胺);抗生素类如更生霉素(放线菌素D),柔红霉素,多柔比星(阿霉素),伊达比星,蒽环类,米托蒽醌,博来霉素,普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素;酶类(L-天冬酰胺酶,其系统性地代谢L-天冬酰胺并剥夺自身不具有合成其天冬酰胺能力的细胞);抗血小板剂;抗增殖/抗有丝分裂的烷化剂(如氮芥类,环磷酰胺和类似物,美法仑,苯丁酸氮芥)和(六甲蜜胺和噻替派),烷基亚硝基脲(BCNU)和类似物,链脲佐菌素,trazenes-dacarbazine(DTIC);抗增殖/抗有丝分裂的抗代谢物如叶酸类似物(甲氨蝶呤);铂配位络合物(顺铂,oxaliplatin,卡铂),丙卡巴肼,羟基脲,米托坦,氨鲁米特;激素类,激素类似物(雌激素,他莫昔芬,戈舍瑞林,比卡鲁胺,尼鲁替胺)和芳香酶抑制剂(来曲唑,阿那曲唑);抗凝剂(肝素,合成肝素盐和其它凝血酶抑制剂);纤维蛋白溶解剂(如组织纤溶酶原激活剂,链激酶和尿激酶),阿司匹林,双嘧达莫,噻氯匹定,氯吡格雷;抗迁移剂(antimigratory agent);抗分泌剂(breveldin);免疫抑制剂他克莫司,西罗莫司,硫唑嘌呤,霉酚酸酯;化合物(TNP-470,染料木素)和生长因子抑制剂(血管内皮生长因子抑制剂,成纤维细胞生长因子抑制剂);血管紧张素受体阻滞剂,一氧化氮供体;反义寡核苷酸;细胞周期抑制剂和分化诱导剂(维甲酸);抑制剂,拓扑异构酶抑制剂(多柔比星(阿霉素),柔红霉素,更生霉素,eniposide,表柔比星,伊达比星,伊立替康和米托蒽醌,托泊替康,伊立替康),皮质类固醇类(可的松,地塞米松,氢化可的松,甲基泼尼松龙,泼尼松和泼尼松龙);生长因子信号转导激酶抑制剂;功能障碍诱导剂,毒素如霍乱毒素,蓖麻毒素,假单胞菌外毒素,百日咳博德特氏菌腺苷酸环化酶毒素或白喉毒素,和胱天蛋白酶激活剂,染色质,烷化剂如噻替派和环磷酰胺(癌得星,Endoxan,Endoxana,Cyclostin),烷基磺酸盐如白消安,英丙舒凡和嗪消安;氮丙啶类如苯并多巴,卡泊酮,meturedopa和uredopa;emylerumines和memylamelamines,包括alfretamine,triemylenemelamine,三乙基磷酰胺,三乙基硫代磷酰胺和trimethylolomelamine;乙酰配基类(acetogenins)(特别是布拉它辛和布拉它辛酮);喜树碱(包括合成类似物托泊替康);苔藓抑素;callystatin;CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);念珠藻素类(cryptophycins)(特别地,念珠藻素1和念珠藻素8);多拉司他汀;duocarmycin(包括合成类似物,KW-2189和CBI-TMI);五加素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);sarcodictyin;spongistatin;

氮芥类,如苯丁酸氮芥,氯蔡嗪,氯膦酰胺,雌莫司汀,异环磷酰胺,氮芥,盐酸氧氮芥,美法仑,新氮芥,苯芥胆甾醇(phenesterine),泼尼氮芥,曲洛磷胺,尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类如卡莫司汀,氯脲霉素,foremustine,洛莫司汀,尼莫司汀,雷莫司汀;抗生素类如雌二炔抗生素(例如,加利车霉素,特别是加利车霉素 $\gamma$  II和加利车霉素phi II,参见例如Agnew, Chem. Int'l. Ed. Engl, 33:183-186 (1994); dynemicin,包括dynemicin A;二膦酸盐,如氯膦酸盐;esperamicin;以及新制癌菌素发色团和相关的发色蛋白雌二炔抗生素载色体(chromomophores)),aclacinomysins,放线菌素,authramycin,重氮丝氨酸,博莱霉素,放线菌素C,carabacin,carrnynomycin,嗜癌菌素(carzinophilin),色霉素,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(包括吗啉基-多柔比星,氯基吗啉基-多柔比星,2-吡咯啉基-多柔比星,聚乙二醇化脂质体多柔比星和脱氧阿霉素),表柔比星,依索比星,伊达比星,麻西罗霉素,丝裂霉素类如丝裂霉素C,霉酚酸,诺卡拉霉素,橄榄霉素,培洛霉素,potfiromycin,嘌呤霉素,三铁阿霉素,罗多比星,链黑菌素,链脲菌素,杀结核菌素,乌苯美司,净司他丁,佐柔比星;抗代谢物如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如去甲蝶呤,甲氨蝶呤,蝶罗呤,三甲曲沙;嘌呤类似物如氟达拉滨,6-巯基嘌呤,硫咪嘌呤,硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如环胞啶,阿扎胞苷,6-氮杂尿苷,卡莫氟,双脱氧尿苷,去氧氟尿苷,依诺他滨,氟尿苷;雄激素类如卡鲁睾酮,丙酸屈他雄酮,环硫雄醇,美雄烷,睾内酯;抗肾上腺素类如氨鲁米特,米托坦,曲洛司坦;叶酸补充剂如亚叶酸;醋葡萄醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吖啶;hestrabucil;比生群;edatraxate;defofamine;地美可辛;地吖醒;elformthine;依利醋铵;埃坡霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;甲酰四氢叶酸;氯尼达明;美登木素类如美登素和安曲霉素;米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇;硝氨丙吖啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;洛索蒽醌;氟嘧啶;亚叶酸;鬼臼酸;2-乙基酰肼;甲基苄肼;PSK(r);雷佐生;根霉素;西佐喃;螺堵;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2"-tricUorotriemylamine;单端孢霉烯类(特别是T-2毒素,verracurin A,漆斑菌素A和anguidine);乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;卫矛醇;哌泊溴烷;gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;thiopeta;紫杉烷类,紫杉醇(紫杉酚)和多西紫杉醇(泰素帝);苯丁酸氮芥;吉西他滨(健择);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物如顺铂和卡铂;铂;异环磷酰胺;米托蒽醌;vancristine;长春瑞滨(诺维本);novantrone;替尼泊苷;依达曲沙;柔红霉素;氨基蝶呤;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(DMFO);类维生素A如视黄酸;卡培他滨和FOLFIRI(氟尿嘧啶,亚叶酸和伊立替康);

[0693] (2) 选自抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)的抗激素剂,包括例如他莫昔芬(包括诺瓦得士),雷洛昔芬,屈洛昔芬,4-羟基他莫昔芬,曲沃昔芬,keoxifene,LY117018,奥那司酮和托瑞米芬;调节肾上腺中的雌激素产生的芳香酶抑制剂,例如4(5)-咪唑,氨鲁米特,醋酸甲地孕酮,依西美坦,福美司坦,法乐唑,伏罗唑,来曲唑和阿那曲唑,以及抗雄激素类如氟他胺,尼鲁米特,比卡鲁胺,亮丙瑞林和戈舍瑞林;

[0694] (3) 选自以下的抗血管生成剂:类视黄酸及其衍生物,2-甲氧基雌二醇,血管抑素,内皮抑素,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,软骨衍生抑制剂,紫杉醇(nab-紫杉醇),血小板因子4,硫酸鱼精蛋白(鲱精蛋白),硫酸化几丁质衍生物(由皇后蟹壳制备),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,包括例如脯氨酸类似物((1-氮杂环丁烷-2-羧酸(LACA)),顺羟基脯氨酸,d,L-3,4-脱氢脯氨酸,噻莫西酸,α-二吡啶基,β-氨基丙腈富马酸盐,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,chimp-3,胰凝乳蛋白酶抑制剂,β-环糊精十四硫酸盐,eponemycin;烟曲霉素,硫代苹果酸金钠,d-青霉胺(CDPT),β-1-抗胶原酶-血清,α-2-抗纤维蛋白溶酶,比生群,氯苯扎利二钠,n-2-羧基苯基-4-氯代anthronilic acid二钠或“CCA”,沙利度胺;血管抑制类固醇,cargboxynaminolmidazole;金属蛋白酶抑制剂如BB94,抗体,优选抗这些血管生成生长因子的单克隆抗体:β-FGF,α-FGF,FGF-5,VEGF亚型,VEGF-C,HGF/SF,Ang-1/Ang-2和公开于Ferrara N.和Alitalo,K.“Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors”(1999)Nature Medicine 5:1359-1364中的化合物;

[0695] (4) 选自以下的抗纤维化剂:β-氨基丙腈(BAPN),与赖氨酰氧化酶活性位点的羧基反应的伯胺,更特别地在与羧基结合后产生通过共振稳定的产物的那些,例如以下伯胺:emyleneamine,肼,苯肼及它们的衍生物,氨基脲和脲衍生物,氨基腈如β-氨基丙腈(BAPN),或2-硝基乙胺,不饱和或饱和的卤代胺如2-溴乙胺,2-氯乙胺,2-三氟乙胺,3-溴丙胺,对卤代苯基胺,硒高半胱氨酸内酯,铜螯合剂,间接抑制剂如阻断来源于赖氨酰氧化酶的赖氨酰和羟基赖氨酰残基的氧化脱氨作用的醛衍生物,如thiolamine,特别是D-青霉胺,或其类似物如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,对-2-氨基-3-甲基-3-((2-氨基乙基)二硫代)丁酸,((对-1-二甲基-2-氨基-2-羧基乙基)二硫代)丁烷磺酸钠,2-乙酰氨基乙基-2-乙酰氨基乙硫醇磺酸钠,4-巯基丁烷磺酸钠三水合物,公开于美国专利No.4,965,288,美国专利No.4,997,854,美国专利No.4,943,593,美国专利No.5,021,456;美国专利No.5,5059,714;美国专利No.5,120,764;美国专利No.5,182,297;美国专利No.5,252,608和美国专利申请No.2004/0248871中的化合物;

[0696] (5) 选自以下的治疗性抗体:阿巴伏单抗,阿德木单抗,阿托珠单抗,阿仑单抗,阿妥莫单抗,阿麦妥昔单抗(amatuximab),anatumomab,阿西莫单抗,巴维昔单抗,贝妥莫单抗,贝伐单抗,比伐珠单抗,布利莫单抗,brentuximab,cantuzumab,卡妥索单抗,西妥昔单抗,西他土珠单抗(citatumumab),西妥木单抗,clivatuzumab,可那木单抗(conatumumab),达雷木单抗(daratumumab),drozitumab,duligotumab,dusigitumab,地莫单抗,达西珠单抗(dacetuzumab),达洛珠单抗(dalotuzumab),依美昔单抗,依洛珠单抗,恩司昔单抗,厄马索单抗(ertumaxomab),埃达珠单抗(etaracizumab),法勒珠单抗(farietuzumab),ficiatuzumab,芬妥木单抗(figitumumab),flanvotumab,futuximab,ganitumab,吉妥珠单抗,吉瑞昔单抗(girentuximab),格莱木单抗(glembatumumab),替伊莫单抗,伊戈伏单抗,imgatuzumab,英达西单抗,英妥珠单抗,英妥木单抗,伊匹木单抗,伊妥木单抗,拉贝珠单抗,来沙木单抗,林妥珠单抗,洛伏珠单抗,鲁卡木单抗,马帕木单抗,马妥珠单抗,米拉珠单抗,明瑞莫单抗,米妥莫单抗,moxetumomab,narnatumab,naptumomab,耐昔妥珠单抗,尼妥珠单抗,nofetumomab,ocaratumab,奥法木单抗,olaratumab,奥纳珠单抗(onartuzumab),oportuzumab,奥戈伏单抗,帕尼单抗,parsatuzumab,帕曲土单抗(patritumab),pemtumomab,帕妥珠单抗,平妥莫单抗(pintumomab),普托木单抗,雷妥莫单抗(racotumomab),radretumab,rilotumumab,利妥昔单抗,罗妥木单抗(robatumumab),沙妥莫单抗,西罗珠单抗(sibrotuzumab),司妥昔单抗,simtuzumab,solitomab,

tacatuzumab, taplitumomab, 替妥莫单抗(tenatumomab), 替妥木单抗(teprotumumab), 替加珠单抗(tigatuzumab), 托西莫单抗, ublituximab, 维妥珠单抗(veltuzumab), vorsetuzumab, 伏妥莫单抗, 扎芦木单抗(zalutumumab), 阿仑单抗, 维妥珠单抗, 阿泊珠单抗, 贝伐单抗, 依帕珠单抗, 托西莫单抗, 加利昔单抗, 替伊莫单抗, 鲁昔单抗, 米拉珠单抗, 奥妥珠单抗, 奥法木单抗, CC49和3F8, 其中抗体可进一步用放射性同位素颗粒标记或与其结合, 例如铟In111, 钇Y 90, 碘I-131;

[0697] (6) 选自以下的JAK抑制剂: 鲁索替尼, fedratinib, 托法替尼, 巴瑞克替尼, 来他替尼, pacritinib, momelotinib, XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543和NS018;

[0698] (7) 选自下组的Hedgehog抑制剂: saridegib;

[0699] (8) 组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂, 其选自: pracinostat, 罗米地辛, 伏立诺他和帕比司他;

[0700] (9) 选自以下的酪氨酸激酶抑制剂: 来他替尼, 吉非替尼, 厄洛替尼和舒尼替尼;

[0701] (10) 盘状结构域受体(DDR)抑制剂, 选自公开于US2009/0142345, US2011/0287011, WO2013/027802, WO2013/034933和美国临时申请No.61/705,044中的抑制剂;

[0702] (11) MMP9抑制剂, 选自马马司他(BB-2516), 西马司他(Ro32-3555)和WO2012/027721中描述的抑制剂;

[0703] (12) 选自以下的LOXL抑制剂: WO2009/017833中描述的抗体, WO2009/017833, WO2009/035791和WO/2011/097513中描述的抗体;

[0704] (13) ASK1抑制剂, 选自WO2011/008709和WO2013/112741中描述的化合物;

[0705] (14) PI3K抑制剂, 选自: 美国专利号7,932,260, 美国临时申请号61/543,176; 61/581528; 61/745429; 61/745437和61/835,333中描述的化合物, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, 度维利塞, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, TGX221, RG-7666, CUDC-907, PQR-309, DS-7423, 帕奴利塞, AZD-8186, CLR-457, 匹替利司, 来那替尼, 利戈舍替, 利戈舍替钠, EN-3342, UCB-5857, 他司利塞, INCB-040093, 匹拉利塞, BAY-1082439, 甲磺酸普喹替尼, XL-765, 吉达利塞, VS-5584, 可泮利塞, CAI乳清酸盐, 阿吡利塞, 布帕利塞, BAY 80-6946, BYL719, PX-866, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, RP-6530, AS252424, LY294002, TG100115, LY294002, BEZ235, XL147 (SAR245408), SAR-245409, GDC-0941, BKM120, CH5132799, XL756, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, 索诺利塞, GDC-0980, CLR-1401, 味立福新和渥曼青霉素;

[0706] (15) BTK抑制剂, 选自依鲁替尼, HM71224, ONO-4059和CC-292;

[0707] (16) SYK抑制剂, 选自: 塔马替尼(R406), 福斯马替尼(R788), PRT062607, BAY-61-3606, NVP-QAB 205A, R112, R343以及美国专利号8,450,321中描述的化合物;

[0708] (17) mTOR抑制剂, 选自: 替西罗莫司, 依维莫司, 地磷莫司, deforolimus, OSI-027, AZD2014, CC-223, RAD001, LY294002, BEZ235, 雷帕霉素, Ku-0063794和PP242;

[0709] (18) AKT抑制剂, 选自: 味立福新, MK-2206, GDC-0068和GSK795;

[0710] (19) MEK抑制剂, 选自: 曲美替尼, 司美替尼, cobimetinib, MEK162, PD-325901, PD-035901, AZD6244和CI-1040;

[0711] (20) CDK抑制剂, 选自AT-7519, alvocidib, 帕布昔利布(palbociclib)和SNS-032;

- [0712] (21) JNK抑制剂,选自:CC-401;
- [0713] (22) MAPK抑制剂,选自VX-702,SB203580和SB202190;
- [0714] (23) Raf抑制剂,选自:PLX4720;
- [0715] (24) ROCK抑制剂,选自Rho-15;
- [0716] (25) Tie2抑制剂,选自:AMG-Tie2-1;
- [0717] (26) Myo-肌醇信号传导抑制剂,如在Powis,G.和Kozikowski A.(1994) Cancer Chemotherapy ed.,Paul Workman和David Kerr,CRC press 1994,London中描述的磷脂酶C阻滞剂和肌醇类似物;
- [0718] (27) Bcl-2家族蛋白抑制剂,选自ABT-263,ABT-199和ABT-737;
- [0719] (28) IKK抑制剂,选自:BMS-345541;
- [0720] (29) 蛋白酶体抑制剂,选自:硼替佐米;
- [0721] (30) 蛋白激酶C (PKC) 抑制剂,选自:苔藓抑素1和恩扎妥林;
- [0722] (31) 热休克蛋白HSP90抑制剂,选自:格尔德霉素;
- [0723] (32) 组合药物,选自:FR(氟达拉滨,利妥昔单抗),FCR(氟达拉滨,环磷酰胺,利妥昔单抗),R-CHOP(利妥昔单抗加CHOP),R-CVP(利妥昔单抗加CVP),R-FCM(利妥昔单抗加FCM),R-ICE(利妥昔单抗-ICE),CHOP(环磷酰胺,多柔比星,长春新碱,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,米托蒽醌),hyperCVAD(超分割环磷酰胺,长春新碱,阿霉素,地塞米松,甲氨蝶呤,阿糖胞苷),ICE(异环磷酰胺,卡铂和依托泊苷),MCP(米托蒽醌,苯丁酸氮芥和泼尼松龙)和R MCP(R MCP);和
- [0724] (33) 其他用于治疗癌症的药物,选自:阿地白介素,alvocidib,CHIR-12.12,ha20,tiuxetan,PR0131921,SGN-40,WT-1类似肽疫苗,WT1 126-134肽疫苗,自体人类肿瘤衍生的HSPPC-96,GTOP-99(**MyVax®**),抗瘤酮AS2-1,抗瘤酮A10,抗胸腺细胞球蛋白,β alethine,三氧化二砷,氨磷汀,氨基喜树碱,来那度胺,卡泊芬净,氯法拉滨,伊沙匹隆,克拉屈滨,苯丁酸氮芥,姜黄素,长春瑞滨,替吡法尼,坦螺旋霉素,西地那非柠檬酸盐,地尼白介素,辛伐他汀,依泊亭α,芬维A胺,非格司亭,美司钠,米托蒽醌,来那度胺,氟达拉滨,霉酚酸酯,奈拉滨,奥曲肽,奥沙利铂,聚乙二醇非格司亭,重组白细胞介素-12,重组白细胞介素-11,重组f1t3配体,重组人血小板生成素,沙格司亭,淋巴因子激活的杀伤细胞,ω-3脂肪酸,重组干扰素α,治疗性同种异体淋巴细胞和环孢霉素类似物。
- [0725] 在一个具体的实施方式中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合,所述另外的治疗剂选自伊布替尼,阿地白介素,alvocidib,抗瘤酮AS2-1,抗瘤酮A10,ABT-263,ABT-199,ABT-737,BMS-345541,硼替佐米,苔藓抑素1,白消安,卡铂,campath-1H,CC-5103,卡莫司汀,醋酸卡泊芬净,氯法拉滨,顺铂,克拉屈滨(Leustarin),苯丁酸氮芥(瘤可宁),姜黄素,环孢菌素,环磷酰胺(Cylophan,Endoxan,Endoxana,Cyclostat),地尼白介素(denileukin diftitox),地塞米松,DT PACE,多西紫杉醇,多拉司他汀10,阿霉素(**Adriamycin®**,Adriblastine),盐酸多柔比星,恩扎妥林,依泊亭α,依托泊苷,依维莫司(RAD001),芬维A胺,非格司亭,美法仑,美司钠,夫拉平度,氟达拉滨(Fludara),格尔德霉素(17AAG),异环磷酰胺,伊立替康盐酸盐,伊沙匹隆,来那度胺(**Revlimid®**),淋巴因子激活的杀伤细胞,美法仑,甲氨蝶呤,盐酸米托蒽醌,莫

特沙芬钆,霉酚酸酯,奈拉滨,oblimersen Obatoclax,oblimersen,醋酸奥曲肽,ω-3脂肪酸,奥沙利铂,紫杉醇,PD0332991,聚乙二醇化脂质体盐酸多柔比星,聚乙二醇化非格司亭,喷司他丁(Nipent),哌立福新,泼尼松龙,泼尼松,selicilib,重组干扰素α,重组白细胞介素-12,重组白细胞介素-11,重组f1t3配体,重组人血小板生成素,利妥昔单抗,沙格司亭,柠檬酸西地那非,辛伐他汀,西罗莫司,苯乙烯砜,他克莫司,坦螺旋霉素,替西罗莫司,沙利度胺,治疗性同种异体淋巴细胞,噻替派,替吡法尼,长春新碱,硫酸长春新碱,长春瑞滨二酒石酸盐,伏立诺他(SAHA),伏立诺他,FR(氟达拉滨,利妥昔单抗),CHOP(环磷酰胺,多柔比星,长春新碱,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,米托蒽醌),FCR(氟达拉滨,环磷酰胺,利妥昔单抗),hyperCVAD(超分割环磷酰胺,长春新碱,多柔比星,地塞米松,甲氨蝶呤,阿糖胞苷),ICE(异环磷酰胺,卡铂和依托泊苷),MCP(米托蒽醌,苯丁酸氮芥和泼尼松龙),R-CHOP(利妥昔单抗加CHOP),R-CVP(利妥昔单抗加CVP),R-FCM(利妥昔单抗加FCM),R-ICE(利妥昔单抗-ICE)和R MCP(R MCP)。

[0726] 所提供的任何治疗方法可用于治疗不同阶段的癌症。例如,癌症阶段包括但不限于早期、晚期、局部晚期、消退、难治、消退后复发和进展。

[0727] 此外,受试者可以是正在进行一种或多种标准疗法的人,例如化疗、放射治疗、免疫治疗、手术或其组合。因此,可以在施用化疗、放射治疗、免疫疗法、手术或其组合之前、期间或之后施用一种或多种抗癌剂。

[0728] 治疗性治疗可以用干细胞移植或治疗来补充或与任何上述治疗组合。改进的方法的一个实例是放射免疫疗法,其中单克隆抗体与放射性同位素颗粒如铟In 111、钇Y 90、碘I-131结合。联合疗法的实例包括但不限于:碘-133托西莫单抗( Bexxar® ),钇-90替伊莫单抗( Zevalin® ), Bexxar®与CHOP。

[0729] 其他治疗过程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,抗体治疗,生物治疗,酶抑制剂治疗,全身照射,干细胞输注,骨髓消融与干细胞支持,体外处理的外周血干细胞移植,脐带血移植,免疫酶技术,药理学研究,低LET钴-60伽马射线治疗,博来霉素,常规手术,放射治疗和非清髓性同种异体造血干细胞移植。

[0730] 本文还提供了本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐以及用于治疗癌症的一种或多种另外的治疗剂,以用于治疗癌症的方法中。

[0731] 本文还提供了本公开的化合物(例如,式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐以用于治疗癌症的方法中,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗癌症的另外的治疗剂同时地、分别地或依序地施用。

[0732] XI. 试剂盒

[0733] 本公开提供了包含本公开化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒。试剂盒还可包含使用说明,例如用于调节toll样受体(例如TLR-8),例如用于治疗疾病、失调或病症。在某些实施方式中,该用途是用于治疗HIV、HBV或HCV感染。在某些实施方式中,该用途是用于治疗HBV感染。使用说明通常是书面的使用说明,但含有使用说明的电子存储介质(例如,磁盘或光盘)也是可接受的。

[0734] 本公开还提供了包含一个或多个含本公开化合物或其药学上可接受的盐的容器的药物试剂盒。任选地,由管理药物制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知可以与这种容器相关联,该通知反映了管理机构对于人类施用的制造、使用或销售的批准。每个组

分(如果存在多于一个组分的话)可以包装在单独的容器中,或者一些组分可以组合在允许交叉反应性和保质期的一个容器中。试剂盒可以是单位剂量型、散装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。试剂盒还可以包括多个单位剂量的化合物和使用说明,并且以足以在药房(例如,医院药房和复合药房)中储存和使用的数量包装。

[0735] XII. 化合物制备

[0736] 还提供了包含在本文所述方法中使用的在合适的包装中包含单位剂量的本公开化合物或其药学上可接受的盐的制品。合适的包装是本领域已知的,并且包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶、罐、软包装等。制品可进一步灭菌和/或密封。

[0737] 实施方式还涉及可用于制备本公开化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

[0738] 提供可用于合成所公开的化合物的公知化学合成方案和条件的许多通用参考文献是可获得的(参见例如Smith, March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure, 第7版, Wiley-Interscience, 2013)。

[0739] 本文所述的化合物可以通过本领域已知的任何方法纯化,包括色谱法,如高效液相色谱(HPLC),制备型薄层色谱,快速柱色谱和离子交换色谱。可以使用任何合适的固定相,包括正相和反相以及离子树脂。最通常地,所公开的化合物通过硅胶和/或氧化铝色谱法纯化。参见例如Introduction to Modern Liquid Chromatography, 第2版, L.R. Snyder 和 J.J. Kirkland 编, John Wiley and Sons, 1979; 和Thin Layer Chromatography, E. Stahl (编), Springer-Verlag, New York, 1969。

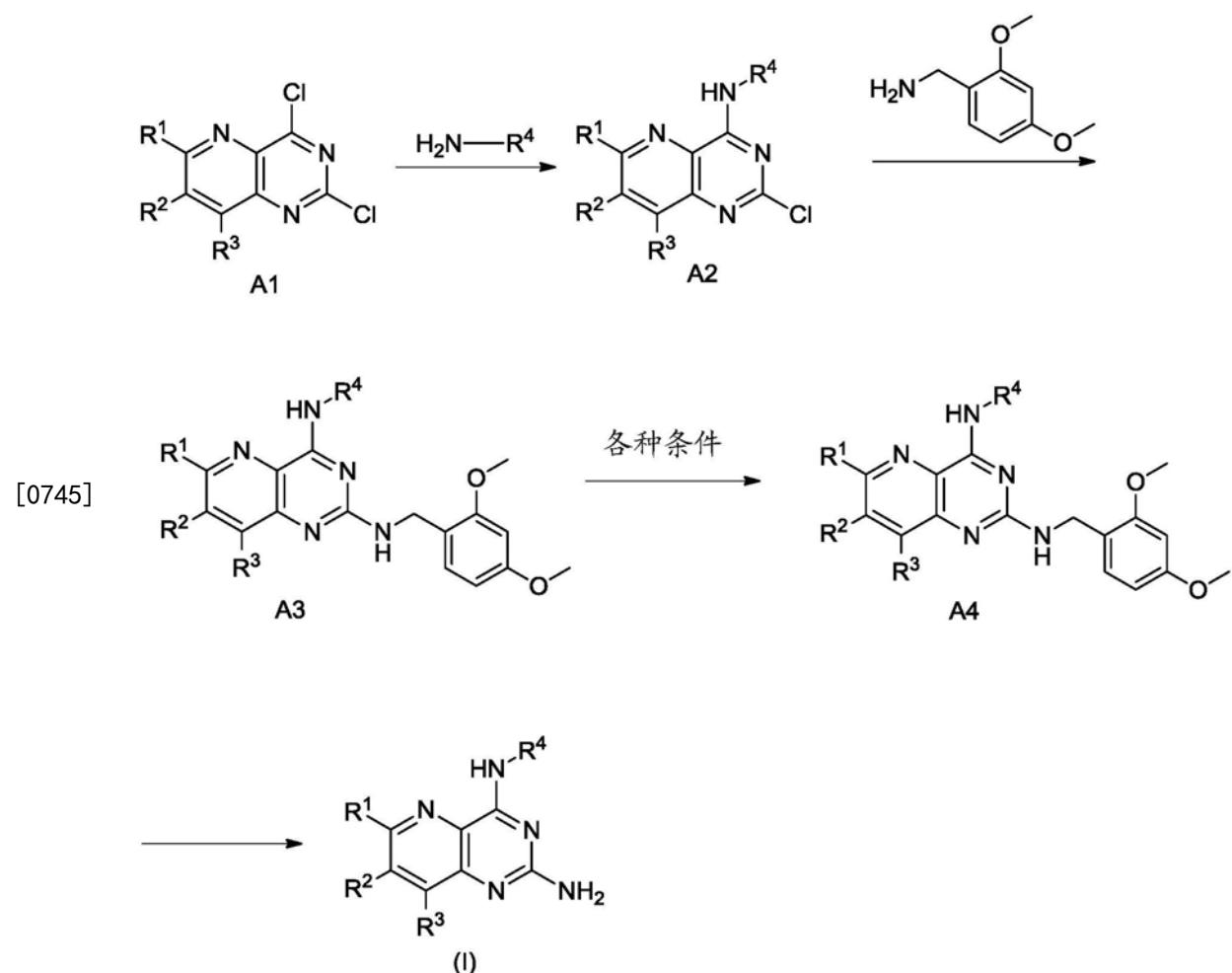
[0740] 在制备主题化合物的任何方法期间,保护任何相关分子上的敏感或反应性基团可能是必要和/或期望的。这可以通过标准出版物例如TW Greene 和 PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版, Wiley, New York 2006 中所述的常规保护基团来实现。保护基团可以在方便的后续阶段使用本领域已知的方法来移除。

[0741] XIII. 实施例

[0742] 现在将参考本文的一般制备的示例性合成方案和随后的具体实施例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,可以适当地选择起始材料使得最终期望的取代基在适当地具有或不具有保护的情况下将反应方案进行以得到期望的产物。或者,采用合适的可以将反应方案进行并适当在替换期望的取代基的基团代替最终期望的取代基可能是必要的或期望的。而且,本领域技术人员将会意识到,在下面的方案中显示的转化可以任何顺序进行,只要其与具体的侧基基团的官能性相容。在一般方案中描述的各个反应优选地在约0°C至使用的有机溶剂的回流温度之间的温度下进行。除非另有说明,否则上面所定义的变量参考式(I)或(J)。

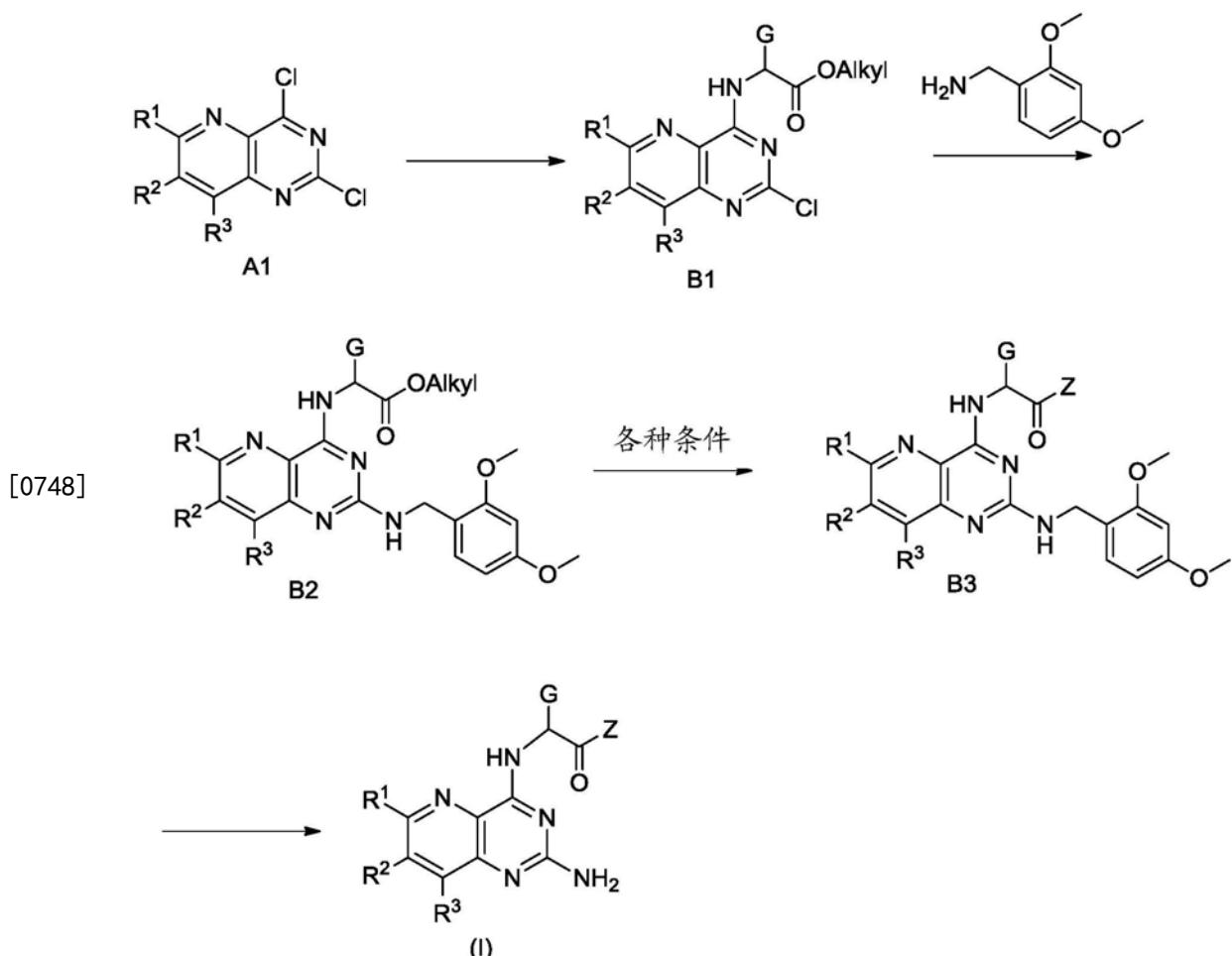
[0743] 下面的方案和随后的具体实施例中描述了本公开的化合物的代表性合成。

[0744] 方案1显示实施方案的化合物的代表性合成。该方法与各种各样的官能性相容。



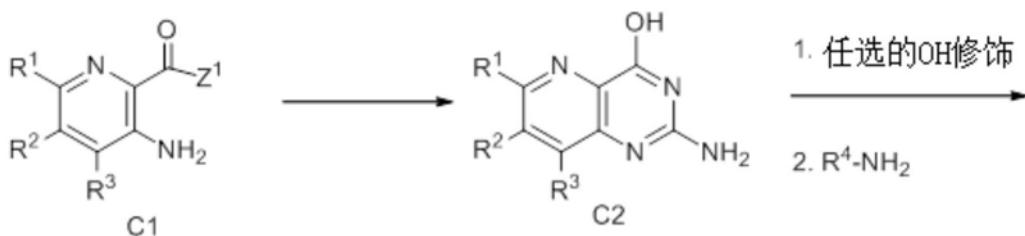
[0745] 在方案1中,在室温下,在合适的碱(例如DIPEA)存在下,式A1的化合物(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义或是R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的适当保护的衍生物)通过与亲核性胺的反应被转化为相应的4-氨基,2-氯杂环。然后在升高的温度下用2,4-二甲氧基苄基胺处理式A2的化合物而生成式A3的2,4-二氨基嘧啶。在R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是可变化的化学基团例如Cl或Br的情况下,通过包括氰化、亲核芳族置换和金属催化的交叉偶联反应(例如Suzuki偶联)的多种方法进行R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的进一步置换以提供式A4的产物。用合适的酸(例如三氟乙酸)处理导致某些式(I)或(J)的化合物。如果合适,可以使用其它的离去基团代替A1的Cl基团。

[0746] 方案2描述了用于制备某些式(I)或(J)的化合物的通用路线。

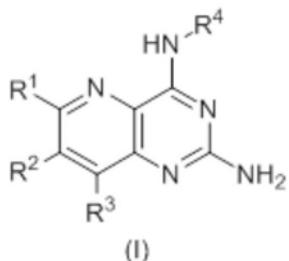


[0749] 在室温下,在合适的碱(例如DIPEA)的存在下,通过与氨基酸酯(例如L-正缬氨酸甲酯)的反应将式A1的2,4-二氯吡啶并嘧啶(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义或为R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的适当保护的衍生物)转化为相应的4-氨基,2-氯杂环以提供式B1的化合物,其中G是氨基酸的侧链。然后在合适的温度下(例如约135℃)下在微波反应器中用2,4-二甲氧基苄基胺处理式B1的化合物,生成式B2的2,4-二氨基嘧啶。通过用合适的碱(例如含水的KOH/THF)的处理,酯基的水解提供式B3的产物,其中Z是羟基。生成的羧酸的进一步反应通过HATU催化的与各种胺的酰胺形成导致Z的修饰。然后在室温下用合适的酸(例如三氟乙酸)除去保护基团以形成某些式(J)或(I)的化合物。

[0750] 方案3显示实施方案的化合物的代表性合成。该方法与各种各样的官能性相容。

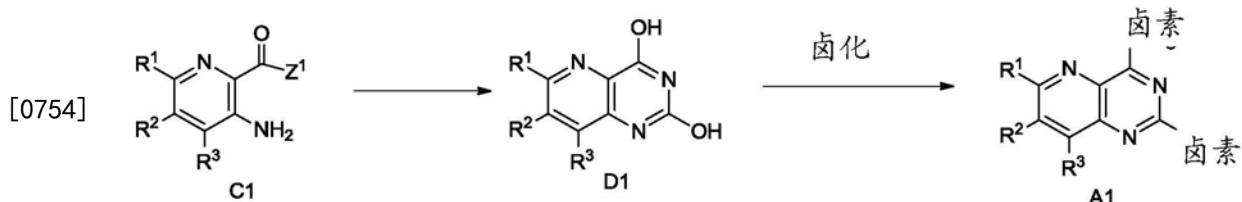


[0751]



[0752] 在合适的反应条件下,将式C1的酰胺(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义或是R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的适当保护的衍生物,且Z1是NH2或O-烷基)转化为式C2的化合物。例如,在合适的条件下将式C1的化合物与氯甲脒盐酸盐接触以提供C2。在与R<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>接触前,可以进一步修饰羟基,例如通过引入任何合适的离去基团,如甲苯磺酰基。或者,在合适的条件下,在合适的偶联试剂如BOP试剂存在下,可以将R<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>直接与C2偶联。

[0753] 此外,可以如下面的方案所描述的制备式A1的化合物(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义或为R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的适当保护的衍生物)。如本文更全面地描述,可以理解A1可以被进一步修饰以制备式(I)的化合物。



[0755] 如上所述,将C1与合适的试剂例如三光气和二噁烷接触以生成D1化合物。在合适的条件下可以将化合物D1进一步卤化,例如用POCl<sub>3</sub>和PCl<sub>5</sub>处理,以提供式A1的化合物。

[0756] 在某些情况下,上面的过程进一步包括形成本公开的化合物的盐的步骤。实施方案涉及本文所述的其它过程,且涉及通过本文所述的任何过程制备的产物。

[0757] 除非另有说明,这些实施方式的方法和技术通常根据本领域熟知的和本说明书全文中引用和讨论的各种通用和更具体的文献中所描述的常规方法实施。参见,例如Loudon, *Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> edition, New York:Oxford University Press, 2009; Smith, *March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7<sup>th</sup> edition, Wiley-Interscience, 2013。

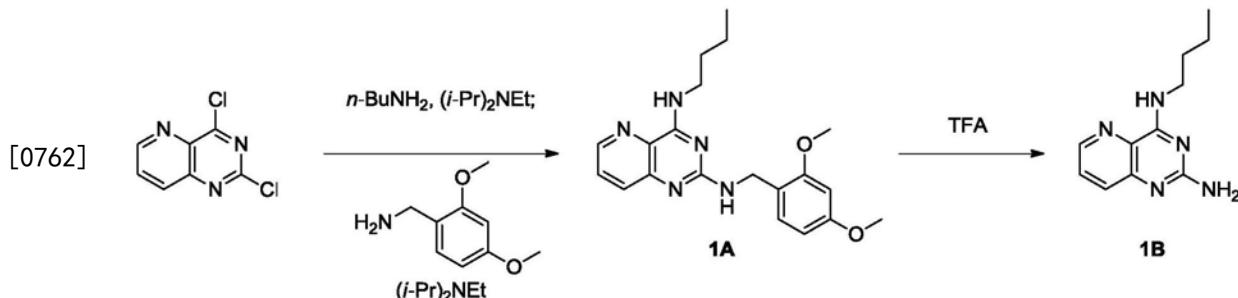
[0758] 本文提供的实施例描述了本文公开的化合物以及用于制备这些化合物的中间体的合成。应当理解本文描述的单个步骤可以组合。还可以理解独立批次的化合物可以组合并随后用于下一个合成步骤中。

[0759] 在以下实施例的描述中,描述了具体的实施方式。这些实施方式被足够详细地描述以使得本领域技术人员能够实践本公开的某些实施方式。可以利用其它实施方式,并且

在不背离本公开的范围的情况下可以进行合理的和其它的改变。因此，下面的描述不旨在限定本公开的范围。

[0760] 本发明的方法一般地提供具体的对映异构体或非对映异构体作为期望的产物，尽管对映异构体或非对映异构体的立体化学并未在所有情况下确定。当对映异构体或非对映异构体中的具体立体中心的立体化学没有确定时，化合物被绘制成在该具体的立体中心处不显示任何立体化学，即使化合物可能实质上是对映异构体纯的或非对映异构体纯的。

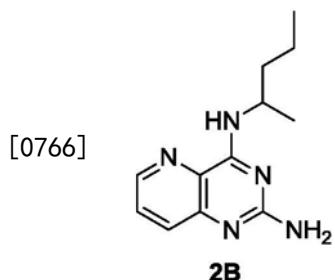
[0761] 实施例1



[0763]  $N^4$ -丁基- $N^2$ -(2,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(1A)的合成:向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(CAS#39551-54-7,由Astatech, Inc.供应)(50mg,0.25mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加丁烷-1-胺(0.03mL,0.28mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.75mmol)。室温下搅拌30分钟后,添加2,4-二甲氧基苯基胺(0.19mL,1.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.75mmol)并且将混合物加热至100℃。16小时后,将反应冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用 $Na_2S0_4$ 干燥,并且真空浓缩。快速色谱后获得产物(1A)。MS (m/z) : 368.14 [M+H]<sup>+</sup>。

[0764]  $N^4$ -丁基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(1B)的合成:将1A溶解在三氟乙酸(3mL)中。30分钟后,用水和甲醇稀释反应。60分钟后,将混合物真空浓缩。然后将残余物与甲醇共蒸馏三次并在甲醇中过滤以提供标题化合物1B的三氟乙酸盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.59 (dd,  $J$ =4.4, 1.4Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$ =8.5, 1.4Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$ =8.5, 4.4Hz, 1H), 3.66 (t,  $J$ =7.3Hz, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.43 (dq,  $J$ =14.7, 7.4Hz, 2H), 0.98 (t,  $J$ =7.4Hz, 3H)。MS (m/z) : 218.10 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.6。

[0765] 实施例2

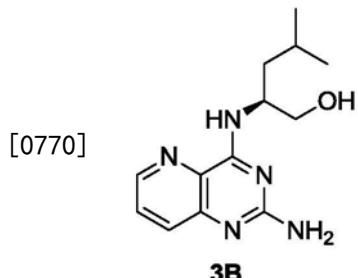


[0767]  $N^2$ -(2,4-二甲氧基苯基)- $N^4$ -(戊烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(2A)的合成:按照上面描述的制备1A的过程合成2A,其中用2-氨基戊烷代替丁烷-1-胺。MS (m/z) 382.17 [M+H]<sup>+</sup>。

[0768]  $N^4$ -(戊烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(2B)的合成:按照对于1B描述的过程制备2B以得到标题化合物(2B)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.61 (dd,  $J$ =4.4,

1.4Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J=8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.60-4.46 (m, 1H), 1.74 (dt,  $J=13.5, 8.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=7.4$ Hz, 2H), 1.32 (d,  $J=6.6$ Hz, 3H), 0.95 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H)。MS (m/z) 232.11 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.5。

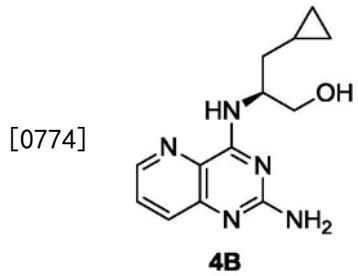
[0769] 实施例3



[0771] (S)-2-((2-(2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基戊烷-1-醇 (3A) 的合成:按照上面的1A的过程合成3A,其中用 (S)-(+)-亮氨酸代替丁烷-1-胺。MS (m/z) 412.19 [M+H]<sup>+</sup>。

[0772] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-甲基戊烷-1-醇 (3B) 的合成:使用上面描述的制备1B的过程合成3B以得到标题化合物 (3B) 的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.62 (dd,  $J=4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J=8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 3.71 (h,  $J=6.2$ Hz, 2H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.52 (tq,  $J=10.6, 3.5$ Hz, 1H), 0.98 (t,  $J=6.4$ Hz, 6H)。MS (m/z) 262.15 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.6。

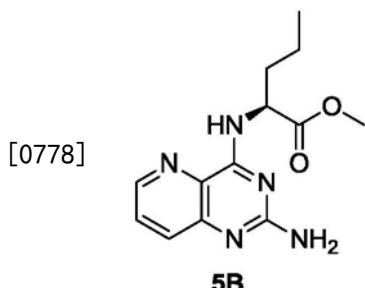
[0773] 实施例4



[0775] (S)-3-环丙基-2-((2-(2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙烷-1-醇 (4A) 的合成:使用上面描述的制备1A的过程制备4A,其中用 (2S)-2-氨基-3-环丙基丙烷-1-醇HCl盐代替丁烷-1-胺。MS (m/z) 410.20 [M+H]<sup>+</sup>。

[0776] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-环丙基丙烷-1-醇 (4B) 的合成:按照上面描述的1B的过程合成4B以得到标题化合物 (4B) 的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.62 (dd,  $J=4.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J=8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.63 (dq,  $J=7.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.81 (d,  $J=5.2$ Hz, 2H), 1.65 (h,  $J=7.1$ Hz, 2H), 0.78 (dd,  $J=15.0, 10.1, 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 0.45 (dd,  $J=11.1, 9.4, 7.9, 4.6$ Hz, 2H), 0.19-0.07 (m, 2H)。MS (m/z) 260.15 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.6。

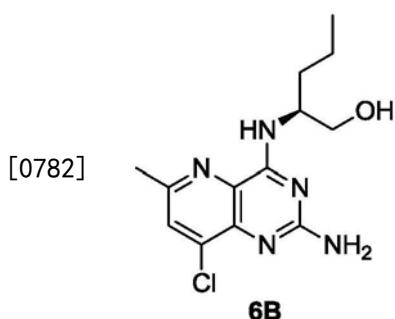
[0777] 实施例5



[0779] (S)-2-((2,4-dimethylphenyl)氨基)-3-(3-氨基吡啶-2-基)丙酸甲酯(5A)的合成:按照上面描述的1A的通用过程制备5A,其中用(S)-2-氨基丙酸甲酯代替丁烷-1-胺。MS (m/z) 426.19 [M+H]<sup>+</sup>。

[0780] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙酸甲酯(5B)的合成:按照上面描述的1B的过程制备5B以得到标题化合物(5B)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.66 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 5.02 (dd, J=8.7, 5.3Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS (m/z) 276.13 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.8。

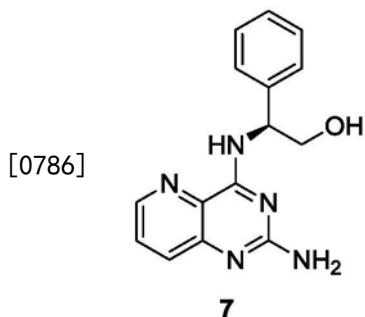
[0781] 实施例6



[0783] (S)-2-((8-氯-2-((2,4-dimethylphenyl)氨基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙烷-1-醇(6A)的合成:按照上面描述的1A的过程制备6A,其中用(S)-2-氨基丙酸甲酯代替丁烷-1-胺,并改为由2,4,8-三氯-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶代替2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶开始。MS (m/z) 446.20 [M+H]<sup>+</sup>。

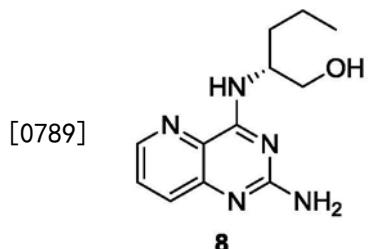
[0784] (S)-2-((2-氨基-8-氯-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙烷-1-醇(6B)的合成:按照上面描述的1B的过程制备6B以得到标题化合物(6B)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 87.84 (s, 1H), 4.55 (ddd, J=12.6, 7.2, 5.2Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.3Hz, 3H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.51-1.35 (m, 3H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 4H)。MS (m/z) 296.18 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.6。

[0785] 实施例7



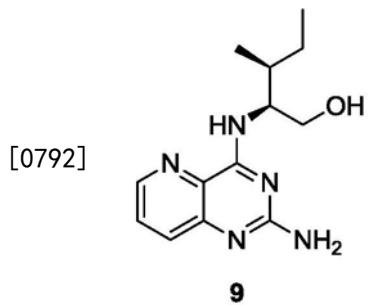
[0787] 按照上面报道的化合物1B的过程制备化合物7, (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-苯乙醇, 其中改为用(S)-2-氨基-2-苯基乙醇代替丁烷-1-胺, 以得到标题化合物(7)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.68 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.57 (dd, J=7.4, 4.8Hz, 1H), 4.12-3.93 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.7。MS (m/z) 282.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0788] 实施例8



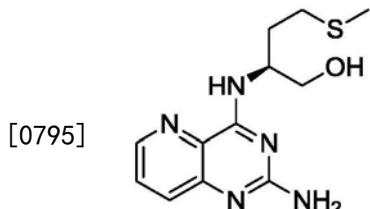
[0790] 按照上面报告的化合物1B合成的过程制备化合物8, (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇, 其中改为用(R)-2-氨基戊烷-1-醇代替丁烷-1-胺, 以得到标题化合物(8)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.64 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.55 (dq, J=7.4, 5.4Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.56。MS (m/z) 248.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0791] 实施例9



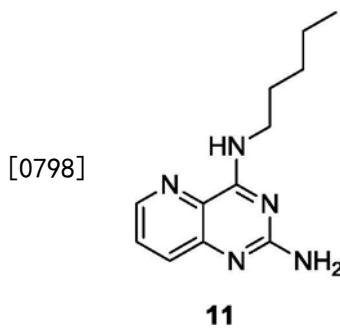
[0793] 按照上面报告的化合物1B的过程制备化合物9, (2S,3S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基戊烷-1-醇, 其中改为用(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊烷-1-醇代替丁烷-1-胺, 以得到标题化合物(9)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.64 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.39 (dt, J=8.1, 5.0Hz, 1H), 3.83 (d, J=5.0Hz, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.58 (ddd, J=16.8, 11.2, 7.6, 3.8Hz, 1H), 1.33-1.16 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.71。MS (m/z) 262.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0794] 实施例10



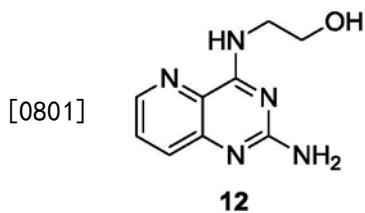
[0796] 按照上面报告的化合物1B的2步过程制备化合物10, (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4-(甲硫基)丁烷-1-醇, 其中用(S)-2-氨基-4-(甲硫基)丁烷-1-醇代替丁烷-1-胺, 以得到标题化合物(10)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 88.64 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.66 (dq, J=8.1, 5.4Hz, 1H), 3.76 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 5H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.63。MS (m/z) 280.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0797] 实施例11



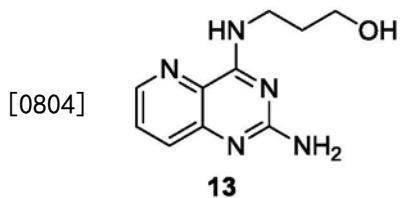
[0799] 按照上面报告的化合物1B的过程制备化合物11,N<sup>4</sup>-戊基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺, 其中改为用n-戊基胺代替丁烷-1-胺, 以得到标题化合物(11)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 88.62 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 3.67 (dd, J=7.8, 6.8Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 4H), 0.99-0.85 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.58。MS (m/z) 232.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0800] 实施例12



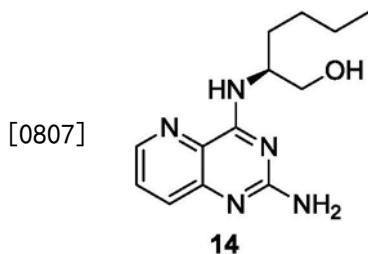
[0802] 按照上面报告的化合物1B的过程制备化合物12,2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)乙醇, 其中改为用乙醇胺代替丁烷-1-胺, 以得到标题化合物(12)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 88.64 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.88-7.72 (m, 2H), 3.82 (d, J=2.3Hz, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.58。MS (m/z) 206.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0803] 实施例13



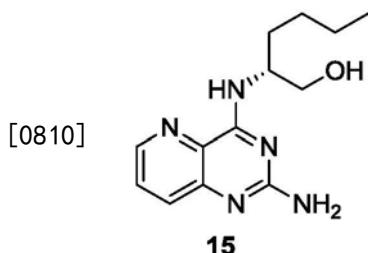
[0805] 按照上面报告的化合物1B的2步过程制备化合物13,3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙烷-1-醇,其中改为用丙醇胺代替丁烷-1-胺,以得到标题化合物(13)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.62 (td, J=4.6, 1.4Hz, 1H), 7.87-7.70 (m, 2H), 3.80 (dt, J=11.7, 6.8Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.58。MS (m/z) 220.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0806] 实施例14



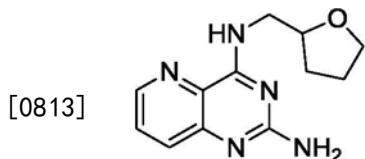
[0808] 按照上面报告的化合物1B的过程制备化合物14,(S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇,其中改为用(S)-2-氨基己烷-1-醇代替丁烷-1-胺,以得到标题化合物(14)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.63 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.53 (dq, J=8.6, 5.4Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 2H), 1.52-1.31 (m, 4H), 1.01-0.85 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.63。MS (m/z) 262.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0809] 实施例15



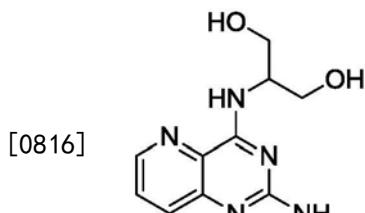
[0811] 按照上面报告的化合物1B的过程制备化合物15,(R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇,其中改为用(R)-2-氨基己烷-1-醇代替丁烷-1-胺,以得到标题化合物(15)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.66-8.59 (m, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.77 (td, J=8.8, 4.4Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 4H), 1.03-0.82 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.60。MS (m/z) 262.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0812] 实施例16

**16**

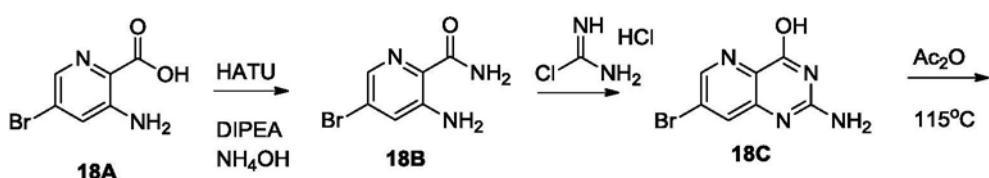
[0814] 按照上面报告的化合物1B的过程制备化合物16,N<sup>4</sup>-((四氢呋喃-2-基)甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺,其中改为用(四氢呋喃-2-基)-甲胺代替丁烷-1-胺,以得到标题化合物(16)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.62 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.24 (qd, J=6.8, 4.8Hz, 1H), 3.93 (dt, J=8.3, 6.5Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 3H), 2.16-1.82 (m, 3H), 1.71 (ddt, J=11.6, 8.0, 6.5Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.50。MS (m/z) 246.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0815] 实施例17

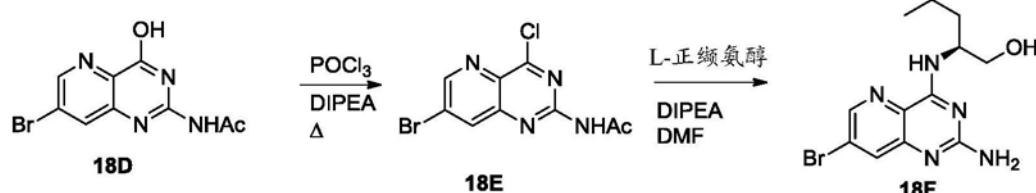
**17**

[0817] 按照上面报告的化合物1B的过程制备化合物17,2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙烷-1,3-二醇,其中改为用2-氨基丙烷-1,3-二醇代替丁烷-1-胺,以得到标题化合物(17)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.64 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.54 (p, J=5.5Hz, 1H), 3.84 (d, J=5.5Hz, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.66。MS (m/z) 236.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0818] 实施例18



[0819]



[0820] 3-氨基-5-溴吡啶甲酰胺(18B)的合成:向3-氨基-5-溴吡啶甲酸18A (300mg, 1.38mmol, 1当量)在DMF (11mL, 0.1M)中的溶液中添加HATU (598mg, 1.57mmol, 1.1当量),然后添加DIPEA (0.48mL, 2.76mmol, 2当量)和氢氧化铵 (0.8mL, 5.55mmol, 4当量)。允许混合物搅拌过夜。添加水 (50mL),然后用EtOAc萃取混合物 (3次)。分离有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压条件下浓缩。在快速色谱后获得产物(18B)。MS (m/z) : 216.8 [M+H]<sup>+</sup>

[0821] 2-氨基-7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(18C)的合成:向含有3-氨基-5-溴吡啶甲

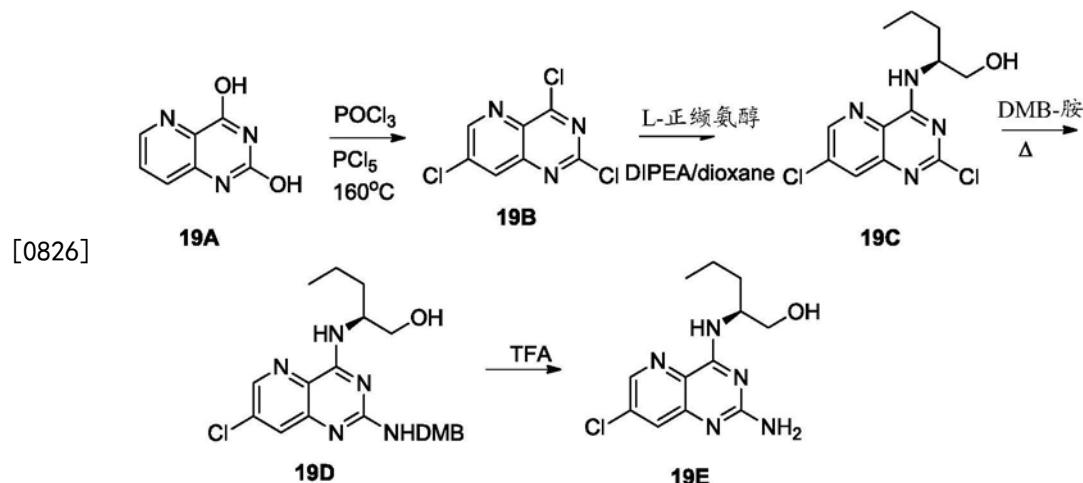
酰胺 (18B) (205mg, 0.1mmol, 1当量) 的烧瓶中添加氯甲脒 (chloroformamidine) 盐酸盐 (140mg, 1.3当量)。将混合物加热至165℃过夜。允许其冷却至室温, 然后过滤并用水和乙醚洗涤。允许残余物空气干燥得到2-氨基-7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇 (1C) , 其未经进一步纯化使用。MS (m/z) : 239.9 [M+H]<sup>+</sup>

[0822] N- (7-溴-4-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (18D) 的合成: 向含有2-氨基-7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇 (1C) (155mg, 0.64mmol, 1当量) 的烧瓶中添加乙酸酐 (3mL)。将混合物加热至115℃4小时。在减压条件下浓缩。过滤并用乙醚和己烷洗涤, 并允许空气干燥以获得N- (7-溴-4-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (18D) 。MS (m/z) : 282.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0823] N- (7-溴-4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (18E) 的合成: 向N- (7-溴-4-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (18D) (200mg, 0.71mmol, 1当量) 的溶液中加入乙腈 (2ml) 和POCl<sub>3</sub> (1ml) , 然后加入DIPEA (0.12mL, 0.71mmol, 1当量)。将混合物回流6小时。在减压条件下将混合物浓缩。向其中加入水 (20mL) , 然后用EtOAc萃取 (3次)。分离有机层, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压条件下浓缩以得到标题产物N- (7-溴-4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (18E) 。MS (m/z) : 298.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0824] (S)-2- ((2-氨基-7-溴吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基) 戊烷-1-醇 (18F) 的合成: 向N- (7-溴-4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (18E) (215mg, 0.71mmol, 1当量) 的溶液中添加DMF (1.5ml) , 然后添加DIPEA (0.38mL, 2.1mmol, 3当量) 和(S)- (+)-2-氨基-1-戊醇 (55mg, 3.6mmol, 5当量)。允许反应搅拌过夜。在减压条件下浓缩并通过反相HPLC纯化以得到标题化合物 (18F) 的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) 88.41 (d, J=2.0Hz, 1H) , 7.83 (d, J=2.0Hz, 1H) , 4.34 (dd, J=8.5, 5.4Hz, 1H) , 3.65-3.53 (m, 3H) , 1.67-1.49 (m, 3H) , 1.41-1.24 (m, 3H) , 0.86 (t, J=7.4Hz, 5H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8-77.52。MS (m/z) : 368.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0825] 实施例19



[0827] 2,4,7-三氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (19B) 的合成: 向微波小瓶中加入吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇 (19A) (200mg, 1.2mmol, 1当量) , 加入POCl<sub>3</sub> (2.5mL) 和PCl<sub>5</sub> (1.53g, 7.4mmol, 6当量)。在微波反应器中将混合物加热至160℃3hr。在减压条件下浓缩反应混合物并在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机物, 干燥, 并真空除去。残余物通过硅胶柱色谱纯化以提供标题化合物。MS (m/z) : 236.6 [M+H]<sup>+</sup>。

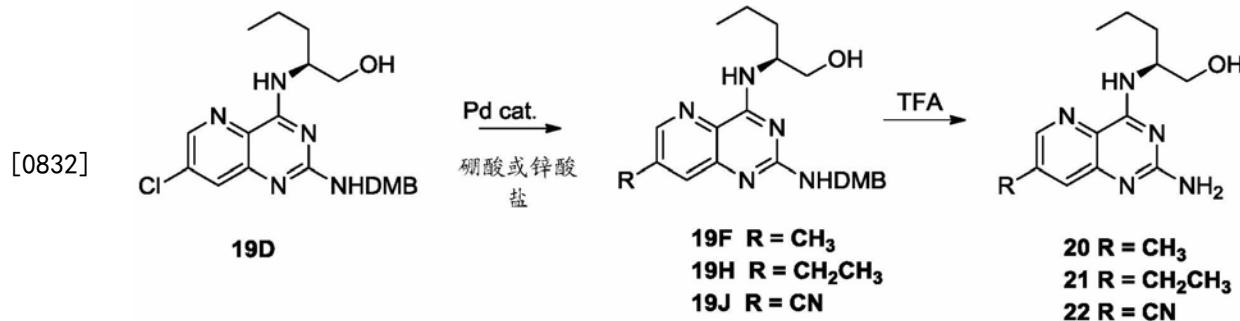
[0828] (S)-2- ((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基) 戊烷-1-醇 (19C) 的合成: 向2,

4,7-三氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(19B)(160mg,0.68mmol,1当量)的溶液中添加二噁烷(4ml),然后添加DIPEA(0.18mL,1.2mmol,1.5当量)和(S)-(+)-2-氨基-1-戊醇(85mg,0.82mmol,1.1当量)。允许反应搅拌1小时。在减压条件下浓缩并原样使用以提供标题化合物。MS (m/z) :301.1 [M+H]<sup>+</sup>。

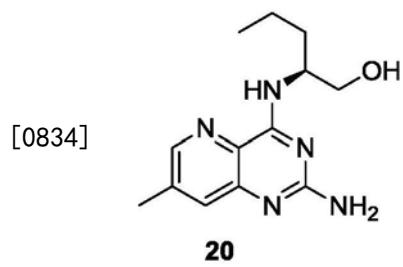
[0829] (S)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(19D)的合成:向(R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(19C)(206mg,0.68mmol,1当量)的溶液中添加二噁烷(4ml),然后添加DIPEA(0.24mL,1.4mmol,2当量)和2,4-二甲氧基苄基胺(0.30mL,2.0mmol,3当量)。允许反应加热至120℃过夜。将反应混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机物,干燥,并真空除去。残余物通过硅胶柱色谱纯化以提供标题化合物。MS (m/z) :432.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0830] (S)-2-((2-氨基-7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(19E)的合成:向(S)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(19D)(35mg,0.08mmol,1当量)的溶液中加入DCM(2mL)和TFA(0.5mL)。3小时后,将反应混合物在减压条件下浓缩,并通过反相HPLC纯化以得到标题化合物(19E)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d4) δ 8.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.48 (dd, J=8.6, 5.3Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.71 (d, J=5.2Hz, 3H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.28 (s, 2H), 0.97 (t, J=7.4Hz, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz,甲醇-d4) δ -77.59 (d, J=80.2Hz)。MS (m/z) :282.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0831] 实施例20-22的一般方案



[0833] 实施例20

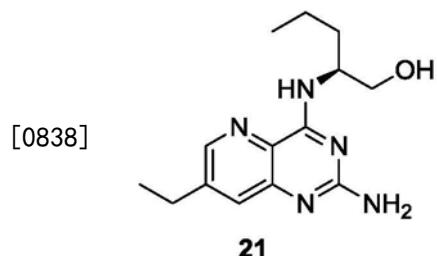


[0835] (S)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(19F)的合成:向含有(S)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(19D)(25mg,0.06mmol,1当量)的小瓶中加入甲基硼酸(8mg,0.14mmol,2.5当量)、磷酸三钾(37mg,0.17mmol,3当量)、四(三苯基膦)钯(0)(7mg,0.006mmol,0.1当量)以及二噁烷(2mL)和水(2mL)。在微波反应器中将混合物加热至150℃1小时。将反应混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机物,干燥,并真空除去以得到标题化

合物,其直接使用。MS (m/z) : 474.3 [M+H]<sup>+</sup>

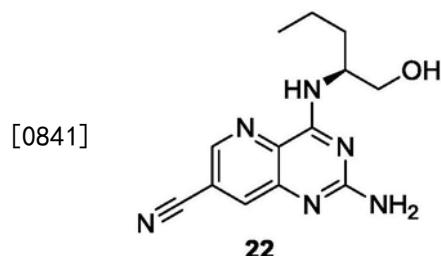
[0836] (S)-2-((2-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(20)的合成:向含有19F的烧瓶中添加THF (2mL)、水 (2mL),然后添加2,3-二氯-5,6-二氟基苯醌 (26mg, 20.11mmol, 2当量)。搅拌过夜后,将反应混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机物,干燥,并真空除去。使用快速柱色谱进行纯化以得到标题化合物(20)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.35 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.54-4.34 (m, 1H), 3.70 (d, J=5.0Hz, 2H), 1.84-1.61 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H) .MS (m/z) : 262.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0837] 实施例21



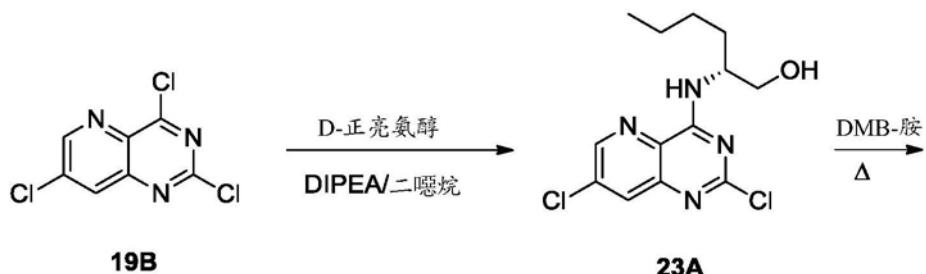
[0839] (S)-2-((2-氨基-7-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(21)的合成:该化合物依据用于20的过程制备,其中改为使用乙基硼酸代替甲基硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.65-8.30 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.61-4.38 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 2H), 2.84 (q, J = 7.6Hz, 2H), 1.71 (tdd, J=8.3, 6.5, 2.2Hz, 2H), 1.43 (dddd, J=12.4, 7.4, 5.1, 2.5Hz, 2H), 1.39-1.23 (m, 4H), 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H) .MS (m/z) : 276.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0840] 实施例22

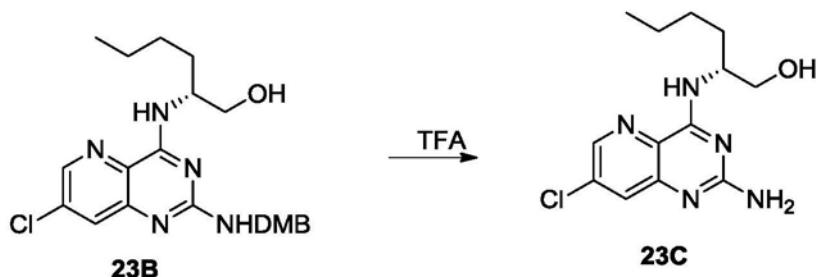


[0842] (S)-2-氨基-4-((1-羟基戊烷-2-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲腈(22)的合成:该化合物依据用于20的两步过程制备,其中改为使用Zn(CN)<sub>2</sub>代替甲基硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.7Hz, 1H), 2.95-2.68 (m, 3H), 0.76 (d, J=7.3Hz, 2H), 0.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 0.02 (t, J=7.4Hz, 4H) .MS (m/z) : 273.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0843] 实施例23



[0844]

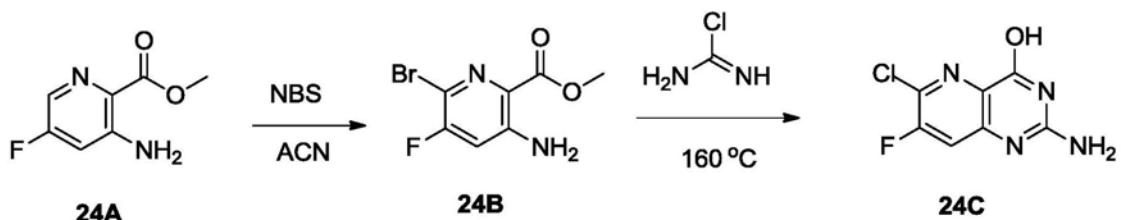


[0845] (R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(23A)的合成:向2,4,7-三氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(19B)(45mg,0.19mmol,1当量)的溶液中添加二噁烷(4ml),然后添加DIPEA(41μL,0.23mmol,1.2当量)和(R)-(-)-2-氨基-1-己醇97%(24.7mg,0.21mmol,1.1当量)。允许反应搅拌1小时。在减压条件下浓缩并原样使用以提供标题化合物。MS(m/z):316.2[M+H]<sup>+</sup>。

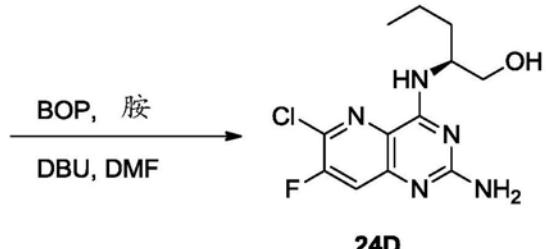
[0846] (R)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(23B)的合成:向(R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(23A)(60mg,0.19mmol,1当量)的溶液中添加二噁烷(4ml),然后添加DIPEA(68μL,0.38mmol,2当量)和2,4-二甲氧基苄基胺(85μL,3.0mmol,3当量)。允许反应加热至120℃过夜。将反应混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机物,干燥,并真空除去。残余物通过硅胶柱色谱纯化以提供标题化合物。MS(m/z):446.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0847] (R)-2-((2-氨基-7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(23C)的合成:向(R)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(20B)(50mg,0.11mmol,1当量)的溶液中添加DCM(2mL)和TFA(0.5mL)。3小时后在减压条件下浓缩反应混合物并通过反相HPLC纯化以得到标题化合物(23C)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.60(d,J=2.1Hz,1H),7.90(d,J=2.1Hz,1H),4.58-4.44(m,1H),3.79-3.63(m,3H),1.86-1.61(m,2H),1.52-1.24(m,5H),1.01-0.79(m,4H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,甲醇-d4)δ-77.61.MS(m/z):296.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0848] 实施例24



〔0849〕

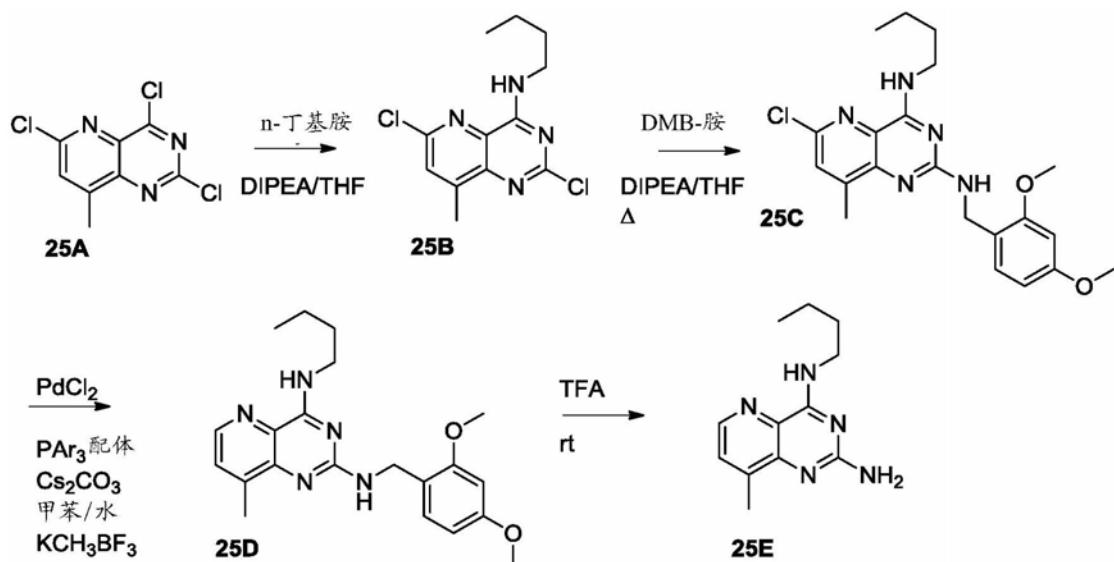


[0850] 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯(24B)的合成:向3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯(24A) (270mg, 0.22mmol, 1当量)的溶液中添加乙腈(5mL)和N-溴代琥珀酰亚胺(310mg, 0.24mmol, 1.1当量)。允许反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机物,干燥,并真空除去。将残余物通过硅胶柱色谱纯化以提供标题化合物。MS (m/z) : 250.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0851] 2-氨基-6-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(24C)的合成:向含有3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯(24B)(200mg,0.80mmol,1当量)的烧瓶中添加氯甲脒盐酸盐(185mg,1.61mmol,2当量)。将混合物加热至165℃过夜。允许其冷却至室温,过滤并用水和乙醚洗涤。允许残余物空气干燥以提供标题化合物(24C)。近似地,25%的产物是相应的副产物2-氨基-6-溴-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇。该材料未经进一步纯化而使用。MS (m/z): 260.0 [M+H]<sup>+</sup>

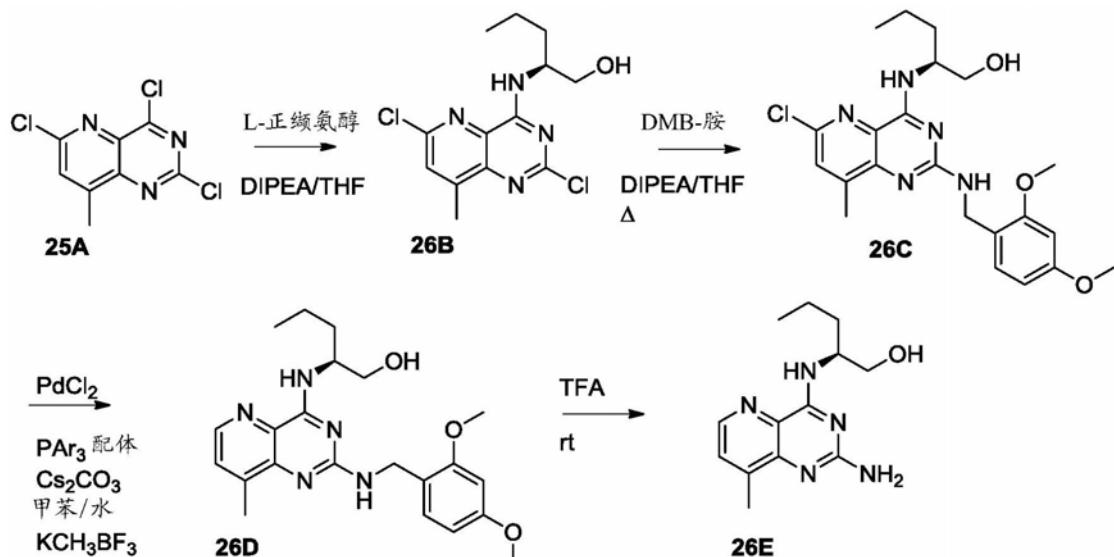
[0852] 2-氨基-6-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(24D)的合成:向含有2-氨基-6-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(24C)(50mg,0.23mmol,1当量)的烧瓶中添加(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)𬭸六氟磷酸盐97%(BOP试剂)(123mg,0.28mmol,1.2当量)、(S)-(+)-2-氨基-1-戊醇,97%(48mg,0.47mmol,2当量)及DBU(105μL,0.70mmol,3当量)和DMF(3mL)。允许混合物在室温搅拌过夜并通过反相HPLC纯化以得到标题化合物(24D)的TFA盐。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.86-7.63(m,1H),4.64-4.47(m,1H),3.72(d,J=5.5Hz,2H),1.82-1.61(m,3H),1.56-1.35(m,2H),0.97(t,J=7.4Hz,3H).  
<sup>19</sup>F NMR(377MHz,甲醇-d4)δ-77.54,-110.63(d,J=8.2Hz).  
MS(m/z):300.2[M+H]<sup>+</sup>.

### [0853] 实施例25



[0854] [0855]  $\text{N}^4$ -丁基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(25E)的合成。从中间体25A开始,在室温下用THF/DIPEA中的1.05当量丁烷-1-胺处理得到25B,其浓缩成残余物并直接用于下一步。与过量的THF/DIPEA中的2,4-二甲氧基苄基胺加热形成化合物25C,具有特征性的MS ( $m/z$ ) : 416.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ].<sup>+</sup>。按照Hasník等在Synthesis, 2009, 1309-1317中报道的过程,代替通过甲基三氟硼酸钾的预期的6-甲基化,中间体杂芳基-Pd螯合物的质子分解主要导致25D的分离,并在过量的TFA中的25D处理时最终形成 $\text{N}^4$ -丁基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺25E,并通过HPLC的最终纯化以提供标题化合物(25E)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  88.48 (d,  $J$ =1.1Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$ =1.1Hz, 1H), 3.67 (d,  $J$ =7.2Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 2H), 0.98 (t,  $J$ =7.3Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  -77.6. MS ( $m/z$ ) : 232.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ].<sup>+</sup>

[0856] 实施例26

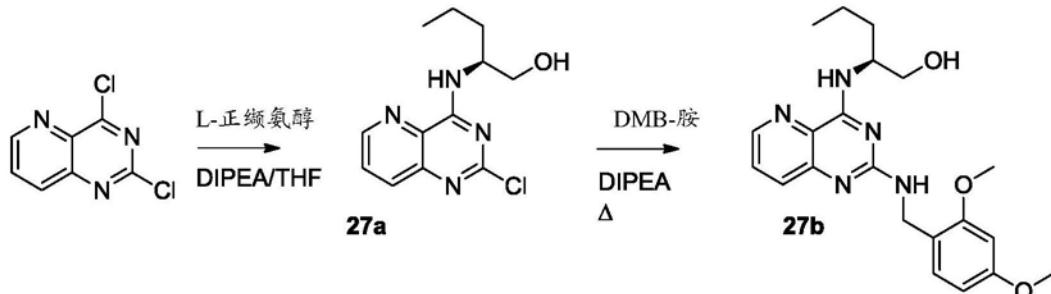


[0857]

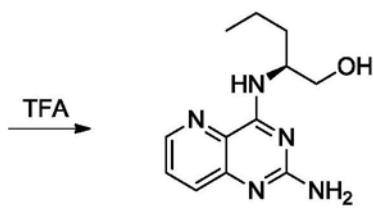
[0858] (S)-2-((2-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(26E)的合成:从中间体25A开始并按照上面报告的合成25E的合成顺序,但是改为使用L-正缬氨醇代替丁烷-1-胺,获得26E的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  88.50 (d,  $J$ =4.6Hz, 1H), 7.63

(dq,  $J=4.5, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 2H), 0.97 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.7. MS (m/z) : 262.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0859] 实施例27



[0860]



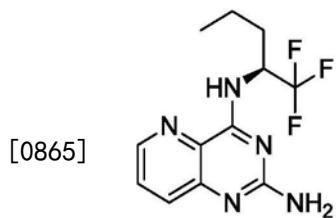
**27c**

[0861] (S)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇 (27C) 的合成: 向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (160mg, 0.68mmol, 1当量) 的溶液中添加THF (4ml), 然后添加DIPEA (0.18mL, 1.2mmol, 1.5当量) 和(S)-(+)-2-氨基-1-戊醇 (85mg, 0.82mmol, 1.1当量)。允许反应搅拌1小时。在减压条件下浓缩反应并原样使用来提供27A。MS (m/z) : 267.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0862] (S)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇 (27B) 的合成: 向(S)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇 (27A) (206mg, 0.68mmol, 1当量) 的溶液中添加THF (4ml), 然后添加DIPEA (0.24mL, 1.4mmol, 2当量) 和2,4-二甲氧基苯基胺 (0.30mL, 2.0mmol, 3当量)。通过微波反应器将反应加热至135°C 30分钟。将反应混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机物, 干燥, 并真空除去。将残余物通过硅胶柱色谱纯化以提供27B。MS (m/z) : 398.2 [M+H]<sup>+</sup>

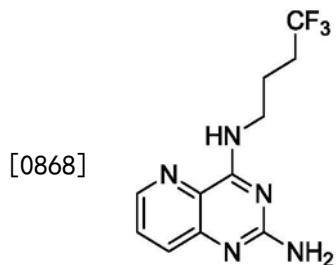
[0863] (S)-2-((2-氨基-[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇 (27C) 的合成: 向(S)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇 (27B) (35mg, 0.08mmol, 1当量) 的溶液中添加DCM (2mL) 和TFA (0.5mL)。3小时后将反应混合物在减压条件下浓缩并通过反相HPLC纯化以得到标题化合物 (27C) 的TFA盐。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.65 (dd,  $J=4.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.44 (td,  $J=7.3, 4.2\text{Hz}$ , 2H), 0.98 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.6. MS (m/z) : 248.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0864] 实施例28

**28**

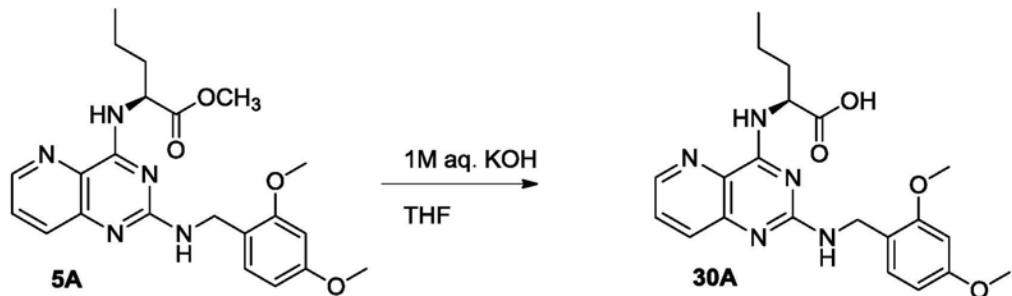
[0866] 按照上面描述的合成1B的一般过程,其中改为将2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶与1.1当量(S)-1,1,1-三氟戊烷-2-胺而不是1-丁烷-胺反应,然后进行如上实施例1中报告的步骤以提供(S)-N<sup>4</sup>-(1,1,1-三氟戊烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(28)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.87 (s, 1H), 8.67 (dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 7.95-7.81 (m, 2H), 5.13 (t, J=8.9Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.74 (dd, J=12.1, 7.1Hz, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.27 (dq, J=13.7, 7.1Hz, 1H), 0.89 (t, J=7.3Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4) δ -73.9, -74.1. MS (m/z) : 286.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0867] 实施例29

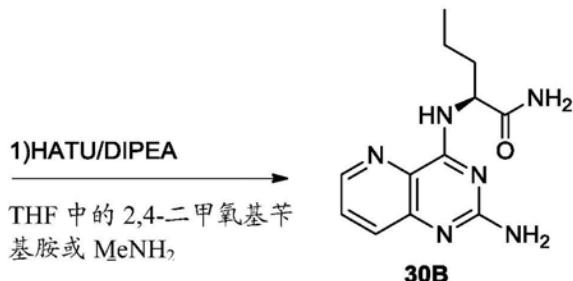
**29**

[0869] 按照上面描述的合成1B的一般过程,其中改为将2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶与1.1当量的4,4,4-三氟丁基胺而不是1-丁烷-胺反应,然后进行如上面实施例1报告的步骤以在HPLC纯化后提供N<sup>4</sup>-(4,4,4-三氟丁基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(29)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.63 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 8.18-7.50 (m, 2H), 3.62 (q, J=6.7Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4) δ -65.5, 75.6. MS (m/z) : 272.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0870] 实施例30



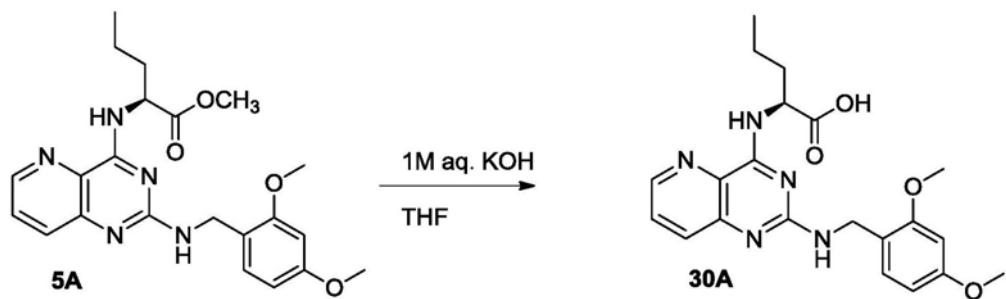
[0871]



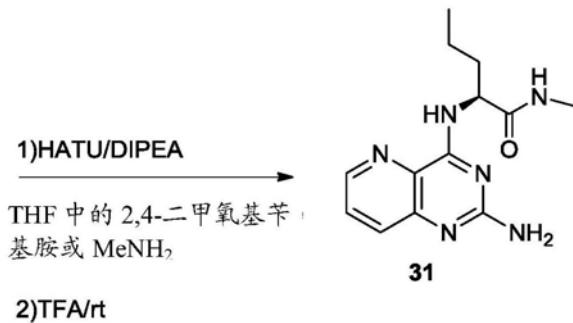
2) TFA/rt

[0872] (*S*)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊酰胺(30B)的合成。由50mg之前描述的以上中间体化合物5A开始,用THF/MEOH中的1当量KOH水溶液(4mL)处理1小时,以在除去溶剂时得到中间体30A,MS (m/z) :399.1 [M+H]<sup>+</sup>。用在2mL DMF中的1.5当量HATU和3当量DIPEA处理30A,用过量的2,4-二甲氧基苯基胺(DMB)淬灭以提供中间体酰胺。通过TFA处理除去全部DMB后,产物残余物的HPLC纯化提供标题化合物30B的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 88.67 (ddd,  $J=9.2, 4.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.89-7.73 (m, 2H), 4.00-3.59 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.22-1.79 (m, 2H), 1.48 (tt,  $J=9.8, 7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.99 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.6. MS (m/z) :261.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0873] 实施例31

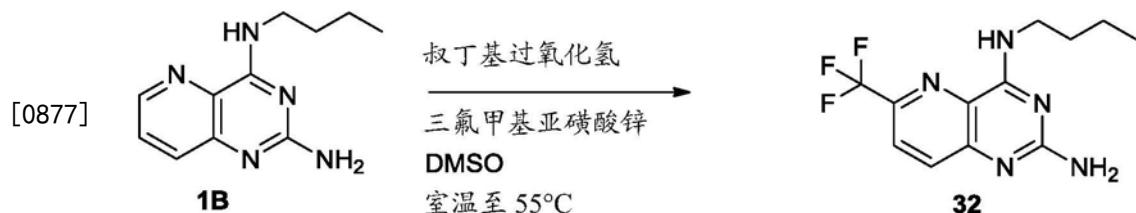


[0874]



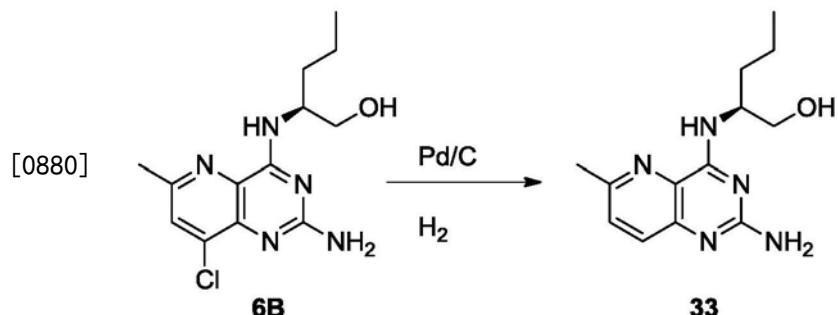
[0875] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基戊酰胺(31)的合成。用2mL DMF中的1.5当量HATU和3当量DIPEA处理50mg的30A,用THF中的1.0M甲基胺淬灭以提供中间体甲基酰胺。通过TFA处理标准除去DMB之后,HPLC纯化产物残余物提供标题化合物31的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.68 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.08-1.85 (m, 2H), 1.45 (dd, J=16.5, 13.8, 11.5, 7.4Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.9. MS (m/z) : 275.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0876] 实施例32



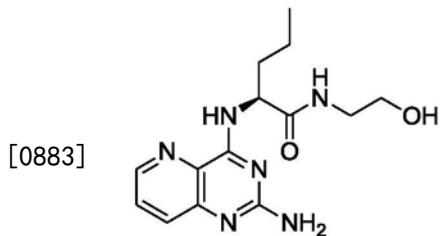
[0878] N<sup>4</sup>-丁基-6-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(32)的合成。由10mg化合物1B(其合成报告于实施例1中)开始,并进行Yining等在PNAS, 2011, 108, 14411中描述的化学方法,将1B在DMSO中在10当量三氟甲基亚磺酸锌和10当量叔丁基过氧化氢70%水溶液的存在下加热至55℃。24小时后,将反应混合物直接注入到HPLC上进行最终纯化以提供标题化合物(32)的对应TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 3.82-3.56 (m, 2H), 1.83-1.61 (m, 2H), 1.58-1.31 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -69.0, -77.6. MS (m/z) : 286.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0879] 实施例33



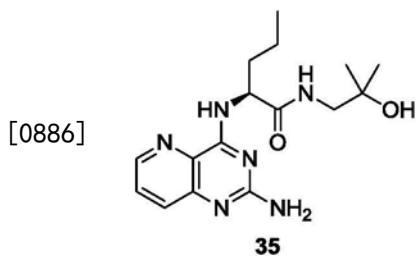
[0881] (S)-2-((2-氨基-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(33)的合成。在10mL (1:1EtOH/EtOAc) 中的50mg化合物6B (0.11mmol, 1当量) 在1atm H<sub>2</sub>下在70℃与28mg 5%Pd/C反应。过夜后,将反应过滤以除去催化剂并将产物进行硅胶色谱,用25%MeOH/75% EtOAc洗脱以提供标题化合物(33)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 77.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.54 (ddd, J=12.4, 7.3, 5.2Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.73 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.44 (ddt, J=14.6, 7.4, 4.2Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.7. MS (m/z) 262.14 [M+H]<sup>+</sup>.

[0882] 实施例34

**34**

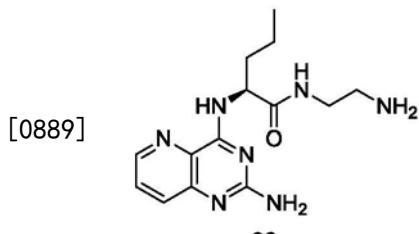
[0884] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)戊酰胺(34)的合成:以与实施例30中报道的30B类似的方式合成标题化合物,其中改为用乙醇胺代替氨的甲醇溶液(methanolic ammonia)以提供标题化合物(34)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.68 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.88 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.70-1.40 (m, 5H), 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.5. MS (m/z) 305.21 [M+H]<sup>+</sup>.

[0885] 实施例35

**35**

[0887] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)戊酰胺(35)的合成:以与实施例30中所报道的30B类似的方式合成化合物(35),其中改为用1-氨基-2-甲基-2-丙醇代替氨的甲醇溶液以提供标题化合物(35)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.67 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.61 (td, J=5.9, 5.5, 1.5Hz, 2H), 2.09-1.85 (m, 2H), 1.48 (dd, J=18.0, 13.7, 9.7, 7.3Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.5. MS (m/z) 333.25 [M+H]<sup>+</sup>.

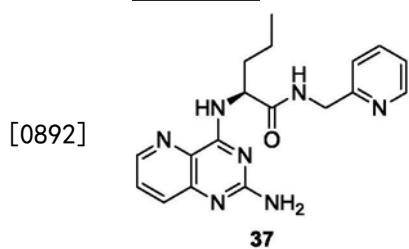
[0888] 实施例36

**36**

[0890] (S)-N-(2-氨基乙基)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊酰胺(36)的合成:以与30B类似的方式合成化合物36,其中改为用N-Boc-乙二胺代替氨的甲醇溶液。用TFA的完全脱保护得到标题化合物(36)的双TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.68 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 4.92 (dd, J=8.6, 5.1Hz, 1H), 3.56 (ddd, J=13.9, 12.8, 6.7Hz, 1H), 3.45 (dt, J=14.3, 6.1Hz, 1H), 3.08 (hept, J=6.4Hz, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 2H), 0.99 (t, J=4.4Hz, 3H). MS (m/z) 333.25 [M+H]<sup>+</sup>.

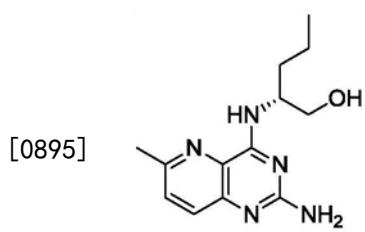
7.4Hz,3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz,甲醇-d4) δ-77.6。MS (m/z) 304.05 [M+H]<sup>+</sup>。

[0891] 实施例37



[0893] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-(吡啶-2-基甲基)戊酰胺(37)的合成:以与30B类似的方式合成化合物37,其中改为用2-氨基吡啶代替氨的甲醇溶液以提供标题化合物(37)的双TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d4) δ8.69 (dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.22 (td, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 4.93 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.57-1.40 (m, 3H), 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz,甲醇-d4) δ-77.8。MS (m/z) 352.04 [M+H]<sup>+</sup>。

[0894] 实施例38

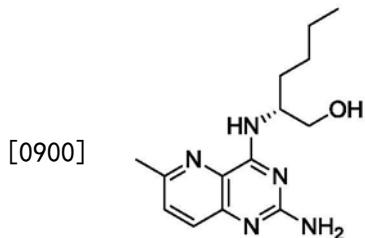


[0896] (R)-2-((2,4-dimethoxyphenyl)氨基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)戊烷-1-醇(38A)的合成:以与6A类似的方式合成38A,其中改为用(R)-2-氨基戊醇代替(S)-正缬氨醇和用2,4,8-三氯-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶代替2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶。MS (m/z) 446.24 [M+H]<sup>+</sup>。

[0897] (R)-2-((2,4-dimethoxyphenyl)氨基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)戊烷-1-醇(38B)的合成:以与6B类似的方式合成38B。MS (m/z) 412.22 [M+H]<sup>+</sup>。

[0898] (R)-2-((2-氨基-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(38C)的合成:以与33类似的方式合成化合物38C,提供标题化合物(38C)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,甲醇-d4) δ7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.49 (qd, J=7.9, 6.9, 4.1Hz, 1H), 3.71 (d, J=5.0Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.68 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz,甲醇-d4) δ-77.3。MS (m/z) 262.15 [M+H]<sup>+</sup>。

[0899] 实施例39

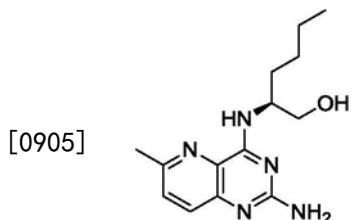
**39C**

[0901] (R)-2-((8-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(39A)的合成:以与1A类似的方式合成39A,其中改为用(R)-2-氨基己醇代替丁烷-1-胺和用2,4,8-三氯-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶代替2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶。MS (m/z) 460.21 [M+H]<sup>+</sup>。

[0902] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(39B)的合成:以与33类似的方式合成39B。MS (m/z) 426.24 [M+H]<sup>+</sup>。

[0903] (R)-2-((2-氨基-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(39C)的合成:以与1B类似的方式合成化合物39C以提供标题化合物(39C)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.50 (dt, J=8.4, 5.2Hz, 1H), 3.73 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 5H), 0.93-0.86 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.3。MS (m/z) 276.17 [M+H]<sup>+</sup>。

#### [0904] 实施例40

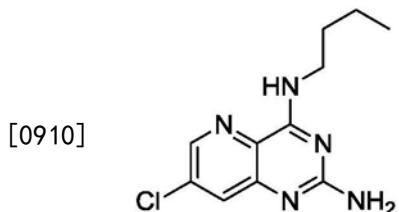
**40C**

[0906] (S)-2-((8-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(40A)的合成:以与1A类似的方式合成40A,其中用(S)-2-氨基己醇代替丁烷-1-胺和用2,4,8-三氯-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶代替2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶。MS (m/z) 460.26 [M+H]<sup>+</sup>。

[0907] (S)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(40b)的合成:以与33类似的方式合成40b。MS (m/z) 426.24 [M+H]<sup>+</sup>。

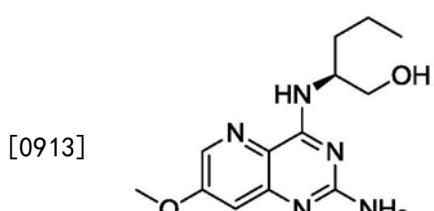
[0908] (S)-2-((2-氨基-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(40C)的合成:以与1B类似的方式合成化合物40C以提供标题化合物(40C)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.51 (dq, J=8.5, 6.1, 5.4Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.84-1.65 (m, 3H), 1.38 (qd, J=8.0, 6.4, 2.9Hz, 5H), 0.95-0.87 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.6。MS (m/z) 276.16 [M+H]<sup>+</sup>。

#### [0909] 实施例41

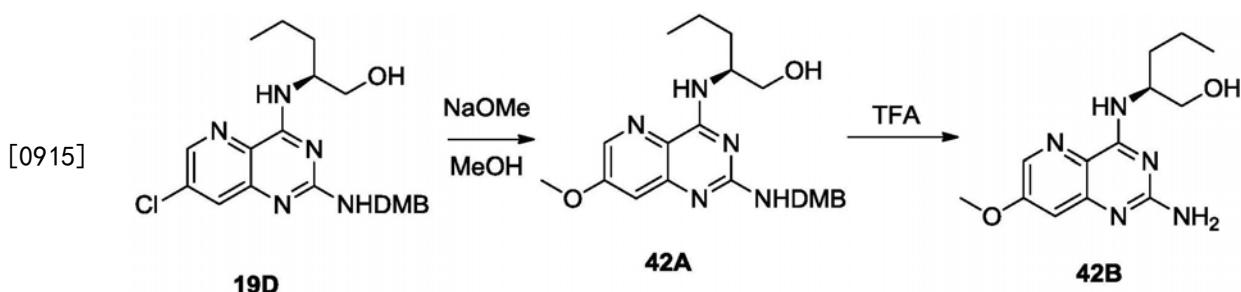


[0911]  $N^4$ -丁基-7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(41)。按照上面描述的制备19E的过程合成化合物41,其中改为将中间体19B与1-丁烷-胺反应并进行报道的顺序以在最终HPLC纯化后得到标题化合物(41)的TFA盐。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.56 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$ =2.0Hz, 1H), 3.66 (t,  $J$ =7.3Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.59 (s, 0H), 1.43 (dq,  $J$ =14.7, 7.4Hz, 2H), 0.98 (t,  $J$ =7.4Hz, 3H)。 $^{19}F$  NMR (376MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.55。MS (m/z) 252.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0912] 实施例42



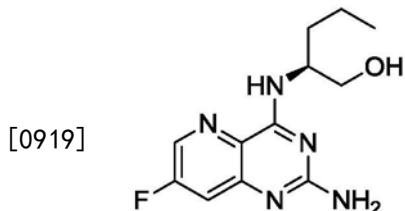
[0914] 根据下面的方案制备(S)-2-((2-氨基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(42B)：



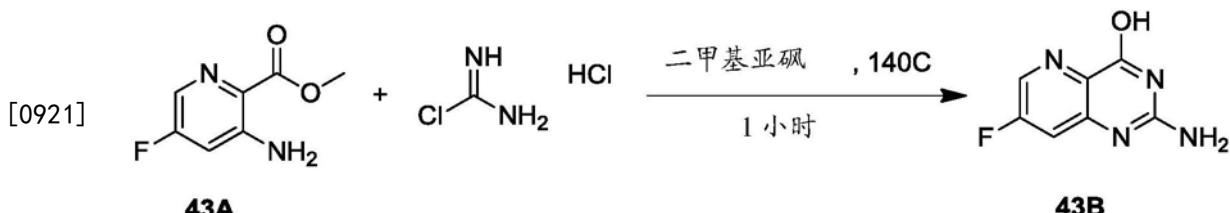
[0916] (S)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(42A)：向含有(S)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(19D) (50mg, 0.11mmol, 1当量)的小瓶中加入NaOMe (65 $\mu$ L, 1.1mmol, 10当量)和甲醇(2mL)。在微波反应器中将混合物加热至150℃持续30min。将反应混合物在EtOAc和H<sub>2</sub>O之间分配。分离有机层, 干燥, 并真空除去。将残余物通过硅胶柱色谱纯化以提供标题化合物。MS (m/z) : 428.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0917] 通过TFA处理42A合成42B以在最终HPLC纯化后得到标题化合物(42B)的TFA盐。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇-d4) 88.32 (d,  $J$ =2.5Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$ =2.5Hz, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.77-3.67 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 0.97 (t,  $J$ =7.4Hz, 3H)。 $^{19}F$  NMR (377MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.52。MS (m/z) 278.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0918] 实施例43



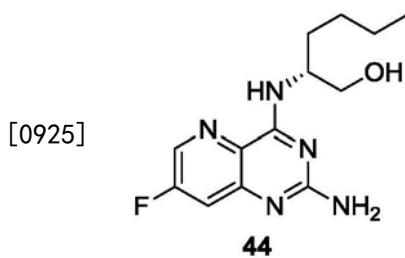
[0920] (S)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(43C)的合成:



[0922] 3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯(43A) (830mg, 4.88mmol), 氯甲脒盐酸盐(1121.64mg, 9.76mmol), 二甲基砜(4592.09mg, 48.78mmol)和搅拌棒放入密封的压力管中并加热至160°C持续1小时。此时允许反应冷却,加入50mL水并加热搅拌溶液30分钟。过滤掉沉淀物并在Hydro-RP柱上以2-5%ACN梯度通过反相HPLC纯化母液,使用具有0.1%TFA的ACN/H2O作为洗脱液。减压条件下除去溶剂并且将残余物与甲醇共沸2次,与DCM共沸2次,然后在醚中超声。过滤沉淀物并空气干燥以提供210mg(23.9%)的2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(43B)白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.1, 2.5Hz, 1H), 7.23 (s, 2H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d6) δ -75.15, -119.96. MS (m/z) 181.0 [M+H]<sup>+</sup>。

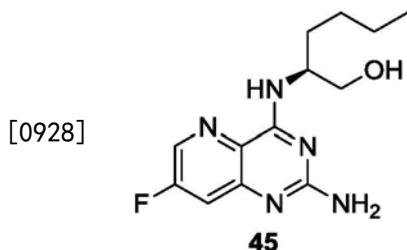
[0923] 通过BOP-C1催化的43B与(S)-正缬氨醇的偶联合成化合物43C,在最终HPLC纯化后提供标题化合物(43C)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 4.56 (dq, J=12.7, 6.4, 6.0Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 1.78 (ddd, J=18.8, 11.4, 3.7Hz, 2H), 1.53-1.33 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.4Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4) δ -77.64, -118.17 (d, J=8.8Hz). MS (m/z) 266.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0924] 实施例44



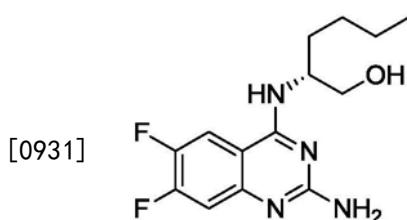
[0926] (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(44)。按照上面描述的制备43C的过程合成化合物44,其中改为将中间体43B与(R)-正亮氨醇反应并且继续进行上面报告的顺序以在最终HPLC纯化后得到标题化合物(44)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.53 (dq, J=8.7, 5.6Hz, 1H), 3.72 (d, J=5.4Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52-1.28 (m, 4H), 1.04-0.82 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d4) δ -77.60, -118.13 (d, J=8.6Hz). MS (m/z) 280.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0927] 实施例45

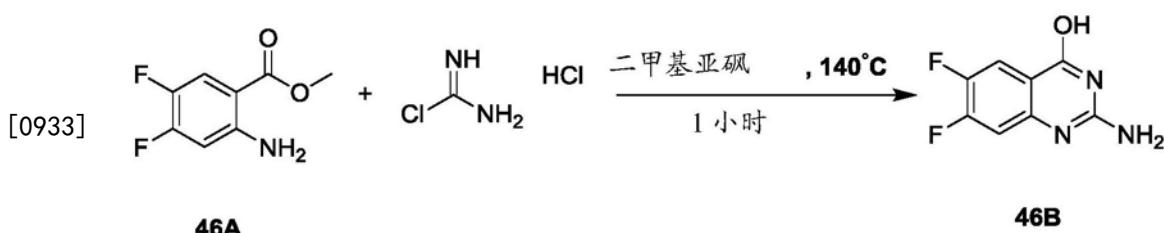


[0929] (S)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(45)。按照上面描述的制备43C的过程合成化合物45,其中改为将中间体43B与(S)-正亮氨醇反应并且继续进行上面报告的顺序以在最终HPLC纯化后得到标题化合物(45)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.53 (dq, J=8.7, 5.6Hz, 1H), 3.72 (d, J=5.4Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52-1.28 (m, 4H), 1.04-0.82 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ -77.60, -118.13 (d, J=8.6Hz)。MS (m/z) 280.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0930] 实施例46



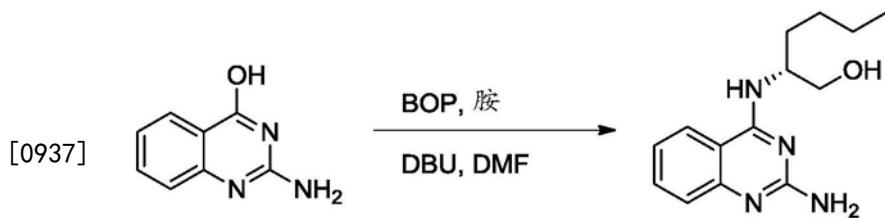
[0932] (R)-2-((2-氨基-6,7-二氟嘌呤-4-基)氨基)己烷-1-醇(46C)的合成:



[0934] 按照上面描述的制备43B的过程合成2-氨基-6,7-二氟嘌呤-4-醇(46B),其中改为将中间体46A而不是43A反应并且继续进行上面报告的顺序以在最终HPLC纯化后得到标题化合物(46C)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (t, J=9.7Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d6) δ -74.93, -128.78, -144.35。MS (m/z) 198.0 [M+H]<sup>+</sup>。

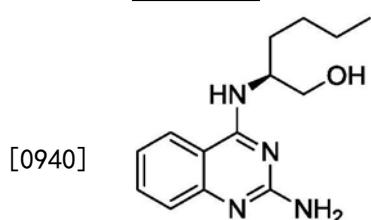
[0935] 通过BOP-C1催化的46B与(R)-正亮氨醇的偶联合成化合物(46C),其在最终HPLC纯化后提供标题化合物(46C)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.29 (dd, J=11.0, 7.9Hz, 1H), 7.35 (dd, J=10.6, 6.8Hz, 1H), 4.67-4.53 (m, 1H), 3.80-3.59 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.49-1.30 (m, 4H), 0.91 (td, J=7.0, 6.3, 2.2Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ -77.71, -127.97 (ddd, J=21.5, 10.6, 7.9Hz), -142.27 (ddd, J=21.4, 11.0, 6.9Hz)。MS (m/z) 297.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0936] 实施例47

**47A****47B**

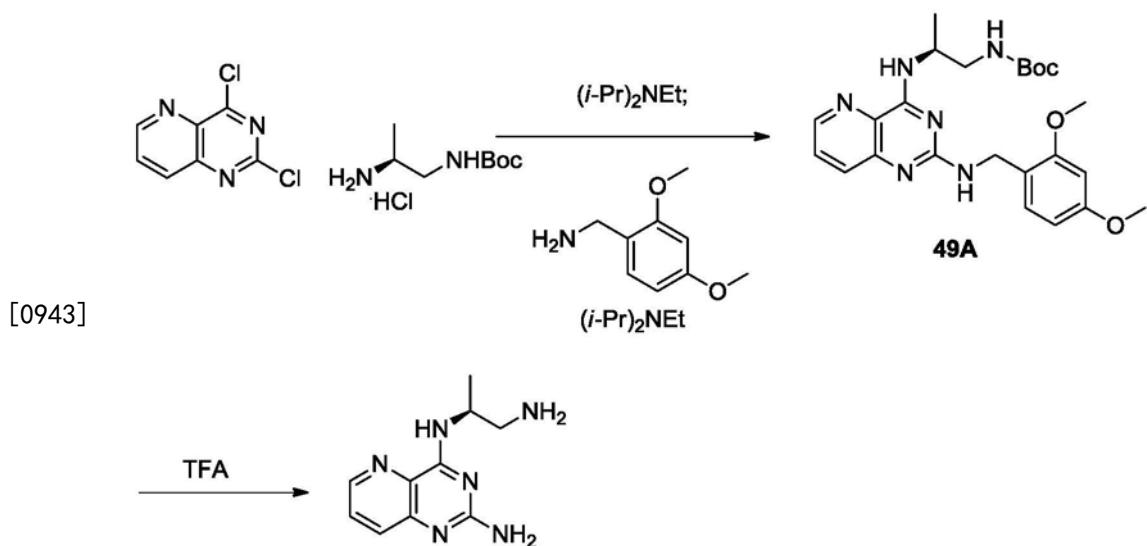
[0938] 通过BOP-C1催化的47A与(R)-正亮氨醇之间的偶联合成(R)-2-((2-氨基喹唑啉-4-基)氨基)己烷-1-醇(47B),其在最终HPLC纯化后提供标题化合物(47B)的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d4)88.22(ddd,J=8.3,1.3,0.6Hz,1H),7.78(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.50-7.33(m,2H),4.71-4.56(m,1H),3.80-3.61(m,2H),1.81-1.64(m,2H),1.47-1.31(m,4H),0.92(h,J=3.2Hz,3H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.69。MS(m/z)261.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0939] 实施例48

**48**

[0941] 以与47B类似的方式制备合成(S)-2-((2-氨基喹唑啉-4-基)氨基)己烷-1-醇(48),其中改为使用(S)-正亮氨醇代替(R)-正亮氨醇。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.22(ddd,J=8.3,1.3,0.6Hz,1H),7.78(ddd,J=8.4,7.3,1.3Hz,1H),7.50-7.33(m,2H),4.71-4.56(m,1H),3.80-3.61(m,2H),1.81-1.64(m,2H),1.47-1.31(m,4H),0.92(h,J=3.2Hz,3H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.69。MS(m/z)261.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0942] 实施例49

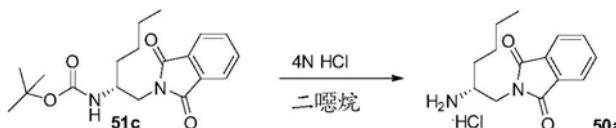
**49**

[0944] (S)-(2-((2-(4-(2,4-dimethoxyphenyl)ethyl)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)

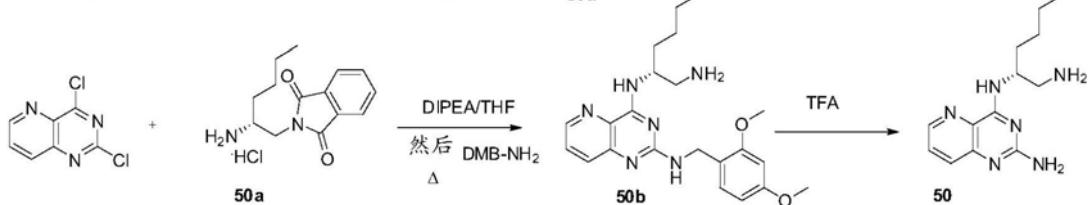
氨基甲酸叔丁基酯(49A)的合成。用(S)-(2-氨基丙基)氨基甲酸叔丁基酯盐酸盐丁烷-1-胺(CAS#959833-70-6, Fluorochem Ltd.UK) (0.03mL, 0.56mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.25mL, 1.15mmol) 处理2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(100mg, 0.5mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟, 添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.19mL, 1.25mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.13mL, 0.75mmol) , 并将混合物加热至100℃。16小时后, 将反应冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并真空浓缩。生成的残余物经过硅胶色谱, 用0-100%的EtOAc的己烷溶液洗脱, 以在真空除去挥发物后提供化合物49A。LCMS (m/z) : 469.18 [M+H]<sup>+</sup>。

[0945] (S)-N<sup>4</sup>-(1-氨基丙烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(49)的合成。将49A (50mg, 0.11mmol) 溶解于TFA (3mL) 中。30分钟后, 用水和甲醇稀释反应。60分钟后, 将混合物真空浓缩。然后将残余物溶解于甲醇中并过滤, 以在真空除去挥发物后提供化合物49的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.67 (ddd, J=9.0, 4.2, 1.6Hz, 1H) , 7.85-7.68 (m, 2H) , 4.82 (m, 1H) , 3.34 (d, 2H) , 1.39 (d, 3H) 。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.8。LCMS (m/z) : 219.03 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.29min。(LC/MS HPLC方法B)。

#### [0946] 实施例50



#### [0947]

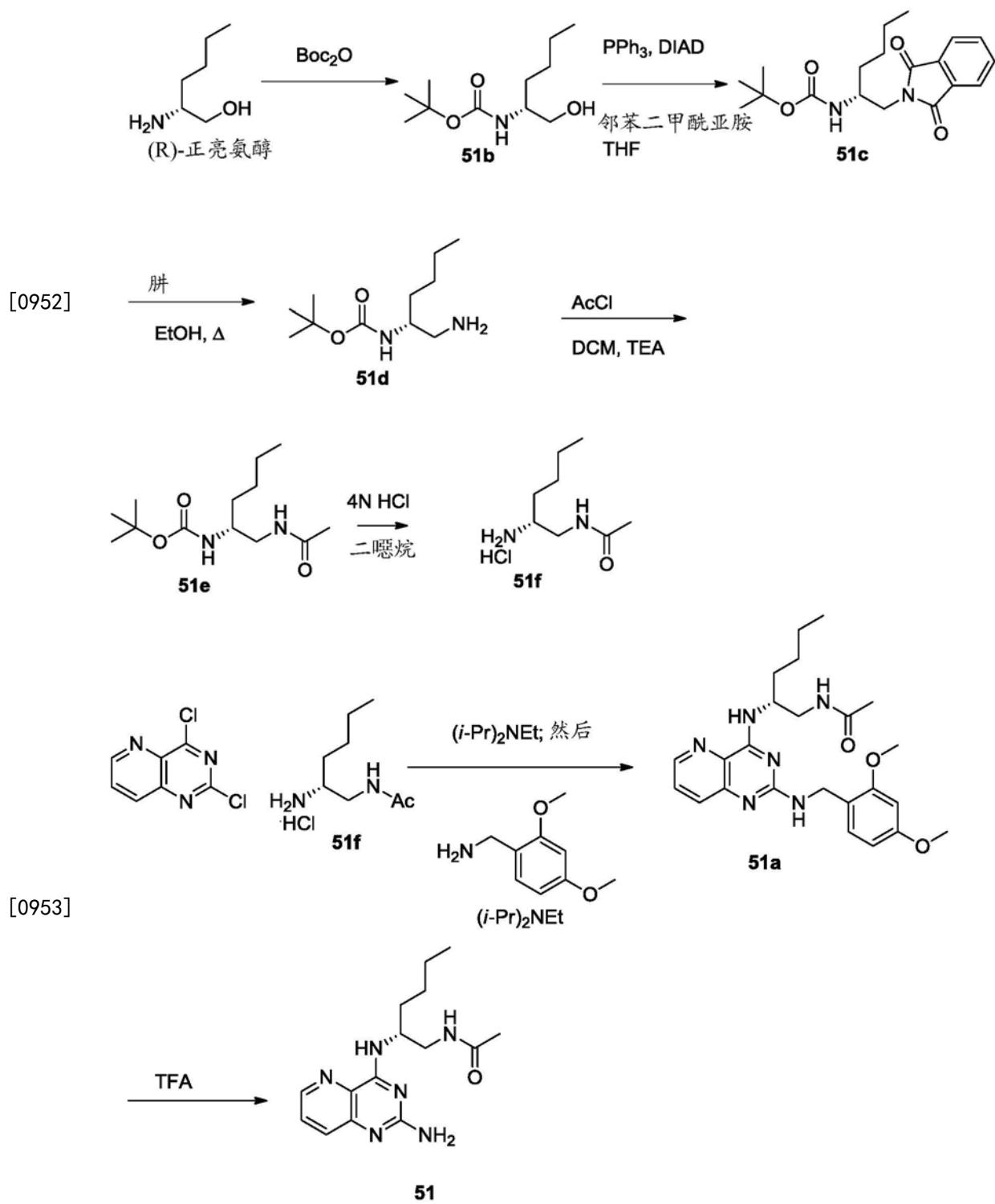


[0948] (R)-2-(2-氨基己基)异嘌呤-1,3-二酮盐酸盐(50a)的合成。向邻苯二甲酰亚胺51c (180mg, 0.53mmol) 添加4N HCl的二噁烷溶液(20mL)。将反应在室温下搅拌6小时, 然后真空除去挥发物提供粗产物50a, 该粗产物不经进一步纯化直接进行下一步。LCMS (m/z) : 246.93 [M+H]<sup>+</sup>。

[0949] (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己酸甲酯(50b)的合成。用50a (150mg, 0.53mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.25mL, 1.15mmol) 处理2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(100mg, 0.5mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟, 并添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.38mL, 2.5mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.13mL, 0.75mmol) 并将混合物加热至125℃。24小时后, 将反应冷却至室温, 用EtOAc (50mL) 稀释, 用水(25mL)、盐水(25mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤和真空浓缩。生成的残余物进行硅胶色谱, 用0-100%的EtOAc的己烷溶液洗脱, 以在真空除去挥发物后得到化合物50b。

[0950] (R)-N<sup>4</sup>-(1-氨基己烷-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(50)的合成。将50b (15mg, 0.04mmol) 溶解于TFA (3mL) 中。60分钟后将混合物真空浓缩成残余物, 然后与MeOH共蒸发以提供标题化合物50的双TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.68 (m, 1H) , 7.81-7.83 (m, 2H) , 4.89 (m, 1H) , 3.91 (m, 2H) , 3.61 (m, 1H) 1.92-1.79 (m, 2H) , 1.55-1.48 (m, 4H) , 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H) 。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.9。LCMS (m/z) : 261.14 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.30min。

#### [0951] 实施例51



[0954] 用  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.2当量, 5.2mmol) 和过量的  $\text{N},\text{N}$ -二异丙基乙基胺的 DCM 溶液 (20mL) 处理 (R)-正亮氨酸醇 (0.5g, 4.3mmol)。将反应混合物搅拌3小时, 并然后通过硅胶塞过滤。除去挥发物提供51b的粗残余物, 其不经进一步纯化而使用。LCMS ( $\text{m}/\text{z}$ ) : 218.23 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]。

[0955] 将化合物51b (0.7g, 3.22mmol) 与  $\text{PPh}_3$  (1.1g, 3.9mmol), 邻苯二甲酰亚胺 (573mg, 3.9mmol) 和 DIAD (810mg, 4.0mmol) 在 THF (30mL) 中反应。将混合物搅拌3小时, 并然后在  $\text{EtOAc}$  (200mL) 和水 (200mL) 之间分配。分离有机层, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用0-100%的  $\text{EtOAc}$  的己烷溶液洗脱以提供51c。LCMS ( $\text{m}/\text{z}$ ) :

z) : 347.24 [M+H]<sup>+</sup>。

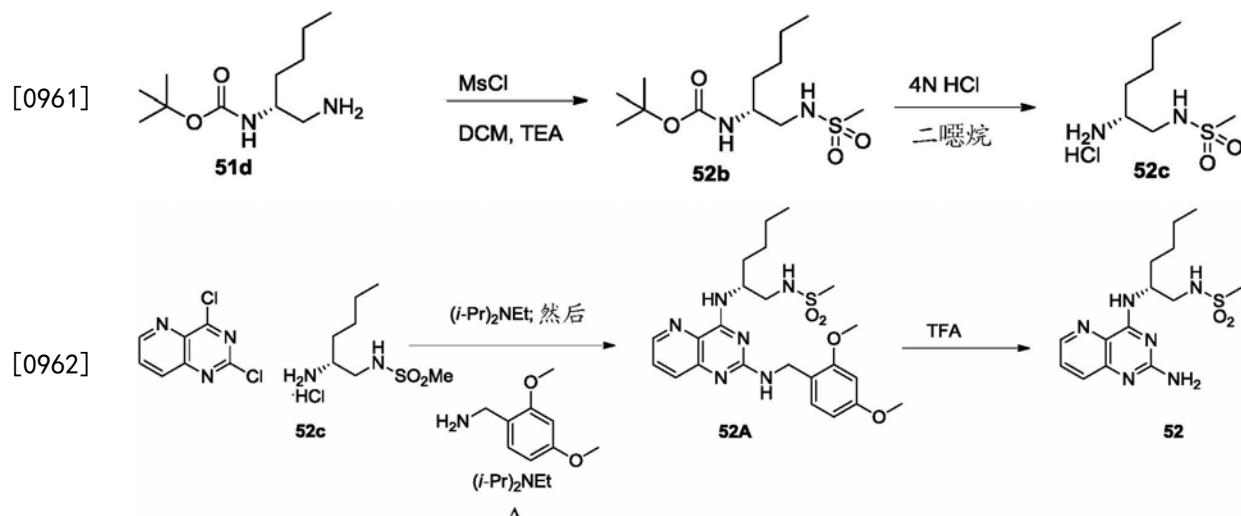
[0956] 用过量的水合肼 (0.2mL, 6.25mmol) 在 EtOH (30mL) 中的溶液处理酰亚胺 51c (300mg, 0.87mmol) 并回流 16 小时。将混合物真空浓缩以提供作为粗残余物的中间体 51d，其直接继续使用。将中间体 51d (0.87mmol) 溶解于 DCM (10mL) 中并用 AcCl (0.1mL, 1.2mmol) 处理，然后用 TEA (0.26mL, 1.8mmol) 处理。将混合物搅拌 3 小时，然后用 DCM (50mL) 稀释反应。然后用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤混合物，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤，然后减压条件下浓缩以提供 51e。LCMS (m/z) : 259.21 [M+H]<sup>+</sup>。

[0957] 用 4N HCl 的二噁烷溶液 (20mL) 处理中间体 51e (0.3g) 并在室温下搅拌 4 小时。真空除去挥发物以提供盐酸盐 51f，其不经进一步纯化使用。LCMS (m/z) : 159.45 [M+H]<sup>+</sup>。

[0958] (R)-N-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己基)乙酰胺 (51a) 的合成。用 51f (200mg, 0.53mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.25mL, 1.15mmol) 处理 2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (100mg, 0.5mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。在将混合物搅拌 30 分钟后，添加 2,4-二甲氧基苄基胺 (0.38mL, 2.5mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.13mL, 0.75mmol)，并将混合物加热至 115°C。加热 16 小时后，将反应冷却至室温，用 EtOAc (100mL) 稀释，用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空浓缩。生成的残余物进行硅胶快速色谱，用 0-100% 的 EtOAc 的己烷溶液洗脱以提供 51a。LCMS (m/z) : 453.33 [M+H]<sup>+</sup>。

[0959] (R)-N-(2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己基)乙酰胺 (51) 的合成。将 51a (60mg, 0.133mmol) 溶解于 TFA (3mL) 中。60 分钟后，将混合物真空浓缩。将残余物溶于 MeOH 中，过滤并真空浓缩，以得到标题化合物 51 的 TFA 盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.65 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 4.68-4.55 (m, 4H), 3.59 (dd, J=13.9, 4.3Hz, 4H), 3.34-3.23 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.39 (ddd, J=7.7, 5.1, 2.4Hz, 4H), 0.91 (ddt, J=8.3, 4.7, 3.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.7. LCMS (m/z) : 303.15 [M+H]<sup>+</sup>；t<sub>R</sub>=0.68min. (LC/MS HPLC 方法 B)。

#### [0960] 实施例 52



[0963] 将 N-Boc-保护的中间体 51d (188mg, 0.87mmol) 溶解于 DCM (10mL) 中并用甲磺酰氯 (0.78μL, 114mg, 1mmol) 和 TEA (0.26mL, 1.8mmol) 处理。3 小时后，添加 EtOAc (100mL) 并用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤生成的混合物，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空浓缩以提供 52b。LCMS (m/z) :

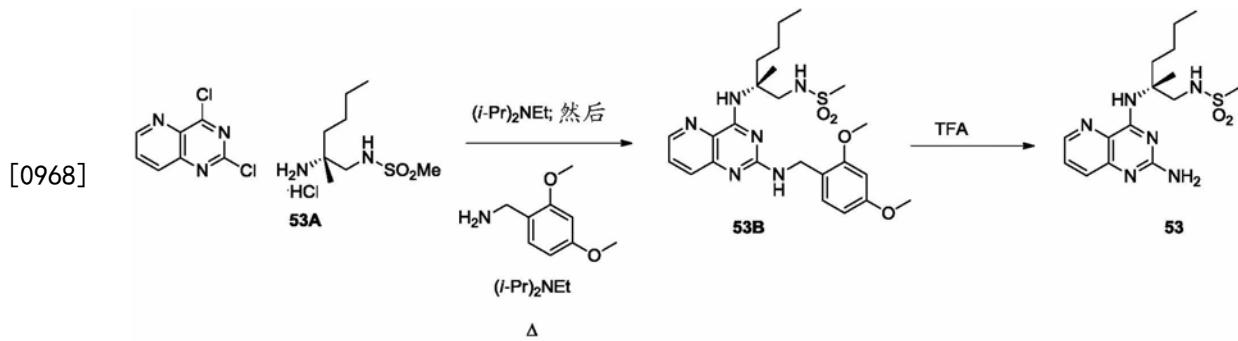
z) : 295.24 [M+H]<sup>+</sup>。

[0964] 按照由51e至51f的合成,将中间体52b (0.87mmol) 转化为粗盐酸盐52c,其不经纯化继续进行。

[0965] (R)-N-(2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己基)甲磺酰胺(52A)的合成。用粗52c (85mg, 0.43mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.25mL, 1.15mmol) 处理2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(50mg, 0.25mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟,添加2,4-二甲氧基苯基胺(0.19mL, 1.25mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.13mL, 0.75mmol),并将混合物加热至115℃。16小时后,将反应冷却至室温,用EtOAc (100mL) 稀释,用去离子水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱,用0-100%的EtOAc的己烷溶液洗脱以提供52A。LCMS (m/z) : 489.25 [M+H]<sup>+</sup>。

[0966] (R)-N-(2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己基)甲磺酰胺(52)的合成。将52A (30mg, 0.06mmol) 溶解于TFA (3mL) 中。60分钟后,将混合物真空浓缩。然后将残余物用MeOH稀释,过滤,并真空浓缩以得到标题产物52的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.65 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.58 (t, J=6.1Hz, 1H), 3.52-3.26 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.75 (dd, J=9.6, 4.0Hz, 2H), 1.39 (td, J=8.5, 7.6, 3.5Hz, 4H), 0.91 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.7。LCMS (m/z) : 339.21 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.83min。(LC/MS HPLC方法B)。

[0967] 实施例53



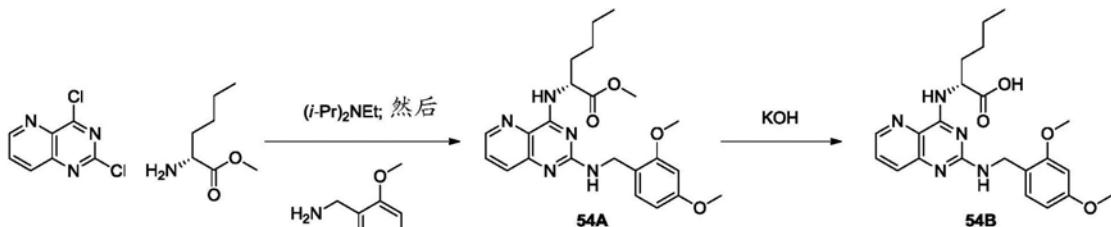
[0969] 按照形成61D的过程使化合物61C (0.22g, 0.69mmol) 甲磺酸化,但是改为用甲磺酰氯(0.06mL, 0.8mmol)代替乙酰氯,以得到定量收率的相应甲磺酰化中间体。然后将生成的磺酰胺经Pd/C氢化,随后除去N-BOC,如由61D制备61E中所描述的,以得到粗产物53A的盐酸盐。LCMS (m/z) : 209.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0970] (R)-N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)甲磺酰胺(53B)的合成。用粗53A (0.69mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.5mL, 2.3mmol) 处理2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(100mg, 0.5mmol) 的THF (4mL) 溶液。在75℃加热4h后,添加2,4-二甲氧基苯基胺(0.4mL, 2.5mmol) 和额外的N,N-二异丙基乙基胺(0.26mL, 1.5mmol) 并将混合物加热至115℃。16小时后,将反应冷却至室温,用EtOAc (100mL) 稀释,用去离子水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压条件下浓缩。残余物经硅胶色谱,用0-100%的EtOAc洗脱以得到53B。LCMS (m/z) : 503.28 [M+H]<sup>+</sup>。

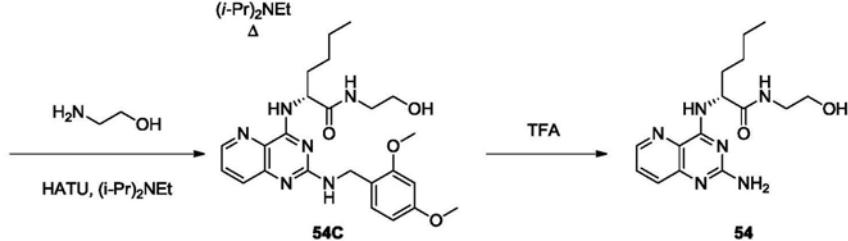
[0971] (R)-N-(2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)甲磺酰胺(53)的合成。将53B (75mg, 0.15mmol) 溶解在TFA (3mL) 中。60分钟后,将混合物真空浓缩。将残余

物溶解于MeOH中,过滤并真空除去挥发物以得到标题产物53的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.63 (dd, J=4.3, 1.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.4, 4.3Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.82 (dd, J=9.6, 4.0Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (td, J=8.4, 7.5, 3.4Hz, 4H), 0.93 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.6. LCMS (m/z) : 353.18 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.83min. (LC/MS HPLC方法B)。

[0972] 实施例54



[0973]



[0974] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己酸甲酯(54A)的合成。向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(CAS#39551-54-7,由Astatech, Inc. 供应)(500mg, 2.5mmol)的THF(10mL)溶液中添加D-正亮氨酸甲酯盐酸盐(454mg, 2.5mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(1.3mL, 7.5mmol)。室温下搅拌30分钟后,添加2,4-二甲氧基苄基胺(1.9mL, 12.5mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(1.3mL, 7.5mmol)并将混合物加热至100℃。16小时后,将反应冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,用(100mL)、盐水(100mL)洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱以提供54A。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.33 (dd, J=4.2, 1.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.2Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.41 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 4.88 (q, J=7.3Hz, 1H), 4.59 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.88 (dq, J=14.8, 7.6Hz, 1H), 1.40 (dd, J=26.8, 15.8, 6.9, 2.6Hz, 5H), 0.91 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS (m/z) : 440.49 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.77min。

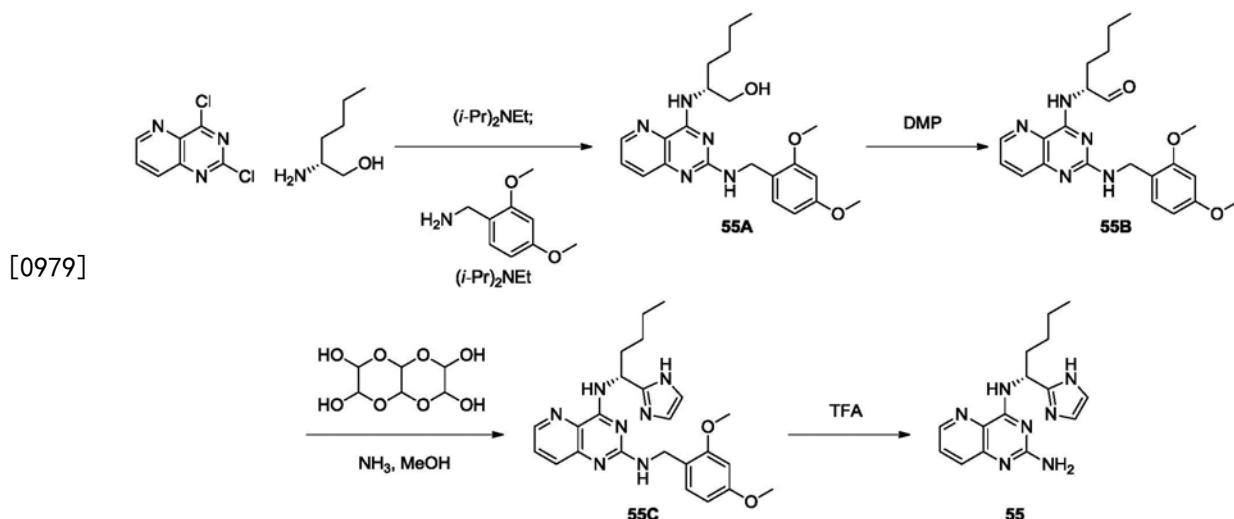
[0975] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己酸(54B)的合成。向54A(750.7mg, 1.71mL)的THF(3.6mL)和MeOH(3.6mL)的溶液中添加1N KOH<sub>(aq)</sub>(3.6mL)。4小时后,使用1M HCl<sub>(aq)</sub>将反应中和至pH 7。真空浓缩混合物提供粗产物54B。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (d, J=4.1Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.5, 4.2Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.53 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.42 (dd, J=7.9, 2.0Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.30 (s, 4H), 0.84 (s, 3H)。LCMS (m/z) : 426.16 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.67min。

[0976] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)己酰胺(54C)的合成。向粗54B(50mg, 0.12mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(0.15mL, 0.86mmol)和2-氨基乙醇(0.05mL, 0.59mmol)的NMP(12mL)溶液中添加HATU(96mg,

0.25mmol)。16小时后将混合物进行制备型HPLC(Synergi 4u Polar-RP 80A,Axia;具有0.1%TFA的10%aq.乙腈-70%aq.乙腈,20min.梯度)以得到54C的TFA盐。LCMS (m/z) : 469.23 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.70min。

[0977] (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-羟基乙基)己酰胺(54)的合成。向54C (10mg, 0.02mmol) 添加TFA (3mL)。4小时后,向混合物中添加MeOH (2mL) 和水 (2mL)。16小时后,将混合物真空浓缩,然后与MeOH共蒸发三次。残余物进行制备型HPLC (Synergi 4u Polar-RP 80A,Axia;含有0.1%TFA的10%aq.乙腈-60%aq.乙腈,20min.梯度)以得到54的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.68 (dd,  $J$ =4.4, 1.5Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J$ =8.5, 1.5Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$ =8.5, 4.4Hz, 1H), 4.81 (dd,  $J$ =8.2, 5.7Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 4H), 0.98-0.89 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.83。LCMS (m/z) : 319.23 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.49min.。

[0978] 实施例55



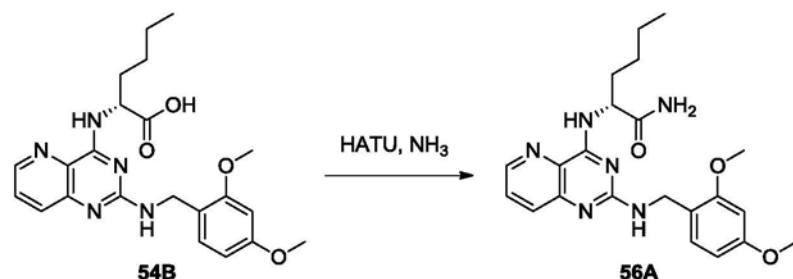
[0980] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(55A)的合成。向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (500mg, 2.5mmol) 的THF (15mL) 溶液添加(R)-正亮氨醇 (293mg, 2.5mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.3mL, 7.5mmol)。室温下搅拌30分钟后,添加2,4-二甲氧基苯基胺 (1.9mL, 12.5mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.3mL, 7.5mmol) 并将混合物加热至100℃。16小时后,将反应冷却至室温,用EtOAc (100mL) 稀释,用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱以得到55A。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.49-6.37 (m, 3H), 4.60 (d,  $J$ =5.9Hz, 3H), 3.86 (s, 5H), 3.79 (s, 5H), 1.55 (s, 2H), 1.45-1.33 (m, 6H), 0.91 (t,  $J$ =7.0Hz, 4H)。LCMS (m/z) : 412.20 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.89min.。

[0981] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己醛(55B)的合成。向0℃的55A (100mg, 0.24mmol) 的DCM (5mL) 溶液添加Dess-Martin氧化剂 (248mg, 0.58mmol)。将反应加热至室温并搅拌24小时。用DCM (5mL) 稀释反应,并然后用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (aq) (5mL) 和饱和NaHCO<sub>3</sub> (aq) (5mL) 的混合物淬灭。分离有机层,并用DCM (2x 10mL) 萃取水层。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机物,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱以得到55B。LCMS (m/z) : 410.19 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.97min.。

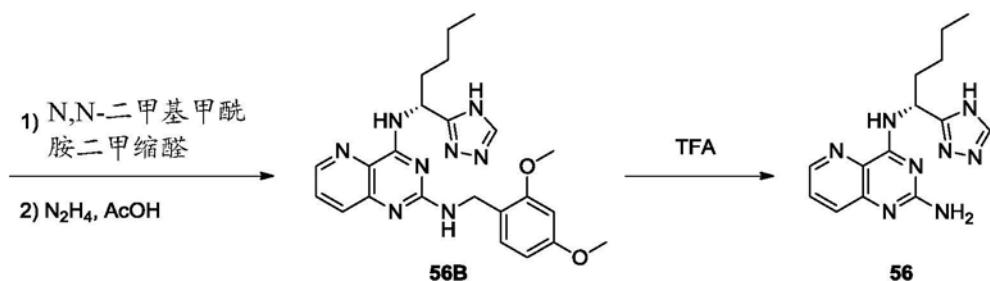
[0982] (R)-N<sup>4</sup>-(1-(1H-咪唑-2-基)戊基)-N<sup>2</sup>-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(55C)的合成。向55B(50mg,0.12mmol)的MeOH(2mL)溶液添加乙二醛(glyoxal)三聚体二水合物(12mg,0.06mg)和氨的MeOH溶液(2M,0.28mL,0.55mmol)。24小时后,添加额外的乙二醛三聚体二水合物(12mg,0.06mg)和氨的MeOH溶液(2M,0.28mL,0.55mmol)。18小时后,将混合物真空浓缩。残余物用水(10mL)稀释并用EtOAc(4x10mL)萃取。合并的有机物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩以得到粗55C。LCMS (m/z) : 448.15 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub> = 0.62min.。

[0983] (R)-N<sup>4</sup>-(1-(1H-咪唑-2-基)戊基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(55)的合成。向55C(50mg,0.11mmol)添加TFA(2mL)。90分钟后,将MeOH(2mL)和水(2mL)添加至混合物。16小时后,将混合物真空浓缩并与MeOH共蒸发(×3)。残余物经制备HPLC(Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 含有0.1%TFA的10%aq.乙腈-60%aq.乙腈,20min梯度)以得到55的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.70 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 5.92-5.71 (m, 1H), 2.30 (td, J=9.3, 8.7, 4.3Hz, 2H), 1.64-1.34 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ -77.73。LCMS (m/z) : 298.05 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub> = 0.46min.。

[0984] 实施例56



[0985]



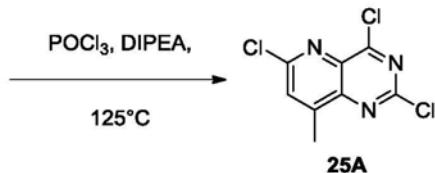
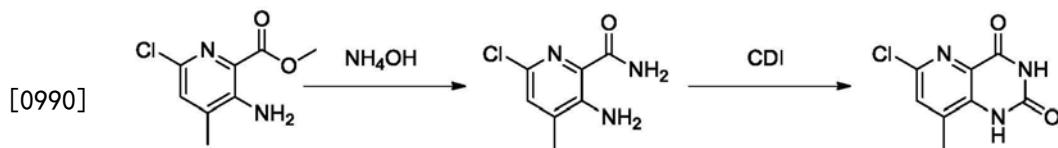
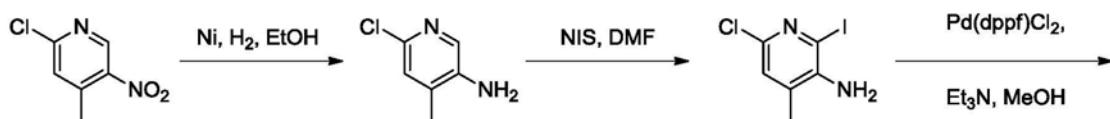
[0986] (R)-2-((2-(2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己酰胺(56A)的合成。向54B(50mg,0.12mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(0.1mL,0.57mmol)和氨的二噁烷溶液(0.5M,1.2mL,0.59mmol)的NMP(6mL)溶液中添加HATU(174mg,0.46mmol)。4小时后将混合物进行制备型HPLC(Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 含有0.1%TFA的10%aq.乙腈-70%aq.乙腈,20min梯度)以得到56A的TFA盐。LCMS (m/z) : 425.18 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub> = 0.69min.。

[0987] (R)-N<sup>4</sup>-(1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)戊基)-N<sup>2</sup>-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(56B)的合成。将56A(70mg,0.17mmol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(2mL,16mmol)的混合物加热至120℃。2小时后,将混合物冷却至室温并真空浓缩。将粗残余物溶

解于AcOH (2mL) 中并用一水合肼 (0.02mL, 0.42mmol) 处理。将混合物加热至90°C 24h。将混合物真空浓缩以得到粗56B, 其不经进一步纯化使用。LCMS (m/z) : 449.23 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.83min。

[0988] (R)-N<sup>4</sup>-(1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)戊基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺 (56) 的合成。向粗56B添加TFA (3mL)。60分钟后, 将混合物真空浓缩并用MeOH (3.5mL) 和水 (3.5mL) 稀释残余物。90分钟后, 浓缩混合物并进行制备型HPLC (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 含有0.1%TFA的10%aq. 乙腈-60%aq. 乙腈, 20min. 梯度) 以得到56的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 88.67 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 5.72 (dd, J=8.4, 6.3Hz, 1H), 2.30-2.09 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 4H), 0.96-0.89 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.98。LCMS (m/z) : 299.15 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.62min。

[0989] 实施例57



[0991] 将2-氯-4-甲基-5-硝基吡啶 (10.0g, 57.8mmol) 溶解于EtOH (100mL) 中并添加Raney镍 (3g)。在H<sub>2</sub>下搅拌反应混合物过夜。过滤混合物, 真空下浓缩, 并用石油醚/EtOAc=5:1 (50mL) 洗涤以得到粗6-氯-4-甲基吡啶-3-胺。

[0992] 将6-氯-4-甲基吡啶-3-胺 (22.0g, 154.9mmol) 溶解于DMF (150mL) 中并用NIS (41.8g, 185.9mmol) 处理。将反应混合物室温下搅拌过夜, 然后加入水 (200mL) , 并将混合物用EtOAc (3x 200mL) 萃取。真空浓缩合并的有机物, 且残余物经硅胶快速色谱, 用Et<sub>2</sub>O-EtOAc洗脱以得到6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : 87.11 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm。

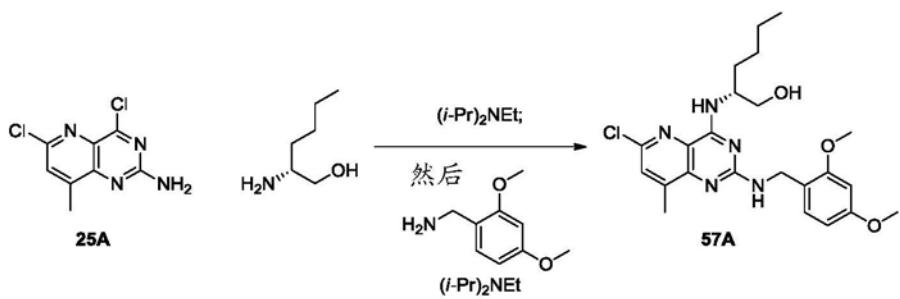
[0993] 向6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺 (30.0g, 111.7mmol) 的MeOH (200mL) 溶液添加Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (4.09g, 5.5mmol) , Et<sub>3</sub>N (45.1g, 447mmol) , 且反应混合物在室温下搅拌过夜。残余物经硅胶色谱, 用Et<sub>2</sub>O-EtOAc洗脱以得到6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : 87.33 (d, J=0.8, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (d, J=0.4, 3H) ppm。

[0994] 向6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺 (18.8g, 94mmol) 的NH<sub>4</sub>OH溶液 (180mL) 添加MeOH (10mL) , 且反应混合物室温下搅拌过夜。过滤混合物, 且收集的固体用石油醚/EtOAc (5:1,

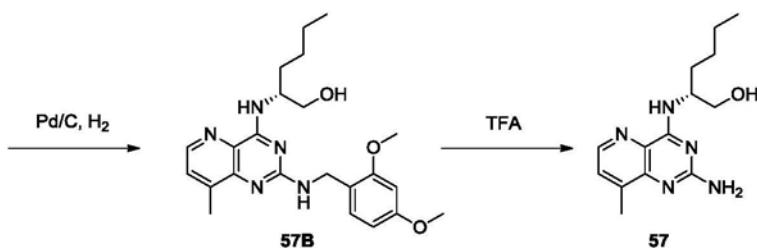
50mL)洗涤以得到3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ 7.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm。

[0995] 将3-氨基-6-氯-4-甲基吡啶甲酰胺(10g, 54.1mmol)和CDI(8.02g; 27.02mmol)的1,4-二噁烷(200mL)溶液在110℃下搅拌30分钟。将混合物过滤并收集的固体用EtOAc(30mL)洗涤。真空浓缩有机物以得到粗6-氯-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.70 (d, J=1.2Hz, 1H), 2.76 (d, J=0.8Hz, 3H) ppm。

[0996] 2,4,6-三氯-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶(25A)的合成。将6-氯-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(32g, 151.6mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(50mL)的POCl<sub>3</sub>(320mL)溶液在125℃下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,且残余物经硅胶快速色谱,用Et<sub>2</sub>O-EtOAc洗脱以得到25A。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.70 (d, J=1.2Hz, 1H), 2.76 (d, J=0.8Hz, 3H) ppm。



[0997]



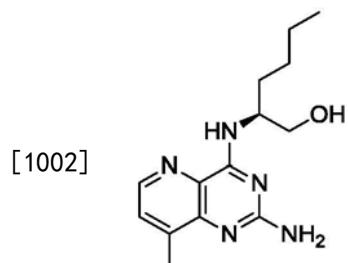
[0998] (R)-2-((6-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(57A)的合成。向25A(50mg, 0.20mmol)的THF溶液(15mL)添加D-正亮氨酸(24mg, 0.20mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(1.1mL, 6.0mmol)。室温下搅拌30分钟后,添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.2mL, 1.1mmol)和额外的N,N-二异丙基乙基胺(0.26mL, 1.5mmol)并将混合物加热至100℃。16小时后,将反应冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。粗残余物经硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱以提供57A。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.41 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.57 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.81 (d, J=3.1Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.68 (q, J=7.7, 7.2Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.46-1.30 (m, 5H), 0.95-0.86 (m, 4H)。LCMS (m/z) : 460.25 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.26min。

[0999] (R)-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(57B)的合成。向57A(35mg, 0.08mmol)的EtOAc(4mL)和EtOH(4mL)的溶液通入Ar,然后添加Pd/C (Degussa 10wt%, 25mg)。然后将混合物通入H<sub>2</sub>并加热至70℃。1小时后,冷却反应,通入Ar,通过硅藻土(Celite)过滤,并用EtOAc清洗硅藻土。真空浓缩有机物,残余物进行硅胶色谱,用EtOAc-MeOH洗脱以得到57B。LCMS (m/z) : 426.16 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=

1.18min.

[1000] (R)-2-((2-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(57)的合成。向57B(21mg,0.05mmol)添加TFA(3mL)。60分钟后,将MeOH(5mL)和水(5mL)添加至混合物。4小时后,真空浓缩混合物并与MeOH共蒸发(x 3)。残余物经制备型HPLC(Synergi 4u Polar-RP 80A,Axia;含有0.1%TFA的10%aq.乙腈-70%aq.乙腈,20min梯度)以提供57的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)δ8.50(d,J=4.6Hz,1H),7.63(dd,J=4.6,1.0Hz,1H),4.53(dq,J=8.6,5.2Hz,1H),3.74(d,J=5.3Hz,2H),2.53(d,J=0.8Hz,4H),1.83-1.64(m,3H),1.45-1.33(m,5H),0.97-0.87(m,4H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)δ-77.78。LCMS(m/z):276.26[M+H]<sup>+</sup>;LC/MS方法A,t<sub>R</sub>=0.88min。

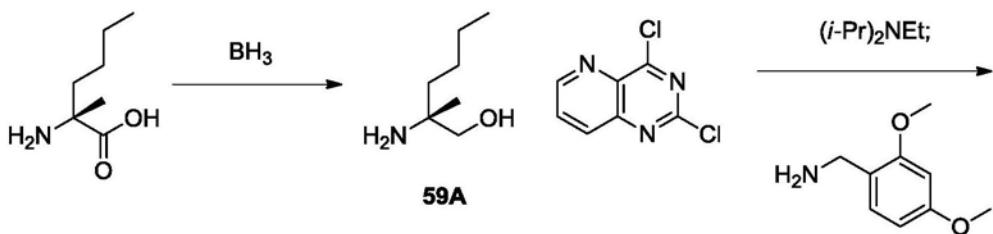
[1001] 实施例58



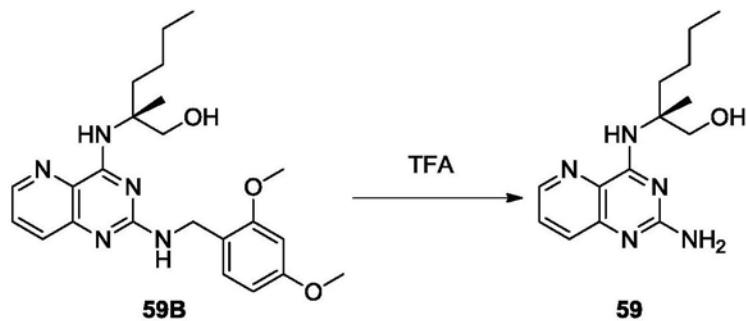
58

[1003] (S)-2-((2-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(58)的合成。以与实施例57描述的类似的3步过程合成58,其中改为用L-正亮氨醇(24mg,0.204mmol)代替D-正亮氨醇,提供58的TFA盐。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δ 88.48(d,J=4.6Hz,1H),7.60(dd,J=4.6,1.0Hz,1H),4.52(dq,J=8.7,5.4Hz,1H),3.74(d,J=5.8Hz,2H),2.52(d,J=0.8Hz,3H),1.86-1.61(m,3H),1.47-1.32(m,5H),0.95-0.86(m,4H)。 $^{19}\text{F}$  NMR(377MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.64。LCMS (m/z): 276.17 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.88min。

### [1004] 实施例59



[1005]



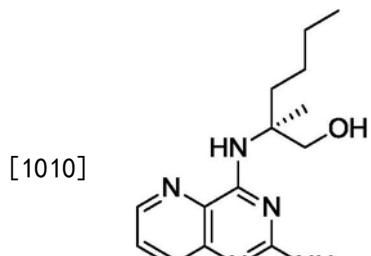
[1006] (R)-2-氨基-2-甲基己烷-1-醇(59A)的合成。向(2R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐(250mg,1.4mmol,由Astatech供应)的THF溶液(5mL)滴加硼烷-四氢呋喃复合物的THF溶液

(1M, 5.5mL), 历时5分钟。24小时后, 用MeOH (1mL)淬灭反应, 真空浓缩。残余物用DCM稀释, 过滤, 并真空浓缩以得到粗59A, 其直接进行下一步反应。LCMS (m/z) : 131.92 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A,  $t_R=0.58\text{min}$ 。

[1007] (R)-2-((2-(2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基-1-醇 (59B) 的合成。向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (50mg, 0.25mmol) 的THF溶液 (10mL) 添加59A (50mg, 0.38mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.13mL, 0.75mmol)。80℃下搅拌18小时后, 添加2,4-二甲氧基苄基胺 (0.19mL, 1.25mmol) 并将混合物加热至100℃。18小时后, 将反应冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用己烷-EtOAc洗脱以得到59B。LCMS (m/z) : 426.21 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A,  $t_R=0.91\text{min}$ 。

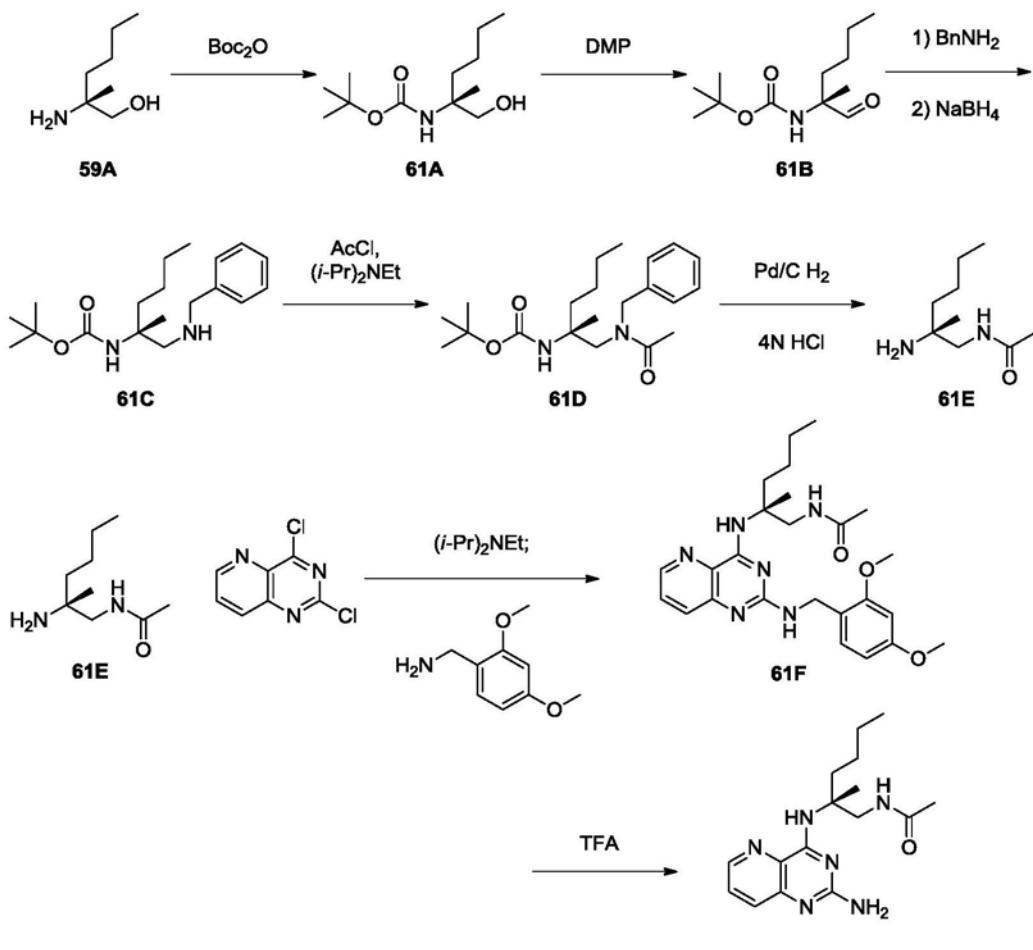
[1008] (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 (59) 的合成。向59B添加TFA (3mL)。2小时后, 将反应混合物真空浓缩。残余物经制备型HPLC (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 含有0.1%TFA的10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈, 20min梯度) 以提供59的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-88.62 (dd, J=4.2, 1.6Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 4.2Hz, 1H), 3.97 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, J=6.9Hz, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.98。LCMS (m/z) : 276.13 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A,  $t_R=0.65\text{min}$ 。

[1009] 实施例60



[1011] (S)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 (60) 的合成。以与对59所报道的类似的过程合成化合物60, 其中用(2S)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐 (250mg, 1.38mmol, 由Astatech, Inc. 供应) 代替(2R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐。用制备型HPLC (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 含有0.1%TFA的10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈, 20min. 梯度) 的最终纯化提供60的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ88.63 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.73 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50-1.29 (m, 4H), 0.93 (t, J=6.9Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.98。LCMS (m/z) : 276.10 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A,  $t_R=0.65\text{min}$ 。

[1012] 实施例61



[1014] (R)- (1-羟基-2-甲基己-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (61A) 的合成。向 59A (1g, 7.6mmol) 的 THF 溶液 (35mL) 添加饱和  $\text{NaHCO}_3$  (aq) (35mL) , 然后添加二碳酸二叔丁酯 (3.33g, 15.24mmol)。24 小时后, 真空除去有机溶剂。生成的悬浮液用水 (50mL) 稀释, 用  $\text{EtOAc}$  (100mL) 萃取, 用盐水 (10mL) 洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并真空浓缩。残余物经使用 ELSD 的硅胶色谱, 用己烷- $\text{EtOAc}$  洗脱以提供 61A。LCMS ( $m/z$ ) : 231.61 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ; 对于 LC/MS 方法 A,  $t_{\text{R}}=1.09\text{min}.$ 。

[1015] (2-甲基-1-氧代己烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (61B) 的合成。向 61A (2.1g, 9.0mmol) 的 DCM 溶液 (100mL) 添加 Dess-Martin 氧化剂 (5.7g, 14mmol)。2 小时后, 用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (aq) (75mL) 淬灭反应。分离混合物, 用 DCM (100mL) 萃取水层。用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤合并的有机物,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后过滤并真空浓缩。残余物经使用 ELSD 的硅胶色谱, 用己烷- $\text{EtOAc}$  洗脱以提供 61B。LCMS ( $m/z$ ) : 173.75 [ $\text{M}+\text{H}-\text{(t-Bu)}]^+$ ; 对于 LC/MS 方法 A,  $t_{\text{R}}=1.18\text{min}.$ 。

[1016] (R)- (1-(苄基氨基)-2-甲基己-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (61C) 的合成。向 61B (1.9g, 8.4mmol) 的无水  $\text{MeOH}$  溶液 (50mL) 添加苄基胺 (1.0mL, 8.35mmol)。18 小时后, 分批加入硼氢化钠 (500mg, 13mmol)。60 分钟时, 真空浓缩混合物。将生成的残余物溶解于  $\text{EtOAc}$  (50mL) 中, 用 1M  $\text{NaOH}$  (aq) (50mL)、10% Rochelle's 盐水溶液 (50mL, 由 Sigma-Aldrich 供应的固体) 和盐水 (50mL) 洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后过滤并真空浓缩以得到 61C。LCMS ( $m/z$ ) : 321.03 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ; 对于 LC/MS 方法 A,  $t_{\text{R}}=0.94\text{min}.$ 。

[1017] (R)- (1-(N-苄基乙酰胺基)-2-甲基己-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (61D) 的合成。向 61C (2.2g, 6.9mmol) 的 THF 溶液 (50mL) 添加  $\text{N},\text{N}$ -二异丙基乙基胺 (2.4mL, 14mmol) , 然后添加乙

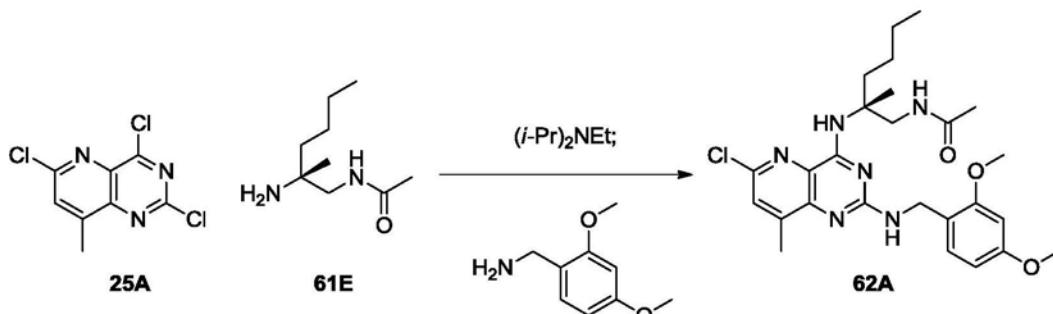
酰氯 (0.75mL, 11mmol)。60分钟后, 用EtOAc (150mL) 稀释混合物, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq) (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用己烷-EtOAc洗脱以得到61D。LCMS (m/z) : 362.82 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.32min.。

[1018] (R)-N-(2-氨基-2-甲基己基)乙酰胺 (61E) 的合成。向61D (2.0g, 5.4mmol) 的EtOH (55mL) 和盐酸的二噁烷溶液 (4M, 2mL) (通入Ar) 中添加氢氧化钯/炭 (20wt%, 2.0g)。向混合物通入H<sub>2</sub>并加热至60℃。24小时后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 用EtOAc清洗, 真空浓缩以得到61E的HCl盐。LCMS (m/z) : 172.92 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.50min。

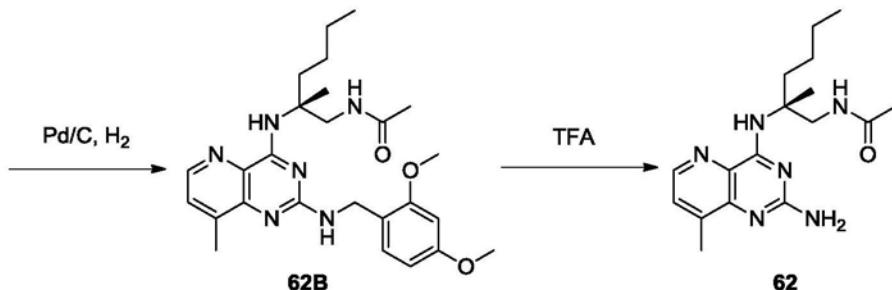
[1019] (R)-N-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺 (61F) 的合成 (61F)。向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (30mg, 0.15mmol) 的THF溶液 (10mL) 添加61E (25mg, 0.15mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.08mL, 0.44mmol)。80℃下搅拌18小时后, 添加2,4-二甲氧基苄基胺 (0.1mL, 0.73mmol) 并将混合物加热至100℃。18小时后, 将反应冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用EtOAc-MeOH洗脱以得到61F。LCMS (m/z) : 467.24 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.02min。

[1020] (R)-N-(2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺 (61) 的合成。向61F (33mg, 0.07mmol) 添加TFA (3mL)。60分钟后, 将混合物真空浓缩, 并与MeOH共蒸发 (x 3)。将残余物悬浮于MeOH中, 过滤, 真空浓缩以得到61的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 88.63 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 3.95 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 4H), 0.95-0.90 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.77。LCMS (m/z) : 317.24 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.71min。

[1021] 实施例62



[1022]



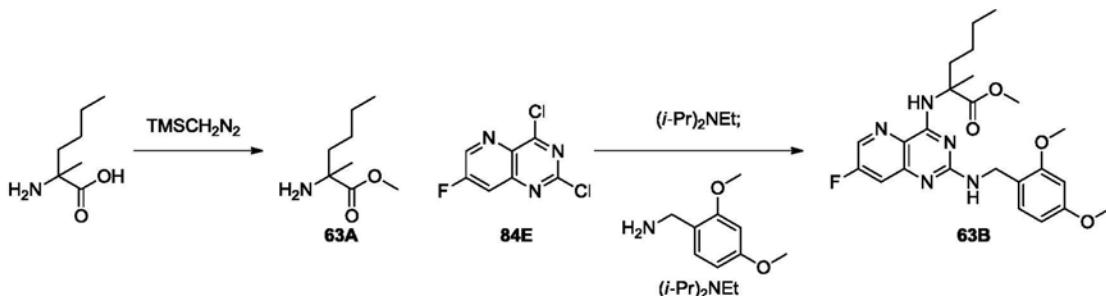
[1023] (R)-N-(2-((6-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺 (62A) 的合成。向25A (37mg, 0.15mmol) 的THF (5mL) 溶液添加61E (25mg, 0.15mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.4mL, 0.43mmol)。80℃下搅拌18小时后, 添

加2,4-二甲氧基苄基胺(0.1mL, 0.63mmol), 并将混合物加热至100℃。18小时后, 将反应冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用EtOAc-MeOH洗脱以得到62A(49mg, 75%)。LCMS (m/z) : 515.17 [M+H]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.86min。

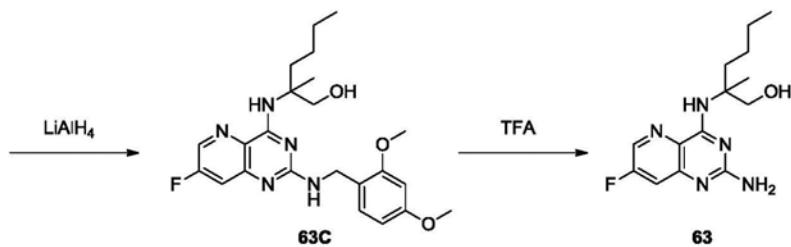
[1024] (R)-N-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基乙酰胺(62B)的合成。向62A(49mg, 0.1mmol)的EtOAc(4mL)和EtOH(4mL)溶液(通入Ar)添加Pd/C(Degussa 10wt%, 25mg)。然后向混合物通入H<sub>2</sub>并加热至70℃。1小时后, 允许反应冷却至室温, 通入Ar, 通过硅藻土过滤, 用EtOAc(50mL)清洗, 真空浓缩以得到62B(46mg, 100%)。LCMS (m/z) : 481.25 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.10min..。

[1025] (R)-2-((2-氨基-8-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(62)的合成。向62B(46mg, 0.1mmol)添加TFA(3mL)。18小时后, 将混合物真空浓缩并与MeOH共蒸发(3×10mL)。将残余物悬浮于10mL MeOH中, 过滤, 真空浓缩以得到62的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 88.48 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.61 (dd, J=4.7, 1.0Hz, 1H), 3.95 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.56 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.52 (d, J=0.8Hz, 3H), 2.18 (ddd, J=13.5, 11.3, 4.5Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (ddd, J=13.5, 11.6, 4.8Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 5H), 0.96-0.89 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.85。LCMS (m/z) : 331.16 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.79min..。

[1026] 实施例63



[1027]



[1028] 2-氨基-2-甲基己酸甲酯(63A)的合成。向(2R)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐(50mg, 0.28mmol)和(2S)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐(50mg, 0.28mmol)在MeOH(5.0mL)中的混合物滴加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷的己烷溶液(2M, 0.41mL, 0.83mmol)。6小时后, 用AcOH(100μL)淬灭反应。将混合物真空浓缩以得到63A, 其不经进一步分离而使用。LCMS (m/z) : 159.91 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.57min..。

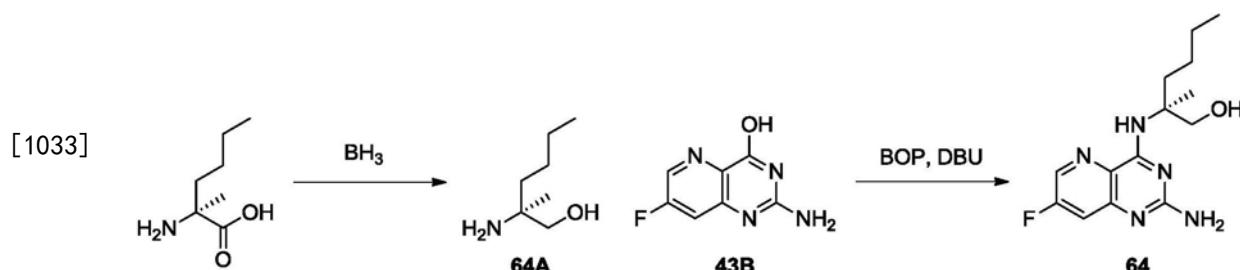
[1029] 2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基己酸甲酯(63B)的合成。向84E(120mg, 0.55mmol)的THF(5mL)溶液添加63A(88mg, 0.55mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.3mL, 1.7mmol)。在80℃下搅拌18小时后, 将反应冷却至室温, 用EtOAc(50mL)稀释, 用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩以得到63B(46mg, 100%)。LCMS (m/z) : 481.25 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.10min..。

浓缩。然后将粗残余物用THF (10mL) 稀释，并添加2,4-二甲氧基苄基胺 (0.4mL, 2.6mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.3mL, 1.7mmol)。在100℃下搅拌18小时后，将反应冷却至室温，用EtOAc (50mL) 稀释，用水和盐水洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，然后过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱，用己烷-EtOAc洗脱以得到63B。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.41 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 4.54 (dd, J=6.2, 2.7Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 5H), 0.88 (t, J=6.9Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-121.51 (d, J=422.9Hz)。LCMS (m/z) : 472.21 [M+H]<sup>+</sup>；对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.91min.。

[1030] 2-((2-(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 (63C) 的合成。向63B (104mg, 0.22mmol) 的THF (5mL) 溶液添加氢化锂铝的Et<sub>2</sub>O溶液 (2M, 0.30mL, 0.60mmol)。5小时后用H<sub>2</sub>O (1mL) 和2M NaOH<sub>(aq)</sub>淬灭反应，然后过滤。然后用EtOAc (30mL) 稀释母液，用饱和Rochelle's盐溶液 (25mL)、H<sub>2</sub>O (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，然后过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱，用己烷-EtOAc洗脱以提供63C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 1.92 (d, J=14.1Hz, 1H), 1.74 (t, J=12.6Hz, 1H), 1.40-1.37 (m, 3H), 1.32 (td, J=13.4, 12.4, 6.3Hz, 4H), 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ-121.34。LCMS (m/z) : 444.20 [M+H]<sup>+</sup>；对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.94min.。

[1031] 2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 (63) 的合成。向63C (22mg, 0.05mmol) 添加TFA (3mL)。30分钟后，用MeOH (5mL) 稀释反应混合物。搅拌18小时后，过滤混合物并真空浓缩。与MeOH共蒸发 (×3) 得到63的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.70 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.09 (ddd, J=13.9, 10.9, 5.3Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.42-1.28 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ-77.47, -118.23 (d, J=8.6Hz)。LCMS (m/z) : 294.12 [M+H]<sup>+</sup>；对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.68min.。

[1032] 实施例64

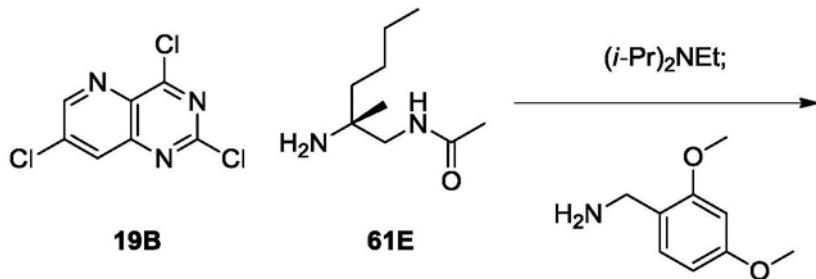


[1034] (S)-2-氨基-2-甲基己烷-1-醇 (64A)。向 (2S)-2-氨基-2-甲基己酸盐酸盐 (250mg, 1.4mmol, 由Astatech供应) 的THF (5mL) 溶液滴加硼烷-四氢呋喃复合物的THF溶液 (1M, 5.5mL)，历时5分钟。24小时后，用MeOH (1mL) 淬灭反应并真空浓缩。残余物溶于DCM (10mL)，过滤，真空浓缩以得到粗64A。LCMS (m/z) : 131.92 [M+H]<sup>+</sup>；对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.57min.。

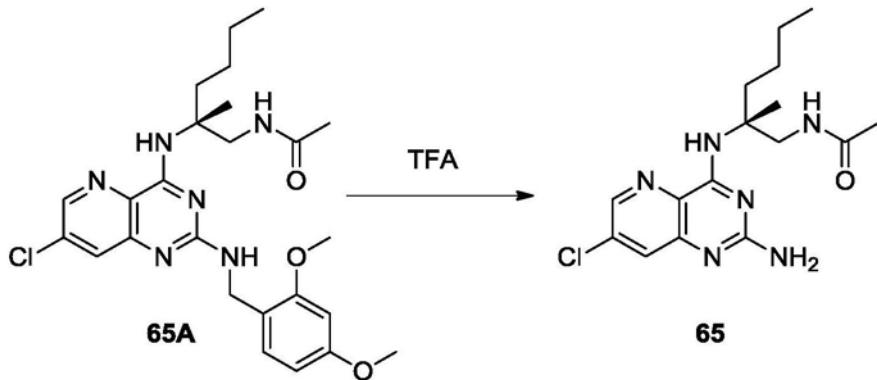
[1035] (S)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己烷-1-醇 (64) 的合成。向43B (140mg, 78mmol) 和64A (125mg, 0.95mmol) 的NMP (7.5mL) 溶液中添加DBU (0.35mL, 2.4mmol)，然后添加BOP (419mg, 0.95mmol)。16小时后，反应混合物经制备型HPLC

(Gemini 10u C18110A, AXIA; 含有0.1%TFA的10%aq. 乙腈-50%aq. 乙腈, 20min梯度), 以在真空除去挥发物后得到64的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 3.97 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.71 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.09 (ddd, J=13.9, 10.8, 5.2Hz, 1H), 1.92 (ddd, J=13.6, 10.9, 5.4Hz, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.40-1.31 (m, 5H), 1.00-0.85 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ -77.62, -118.22 (d, J=8.7Hz)。LCMS (m/z) 294.09 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.79min.。

[1036] 实施例65



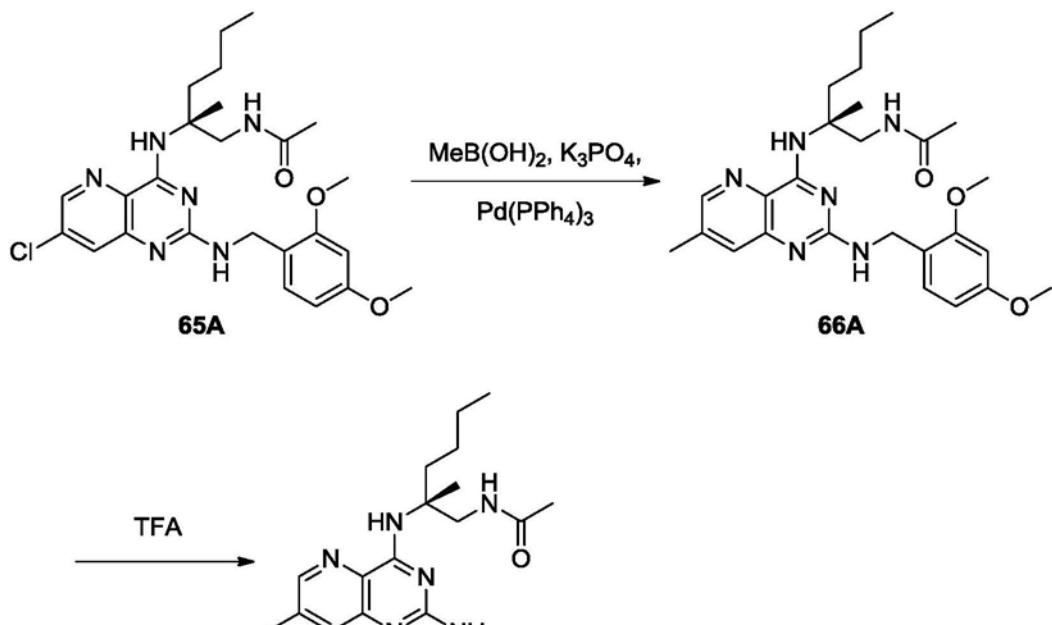
[1037]



[1038] (R)-N-(2-((2-氨基-7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺 (65A) 的合成。向19B (112mg, 0.48mmol) 的THF (5mL) 溶液添加61E (100mg, 0.48mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.25mL, 1.4mmol)。80 °C 搅拌18小时后, 添加2,4-二甲氧基苯基胺 (0.75mL, 5.0mmol) 并将混合物加热至100 °C。18小时后, 将反应冷却至室温, 用EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用己烷-EtOAc洗脱以得到65A。LCMS (m/z) : 509.30 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.89min.。

[1039] (R)-N-(2-((2-氨基-7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺 (65) 的合成。向65A (21mg, 0.04mmol) 添加TFA (3mL)。30分钟后, 将混合物真空浓缩并将残余物与MeOH (10mL x 3) 共蒸发。将生成的残余物悬浮于MeOH (10mL) 中, 过滤, 并真空浓缩以得到65的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.93 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.52 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (dd, J=7.5, 3.9Hz, 5H), 0.94-0.89 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ -77.91。LCMS (m/z) : 351.29 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.69min.。

[1040] 实施例66

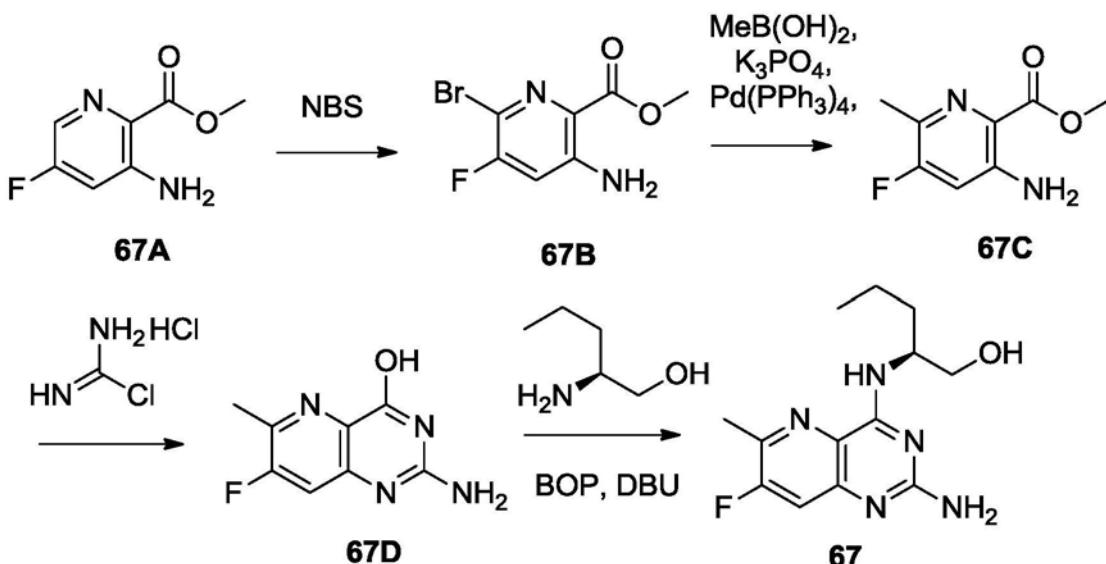


[1041]

[1042] (R)-N-(2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺(66A)的合成。向65A(128mg,0.26mmol)的1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)的溶液添加甲基硼酸(61mg,1.0mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(51mg,0.05mmol)和磷酸三钾(163mg,0.77mmol)。在微波反应器中将反应混合物加热至150℃持续30分钟。用水(50mL)稀释反应混合物，并用EtOAc(3x 25mL)萃取。合并的有机物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，并真空浓缩。残余物经硅胶色谱，用EtOAc-MeOH洗脱，以得到66A。LCMS(m/z):481.30[M+H]<sup>+</sup>；对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.89min.。

[1043] (R)-N-(2-((2-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺(66)的合成。向66A(54mg,0.11mmol)添加TFA(3mL)。60分钟后，将混合物真空浓缩并与MeOH(10mL x3)共蒸发。将生成的残余物悬浮于MeOH(10mL)中，过滤，真空浓缩以得到66的TFA盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)δ8.48(d,J=1.8Hz,1H),7.64(s,1H),3.94(d,J=14.0Hz,1H),3.57(d,J=13.9Hz,1H),2.50(s,3H),2.17(ddd,J=13.4,11.4,4.7Hz,1H),1.95(s,3H),1.88(ddd,J=16.1,8.9,4.4Hz,1H),1.53(s,3H),1.39-1.29(m,4H),0.97-0.86(m,3H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)δ-77.86。LCMS(m/z):331.34[M+H]<sup>+</sup>；对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.93min.。

[1044] 实施例67



[1045]

[1046] 3-氨基-6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯(67B)的合成。室温下,向3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯67A(270mg,2mmol,1.0当量,由Astatech, Inc. 供应)的乙腈溶液(2mL,0.1M溶液)添加NBS(311mg,2.2mmol,1.1当量),历时2分钟。18小时后,用水(50mL)将反应淬灭,并用EtOAc(50mL)萃取混合物,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。残余物经硅胶柱色谱,用0%至100%的EtOAc的己烷溶液洗脱以得到67B。LCMS (m/z) : 250.1 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.71min.。

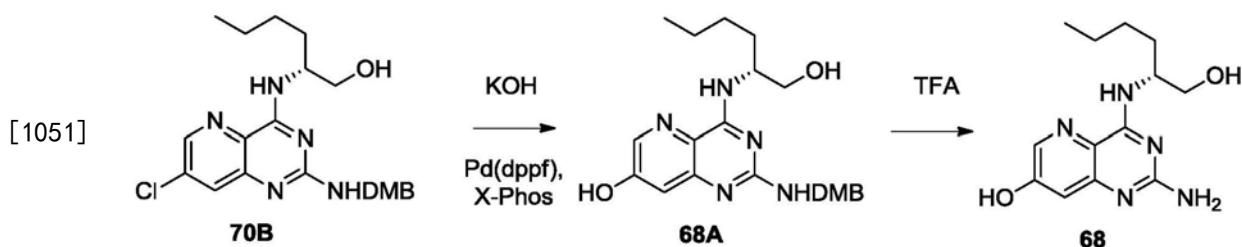
[1047] 3-氨基-5-氟-6-甲基吡啶甲酸甲酯(67C)的合成。在微波小瓶中用二噁烷(2mL)和水(2mL)以及甲基硼酸(36.05mg,0.06mmol,3当量)、磷酸三钾(85.23mg,0.4mmol,2当量)和四(三苯基膦)钯(0)(46.4mg,0.04mmol,0.2当量)处理3-氨基-5-氟-6-甲基吡啶甲酸甲酯67B(50mg,0.2mmol,1当量)。将混合物加热至120℃持续20分钟,将反应混合物在EtOAc(20mL)和H<sub>2</sub>O(20mL)之间分配。合并有机层,MgSO<sub>4</sub>干燥,然后过滤和真空浓缩。生成的残余物经硅胶色谱,用0-100%的EtOAc的己烷溶液洗脱以得到67C。LCMS (m/z) : 184.88 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.54min.。

[1048] 2-氨基-7-氟-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(67D)的合成。用氯甲脒盐酸盐(118mg,1.03mmol,由Oakwood Scientific, Inc. 供应)处理含有3-氨基-5-氟-6-甲基吡啶甲酸甲酯67C(95mg,0.52mmol)的烧瓶。将混合物加热至160℃过夜。允许混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,过滤,然后收集的固体用水(50mL)和乙醚(50mL)洗涤。允许固体空气干燥以得到67D,其不经进一步纯化而使用。LCMS (m/z) : 195.03 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.31min.。

[1049] (S)-2-((2-氨基-7-氟-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊烷-1-醇(67)的合成。向含有2-氨基-7-氟-6-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇67D(5mg,0.026mmol)的烧瓶中添加DMF(2mL)以及1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一烯的1M THF溶液(0.01mL,0.08mmol)、(苯并三氮唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)𬭸六氟磷酸盐(22.78mg,0.05mmol)和(S)-(+)-2-氨基-1-戊醇(10.63mg,0.1mmol)。允许反应搅拌过夜,然后经HPLC(含有0.1%TFA的10%至70%MeCN水溶液,使用Hydro-RP柱),以在真空除去挥发物后得到67的TFA盐;对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.57min.。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.52 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.73 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.61 (d, J=2.9Hz, 3H), 1.71 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.29 (s,

5H), 0.97 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.42; LCMS (m/z) : 280.1 [M+H]<sup>+</sup>

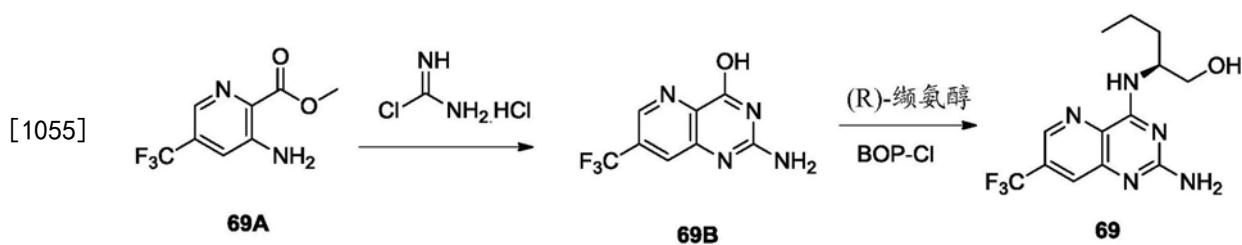
[1050] 实施例68



[1052] (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基己烷-2-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇 (68A) 的合成。向含有 (R)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇 70B (22mg, 0.049mmol, 1当量) 的微波小瓶中添加2-(二环己基膦)-2',4',6'-三异丙基二苯基 (2.35mg, 0.01mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.9mg, 0.005mmol, 20mol%) 以及二噁烷 (2.5mL) 和 KOH<sub>(aq)</sub> (1mL, 0.08M)。将混合物在微波反应器中加热至150°C, 持续30分钟。将反应混合物在EtOAc (50mL) 和H<sub>2</sub>O (50mL) 之间分配。分离有机层, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。粗材料68A不经进一步纯化而使用。LCMS (m/z) : 428.2 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_{\text{R}}=0.78\text{min.}$ 。

[1053] (R)-2-氨基-4-((1-羟基己烷-2-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇 (68) 的合成。用TFA (0.5mL) 处理 (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基己烷-2-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-醇 68A (21mg, 0.05mmol, 1当量) 的DCM (2mL) 溶液。3小时后, 将反应混合物减压下浓缩, 残余物经反相HPLC (含有0.1% TFA的10%至70% MeCN的水溶液, 使用Hydro-RP柱), 以在收集产物部分并真空除去挥发物后得到68的TFA盐。LCMS (m/z) : 278.3 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_{\text{R}}=0.55\text{min.}$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.61-8.34 (m, 1H), 8.19-7.98 (m, 1H), 4.39 (ddd,  $J=18.0, 9.2, 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (dt,  $J=8.3, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 1.74-1.50 (m, 6H), 1.34-1.09 (m, 10H), 0.79 (tt,  $J=6.9, 1.3\text{Hz}$ , 6H), 0.59 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.55

[1054] 实施例69

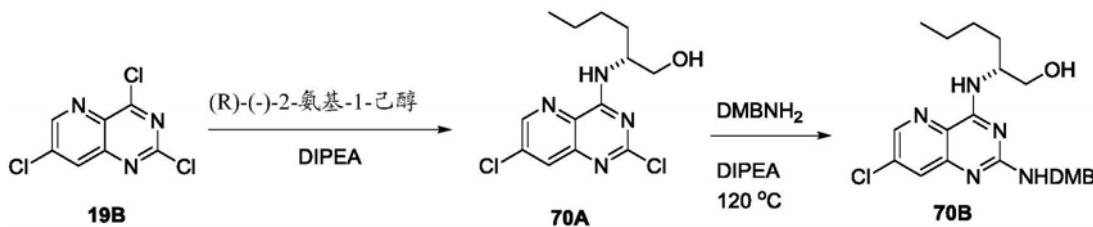


[1056] 2-氨基-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇 (69B) 的合成。用氯甲脒盐酸盐 (390mg, 0.003mmol, 2.5当量) 和二甲基砜 (1.28g, 0.014mol, 10当量) 处理3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯 69A (300mg, 0.001mol, 1当量, 由J&W Pharmalab, LLC供应)。将混合物加热至200°C过夜。允许反应混合物冷却至室温, 过滤, 用水 (50mL) 和乙醚 (50mL) 洗涤。允许残余物空气干燥以得到69B, 其不经进一步纯化而使用。LCMS (m/z) : 231 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_{\text{R}}=0.48\text{min.}$ 。

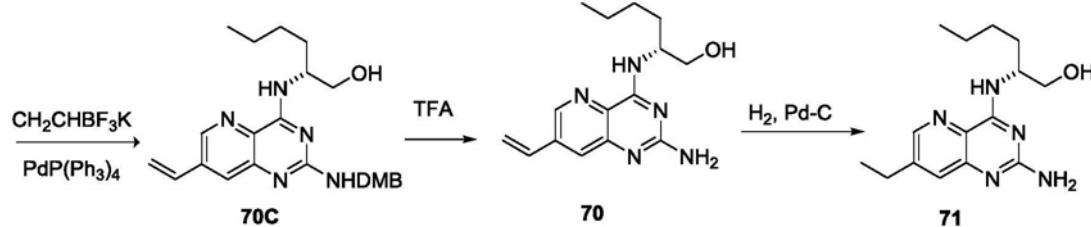
[1057] (S)-2-((2-氨基-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇 (69) 的合成。用1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一烯的1M THF溶液 (0.19mL, 1.3mmol, 3当量) 处理

2-氨基-7-(三氟甲基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇,69B(100mg,0.44mmol,1当量)。添加(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)𬭸六氟磷酸盐(249.83mg,0.56mmol,1.3当量),然后添加(S)-(+)-2-氨基-1-戊醇(112.06mg,1.09mmol,2.5当量)和DMF(5mL)。搅拌16小时后,反应混合物用水(5mL)稀释,经反相HPLC(含有0.1%TFA的10%至70%MeCN水溶液,使用Hydro-RP柱),在收集产物部分并真空浓缩挥发物后得到标题化合物69的TFA盐。LCMS(m/z):316.16[M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,  $t_R=0.59\text{min.}$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) $\delta$  8.94-8.53(m,1H),8.01(dd,J=1.8,0.9Hz,1H),4.45(t,J=6.5Hz,1H),3.71-3.54(m,2H),3.42-3.24(m,2H),2.72-2.55(m,2H),1.59(td,J=8.2,6.6Hz,3H),1.37-1.20(m,2H),0.85(t,J=7.3Hz,4H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) $\delta$  -64.83,-77.69。

[1058] 实施例70&实施例71



[1059]



[1060] (R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(70A)的合成。用N,N-二异丙基乙基胺(0.22mL,1.2mmol,1.5当量)和(R)-(-)-2-氨基-1-己醇(312.38mg,3.02mmol,2.5当量)处理2,4,7-三氯吡啶并[3,2-d]嘧啶19B(250mg,1.06mmol,1当量)的二噁烷溶液(4mL)。允许反应搅拌1小时,并使生成的产物,70A,不经分离直接进行下面的反应。

[1061] (R)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(70B)的合成。用二噁烷(4mL)处理如所述制备的(R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇70A(315mg,1.06mmol,1当量)溶液,然后用N,N-二异丙基乙基胺(0.38mL,2mmol,2当量)和2,4-二甲氧基苯基胺(0.47mL,3.1mmol,3当量)处理。将反应在120°C加热过夜。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。分离有机层,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱,用0%至100%EtOAc的己烷溶液洗脱以得到标题化合物70B。LCMS(m/z):446.9[M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,  $t_R=0.78\text{min.}$ 。

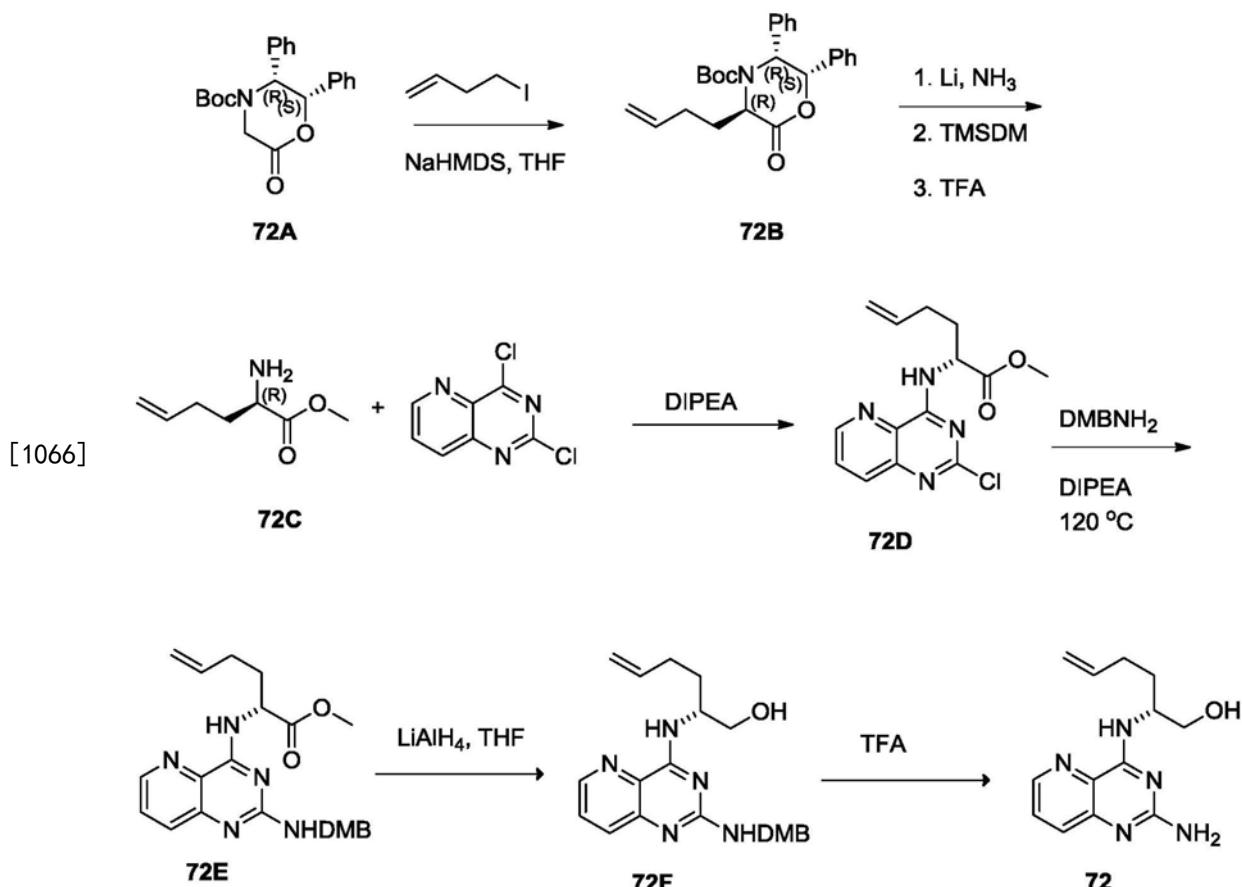
[1062] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-7-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(70C)的合成。用乙烯基三氟硼酸钾(26.59mg,0.28mmol,2.5当量)、磷酸三钾(71.4mg,0.34mmol,3当量)、四(三苯基膦)钯(0)(25.91mg,0.02mmol,0.2当量)、二噁烷(2.0mL)和水(2mL)处理含有(R)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇70B(50mg,0.11mmol,1当量)的微波瓶。在微波反应器中将混合物加热至150°C,持续60分钟。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。分离有

机层,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并真空浓缩以得到粗材料 70C, 其不经进一步纯化而使用。LCMS (m/z) : 438.27 [M+H]<sup>+</sup>; 对于 LC/MS 方法 A,  $t_{\text{R}} = 0.82\text{min.}$ 。

[1063] (R)-2-((2-氨基-7-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇 (70) 的合成。将 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-乙烯基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇, 70C (49mg, 0.08mmol, 1当量) 的 DCM (2mL) 溶液用 TFA (0.5mL) 处理。3 小时后, 将反应混合物减压下浓缩, 残余物经反相 HPLC (含有 0.1% TFA 的 10% 至 70% MeCN 水溶液, 使用 Hydro-RP 柱), 在收集产物部分并真空除去挥发物后得到 70 的 TFA 盐。LCMS (m/z) : 288.17 [M+H]<sup>+</sup>; 对于 LC/MS 方法 A,  $t_{\text{R}} = 0.61\text{min.}$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 88.61 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 6.80 (dd,  $J = 17.7, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 6.05 (d,  $J = 17.7\text{Hz}$ , 1H), 5.54 (d,  $J = 11.1\text{Hz}$ , 1H), 4.47-4.31 (m, 1H), 3.71-3.51 (m, 2H), 1.77-1.47 (m, 2H), 1.35-1.16 (m, 5H), 0.93-0.71 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.60。

[1064] (R)-2-((2-氨基-7-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇 (71) 的合成。 (R)-2-((2-氨基-7-乙基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇, 70 (25mg, 0.09mmol, 1当量) 用 Pd/C (Degussa 10wt%, 50mg) 和 EtOH (5mL) 处理, 混合物在氢气下搅拌。几个小时后, 将固体过滤掉, 滤液在减压下浓缩。残余物经反相 HPLC (含有 0.1% TFA 的 10% 至 50% MeCN 水溶液, 使用 Gemini C18 柱), 在收集产物部分并真空除去挥发物后得到 71 的 TFA 盐。LCMS (m/z) : 290.42 [M+H]<sup>+</sup>; 对于 LC/MS 方法 A,  $t_{\text{R}} = 0.70\text{min.}$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 88.60-8.42 (m, 1H), 7.63 (td,  $J = 1.6, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 4.61-4.44 (m, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 2.85 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.84-1.64 (m, 3H), 1.46-1.15 (m, 9H), 0.97-0.81 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.47。

[1065] 实施例 72



[1067] (3R,5R,6S)-3-(丁-3-烯-1-基)-2-氧代-5,6-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯(72B)的合成。由搅拌的(2S,3R)-6-氧代-2,3-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯72A(1500mg,4mmol,1当量,由Sigma-Aldrich供应)和4-碘丁烯(3862.41mg,0.02mol,5当量,由Sigma-Aldrich供应)的无水THF(24mL)和HMPA(2.5mL)溶液开始,冷却至-78℃,氩气下滴加1M双(三甲基甲硅烷基)氨基钠的THF溶液(6.37mL,6.37mmol,1.5当量)。10分钟后,将反应混合物在-40℃搅拌4小时。用EtOAc(50mL)淬灭反应并倾入EtOAc(50mL)和1M NH<sub>4</sub>Cl的水溶液(50mL)的混合物中。分离有机层,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空除去挥发物得到残余物。残余物经硅胶色谱,用0%-100%的EtOAc的己烷溶液洗脱得到标题化合物72B。LCMS (m/z) : 307.98 [M+H-Boc]<sup>+</sup>; LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.28min。

[1068] (R)-2-氨基己-5-烯酸甲酯(72C)的合成。将含有锂(91.98mg,13.25mmol,15当量)的双颈烧瓶冷却至-40℃,然后使用指冷设备通过冷凝添加液氨(15mL)至烧瓶。然后添加中间体72B(360mg,0.88mmol,1当量)的THF(2mL)溶液。将反应在-40℃保持1小时,然后用NH<sub>4</sub>Cl溶液(5mL)缓慢淬灭,之后允许加热至室温。然后用乙醚(50mL)和水(50mL)稀释反应,并分离乙醚层。然后向水层添加1N HCl直至pH 5然后用EtOAc(50mL)萃取。分别用饱和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)洗涤各有机层,然后合并,MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将DCM(10mL)添加至残余物,然后添加MeOH(1mL)、(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2.0M的己烷溶液)(0.29mL,2.20mmol,12当量)。搅拌1小时后,减压下浓缩反应。用DCM(5mL)和TFA(5mL)处理粗残余物。搅拌2小时后,减压条件下浓缩反应得到72C,其不经进一步纯化使用。

[1069] (R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇(72D)的合成。用N,N-二异丙基乙基胺(0.14mL,0.9mmol,2当量)处理2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(110mg,

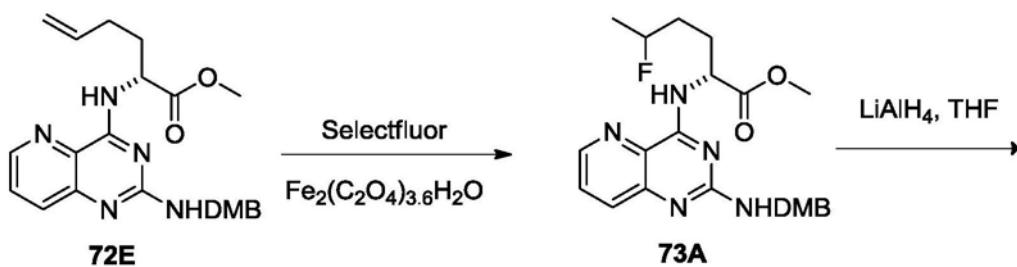
0.55mmol, 1.1当量)的二噁烷(4mL)溶液, 然后用粗(R)-2-氨基戊-4-烯酸甲酯72C(112mg, 0.46mmol, 1当量)处理。允许反应搅拌1小时以得到72D, 其以溶液形式直接使用。LCMS (m/z) : 307.80 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_R$ =1.09min..

[1070] (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)己-5-烯酸甲酯(72E)的合成。用额外的N,N-二异丙基乙基胺(0.15mL, 0.84mmol, 2当量)处理含有(R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己烷-1-醇72D(128mg, 0.42mmol, 1当量)的粗溶液, 然后用2,4-二甲氧基苄基胺(0.47mL, 0.85mmol, 2当量)处理。将反应加热至120℃过夜。然后将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。分离有机层, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 然后真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 使用0%至100%EtOAc的己烷溶液洗脱得到标题化合物72E。LCMS (m/z) : 438.52 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.91min..

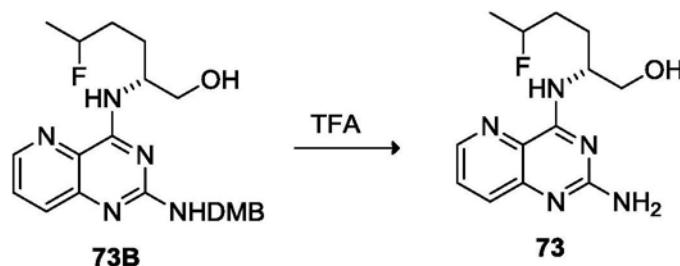
[1071] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-5-烯-1-醇(72F)的合成。将(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-5-烯酸甲酯72E(43mg, 0.1mmol, 1当量)溶解于THF(5mL)中, 添加1M氢化锂铝的乙醚溶液(0.29mL, 0.29mmol, 3当量)。将反应混合物室温搅拌2小时。用水(50mL)淬灭反应混合物, 并用EtOAc(50mL)萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 然后真空浓缩。粗残余物72F(40mg)不经进一步纯化使用。LCMS (m/z) : 410.52 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.85min..

[1072] (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-5-烯-1-醇(72)的合成。用DCM(2mL)和TFA(0.5mL)处理(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-5-烯-1-醇72F(40mg, 0.09mmol, 1当量)。3小时后, 在减压条件下浓缩反应混合物, 经反相HPLC(含有0.1%TFA的10%至70%MeCN水溶液, 使用Hydro-RP柱), 在收集产物部分并真空除去挥发物后得到72的TFA盐。LCMS (m/z) : 260.14 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.58min.<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 88.66 (ddd,  $J$ =10.3, 4.2, 1.5Hz, 1H), 7.94-7.65 (m, 2H), 5.86 (ddt,  $J$ =16.9, 10.3, 6.7Hz, 1H), 5.15-4.90 (m, 2H), 4.63-4.43 (m, 1H), 2.29-2.06 (m, 2H), 2.00-1.71 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.31, -77.69.

[1073] 实施例73



[1074]



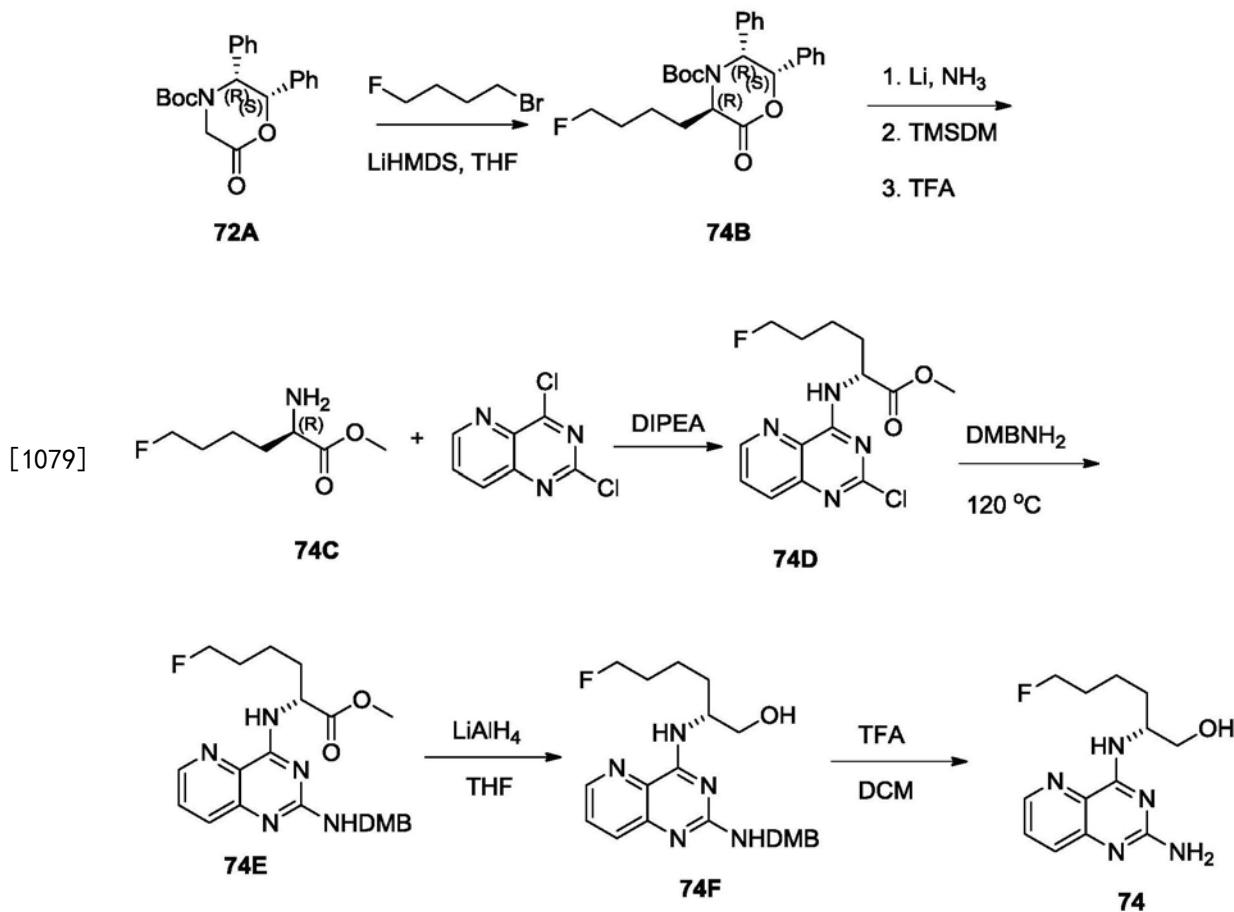
[1075] (2R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟

己酸甲酯(73A)的合成。将草酸铁(III)六水合物(172mg,0.36mmol,2当量)在水(10mL)中搅拌直至完全溶解(通常1-2小时)。将澄清黄色溶液冷却至0℃并脱气10分钟。将Selectfluor(126mg,0.36mmol,2当量)和MeCN(5mL)添加至反应混合物。将(R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)己-5-烯酸甲酯72E(78mg,0.18mmol,1当量)的MeCN溶液(5mL)添加至反应混合物,然后在0℃添加硼氢化钠(23.6mg,0.62mmol,3.5当量)。2分钟后,用额外部分的NaBH<sub>4</sub>(24mg,0.62mmol,3.5当量)处理反应混合物。生成的混合物搅拌30分钟,然后通过添加28-30%NH<sub>4</sub>OH水溶液(4mL)淬灭。混合物用10%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液萃取,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并减压条件下浓缩。残余物经硅胶色谱,用0%至100%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到73A。LCMS(m/z):458.63[M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,t<sub>R</sub>=0.91min.。

[1076] (2R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟己烷-1-醇(73B)的合成。用THF(5mL)和1M氢化锂铝的醚溶液(0.29mL,0.29mmol,3当量)处理(2R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟己酸甲酯73A(43mg,0.1mmol,1当量)。允许反应混合物在室温下搅拌2小时。用水(50mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(50mL)萃取。合并有机物,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩。粗材料73B不经进一步纯化使用。LCMS(m/z):430.19[M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,t<sub>R</sub>=0.82min.。

[1077] (2R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-氟己烷-1-醇(73)的合成。用DCM(2mL)和TFA(0.5mL)处理(2R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-5-氟己烷-1-醇73B(40mg,0.09mmol,1当量)。3小时后将反应混合物在减压条件下浓缩,残余物经反相HPLC(含有0.1%TFA的10%至70%MeCN水溶液,使用Hydro-RP柱),在收集产物部分并真空除去挥发物后得到73的TFA盐。LCMS(m/z):280.12[M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,t<sub>R</sub>=0.59min.。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)88.64(dd,J=4.3,1.4Hz,1H),7.84(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),4.63-4.50(m,1H),4.47(t,J=6.0Hz,1H),4.35(t,J=6.0Hz,1H),3.74(d,J=5.3Hz,2H),1.89-1.61(m,4H),1.60-1.39(m,2H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ-77.66,-220.85(ddd,J=47.6,25.5,22.1Hz)。

[1078] 实施例74



[1080] (3R,5R,6S)-3-(4-氟丁基)-2-氧代-5,6-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯(74B). (2S,3R)-6-氧代-2,3-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯72A(1000mg, 2.8mmol, 1当量)和1-溴-4-氟丁烷(2.57g, 13.5mmol, 4.5当量, 由Sigma-Aldrich供应)的无水THF(10mL)和HMPA(1mL)的搅拌溶液冷却至-78°C并在氩气下滴加1M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的THF(4.2mL, 4.2mmol, 1.5当量)溶液。10分钟后, 将反应混合物在-40°C搅拌4小时。用EtOAc淬灭反应并倾入EtOAc(50mL)和NH<sub>4</sub>Cl的水溶液(50mL, 1M)的混合物中。分离有机层并真空浓缩得到粗残余物, 其经硅胶色谱, 用0%至100%EtOAc的己烷溶液洗脱得到标题化合物74B。LCMS (m/z) : 328.9 [M + H - Boc]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub> = 1.38min.。

[1081] (R)-2-氨基-6-氟己酸甲酯(74C)的合成。将含有锂(170mg, 24.5mmol, 15当量)的两口烧瓶冷却至-40℃, 然后通过指冷凝器添加液氨(15mL)。向深蓝色混合物中添加(3R, 5R, 6S)-3-(4-氟丁基)-2-氧代-5,6-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯74B(700mg, 1.6mmol, 1当量)。将反应混合物在该温度下保持1小时, 然后允许加热至室温。用NH<sub>4</sub>Cl溶液缓慢淬灭反应, 并用乙醚稀释, 分离有机层。用1N HCl调节水层至pH 5, 然后用EtOAc萃取。用饱和NH<sub>4</sub>Cl洗涤有机层, MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压浓缩。合并有机残余物, 并用DCM(10mL)和MeOH(1mL)以及(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2.0M己烷溶液, 0.50mL, 3.2mmol, 4当量)处理。1小时后, 减压条件下浓缩反应混合物。用DCM(5mL)和TFA(5mL)处理粗残余物材料。将混合物搅拌2小时, 然后减压浓缩得到粗74C, 其不经进一步纯化使用。

[1082] (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-6-氟己酸甲酯(74D)的合成。将2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(163mg,0.82mmol,1.1当量)溶解于二噁烷(6mL),N,N-二异丙基

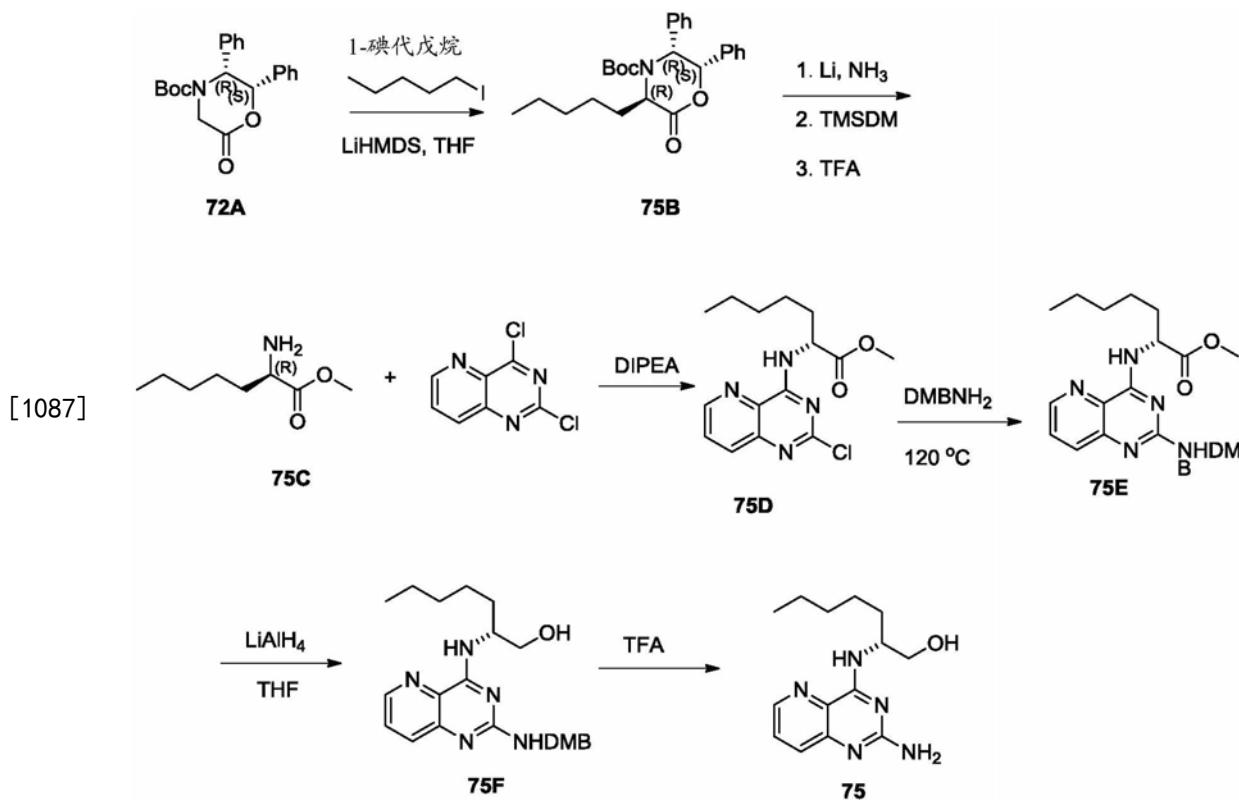
乙基胺 (0.53mL, 2.9mmol, 4当量) 和 (R)-2-氨基-6-氟己酸甲酯74C (205mg, 0.74mmol, 1当量)。将反应混合物搅拌1小时, 然后直接使用混合物74D。LCMS (m/z) : 326.80 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_R$ =1.04min.。

[1083] (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-6-氟己酸甲酯(74E)的合成。用2,4-二甲氧基苄基胺 (0.22mL, 1.49mmol, 2当量) 处理所述制备的 (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-6-氟己酸甲酯74D (243mg, 0.74mmol, 1当量) 溶液。将反应加热至120℃过夜。将反应混合物在EtOAc (50mL) 和H<sub>2</sub>O (50mL) 之间分配。分离有机层, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用0%至100% EtOAc己烷溶液洗脱得到74E。LCMS (m/z) : 445.61 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.87min.。

[1084] (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-6-氟己烷-1-醇(74F)的合成。用THF (5mL) 和1M氢化锂铝的醚溶液 (1.5mL, 1.54mmol, 3当量) 处理 (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-6-氟己酸甲酯74E (236mg, 0.52mmol, 1当量)。反应在室温下搅拌。2小时后, 用水 (50mL) 淬灭反应, 并用EtOAc (50mL) 萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩。不经进一步纯化使用粗材料74F。LCMS (m/z) : 430.52 [M+H]<sup>+</sup>;  $t_R$ =0.79min. on LC/MS方法A。

[1085] (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-6-氟己烷-1-醇(74)的合成。用DCM (2mL) and TFA (0.5mL) 处理 (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-6-氟己烷-1-醇74F (80mg, 0.18mmol, 1当量)。3小时后, 减压条件下浓缩反应混合物, 经反相HPLC (含有0.1% TFA的10%至70% MeCN水溶液, 使用Hydro-RP柱), 在收集产物部分并真空除去挥发物后得到74的TFA盐。LCMS (m/z) : 280.15 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A,  $t_R$ =0.56min.。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 88.64 (dd,  $J$ =4.3, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$ =8.5, 1.4Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.47 (t,  $J$ =6.0Hz, 1H), 4.35 (t,  $J$ =6.0Hz, 1H), 3.74 (d,  $J$ =5.3Hz, 2H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) 8-77.66, -220.85 (ddd,  $J$ =47.6, 25.5, 22.1Hz)。

[1086] 实施例75



[1088] (3R,5R,6S)-2-氧代-3-戊基-5,6-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯(75B)的合成。(2S,3R)-6-氧代-2,3-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯72A(1000mg,2.8mmol,1当量,由Sigma-Aldrich供应)和1-碘代戊烷(1.8mL,14.2mmol,5当量,由Sigma-Aldrich供应)在无水THF(15mL)和HMPA(1.5mL)中的搅拌溶液冷却至-78°C,氩气下滴加1M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的THF(4.2mL,1.5当量)溶液进行处理。10分钟后,将反应混合物在-40°C搅拌4小时。用EtOAc淬灭反应混合物并倾入EtOAc(50mL)和NH<sub>4</sub>Cl(50mL,1M)水溶液的混合物中。分离有机层,并真空浓缩得到粗残留物,其经硅胶色谱,用0%至100%EtOAc的己烷溶液洗脱得到75B。LCMS(m/z):310.08[M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,t<sub>R</sub>=0.1.33min.。

[1089] (R)-2-氨基庚酸甲酯(75C)的合成。将含有锂(110mg,15.9mmol,15当量)的两口烧瓶冷却至-40°C,然后通过指形冷凝器添加液氨(15mL)。向深蓝色混合物添加(3R,5R,6S)-2-氧代-3-戊基-5,6-二苯基吗啉-4-甲酸叔丁酯75B(450mg,1.06mmol,1当量)。将反应在该温度下保持1小时,然后允许加热至室温。用NH<sub>4</sub>Cl(5mL)溶液缓慢淬灭反应并用醚(50mL)稀释和分离。向水层中添加1N HCl至pH 5,然后用EtOAc(50mL)萃取。然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl分别洗涤每个有机层,然后合并,MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压浓缩。用DCM(10mL)和MeOH(1mL)以及(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷、2.0M己烷溶液(1.1mL,2.1mmol,4当量)处理残余物。1小时后,减压浓缩反应,将残余物溶解于DCM(5mL)和TFA(5mL)中。将混合物搅拌2小时,然后减压浓缩得到粗75C,其不经进一步纯化使用。

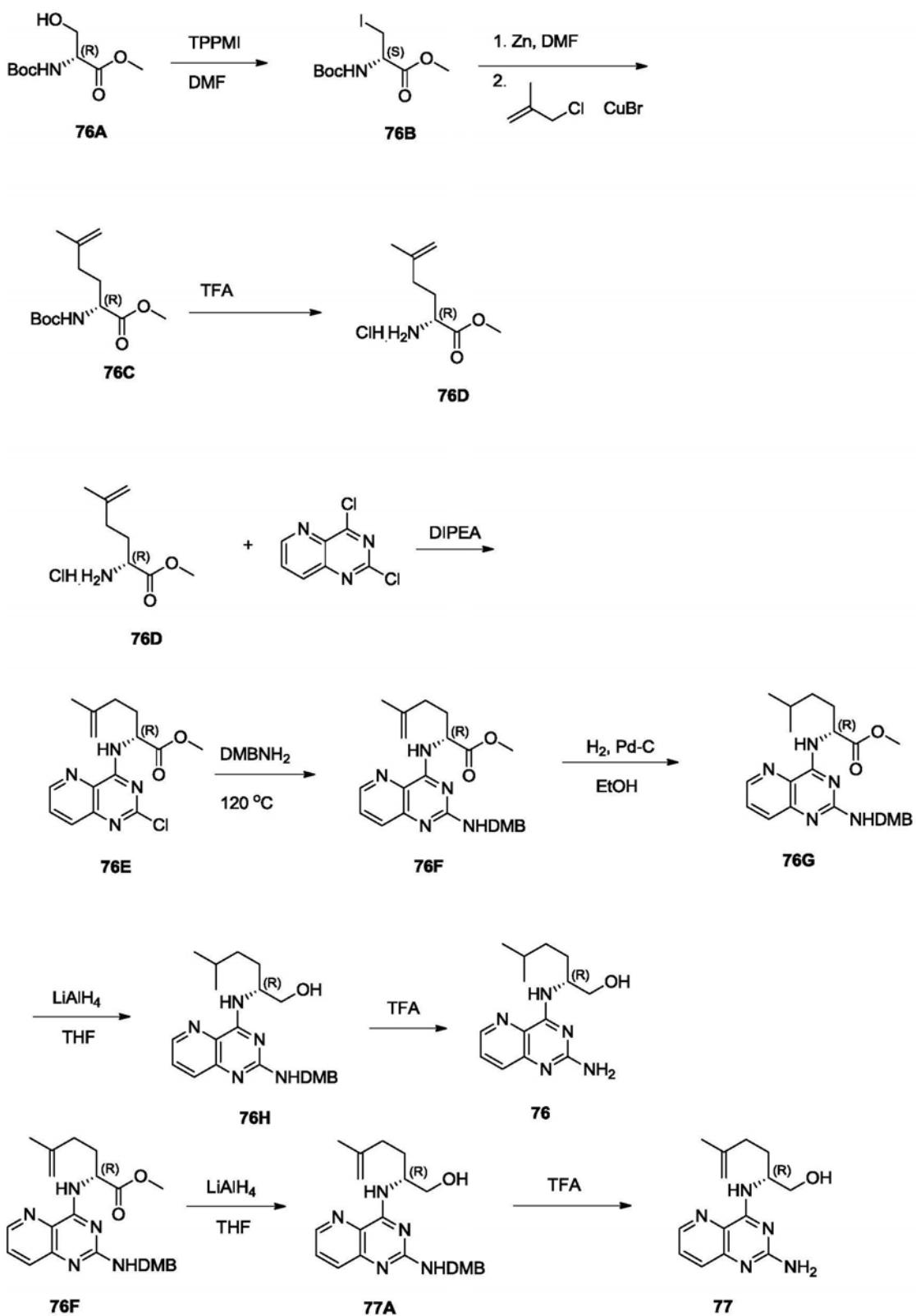
[1090] (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚酸甲酯(75D)的合成。将2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(89mg,0.44mmol,1.2当量)的THF(5mL)溶液用N,N-二异丙基乙基胺(0.26mL,1.76mmol,4当量)和(R)-2-氨基庚酸甲酯75C(71mg,0.44mmol,1当量,TFA盐)处理。反应搅拌1小时,然后将含有75D的混合物不经纯化使用。LCMS(m/z):323.8[M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A,t<sub>R</sub>=1.32min.。

[1091] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚酸甲酯(75E)的合成。向如所述制备的含有(R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚酸甲酯75D(120mg,0.37mmol,1当量)的溶液添加2,4-二甲氧基苄基胺(0.17mL,1.1mmol,3当量)。将反应混合物在120℃加热过夜。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。分离有机层,干燥,真空浓缩。残余物经硅胶色谱,用0%-100%EtOAc的己烷溶液洗脱得到标题化合物75E。LCMS (m/z) : 454.6 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.02min.。

[1092] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚烷-1-醇(75F)的合成。将(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚酸甲酯75E(169mg,0.37mmol,1当量)溶解于THF(5mL)并用1M氢化锂铝的醚溶液(1.1mL,1.1mmol,3当量)处理。将反应混合物在室温下搅拌。2小时后,用水淬灭反应并用EtOAc萃取。分离有机物,干燥,真空浓缩。粗产物75F不经进一步纯化使用。LCMS (m/z) : 426.4 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.95min.。

[1093] (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚烷-1-醇(75)的合成。将(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚烷-1-醇75F(20mg,0.05mmol,1当量)溶解于DCM(2mL)和TFA(0.5mL)中。3小时后将反应混合物在减压条件下浓缩并将残余物经反相HPLC(含有0.1%TFA的10% to 70%MeCN水溶液,使用Hydro-RP柱),在收集产物部分并真空除去挥发物后得到75的TFA盐。LCMS (m/z) : 276.4 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A t<sub>R</sub>=0.71min.。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.65 (dd, J=4.3, 1.6Hz, 1H), 7.92-7.66 (m, 2H), 4.66-4.43 (m, 1H), 3.73 (d, J=5.3Hz, 2H), 1.81-1.57 (m, 2H), 1.51-1.20 (m, 9H), 0.89 (t, J=7.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.55。

[1094] 实施例76与实施例77



[1095] (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(76B)的合成。用DMF(100mL)处理(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-羟基丙酸甲酯76A(6g,27.37mmol,由Sigma-Aldrich供应)并冷却至0℃,然后缓慢添加甲基三苯氧基碘化鎔(16.1g,35.58mmol,1.3当量,由Sigma-Aldrich供应)。将反应混合物搅拌过夜并将固体NaHCO<sub>3</sub>(14g)和水(100mL)添加至反应。将反应混合物搅拌15分钟,然后用己烷的乙醚溶液(1:1)萃取混合物(2x250mL)。将合并的有

机萃取物用0.5M NaOH溶液(3x 75mL)和饱和NH<sub>4</sub>Cl(75mL)洗涤,MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩得到粗产物76B。LCMS (m/z) :331.13 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.16min.。

[1097] (R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯(76C)的合成。将锌粉(2.4g, 36.4mmol, 4当量)添加至三颈圆底烧瓶中的碘(93mg, 0.37mmol, 0.04当量)中并在真空下加热10分钟。向烧瓶充氮气并排空三次。将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯76B(3000mg, 9.11mmol)溶解于无水DMF(5mL)中并在0℃添加至锌浆液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将溴化亚铜(I)-二甲硫醚络合物(187.39mg, 0.91mmol, 0.1当量, 由Sigma-Aldrich供应)放置在分开的三颈烧瓶中, 真空下温和干燥, 直至观察到颜色由白色变为绿色。添加无水DMF(4mL)和3-氯-2-甲基丙烯(1.34mL, 13.67mmol, 由Sigma-Aldrich供应), 然后将反应冷却至-15℃。一旦在第一步中的锌的插入完成, 停止搅拌, 允许锌沉降。通过针管除去上清液, 在-15℃滴加亲电试剂和Cu催化剂混合物。移除冷浴, 将反应混合物在室温下搅拌2天。添加EtOAc(100mL), 反应搅拌15分钟。用1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(100mL), 水(2×100mL), 和盐水(100mL)洗涤反应混合物, MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并减压浓缩。残余物经硅胶色谱, 用0%至100%EtOAc的己烷溶液洗脱得到76C。LCMS (m/z) :157.95 [M+H-Boc]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.16min.。

[1098] (R)-2-氨基-5-甲基己-5-烯酸甲酯(76D)的合成。将(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)庚酸甲酯76C(655mg, 3mmol)用DCM(5mL)和TFA(5mL)处理并搅拌2小时。然后将混合物减压浓缩得到76D, 其不经过进一步纯化使用。

[1099] (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯(76E)的合成。将2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(466mg, 2mmol, 1当量)用THF(10mL)处理, 然后用N,N-二异丙基乙基胺(1.66mL, 9mmol, 4当量)处理, 然后用(R)-2-氨基-5-甲基己-5-烯酸甲酯76D(593mg, 2mmol, 1当量, TFA盐)处理。将反应混合物搅拌1小时, 然后产物76E直接使用。LCMS (m/z) :321.2 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.19min.。

[1100] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯(76F)的合成。将如所述制备的(R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯76E(748mg, 2mmol, 1当量)的溶液用2,4-二甲氧基苯基胺(0.69mL, 5mmol, 2当量)和N,N-二异丙基乙基胺(1.66mL, 9mmol, 4当量)处理。将反应混合物在120℃加热过夜。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。分离有机层, MgSO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩。残余物经硅胶色谱, 用0%至100%的EtOAc己烷溶液洗脱得到标题化合物76F(LCMS (m/z) :452.55 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.97min.。

[1101] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己酸甲酯(76G)的合成。将(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯76F(35mg, 0.08mmol)用Pd/C(50mg)和EtOH(5mL)处理, 然后在氢气下搅拌。4小时后, 通过过滤除去固体, 滤液减压浓缩。生成的残余物76G不经进一步纯化使用。LCMS (m/z) :454.24 [M+H]<sup>+</sup>;对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=1.06min.。

[1102] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己基-1-醇(76H)的合成。将(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己酸甲酯76G(32mg, 0.37mmol, 1当量)用THF(5mL)和1M氢化锂铝醚溶液(0.2mL, 0.2mmol, 3当量)处理。将反应混合物搅拌2小时, 然后用水(50mL)淬灭并用EtOAc

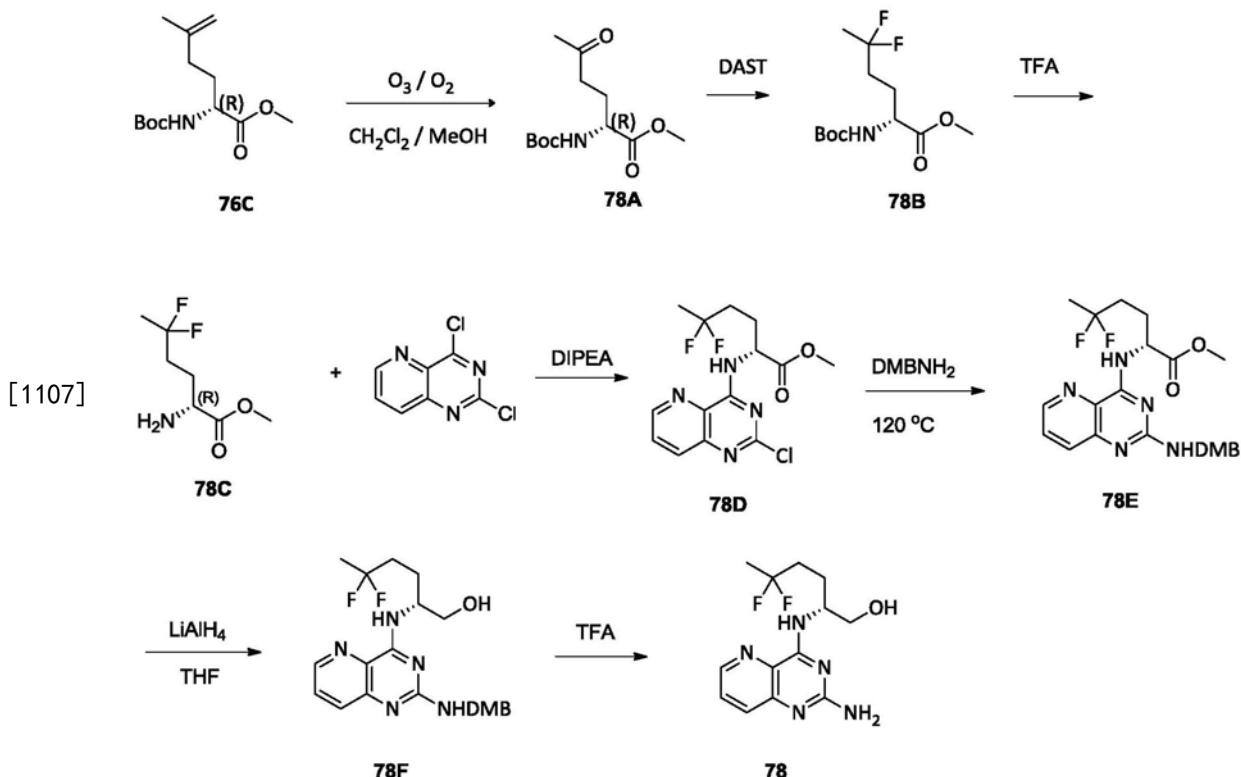
(50mL) 萃取。分离有机层, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并真空浓缩。粗材料76H不经进一步纯化使用。LCMS (m/z) : 426.23 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.96min.。

[1103] (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己基-1-醇. (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己基-1-醇(76)的合成。将化合物76H (25mg, 0.05mmol, 1当量) 用DCM (2mL) 和TFA (0.5mL) 处理。3小时后, 将反应混合物减压浓缩, 并经反相HPLC (含有0.1% TFA的10%至70% MeCN水溶液, 使用Hydro-RP), 收集产物部分并真空除去挥发物后得到76。LCMS (m/z) : 276.13 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.70min.。

[1104] (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯-1-醇(77A)的合成。(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯76F (40mg, 90mmol, 1当量) 用THF (5mL) 和1M 氢化锂铝醚溶液 (0.27mL, 0.27mmol, 3当量) 处理。将反应混合物搅拌2小时, 然后用水 (50ml) 淬灭并用EtOAc (50mL) 萃取。分离有机物, 干燥, 真空浓缩得到残余物77A, 其不经进一步纯化使用。LCMS (m/z) : 424.20 [M+H]<sup>+</sup>; 对于LC/MS方法A, t<sub>R</sub>=0.88min.。

[1105] (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯-1-醇(77)的合成。用DCM (2mL) 和TFA (0.5mL) 处理77A (40mg, 0.095mmol, 1当量)。3小时后, 将反应混合物减压浓缩, 经反相HPLC (含有0.1% TFA的10%至70% MeCN水溶液, 使用Hydro-RP柱), 收集产物部分并真空除去挥发物后得到标题化合物77的TFA盐。LCMS (m/z) : 274.43 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.65min.on LC/MS方法A. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 88.59-8.42 (m, 1H), 7.75-7.52 (m, 2H), 4.45-4.13 (m, 1H), 3.87-3.69 (m, 1H), 3.65-3.44 (m, 2H), 2.30 (dq, J=15.0, 7.1Hz, 1H), 2.01-1.73 (m, 2H), 1.68-1.41 (m, 4H), 1.26-1.05 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 8-77.52。

[1106] 实施例78



[1108] 合成 (R)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-5-氧代己酸甲酯(78A)。用DCM(20mL)和MeOH(5mL)处理(R)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯76C(775mg,3.01mmol),然后冷却至-78℃。向反应混合物通入臭氧。10分钟后,用二甲基硫醚(0.90mL,12mmol,4当量)淬灭混合物,并升温至室温。加入EtOAc(100mL),搅拌反应15分钟。将混合物用1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(100mL)、水(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。将有机溶液过滤,在减压下浓缩,并将所得残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱,获得78A。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.11 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 2.63-2.42 (m, 3H), 2.14 (s, 4H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.42 (s, 13H)。

[1109] 合成(R)-2-(叔-丁氧羰基)氨基)-5,5-二氟己酸甲酯(78B)。将(R)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-5-氧代己酸甲酯78A(235mg,0.91mmol)溶解于DCM(10mL),然后用DAST 95%(0.36mL,2.72mmol)处理。搅拌反应16h。加入EtOAc(50mL)和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5mL),并搅拌反应5分钟。将反应混合物用1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(100mL)、水(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压除去溶剂,并将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱,获得78B。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.04(s,1H),4.32(s,1H),3.76(s,5H),2.16-1.99(m,2H),1.98-1.75(m,5H),1.69-1.52(m,7H),1.44(s,16H),1.34-1.20(m,2H),0.92-0.80(m,1H). <sup>19</sup>F NMR(377MHz,氯仿-d)δ-92.14(dq,J=50.1,17.0Hz)。

[1110] 合成 (R)-2-氨基-5,5-二氟己酸基酯 (78C)。用 DCM (2mL) 和 TFA (0.5mL) 处理 (R)-2-(叔-丁氧羰基) 氨基)-5,5-二氟己酸甲酯 78B (36mg, 0.13mmol, 1当量)。3h 后, 减压下浓缩反应混合物, 不需进一步纯化使用粗产物 78C。

[1111] 合成 (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己酸甲酯(78D)。用THF(10mL)处理2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(33mg,0.16mmol,1.25当量),然后用N,N-二异丙基乙胺(0.18mL,1.0mmol,8当量)处理,接着用(R)-2-氨基-5,5-二氟己酸甲酯78C(36mg,

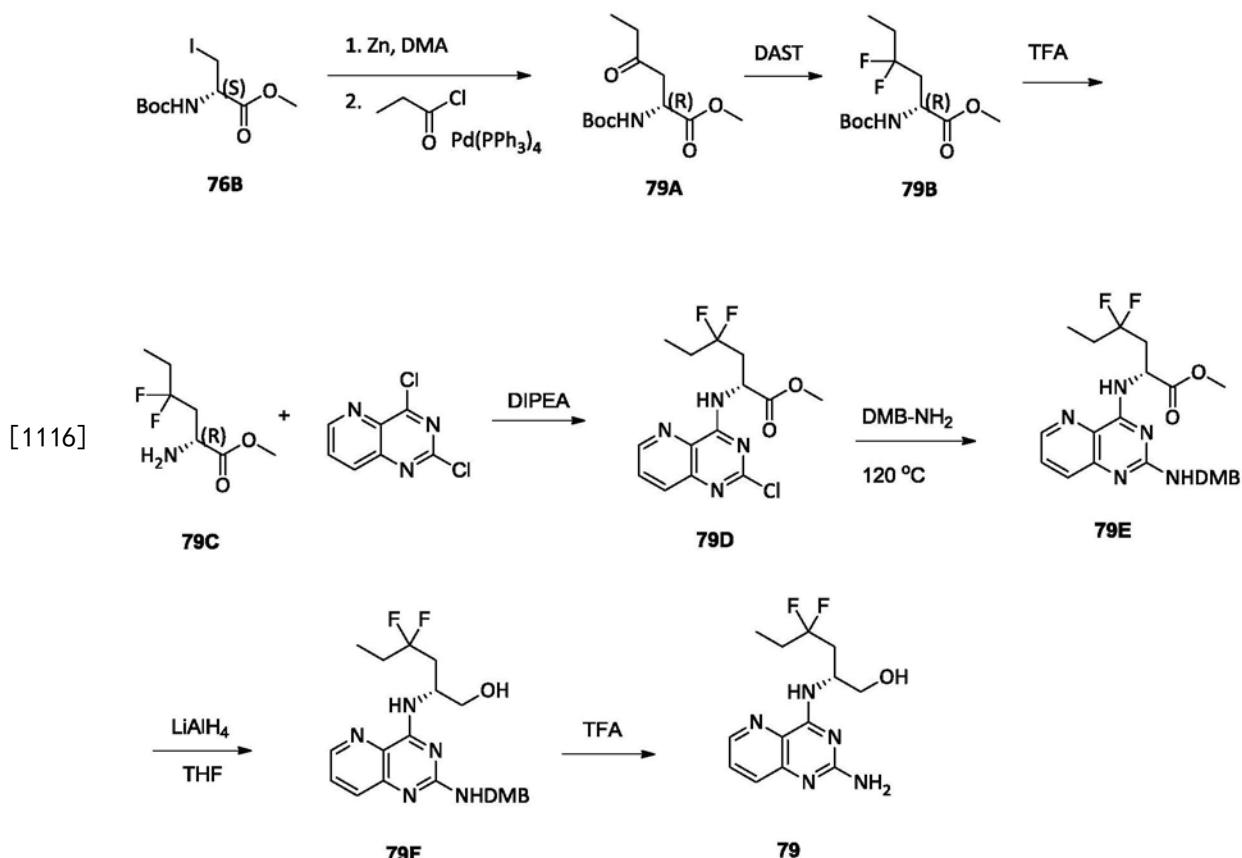
0.13mmol, 1当量, TFA盐) 处理。搅拌反应混合物1h以产生78D, 然后直接使用该混合物。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 345.13 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.08分钟。

[1112] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己酸甲酯(78E)。用2,4-二甲氧基苄胺(0.077mL, 0.52mmol, 4当量)处理如上所述的(R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己酸甲酯78D(45mg, 0.13mmol, 1当量)溶液。将反应于120℃加热过夜。将反应混合物在EtOAc(100mL)和H<sub>2</sub>O(100mL)之间分配。将有机物分离、干燥, 并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱, 获得标题中的化合物78E。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 476.13 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.99分钟。

[1113] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己-1-醇(78F)。用THF(5mL)和乙醚中的1M氢化锂铝(0.2mL, 0.2mmol, 4当量)处理(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己酸基酯78E(26mg, 0.055mmol, 1当量)。室温下搅拌2h, 将反应用水(50mL)淬灭, 并用EtOAc(50mL)萃取。将有机物分离、干燥, 并真空浓缩。不需进一步纯化使用粗产物78E。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 448.12 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.91分钟。

[1114] 合成 (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己-1-醇(78)。用DCM(2mL)和TFA(0.5mL)处理(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己-1-醇78F(24mg, 0.055mmol, 1当量)。3h后, 将反应混合物减压浓缩并进行反向HPLC(在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA, 使用Hydro-RP柱), 收集产物级分并真空除去挥发物后获得78。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 298.10 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.60分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.66 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 5H), 7.86-7.73 (m, 10H), 4.55 (dd, J=9.0, 4.7Hz, 5H), 4.30 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.1Hz, 12H), 3.34 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 23H), 1.58 (t, J=18.5Hz, 17H), 1.41-1.26 (m, 17H), 1.14 (s, 1H), 0.96-0.88 (m, 4H), 0.87 (s, 2H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.67, -92.96 (p, J=17.4Hz)。

[1115] 实施例79



[1117] 合成 (R)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-4-氧代己酸甲酯 (79A)。在三颈圆底烧瓶中,向碘 (61mg, 0.24mmol, 0.04当量) 加入锌粉 (1.58g, 24.3mmol, 4当量), 并在真空下加热10分钟。将烧瓶用氮气冲洗并抽空三次。冷却后,加入苯 (10mL) 和DMA (1mL)。然后连续加入1,2-溴乙烷 (0.05mL, 0.61mmol) 和三甲基氯硅烷 (33.01mg, 0.3mmol), 并在1小时内重复该过程三次。将 (S)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-3-碘苯丙酸甲酯76B (2400mg, 0.6mmol, 1当量) 溶解于苯 (10mL) 和DMA (1mL), 并将其加入锌浆。约1h后,加入二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (106.62mg, 0.025当量) 和Tetrakis(三苯基膦)钯 (0) (175.68mg, 0.025当量), 然后加入丙酰氯 (0.8mL, 0.01mol, 1.5当量)。将反应混合物升温至70°C, 搅拌1h。加入EtOAc (100mL), 并将反应混合物用Celite垫过滤。将滤液用水 (2×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱, 获得79A。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.46 (dt, J=8.7, 4.4Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (dd, J=18.0, 4.5Hz, 1H), 2.89 (dd, J=17.9, 4.4Hz, 1H), 2.40 (qd, J=7.3, 1.7Hz, 2H), 1.40 (s, 10H), 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1118] 合成 (R)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-4,4-二氟己酸甲酯 (79B)。用DAST (0.97mL, 7.3mmol, 4当量) 处理 (R)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-4-氧代己酸甲酯79A (475mg, 1.8mmol, 1当量)。搅拌反应混合物6h。加入EtOAc (50mL) 和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (5mL), 并搅拌反应5分钟。将反应混合物用1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100mL)、水 (2×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱, 获得79B。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.20 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.51 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.75 (d, J=0.5Hz, 5H), 3.35-3.17 (m, 2H), 3.11 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.52-2.27 (m, 3H), 1.89 (ddt, J=24.1, 16.8, 7.5Hz, 3H), 1.44 (d, J=0.6Hz, 15H), 1.23-1.13 (m, 4H), 1.00 (dt, J=10.7,

7.5Hz, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz, 氯仿-d)  $\delta$ -93.56--109.28 (m)。

[1119] 合成 (R)-2-氨基-5,5-二氟己酸甲酯。 (R)-2-((叔-丁氧羰基)氨基)-4,4-二氟己酸甲酯 (79C)。用DCM (2mL) 和TFA (0.5mL) 处理化合物79B (98mg, 0.35mmol, 1当量)。3h后, 将反应混合物减压浓缩, 不需进一步纯化使用粗产物79C的TFA盐。

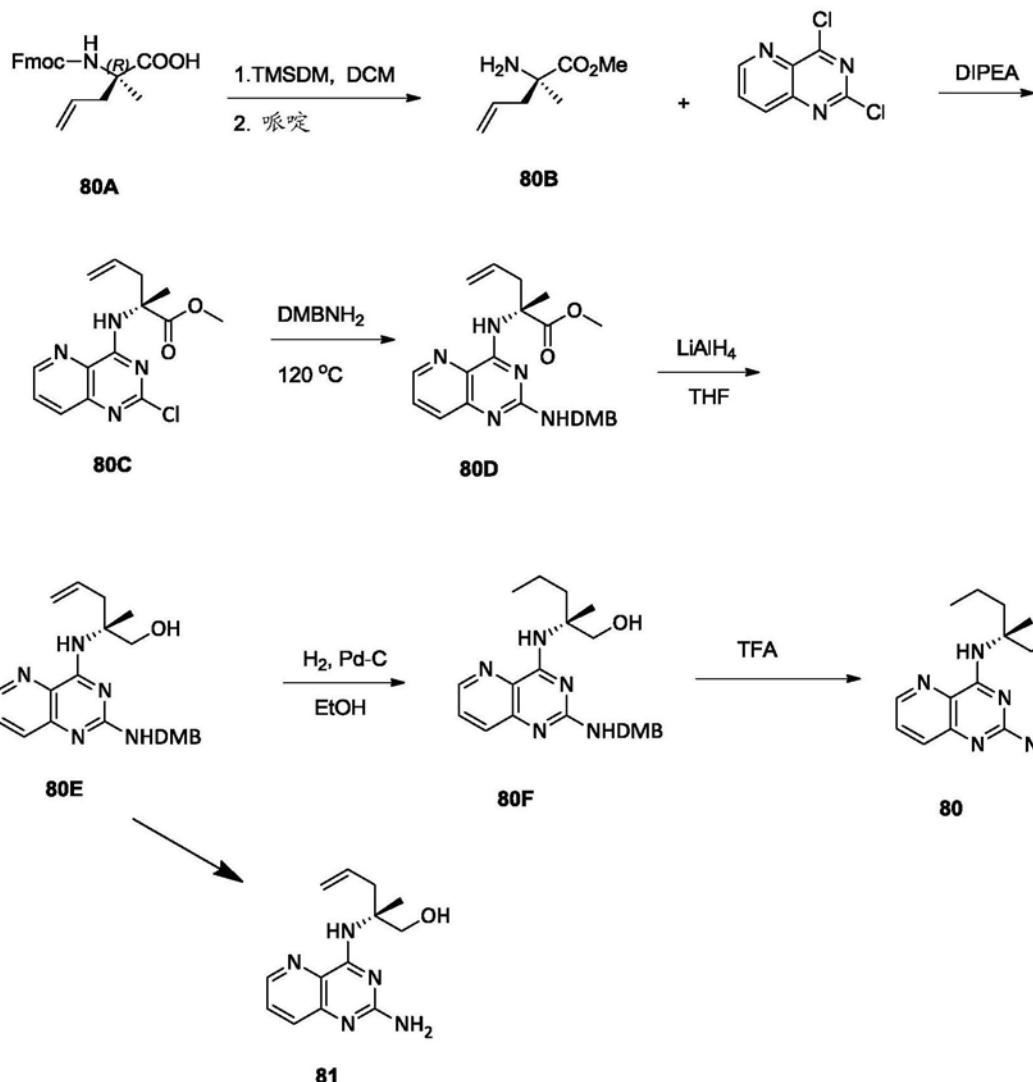
[1120] 合成 (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二氟己酸甲酯 (79D)。用THF (10mL) 处理2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (80mg, 0.39mmol, 1当量), 然后用N,N-二异丙基乙胺 (0.28mL, 1.5mmol, 4当量) 处理, 接着用 (R)-2-氨基-5,5-二氟己酸甲酯79C (110mg, 0.39mmol, 1当量, TFA盐) 处理。搅拌反应混合物1h以产生79D, 然后直接使用该混合物。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 345.11 [M+H]<sup>+</sup>;  $t_{\text{R}}=1.09$ 分钟。

[1121] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二氟己酸甲酯 (79E)。用2,4-二甲氧基苄胺 (0.077mL, 0.52mmol, 4当量) 处理如上所述的 (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5,5-二氟己酸甲酯79D溶液。将反应于120 °C加热过夜。将反应混合物在EtOAc (50mL) 和H<sub>2</sub>O (50mL) 之间分配。将有机物分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱, 获得79E。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 476.32 [M+H]<sup>+</sup>;  $t_{\text{R}}=0.96$ 分钟。

[1122] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二氟己-1-醇 (79F)。用THF (5mL) 和乙醚中的1M氢化锂铝 (0.29mL, 0.29mmol, 4当量) 处理 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二氟己酸甲酯79E (35mg, 0.074mmol, 1当量)。室温下搅拌反应混合物2h, 然后将反应用水 (50mL) 淬灭, 并用EtOAc (50mL) 萃取。将有机层分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩。不需进一步纯化使用粗产物79E。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 448.20 [M+H]<sup>+</sup>;  $t_{\text{R}}=0.86$ 分钟。

[1123] 合成 (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二氟己-1-醇 (79)。用DCM (2mL) 和TFA (0.5mL) 处理 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-4,4-二氟己-1-醇79F (24mg, 0.055mmol, 1当量)。3h后, 将反应混合物减压浓缩并进行反向HPLC (在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA, 使用Hydro-RP柱), 收集产物级分并真空除去挥发物后获得作为其TFA盐的79。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 298.11 [M+H]<sup>+</sup>;  $t_{\text{R}}=0.63$ 分钟。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.51 (dd,  $J=4.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.77-7.54 (m, 2H), 3.60 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 2.37-2.11 (m, 2H), 1.93-1.69 (m, 2H), 0.87 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377MHz, Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.80, -98.15, -105.45 (m)

[1124] 实施例80和实施例81



[1125]

[1125] 合成 (R)-2-氨基-2-甲基戊-4-烯酸甲酯 (80B)。用 DCM (10mL) 和 MeOH (1mL) 以及 (三甲基硅烷基) 重氮甲烷 (在己烷中的 2.0M 溶液, 2.3mL, 5.6mmol, 2.5 当量) 处理 (R)-2-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-2-甲基戊-4-烯酸 80A (1g, 2.8mmol, 1 当量, 由 Okeanos Inc. 提供)。1h 后, 将反应混合物减压浓缩, 获得残留物。用 THF (10mL) 处理残留物, 然后用哌啶 (0.56mL, 0.006mol, 2 当量) 处理。将混合物搅拌 2h, 然后减压浓缩, 以提供不需要进一步纯化使用的 80B。

[1127] 合成 (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-甲基戊-4-烯酸甲酯 (80C)。用二噁烷 (15mL) 处理 2,4,-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (540mg, 2.71mmol, 1 当量), 然后用 N,N-二异丙基乙胺 (1.9mL, 10.8mmol, 4 当量) 处理, 接着用 (R)-2-氨基-2-甲基戊-4-烯酸甲酯 80B (486mg, 271mmol, 1 当量) 处理。于 80 °C 搅拌反应混合物 15 分钟, 然后加入更多的 2,4,-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (250mg, 1.25mmol)。将混合物于 80 °C 搅拌过夜, 形成直接使用的 80C。在 LC/MS 方法 A 上, LCMS (m/z) : 307.12 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.14 分钟。

[1128] 合成 (R)-2-((2,4-二甲氧基苯基) 氨基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-甲基戊-4-烯酸基酯 (80D)。用 2,4-二甲氧基苯胺 (0.80mL, 5.0mmol, 2 当量) 处理如上所述制备的 (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-甲基戊-4-烯酸甲酯 80C。将反应于 120 °C 加热过夜。将反应混合物在 EtOAc (50mL) 和 H<sub>2</sub>O (50mL) 之间分配。将有机物分离、用

MgSO<sub>4</sub>干燥，并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱，用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱，获得80D。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 438.20 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.04分钟。

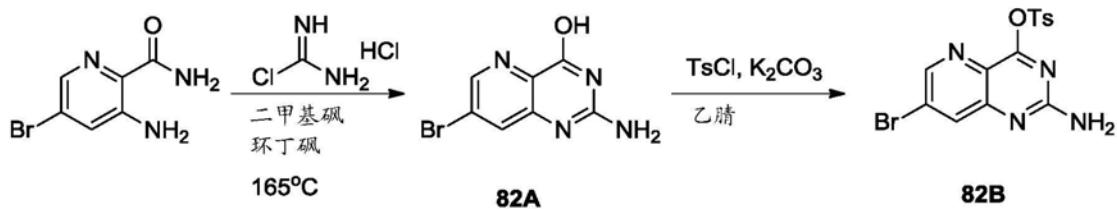
[1129] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基戊-4-烯-1-醇 (80E)。用THF (20mL) 和乙醚中的1M氢化锂铝 (3.6mL, 3.62mmol, 2.5当量) 处理 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基戊-4-烯酸甲酯80D。将反应混合物搅拌2h，然后将反应用水 (100mL) 淬灭，并用EtOAc (100mL) 萃取。将有机层分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥，并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱，用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱，获得80E。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 410.17 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.97分钟。

[1130] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基戊-1-醇 (80F)。用Pd/C (60mg) 和EtOH (5mL) 处理 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯80E (35mg, 0.09mmol)，然后在氢气下搅拌。24h后，滤掉固体，将滤液减压浓缩。不需进一步纯化而使用所得残留物80F。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 454.24 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.06分钟。

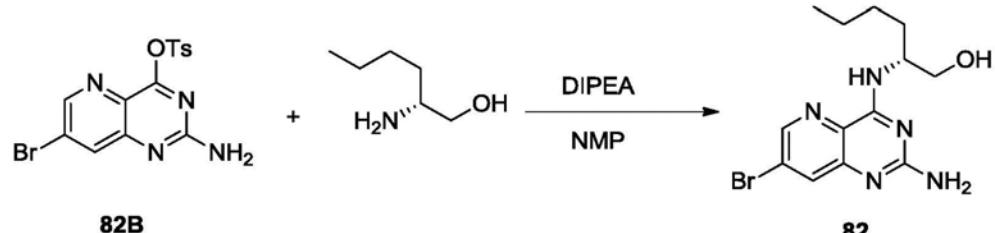
[1131] 合成 (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基戊-1-醇 (80)。用DCM (2mL) 和TFA (0.5mL) 处理 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基戊-1-醇80F (35mg, 0.09mmol, 1当量)。3h后，将反应混合物减压浓缩，并进行反向HPLC (在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA，使用Hydro-RP柱)，收集产物级分并真空除去挥发物后获得作为TFA盐的80。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 262.13 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.64分钟。

[1132] 合成 (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基戊-4-烯-1-醇 (81)。用DCM (2mL) 和TFA (0.5mL) 处理 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基己-5-烯酸甲酯80E (40mg, 0.10mmol, 1当量)。4h后，将反应混合物减压浓缩，并进行反向HPLC (在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA，使用Hydro-RP柱)，收集产物级分并真空除去挥发物后获得作为TFA盐的81。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 260.10 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.63分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.59 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 5.87 (ddt, J=17.5, 10.1, 7.4Hz, 1H), 5.33-4.94 (m, 2H), 3.94 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.78 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.97-2.76 (m, 1H), 2.70 (ddt, J=13.9, 7.3, 1.2Hz, 1H), 1.55 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.56。

[1133] 实施例82



[1134]

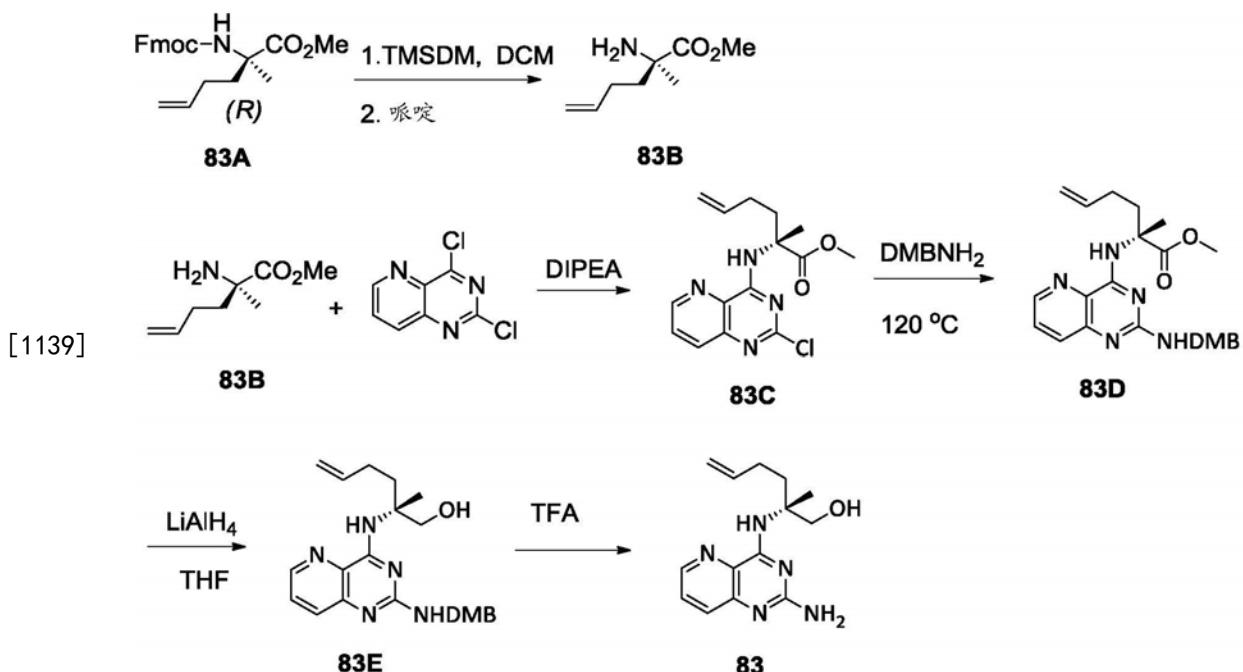


[1135] 合成2-氨基-7-溴代吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(82A)。将密封管内3-氨基-5-溴代吡啶-2-甲酰胺(3.0g, 13.9mmol, 1当量, 由Combi-Blocks Inc. 提供)、氯仿脒盐酸盐(3192.9mg, 27.8mmol, 2当量)、在环丁砜(1mL)中的甲基砜(13.1g, 139mmol, 10当量)混合物于165°C加热。24h后, 将混合物用水稀释, 并冷却至室温。用NH4OH将反应调节至pH12, 并搅拌20分钟。然后过滤沉淀, 用水、己烷和乙醚洗涤, 并在100°C的真空烘箱中干燥过夜, 获得不需进一步纯化而使用的82A。在LC/MS方法A上, LCMS ( $m/z$ ) : 242.92 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>;  $t_R$  = 0.55分钟。

[1136] 合成2-氨基-7-溴代吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基4-苯磺酸甲酯(82B)。用乙腈(40mL)处理氨基-7-溴代吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇82A(1000mg,4.2mmol,1当量),然后用碳酸钾(1433.4mg,10.37mmol,2.5当量)和对甲苯磺酰氯(1186.38mg,6.22mmol,1.5当量)处理。将反应混合物加热至100℃,搅拌过夜。将混合物冷却,然后用EtOAc稀释,用水和饱和NH<sub>4</sub>Cl洗涤。用有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压浓缩,获得不需进一步纯化而使用的82B。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) :396.98 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.15分钟。

[1137] 合成(R)-2-((2-氨基-7-溴代吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇(82)。用乙腈(5mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.07mL, 0.38mmol, 3当量)和(R)-(-)-2-氨基-1-己醇(44.48mg, 0.38mmol, 3当量)处理2-氨基-7-溴代吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基4-苯磺酸甲酯82B(50mg, 0.13mmol, 1当量)。16h后, 将反应混合物减压浓缩, 并进行反向HPLC(在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA, 使用Hydro-RP柱), 收集产物级分并真空除去挥发物后获得作为TFA盐的82。在LC/MS方法A上, LCMS ( $m/z$ ) : 342.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>;  $t_R$  = 0.90分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.69 (d,  $J$  = 1.9Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 1.9Hz, 1H), 4.52 (dq,  $J$  = 8.7, 5.5Hz, 1H), 3.86-3.54 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 2H), 1.57-1.29 (m, 5H), 1.11-0.76 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -77.42。

[1138] 实施例83



[1140] 合成(R)-2-氨基-2-甲基己-5-烯酸甲酯(83B)。用DCM(20mL)和MeOH(4mL)以及(三甲基硅烷基)重氮甲烷(在己烷中的2.0M溶液,4.4mL,11.0mmol,2.5当量)处理(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯83A(2g,5.5mmol,1当量,由Okeanos Inc.提供)。30分钟后,将反应混合物减压浓缩,获得残留物。用THF(33mL)处理残留物,然后用哌啶(1.9mL,0.02mol,3.5当量)处理。将混合物搅拌3天,然后减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用DCM中的0%-20%MeOH洗脱,获得83B。在LC/MS方法A上,LCMS(m/z):157.91[M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.59分钟。

[1141] 合成 (R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯(83C)。用二噁烷(15mL)处理2,4,-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(55mg,0.28mmol,1当量),然后用N,N-二异丙基乙胺(0.25mL,1.4mmol,4equiv.)处理,接着用(R)-2-氨基-2-甲基己-5-烯酸甲酯83B(47.6mg,0.30mmol,1当量)处理。将混合物在80℃搅拌过夜,获得直接使用的83C。在LC/MS方法A上,LCMS ( $m/z$ ) : 321.14 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>;  $t_R$  = 1.21分钟。

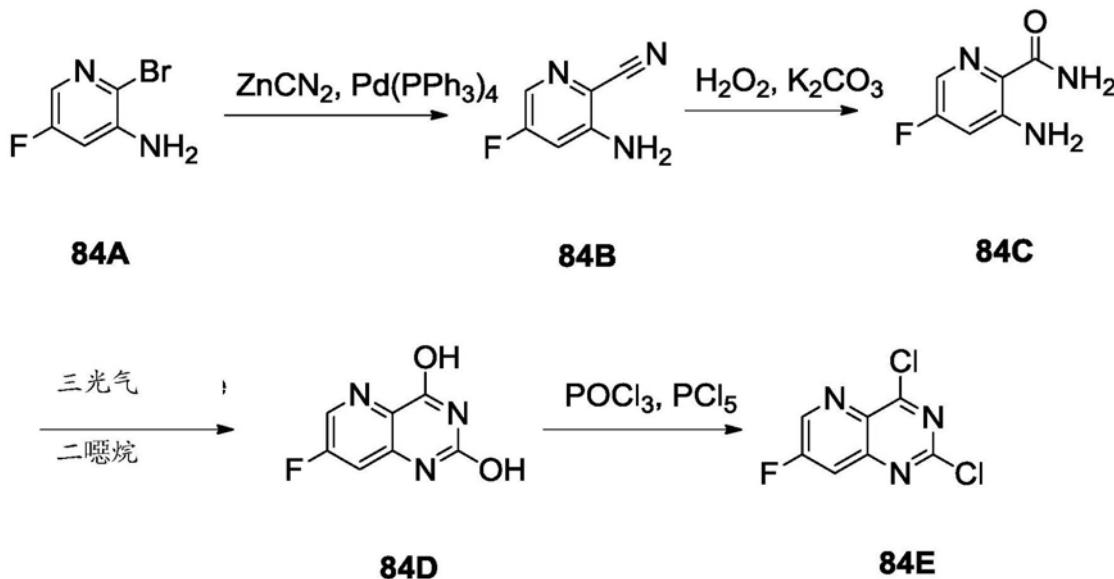
[1142] 合成(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯(83D)。用2,4-二甲氧基苄胺(0.10mL, 0.69mmol, 2.5当量)处理了如上所述制备的(R)-2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯83C溶液。将反应在120℃加热过夜。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。将有机物分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥，并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱，用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱，获得83D。在LC/MS方法A上，LCMS(m/z): 452.21[M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.22分钟。

[1143] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯-1-醇(83E)。用THF(20mL)和乙醚中的1M氢化锂铝(0.14mL, 0.14mmol, 2.5当量)处理(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯83D。将反应混合物搅拌2h, 然后将反应用水(100mL)淬灭, 并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩, 以提供不需进一步纯化而使用的83E。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 424.14 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.12分钟。

[1144] 合成(R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯-1-醇(83)。用DCM(2mL)和TFA(0.5mL)处理(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯-1-醇83E(23mg,0.05mmol,1当量)。3h后,将反应混合物减压浓缩并进行反向HPLC(在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA,使用Hydro-RP柱),收集产物级分并真空除去挥发物后获得作为TFA盐的83(10mg,65%)。在LC/MS方法A上,LCMS(m/z):274.7[M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.73分钟。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.01(d,J=4.5Hz,1H), 8.33-8.09(m,2H), 6.23(ddt,J=16.4,11.0,5.8Hz,1H), 5.42(d,J=17.1Hz,1H), 4.40(d,J=11.3Hz,1H), 4.26-4.03(m,2H), 2.57(ddd,J=29.2,14.7,8.4Hz,3H), 2.42(dq,J=10.9,6.9Hz,1H), 1.96(s,3H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.19(d,J=144.5Hz)。

[1145] 实施例84

[1146] 合成中间化合物84E



[1147]

[1148] 合成3-氨基-5-氟吡啶腈(84B)。用ZnCN<sub>2</sub>(16.9g,1.1当量,144mmol)、Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(11.3g,0.075当量,9.8mmol)和DMF(200mL)处理3-氨基-2-溴-5-氟吡啶84A(25g,131mmol,Astatech Chemical, Inc),然后加热至115℃。6h后,将反应混合物冷却,并加压浓缩至固体。用EtOAc(2x 100mL)洗涤固体。合并有机层,用水(3x 100mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(100mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩以提供不需进一步纯化而使用的84B。在LC/MS方法A上,LCMS(m/z):138.87[M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.59分钟。

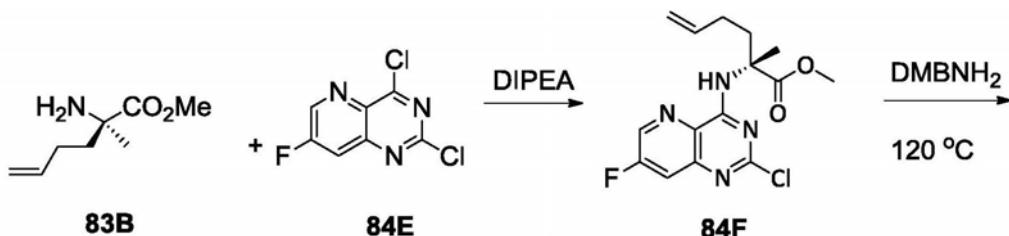
[1149] 合成3-氨基-5-氟吡啶酰胺(84C)。用DMSO(10mL)处理化合物84B(2.6g,19.0mmol,1当量),冷却至0℃,然后加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(524mg,0.2当量,3.8mmol)。然后缓慢加入H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(2.3mL,1.2当量,22.8mmol,30%水)。移除冷却浴,将反应搅拌1h。将反应混合物用水(100mL)稀释,并用EtOAc(3x 100)萃取。将合并的有机层用水(3x 500mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(500mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。粗产物84C不需进一步纯化而使用。在LC/MS方法A上,LCMS(m/z):155.87[M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.62分钟。

[1150] 合成7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇(84D)。用三光气(1.9g,1.0当量,6.4mmol)和二噁烷(20mL)处理甲酰胺84C(1g,1当量,6.4mmol)。将反应混合物加热至110℃30分钟。将反应混合物冷却并减压浓缩。用DCM和二乙基乙醚洗涤粗固体残留物,并晾干以

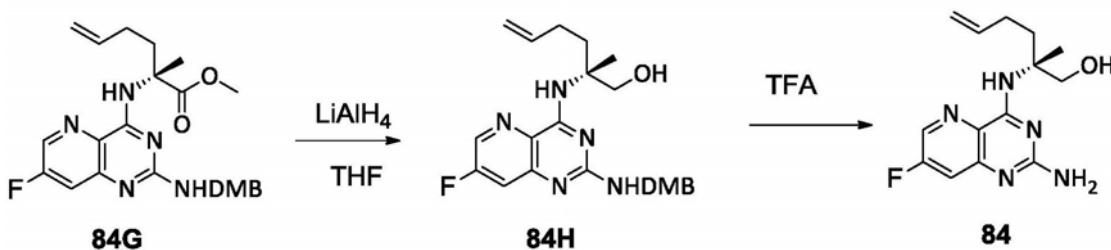
提供84D。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) :181.95 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.62分钟。

[1151] 合成2,4-二氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶(84E)。用五氯化磷(63.0g,302.6mmol,4当量)和磷(V)氯氧化物(141mL,20当量)处理二酮84D(13.7g,75.6mmol,1当量),在回流冷凝器下加热至110℃ 8h。将反应混合物减压浓缩,并与甲苯共沸。用EtOAc(500mL)和冰水(500mL)处理所得固体。分离有机层,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(500mL)、水(500mL)和饱和NH<sub>4</sub>Cl(500mL)洗涤。将有机溶液用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,获得粗产物84E。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) :213.9 [M+H+2 (OMe)-2C1]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.82分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d) δ9.01 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.9, 2.7Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz,氯仿-d) δ-111.79 (d, J=7.9Hz)。

[1152] 合成化合物84



[1153]



[1154] 合成(R)-2-((2-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯(84F)。用二噁烷(15mL)处理2,4-二氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶84E(75mg,0.34mmol,1当量),然后用N,N-二异丙基乙胺(0.31mL,1.7mmol,5当量),接着用(R)-2-氨基-2-甲基己-5-烯酸甲酯83B(59.5mg,0.38mmol,1当量)处理。将混合物在80℃搅拌过夜,形成84F的溶液,然后直接使用。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) :339.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.23分钟。

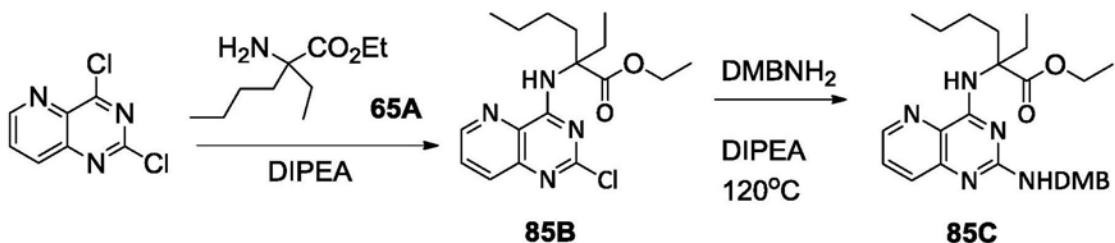
[1155] 合成(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯(84G)。用2,4-二甲氧基苄胺(0.10mL,0.69mmol,2.5当量)处理如上所述制备的(R)-2-((2-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯84F溶液。将反应在120℃加热过夜。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。将有机物分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0%-100% EtOAc洗脱,获得84G。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) :470.25 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.12分钟。

[1156] 合成(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯-1-醇(84H)。用THF(5mL)和乙醚中的1M氢化锂铝(0.54mL,0.54mmol,3当量)处理(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯酸甲酯83G(85mg,0.18mmol,1当量)。将反应混合物搅拌2h,然后将反应用水(100mL)淬灭,并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,以提供不

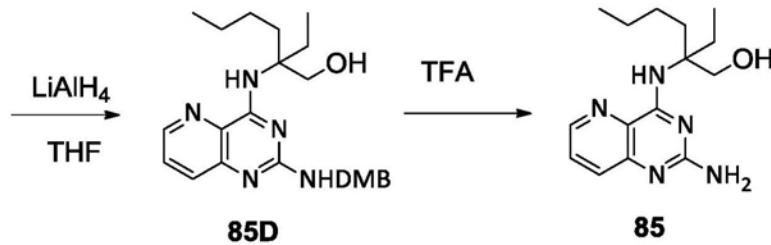
需进一步纯化而使用的84H。在LC/MS方法A上, LCMS ( $m/z$ ) : 422.16 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>;  $t_R$  = 1.07分钟。

[1157] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯-1-醇(84)。用DCM(2mL)和TFA(0.5mL)处理(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-5-烯-1-醇84H(35mg,0.08mmol,1当量)。3h后,将反应混合物减压浓缩并进行反向HPLC(在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA,使用Hydro-RP柱),收集产物级分并真空除去挥发物后获得其TFA盐。在LC/MS方法A上,LCMS( $m/z$ ):292.13 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>;  $t_R$ =0.62分钟。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.55(d,  $J$ =2.4Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.63(dd,  $J$ =8.7, 2.5Hz, 1H), 5.83(ddt,  $J$ =16.6, 10.2, 6.2Hz, 1H), 5.02(dq,  $J$ =17.1, 1.5Hz, 1H), 4.92(ddt,  $J$ =10.2, 2.1, 1.1Hz, 8H), 4.08-3.88(m, 1H), 3.69(d,  $J$ =11.3Hz, 1H), 2.34-1.90(m, 4H), 1.56(s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR(377MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ -77.54, -118.17(dd,  $J$ =8.8, 4.3Hz)。

[1158] 实施例85



[1159]



[1160] 合成乙基2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-己酸乙酯(85B)。用二噁烷(10mL)处理2,4,-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(1068mg,5.34mmol,1当量),然后用N,N-二异丙基乙胺(5.7mL,32.0mmol,6当量),接着用2-氨基-2-乙基-己酸乙酯85A(1000mg,5.34mmol,1当量,由J&W PharmLab,LLC提供)。将混合物在80℃搅拌过夜。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。将有机物分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,获得然后直接使用的85B。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) :351.23 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.43分钟。

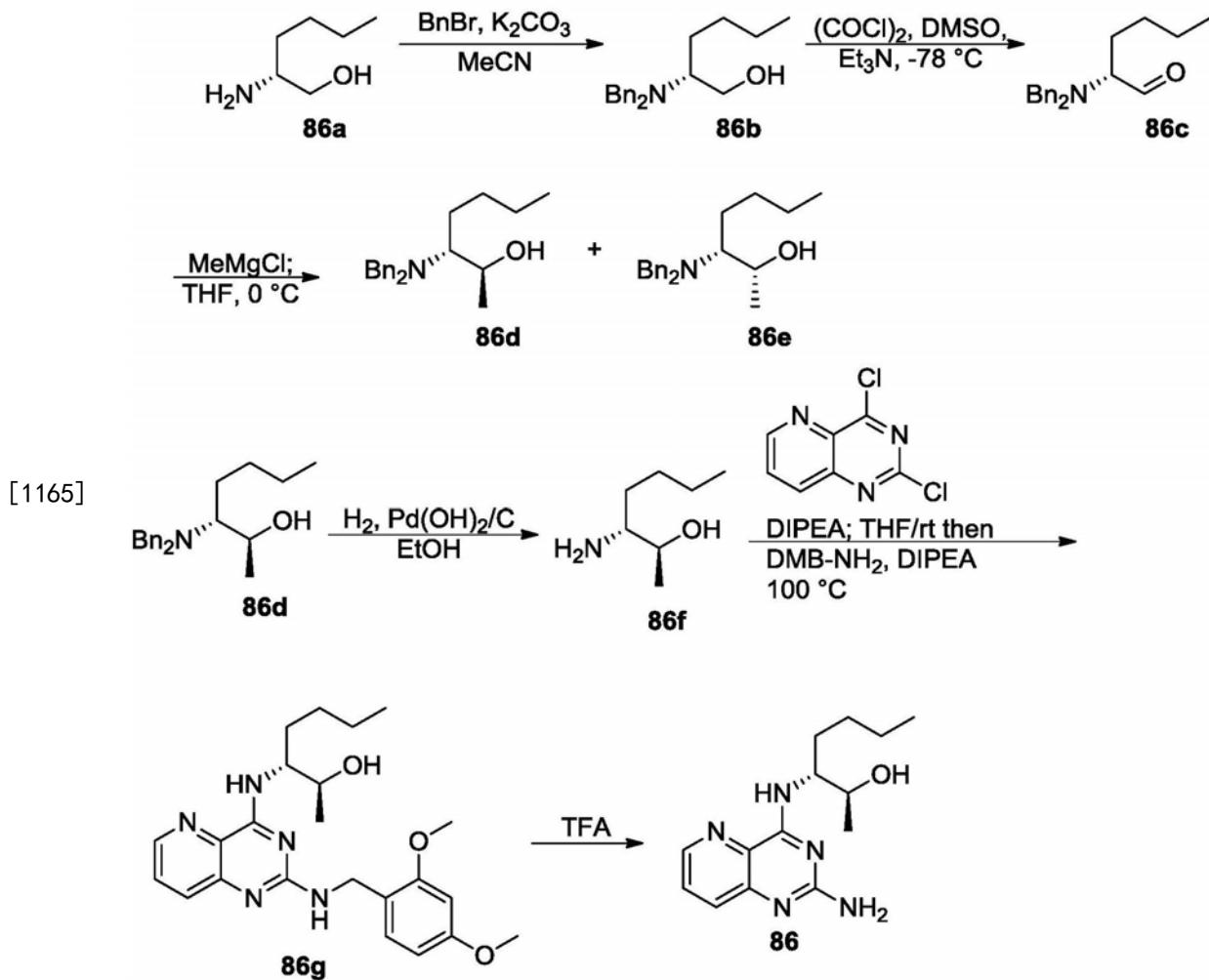
[1161] 合成乙基2-((2-((2,4-二乙基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-己酸乙酯(85C)。用二噁烷(10mL)、N,N-二异丙基乙胺(1.7mL, 9.5mmol, 3当量)和2,4-二甲氧基苄胺(0.94mL, 6.3mmol, 2当量)处理如上所述制备的乙基2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-己酸乙酯85B。将反应在120℃加热过夜。将反应混合物在EtOAc(50mL)和H<sub>2</sub>O(50mL)之间分配。将有机物分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥，并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱，用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱，获得85C。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 482.27 [M+H]<sup>+</sup>；t<sub>R</sub> = 1.02分钟。

[1162] 合成2-((2-((2,4-二乙基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基己-1-醇(85D)。用THF(10mL)和乙醚中的1M氯化锂铝(0.92mL,0.92mmol,4当量)处理乙基2-((2-((2,4-二乙基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-己酸乙酯85C(111mg,0.23mmol,1当量)。将反应混合物搅拌2h,然后将反应用水(100mL)淬灭,并用EtOAc(100mL)

萃取。将有机层分离、用MgSO<sub>4</sub>干燥，并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱，用己烷中的0%-100%EtOAc洗脱，获得85D。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 440.24 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.94分钟。

[1163] 合成2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基己-1-醇(85)。用DCM(2mL)和TFA(0.5mL)处理2-((2-((2,4-二乙基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基己-1-醇85D(16mg, 0.04mmol, 1当量)。6h后，将反应混合物减压浓缩并进行反向HPLC(在水中的10%-70%MeCN和0.1%TFA，使用Hydro-RP柱)，收集产物级分并真空除去挥发物后获得作为TFA盐的85。在LC/MS方法A上，LCMS (m/z) : 290.15 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=073分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.62 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.93-7.61 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 2.10-1.82 (m, 4H), 1.46-1.20 (m, 4H), 1.10-0.71 (m, 5H). <sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.69 (d, J=231.2Hz)。

[1164] 实施例86



[1166] 合成(R)-2-(二苄基氨基)己-1-醇(86b)。在0℃，用乙腈(40mL)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4842.4mg, 35.04mmol)处理(R)-己氨醇(86a, 2046.4mg, 17.46mmol)，然后用苄基溴(6.222mL, 52.39mmol)处理。将所得混合物在室温搅拌。18h后，滤去沉淀，用EtOAc(30mL)洗涤固体。将滤液减压浓缩，并将所得残留物进行硅胶色谱，用己烷中的0-70%EtOAc洗脱，获得86b。在LC/MS方法A上，LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO的 [M+H]<sup>+</sup>:298.22; 实测值:298.16; t<sub>R</sub>=0.82分钟。

[1167] 合成 (R)-2-(二苄基氨基)己醛 (86c)。在丙酮-干冰浴中冷却DCM (3mL) 中的草酰氯 (0.18mL, 2.10mmol), 然后在2分钟内逐滴用DCM (1mL) 中的DMSO (0.3mL, 4.22mmol) 处理。10分钟后, 加入DCM (2mL) 中的化合物86b (503.5mg, 1.69mmol) 溶液, 将所得混合物搅拌30分钟, 然后加入三乙胺 (1.2mL, 8.61mmol)。在-70~-55℃下1h后, 将反应混合物升温至室温, 用EtOAc (30mL) 稀释, 并用 (30mL x 2) 洗涤。用EtOAc (x 1) 萃取水性级分, 然后将合并的有机级分干燥 ( $MgSO_4$ )、减压浓缩, 并将残留物真空干燥, 获得化合物86c, 其不需进一步纯化而使用。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的  $C_{20}H_{26}NO$  的  $[M+H]^+$ : 296.20; 实测值: 296.16;  $t_R$ =1.12分钟。

[1168] 合成 (2S,3R)-3-(二苄基氨基)庚-2-醇 (86d) 和 (2R,3R)-3-(二苄基氨基)庚-2-醇 (86e)。在-15℃搅拌在二乙醚 (4mL) 中的化合物86c (134.87mg, 0.457mmol), 然后加入1.6M 甲基锂的二乙醚溶液 (4.2mL, 6.72mmol)。0.5h后, 用饱和的氯化铵水溶液 (10mL) 和水 (10mL) 淬灭反应混合物, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取产物。将反应萃取物用水 (20mL x 1) 洗涤、合并、干燥 ( $MgSO_4$ ), 然后减压浓缩。将粗残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的5-30% EtOAc 洗脱, 获得86d (第一洗脱化合物) 和化合物86e第二洗脱化合物。

[1169] (2S,3R)-3-(二苄基氨基)庚-2-醇 (86d) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.37-7.17 (m, 10H), 4.33 (s, 1H), 3.86 (d,  $J$ =13.3Hz, 1.9H), 3.73 (d,  $J$ =13.7Hz, 0.1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.45 (d,  $J$ =13.3Hz, 2H), 2.64 (d,  $J$ =5.8Hz, 0.05H), 2.33 (dt,  $J$ =9.3, 5.5Hz, 0.95H), 1.72 (ddd,  $J$ =14.8, 12.0, 6.5Hz, 1H), 1.50-1.20 (m, 6H), 1.18 (d,  $J$ =6.7Hz, 0.15H), 1.09 (d,  $J$ =6.0Hz, 2.85H), 0.96 (t,  $J$ =7.1Hz, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的  $C_{21}H_{30}NO$  的  $[M+H]^+$ : 312.23; 实测值: 312.16;  $t_R$ =0.98分钟。

[1170] (2R,3R)-3-(二苄基氨基)庚-2-醇 (86e) : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.44-7.13 (m, 10H), 3.88 (dt,  $J$ =8.6, 5.8Hz, 1H), 3.73 (d,  $J$ =13.6Hz, 2H), 3.63 (d,  $J$ =13.6Hz, 2H), 2.65 (td,  $J$ =6.5, 4.3Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.73 (td,  $J$ =11.0, 9.8, 5.8Hz, 1H), 1.50-1.22 (m, 6H), 1.18 (d,  $J$ =6.6Hz, 3H), 0.92 (t,  $J$ =7.0Hz, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的  $C_{21}H_{30}NO$  的  $[M+H]^+$ : 312.23; 实测值: 312.16;  $t_R$ =0.93分钟。

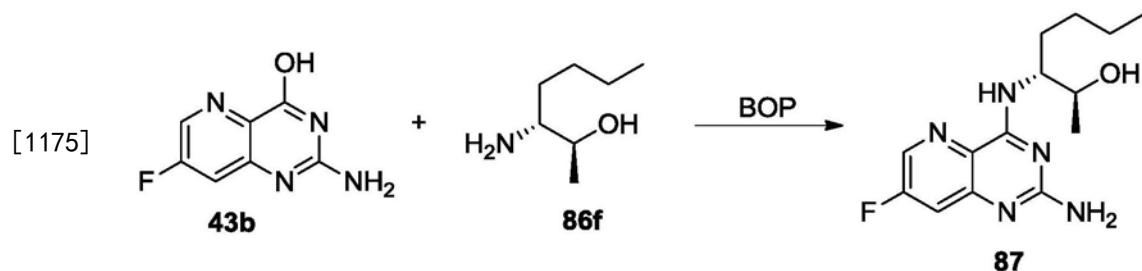
[1171] 合成 (2S,3R)-3-氨基庚-2-醇 (86f)。在H<sub>2</sub>氛围下, 搅拌化合物86d (108.9mg, 0.349mmol) 和EtOH (4mL) 中的20% 氢氧化钯碳 (25.3mg) 16h。过滤所得混合物, 将滤液减压浓缩, 获得含有一些EtOH的化合物86f, 其不需进一步纯化而使用。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  3.51 (p,  $J$ =6.3Hz, 1H), 2.49 (ddd,  $J$ =8.2, 6.0, 4.0Hz, 1H), 1.57-1.20 (m, 6H), 1.15 (d,  $J$ =6.4Hz, 3H), 0.97-0.87 (m, 3H)。

[1172] 合成 (2S,3R)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-2-醇 (86g)。用N,N-二异丙基乙胺 (0.19mL, 1.091mmol) 处理如上所述制备的化合物86f和THF (3mL) 中的2,4-二氯吡啶并[3,2-d]迷行 (73.2mg, 0.350mmol, Astatech, Inc.), 将所得混合物搅拌1.5h。加入额外的THF (3mL)、N,N-二异丙基乙胺 (0.19mL, 1.091mmol) 和2,4-二甲氧基苄胺 (0.27mL, 1.797mmol)。将反应混合物在100℃搅拌15.5h, 然后冷却至室温。将反应混合物用DCM (30mL) 稀释, 并用水 (30mL x 2) 洗涤。然后用DCM (20mL x 1) 萃取水性级分, 并将合并的有机级分干燥 ( $MgSO_4$ )、真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用DCM中的0-20% 甲醇洗脱, 获得粗86g。将粗86g进一步进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-80% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将收集的级分用NaHCO<sub>3</sub>中和, 然后浓缩。

将残留物溶于EtOAc, 用水洗涤、干燥(MgSO<sub>4</sub>), 冰减压浓缩获得化合物86g。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 426.25; 实测值: 426.14; t<sub>R</sub>=1.23分钟。

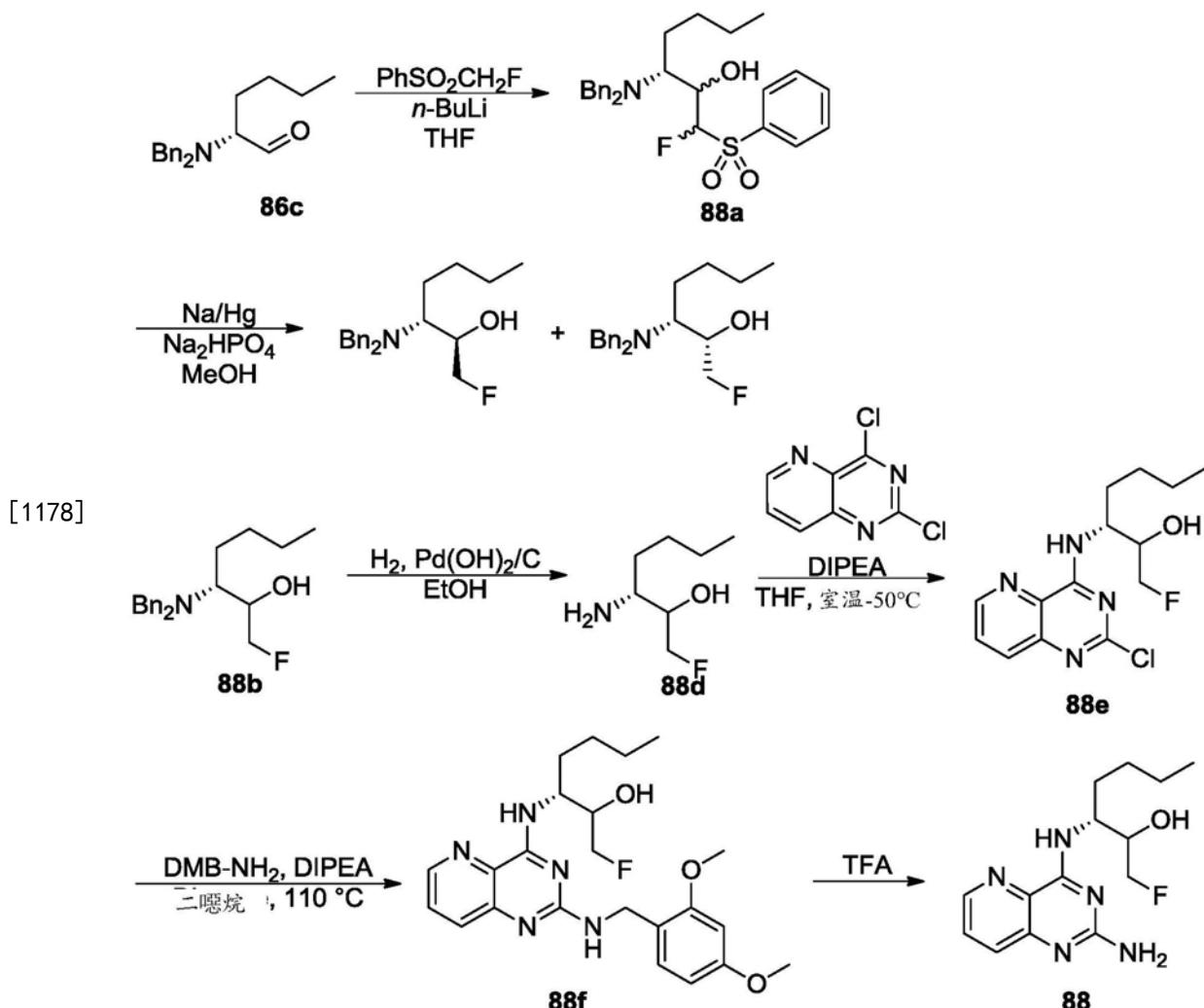
[1173] 合成(2S,3R)-3-(2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-2-醇(86)。将化合物86g(76.0mg, 0.179mmol)溶于TFA(2mL), 在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩, 并与甲醇(10mL x 1)共蒸发。将所得残留物溶于甲醇(2mL), 并向溶液加入浓氢氧化铵(0.2mL)。在室温下10分钟后, 将混合物浓缩至干燥, 并将残留物溶于甲醇(3mL)和水(3mL)。过滤除去不溶物, 并将滤液进行制备型(Gemini 10u C18110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度), 收集产物级分并真空除去挥发物后获得作为其TFA盐的化合物86。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.64(dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.37(td, J=7.2, 3.4Hz, 1H), 3.99(qd, J=6.4, 3.4Hz, 1H), 1.76(q, J=7.4Hz, 2H), 1.48-1.26(m, 4H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H), 0.97-0.82(m, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 276.18; 实测值: 276.15; t<sub>R</sub>=0.67分钟。

[1174] 实施例87



[1176] 合成(2S,3R)-3-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-2-醇(87)。在室温下搅拌2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基(43B, 20.0mg, 0.068mmol)、化合物86f(27.2mg, 0.207mmol)和(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)膦六氟磷酸盐(BOP, 58.9mg, 0.133mmol)的DMF(3mL)溶液, 加入1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene(DBU, 0.05mL, 0.333mmol)。在室温搅拌24h后, 用水(2mL)和1N HCl(1mL)稀释反应混合物, 并过滤所得溶液。将滤液进行制备型HPLC(Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度)。将含有产物的浓缩级分浓缩, 与甲醇(10mL x 3)共蒸发, 然后真空干燥, 获得作为其TFA盐的化合物87。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.56(d, J=2.4Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.36(td, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 4.03-3.91(m, 1H), 1.82-1.69(m, 2H), 1.37(tddd, J=12.8, 10.3, 7.7, 5.0Hz, 4H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H), 0.94-0.85(m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.82, -117.98(d, J=8.8Hz)。在LC/MS方法A上, 计算的C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O的LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : [M+H]<sup>+</sup>: 294.17; 实测值: 294.13; t<sub>R</sub>=0.71分钟。

[1177] 实施例88



[1179] 合成 (3R)-3-(二苄基氨基)-1-氟-1-(苯磺酰)庚-2-醇 (88a)。在丙酮-干冰浴中搅拌氟甲基苯基砜 (935.6mg, 5.371mmol) 的 THF (3mL) 溶液, 加入己烷 (2.15mL) 中的 2.5M n-丁基锂。30分钟后, 加入 THF (2mL) 中的粗化合物 86c (393.9mg, 1.333mmol), 在丙酮-干冰浴的冷却下搅拌所得溶液。30分钟后, 将反应混合物用饱和 NH4Cl (15mL) 淬灭, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 升温至室温, 然后分离两相。水性级分用 EtOAc (20mL x 1) 萃取, 然后有机级分用水 (30mL x 1) 洗涤、然后合并、干燥 (MgSO4) 并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的 0-40% EtOAc 洗脱, 获得化合物 88a, 其是4种非对映异构体的混合物。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的 C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>FNO<sub>3</sub>S 的 [M+H]<sup>+</sup> : 470.22; 实测值: 470.24; t<sub>R</sub> = 1.40-1.45 分钟。

[1180] 合成 (2R,3R)-3-(二苄基氨基)-1-氟庚-2-醇和 (2S,3R)-3-(二苄基氨基)-1-氟庚-2-醇 (88b 和 88c)。在 -30~ -40°C 浴中搅拌化合物 88a (635.4mg, 1.333mmol) 和 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1325.9mg, 9.340mmol) 的甲醇 (10mL) 悬浮液, 同时加入钠汞合金 (1853.9mmol, 8.060mmol)。在 2h 内将反应混合物缓慢升温至 ~5°C, 然后在 ~5°C 搅拌 1h。然后用 Celite 垫过滤混合物, 并将滤液真空干燥。将残留物溶于 EtOAc 和水 (各 20mL), 并分离两个级分。水性级分用 EtOAc (20mL x 1) 萃取。有机级分用水 (30mL x 1) 洗涤、然后合并、干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并减压浓缩。将残留物进行重复的硅胶色谱, 用己烷中的 5-20% EtOAc 洗脱, 获得作为第一洗脱级分的化合物 88b 和作为第二洗脱级分的化合物 88c。

[1181] 化合物 88b: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.63-6.91 (m, 10H), 4.53-4.27 (m, 2H), 4.16

(s, 1H), 3.90 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (dt,  $J=22.5, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.49 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (dt,  $J=9.2, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 1.90–1.70 (m, 1H), 1.39 (td,  $J=12.6, 8.2, 5.5\text{Hz}$ , 5H), 0.97 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta$ -230.59 (td,  $J=47.8, 23.5\text{Hz}$ )。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>0</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 330.22; 实测值: 330.17;  $t_{\text{R}}=0.96$ 分钟。

[1182] 化合物88c:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d) 87.54–6.94 (m, 10H), 4.54 (ddd,  $J=47.2, 9.4, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (ddd,  $J=48.2, 9.4, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (d,  $J=18.6\text{Hz}$ , 1H), 3.66 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 4H), 2.68 (q,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.35 (s, 1H), 1.88–1.70 (m, 1H), 1.53–1.21 (m, 5H), 1.00–0.80 (m, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta$ -228.21 (td,  $J=47.7, 18.4\text{Hz}$ )。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>0</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 330.22; 实测值: 330.13;  $t_{\text{R}}=1.07$ 分钟。

[1183] 合成 (3R)-3-氨基-1-氟庚-2-醇 (88d)。在H<sub>2</sub>气氛下搅拌化合物88b (38.25mg, 0.116mmol) 和EtOH (2mL) 中的20% 氢氧化钯碳 (15.61mg) 的混合物。20.5h后, 过滤反应混合物, 并用EtOH (10mL) 洗涤固体。将滤液和洗液浓缩后, 将残留物与甲苯 (5mL  $\times$  2) 共蒸发, 获得化合物88d。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>0</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 150.13; 实测值: 149.97;  $t_{\text{R}}=0.40$ 分钟。

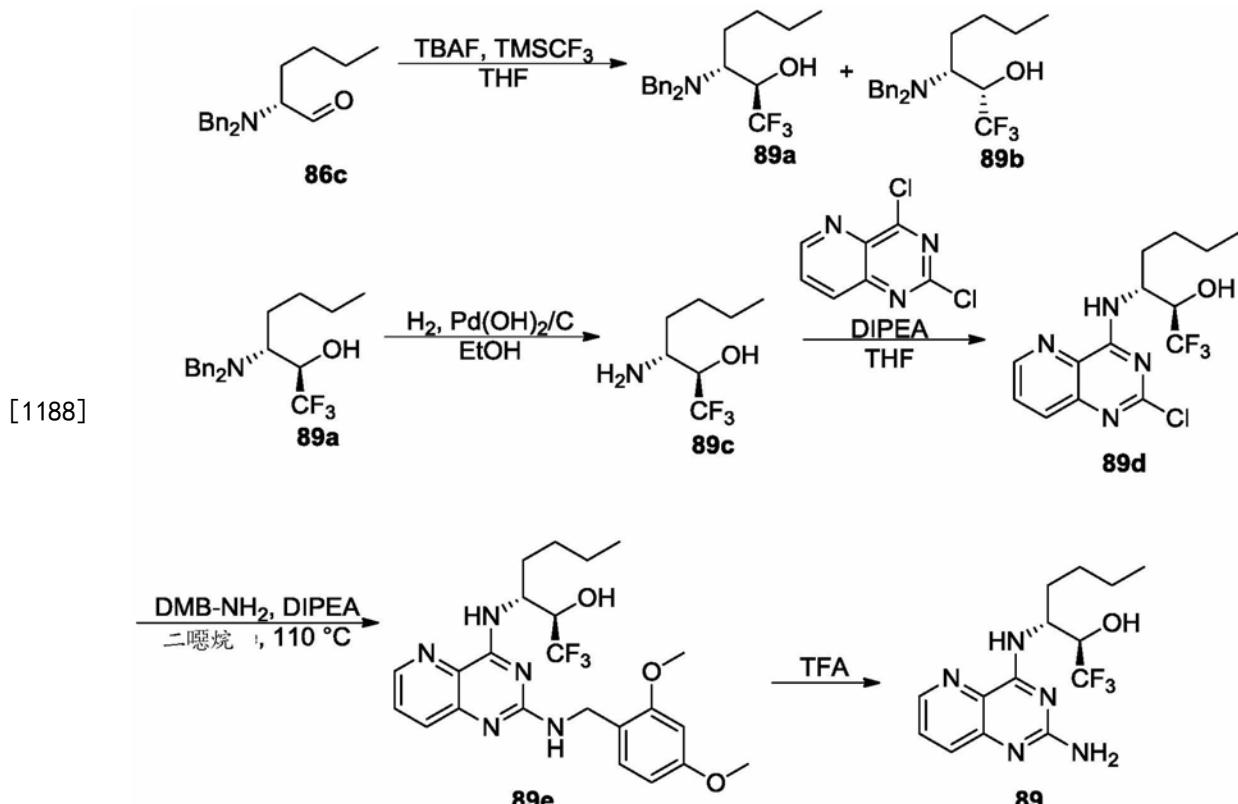
[1184] 合成 (3R)-3-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-醇 (88e)。向化合物88d (14.9mg, 0.100mmol) 和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (11.6mg, 0.158mmol) 的THF (2mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.574mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5h, 并在50°C搅拌30分钟。然后真空浓缩反应混合物, 将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的20–70% EtOAc洗脱, 获得化合物88e。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>C<sub>1</sub>FN<sub>4</sub>O的 [M+H]<sup>+</sup>: 313.12; 实测值: 313.14;  $t_{\text{R}}=1.06$ 分钟。

[1185] 合成 (3R)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-醇 (88f)。向化合物88e (22.0mg, 0.070mmol) 的二噁烷 (2mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.06mL, 0.344mmol) 和2,4-二甲氧基苄胺 (0.04mL, 0.266mmol)。将所得溶液在110°C回流19h。将反应混合物浓缩后, 将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc洗脱, 获得粗产物88f。然后将粗产物进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-80% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。合并的产物级分通过加入饱和的水性NaHCO<sub>3</sub> (1mL) 中和, 浓缩以除去乙腈, 然后用EtOAc (20mL  $\times$  2) 萃取。有机萃取物用水 ( $\times$  1) 洗涤、合并、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、并减压浓缩, 获得化合物88f。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的 [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 444.24; 实测值: 444.18;  $t_{\text{R}}=0.95$ 分钟。

[1186] 合成 (3R)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-醇 (88)。将化合物88f (8.7mg, 30.44umol) 溶于TFA (1mL), 并在室温搅拌1h。将反应混合物真空弄搜, 并与甲醇 (10mL) 共蒸发。将残留物溶于甲醇 (1mL), 加入浓氢氧化铵 (0.1mL)。将所得混合物在室温搅拌10分钟, 减压浓缩。将残留物在1N HCl (0.5mL) 和甲醇 (2mL) 中粉碎, 过滤, 用水 (3mL) 稀释, 然后进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。合并产物级分, 真空浓缩, 与甲醇 (10mL  $\times$  3) 共蒸发, 并真空敢做, 获得作为其TFA盐的化合物88。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 88.64 (dd,  $J=4.4, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (dd,  $J=8.5, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=8.5, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (ddd,  $J=8.0, 6.5, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.51–4.38 (m, 1H), 4.38–4.26 (m, 1H), 4.04 (dddd,  $J=16.2, 6.1, 4.9, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 1.89–1.73 (m, 2H), 1.39 (dtd,  $J=10.4, 6.9, 6.3, 3.4\text{Hz}$ , 4H), 0.96–0.84 (m, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)

$\delta$ -77.56, -231.26 (td,  $J=47.3, 16.2\text{Hz}$ )。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 计算的 C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O 的 [M+H]<sup>+</sup>: 294.17; 实测值: 294.15;  $t_R=0.69$ 分钟。

[1187] 实施例89



[1189] 合成 (2S,3R)-3-(二苄基氨基)-1,1,1-三氟庚-2-醇 (89a) 和 (2R,3R)-3-(二苄基氨基)-1,1,1-三氟庚-2-醇 (89b)。在0°C搅拌化合物86c (492.7mg, 1.668mmol) 和四丁基氟化铵 (TBAF, 21.8mg, 0.083mmol) 的THF (4mL) 溶液, 并加入三甲基(三氟甲基)硅烷 (0.76mL, 5.17mmol)。将所得混合物在0°C搅拌30分钟, 加入额外的TBAF (87.2mg, 0.334mmol), 然后将反应混合物在室温搅拌1h。用饱和的水性NH<sub>4</sub>Cl (10mL) 淬灭反应混合物。所得溶液用EtOAc (20mL) 稀释, 并分离两层。水性级分用EtOAc (20mL x 3) 萃取, 有机级分用盐水 (20mL x 1) 洗涤、合并、干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-20% EtOAc 洗脱, 获得作为第一洗脱产物的化合物89a和作为第二洗脱产物的化合物89b。

[1190] 化合物89a: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.36-7.26 (m, 10H), 5.30 (s, 1H), 3.90 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 2H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.60 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 2H), 2.97 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 3H), 1.38 (h,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.98 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta$ -76.57 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ )。LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 计算的 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO 的 [M+H]<sup>+</sup>: 366.20; 实测值: 366.15;  $t_R=1.46$ 分钟。

[1191] 化合物89b: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.32 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 10H), 4.22 (s, 1H), 3.82 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 2.66 (s, 1H), 1.79 (q,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 1.49 (s, 2H), 1.35-1.11 (m, 4H), 0.87 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta$ -76.53 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ )。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 计算的 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO 的 [M+H]<sup>+</sup>: 366.20; 实测值: 366.15;  $t_R=1.49$ 分钟。

[1192] 合成 (2R,3R)-3-氨基-1,1,1-三氟庚-2-醇 (89c)。向搅拌的化合物89a (121.35mg,

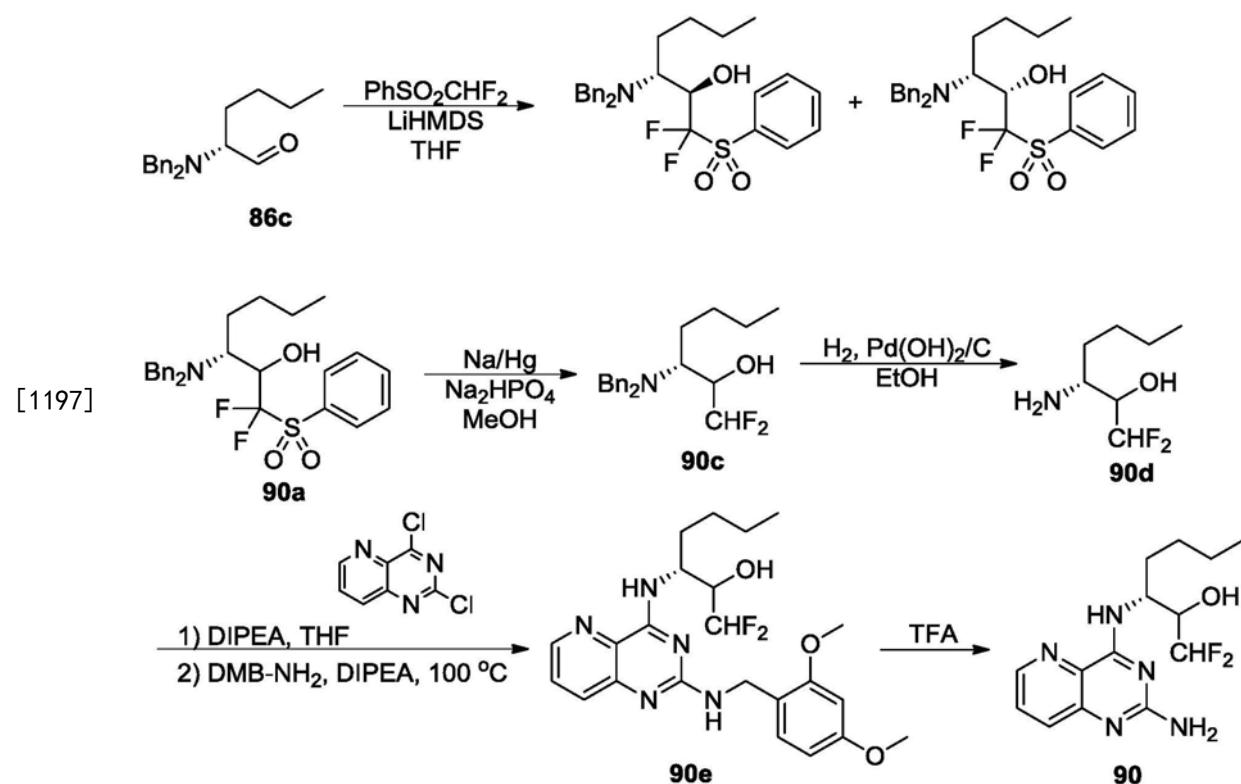
0.332mmol) 的EtOH (4mL) 溶液中加入20%氢氧化钯碳 (52mg, 0.074mmol)。将所得混合物在H<sub>2</sub>气氛下搅拌20h。然后将反应混合物过滤，并用乙醇 (10mL) 洗涤。然后真空浓缩滤液，获得化合物89c。在LC/MS方法A上，LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO的[M+H]<sup>+</sup>: 186.11; 实测值: 185.96; t<sub>R</sub>=0.55分钟。

[1193] 合成 (2R,3R)-3-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1,1,1-三氟庚-2-醇 (89d)。向化合物89c (53.4mg, 0.288mmol) 和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (57.68mg, 0.288mmol) 的THF (3mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.151mL, 0.865mmol) , 并将混合物加热至80℃。2h后, 将反应混合物冷却至室温, 然后真空浓缩, 将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100%EtOAc洗脱, 获得化合物89d。

[1194] 合成 (2R,3R)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1,1,1-三氟庚-2-醇 (89e)。向化合物89d (106.7mg, 0.346mmol) 的二噁烷 (3mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.160mL, 0.918mmol) 和2,4-二甲氧基苄胺 (0.230mL, 1.530mmol)。将所得溶液在110℃回流并搅拌20h。然后将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc (20mL) 稀释, 用水 (20mL x 3) 和盐水 (20mL x 1) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100%EtOAc洗脱, 获得化合物89e。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 480.22; 实测值: 480.17; t<sub>R</sub>=1.03分钟。

[1195] 合成 (2R,3R)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1,1,1-三氟庚-2-醇 (89)。将化合物89e (12mg, 25.0umol) 溶于TFA (1mL) 并在室温搅拌1h。将反应混合物真空浓缩, 并与甲醇 (10mL) 共蒸发。将所得残留物溶于甲醇溶液 (1mL) , 通过Celite-膜过滤器过滤以除去不溶物, 并将滤液进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度)。将收集的产物级分真空浓缩, 并将残留物与甲醇 (10mL x 3) 共蒸发, 真空干燥过夜, 获得作为其TFA盐的化合物89。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 8.65 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H) , 7.85 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H) , 7.79 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H) , 4.82 (ddd, J=8.3, 6.5, 2.1Hz, 1H) , 4.22 (qd, J=7.3, 1.9Hz, 1H) , 1.92-1.74 (m, 2H) , 1.50-1.31 (m, 4H) , 0.96-0.87 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ-77.56, -79.32 (d, J=7.3Hz)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 330.15; 实测值: 330.15; t<sub>R</sub>=0.77分钟。

[1196] 实施例90



[1198] 合成 (2R,3R)-3-(二苄基氨基)-1,1-二氟-1-(苯磺酰)庚-2-醇和 (2S,3R)-3-(二苄基氨基)-1,1-二氟-1-(苯磺酰)庚-2-醇 (90a和90b)。将化合物86c (235.6mg, 0.798mmol) 和二氟甲基苯基砜 (153.3mg, 0.80mmol) 的THF (5mL) 溶液在-78℃搅拌, 然后缓慢加入在THF 中的1.0M LHMDS (1.60mL, 1.60mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌2h, 升温至室温, 然后用饱和的NH4Cl溶液 (15mL) 泼灭。用EtOAc (25mL) 稀释所得溶液, 并分离两个层。分离的水性级分再次用EtOAc (15mL x 2) 萃取。分离的有机级分用水 (25mL x 2)、盐水 (25mL) 洗涤, 然后合并, 用MgSO4干燥, 过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-30% EtOAc洗脱, 获得作为第一洗脱异构体的化合物90a和作为第二洗脱异构体的化合物90b。

[1199] 化合物90a. 在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S的[M+H]<sup>+</sup>: 488.21; 实测值: 488.20; t<sub>R</sub>=1.50分钟。

[1200] 化合物90b. 在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S的[M+H]<sup>+</sup>: 488.21; 实测值: 488.23; t<sub>R</sub>=1.52分钟。

[1201] 合成 (3R)-3-(二苄基氨基)-1,1-二氟庚-2-醇 (90c)。向-40℃的化合物90a (132.9mg, 0.273mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中加入Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (236.3mg, 1.664mmol) 和5% 钠汞-合金珠 (646.1mg, 1.41mmol)。将所得混合物在冷水浴中搅拌2h, 然后用Celite垫过滤。将滤液真空浓缩, 并将残留物用EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 处理。分离两个层, 水性级分用EtOAc (20mL x 2) 萃取。有机级分用水 (20mL x 1) 洗涤, 然后合并、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-30% EtOAc洗脱, 获得化合物90c。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>NO的[M+H]<sup>+</sup>: 348.21; 实测值: 348.16; t<sub>R</sub>=1.26分钟。

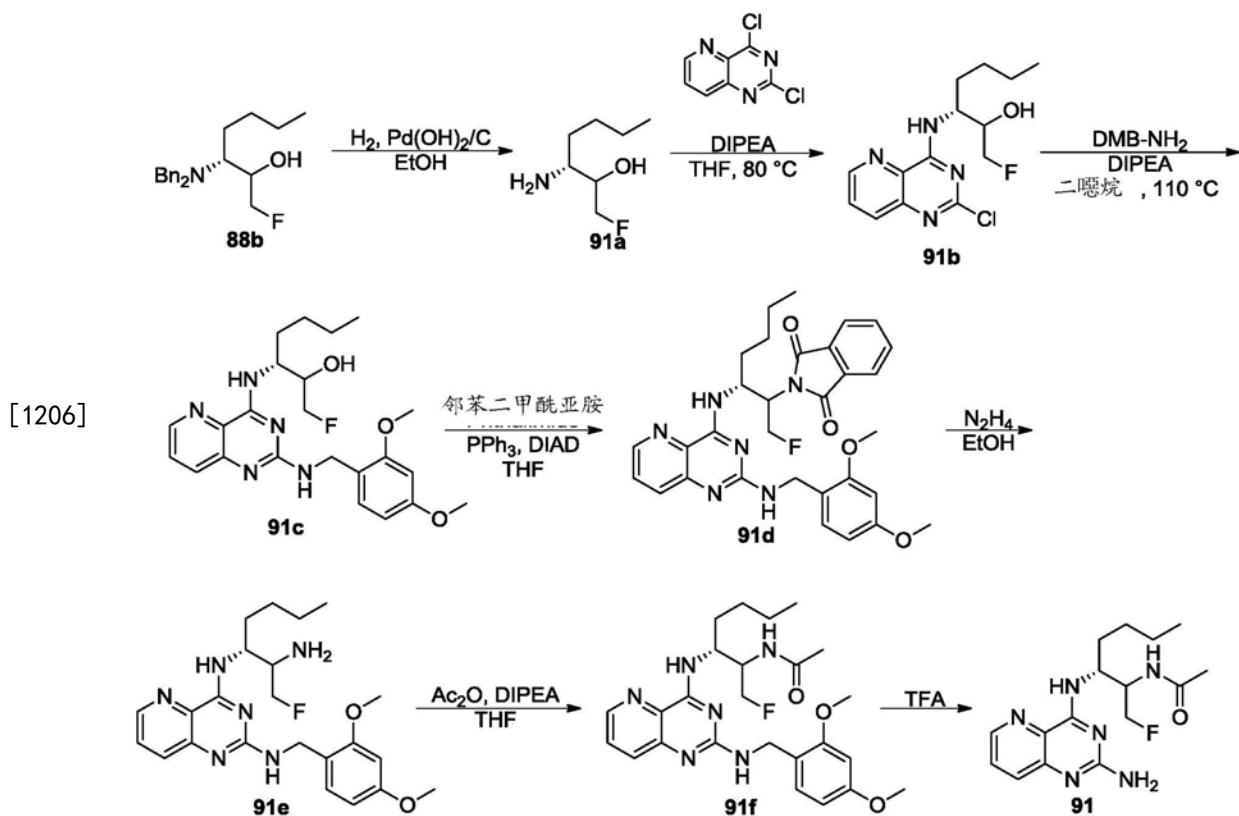
[1202] 合成 (3R)-3-氨基-1,1-二氟庚-2-醇 (90d)。向化合物90c (27.2mg, 0.078mmol) 的EtOH (1mL) 溶液中加入20% 氢氧化钯碳 (15.9mg, 0.023mmol)。将所得混合物在H<sub>2</sub>气氛下搅拌20h。然后将反应化合物过滤, 并用EtOH (5mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 获得化合物90d。在

LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) :计算的C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>0</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:168.12;实测值:167.94; t<sub>R</sub>=0.49分钟。

[1203] 合成 (3R)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1,1-二氟庚-2-醇(90e)。向化合物90d (12.4mg, 0.074mmol) 和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (11.8mg, 0.059mmol) 的THF (1mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.039mL, 0.222mmol)。将混合物在室温下搅拌2h, 然后加入额外的THF (1mL)、N,N-二异丙基乙胺 (0.039mL, 0.222mmol) 和2,4-二甲氧基苄胺 (0.056mL, 0.371mmol), 并将所得混合物加热至100°C 20h。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc (~20mL) 稀释, 用水 (20mL x 3) 和盐水 (20mL x 1) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100% EtOAc洗脱, 以分离不纯的90e。然后将不纯的物质进行制备型HPLC纯化(柱, Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-80% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度), 获得化合物90e。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) :计算的C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:462.23; 实测值:462.17; t<sub>R</sub>=1.00分钟。

[1204] 合成 (3R)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1,1-二氟庚-2-醇(90)。将化合物90e (16mg, 34.67umol) 溶于TFA (1mL), 在室温下搅拌。1h后, 将混合物真空浓缩, 并将残留物在甲醇 (1mL x 3) 中粉碎、过滤, 用水 (~6mL) 稀释。然后将混合物进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将收集的产物级分真空浓缩, 与甲醇 (10mL x 3) 共蒸发, 真空干燥, 获得作为其TFA盐的化合物90。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.64 (dd, J=4.3, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 5.73 (td, J=55.6, 4.9Hz, 1H), 4.70 (t, J=7.4Hz, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.54-1.31 (m, 4H), 1.00-0.82 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.78, -129.57 (ddd, J=289.8, 55.1, 8.6Hz), -132.42 (ddd, J=290.1, 56.0, 12.5Hz)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) :计算的C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>:312.16; 实测值:312.15; t<sub>R</sub>=0.74分钟。

[1205] 实施例91



[1206] [1207] 合成 (3R)-3-氨基-1-氟庚-2-醇 (91a)。在H<sub>2</sub>下搅拌化合物88b (300.1mg, 0.911mmol) 和EtOH (5mL) 中的20%氢氧化钯碳 (30.9mg) 的混合物。将反应混合物搅拌20h, 过滤, 并用EtOH (10mL) 洗涤固体。将滤液真空浓缩, 并将残留物与甲苯 (10mL x 2) 共蒸发, 获得化合物91a。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>0</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 150.13; 实测值: 149.95; t<sub>R</sub>=0.47分钟。

[1208] [1208] 合成 (3R)-3-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-醇 (91b)。用N,N-二异丙基乙胺 (0.48mL, 2.756mmol) 处理91a (133.7mg, 0.896mmol) 和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (201.6mg, 1.008mmol) 的THF (6mL) 溶液。将混合物在室温搅拌2.75h。将反应混合物真空浓缩, 并将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的20-70%EtOAc洗脱, 真空除去溶剂后获得化合物91b。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>C<sub>1</sub>FN<sub>4</sub>O的[M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 313.12; 实测值: 313.14; t<sub>R</sub>=1.04分钟。

[1209] [1209] 合成 (3R)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-醇 (91c)。向化合物91b (233.6mg, 0.747mmol) 的二噁烷 (7mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.64mL, 3.674mmol) 和2,4-二甲氧基苄胺 (0.45mL, 2.995mmol)。将所得溶液在110°C回流24h。将反应混合物真空浓缩, 并将残留物溶于DCM (30mL), 并用水 (30mL x 1) 洗涤。水性级分用DCM (30mL x 1) 萃取, 并将有机级分合并、干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的20-100%EtOAc洗脱。将收集的级分减压浓缩, 并将残留物进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-80%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度)。将收集的产物级分合并, 用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (1mL) 中和, 在真空下部分浓缩以除去乙腈, 然后用 (20mL x 2) 萃取。将有机萃取物用水 (20mL) 洗涤、合并、用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩, 获得化合物91c。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 444.24; 实测值: 444.19; t<sub>R</sub>=0.97分钟。

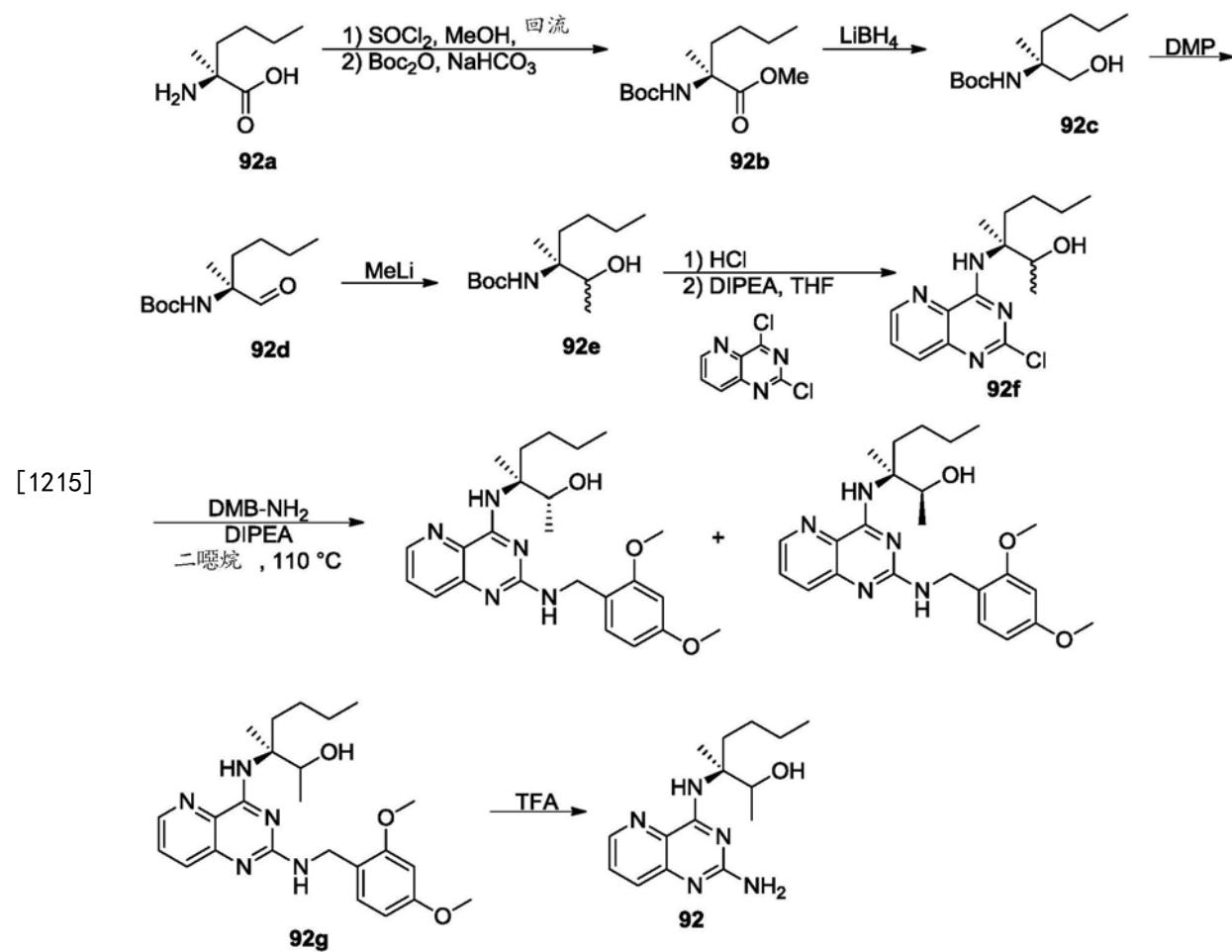
[1210] 合成2-((3R)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-基)异吲哚-1,3-二酮(91d)。向0℃的化合物91c (654mg, 1.475mmol)、邻苯二甲酰亚胺(347.1mg, 2.359mmol)和三苯基膦(874.8mg, 3.359mmol)的THF(24mL)溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(0.697mL, 3.539mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2h。将反应混合物减压浓缩后,将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱,真空除去挥发物后获得化合物91d。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 573.26; 实测值: 573.20; t<sub>R</sub>=1.27分钟。

[1211] 合成N<sup>4</sup>-((3R)-2-氨基-1-氟庚-3-基)-N<sup>2</sup>-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(91e)。室温下向化合物91d (489.3mg, 0.854mmol)的EtOH(5mL)溶液中加入水合肼(0.07mL, 1.28mmol)。将反应混合物回流3.5h, 过滤除去沉淀, 然后用EtOH(15mL)洗涤固体。将滤液真空浓缩, 并将残留物溶于DCM(30mL), 用水(30mL x 2)洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩, 获得化合物91e。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 443.26; 实测值: 443.20; t<sub>R</sub>=0.79分钟。

[1212] 合成N-((3R)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-基)乙酰胺(91f)。向91e (395.3mg, 0.893mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.311mL, 1.787mmol)的THF(8mL)溶液中加入乙酸酐(0.127mL, 1.340mmol), 并将反应在室温下搅拌30分钟。然后将混合物用EtOAc(30mL)稀释, 用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100%EtOAc洗脱, 然后用EtOAc中的0-20%甲醇洗脱。将收集的产物级分真空浓缩, 然后进行制备型HPLC纯化(Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度), 真空除去挥发物后获得化合物91f。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 485.27; 实测值: 485.23; t<sub>R</sub>=1.28分钟。

[1213] 合成N-((3R)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚-2-基)乙酰胺(91)。将化合物91f (50mg, 0.103mmol)溶于TFA(3mL), 并在室温下搅拌11h。将混合物减压浓缩, 并将残留物在甲醇(1mL x 3)中粉碎。过滤除去不溶物后, 将滤液用水(3mL)稀释, 将所得溶液进行制备型HPLC(Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度)。将含有产物的级分合并、减压浓缩至干燥、与甲醇共蒸发(x3), 最后在高真空下干燥获得作为其TFA盐的91。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.67 (ddd, J=4.3, 1.4, 0.6Hz, 1H), 7.96-7.69 (m, 2H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.60 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.41 (dq, J=21.7, 5.1Hz, 1H), 1.96 (d, J=4.2Hz, 3H), 1.78 (td, J=8.6, 4.6Hz, 1H), 1.48-1.24 (m, 4H), 0.90 (tt, J=5.5, 2.3Hz, 3H)。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 335.19; 实测值: 335.19; t<sub>R</sub>=0.82分钟。

[1214] 实施例92



[1216] 合成 (S)-2-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-己酸甲酯 (92b)。向 (S)-2-氨基-2-甲基己酸92a (2018.9mg, 11.11mmol, Asiba Pharmatech Inc.) 的甲醇 (30mL) 悬浮液中逐滴加入氯化亚砜 (1.62mL) , 并将所得溶液回流41h。将溶液减压浓缩, 并将残留物与甲醇 (30mL x 2) 共蒸发。将残留物用NaHCO<sub>3</sub> (4.6964g, 55.90mmol) 的水溶液 (30mL) 和甲醇 (5mL) 处理, 并在室温下搅拌。加入二碳酸二叔丁酯 (2932mg, 13.43mmol) , 并搅拌混合物4h。然后加入额外的NaHCO<sub>3</sub> (1014.6mg, 12.08mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1234.0mg, 5.654mmol) , 并将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将有机萃取物用水 (100mL) 洗涤, 然后合并, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-20%EtOAc洗脱, 获得化合物92b。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>的[M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>:204.12; 实测值:203.68; t<sub>R</sub>=1.24分钟。

[1217] 合成 (S)-((1-羟基-2-甲基庚-2-基)氨基)甲酸叔丁基酯 (92c)。向0°C的搅拌的化合物92b (2515.4mg, 9.699mmol) 的THF (20mL) 溶液和甲醇 (2.8mL) 中加入THF中的2.0M LiBH<sub>4</sub> (9.7mL, 19.4mmol) 。将溶液在室温下搅拌5h, 然后在0°C用水 (100mL) 稀释, 并用 (100mL x 2) 萃取。将合并的萃取物用水 (100mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-40%EtOAc洗脱, 获得化合物92c。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>的[M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>:232.19; 实测值:231.60; t<sub>R</sub>=1.07分钟。

[1218] 合成 (S)-((2-甲基-1-氧代庚-2-基)氨基)甲酸叔丁基酯 (92d)。向化合物92c (543.3mg, 2.349mmol) 的DCM (20mL) 溶液中加入Dess-Martin氧化剂 (1495.1mg,

3.525mmol), 并将所得混合物搅拌3h。将反应混合物用DCM(30mL)稀释, 并用Celite垫过滤。将滤液用饱和的水性Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将水性级分用DCM(30mL x 2)再萃取, 并将合并的有机级分用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-70%EtOAc洗脱, 获得化合物92d。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>0</sub>的[M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>: 174.11; 实测值: 174.76, t<sub>R</sub>=1.28分钟。

[1219] 合成((3S)-2-羟基-3-甲基庚-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(92e)。向冰-盐浴中冷却的化合物92d(511.8mg, 2.232mmol)的二乙醚(5mL)溶液中在5分钟内逐滴加入1.6M MeLi的二乙醚溶液(5.58mL, 8.927mmol)。30分钟后, 将反应混合物用饱和的NH<sub>4</sub>Cl水溶液(15mL)淬灭。将所得混合物用水稀释, 并用EtOAc(25mL x 2)萃取产物。将合并的萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩。然后将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-70%EtOAc洗脱, 获得作为两个非对映异构体混合物的化合物92e。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>0</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 246.21; 实测值: 245.63; t<sub>R</sub>=1.28分钟。

[1220] 合成(3S)-3-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇(92f)。将化合物92e(347mg, 1.414mmol)溶于4M HCl的二噁烷(3.1mL)中, 并在室温下搅拌4h。然后真空浓缩反应混合物。用2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(259.1mg, 1.295mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.18mL, 6.77mmol)处理THF(10.5mL)中的残留物, 并将其置于80℃浴中1h。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 并将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-70%EtOAc洗脱, 获得化合物92f。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 309.15; 实测值: 309.12; t<sub>R</sub>=1.32分钟。

[1221] 合成(2R,3S)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇和(2S,3S)-3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇(92g和92h)。向化合物92f(331.8mg, 1.074mmol)的二噁烷(11mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.561mL, 3.223mmol)和2,4-二甲氧基苄胺(0.807mL, 5.372mmol)。将所得混合物在110℃浴中回流17h。然后将混合物真空浓缩, 并将所得残留物溶于EtOAc(50mL), 用水(50mL x 2)和盐水(50mL)洗涤。将有机级分用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩。将所得残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100%EtOAc洗脱。然后将收集的产物真空浓缩, 并进行硅胶上的柱色谱, 用DCM中的0-20%MeOH洗脱, 获得化合物92g和92h的混合物。然后将混合物真空浓缩, 并将残留物进行制备型手性SFC(SFC IC-5um-4.6X100mm, 40%EtOH-氨水), 真空除去挥发物后获得第一洗脱的化合物92g, 和第二洗脱的化合物92h。

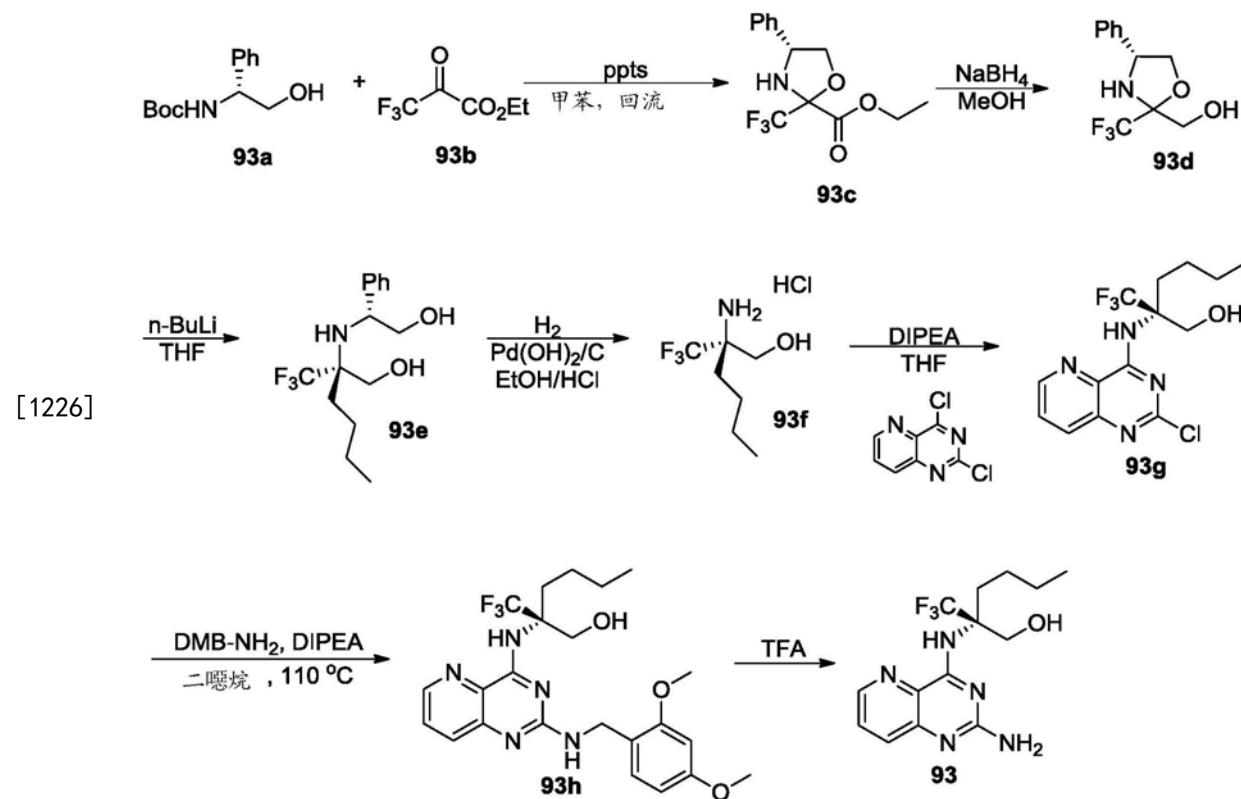
[1222] 化合物92g:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 88.29 (dd, J=4.5, 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.13 (t, J=12.7Hz, 1H), 1.88 (t, J=11.5Hz, 1H), 1.45 (ddd, J=12.9, 9.7, 5.5Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.3Hz, 4H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 440.27; 实测值: 440.18; t<sub>R</sub>=1.29分钟。

[1223] 化合物92h:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 88.29 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.97 (d, J=10.6Hz, 1H), 1.59 (dt, J=13.9, 7.2Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (qd, J=7.2, 6.7,

4.0Hz, 4H), 1.26 (d,  $J=1.4$ Hz, 1H), 1.18 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H), 0.97–0.90 (m, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 440.27; 实测值: 440.18;  $t_R=1.28$ 分钟。

[1224] 合成 (3S)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇 (92)。将化合物92g (74.1mg, 0.169mmol) 溶于TFA (3mL), 并在室温下搅拌0.75h。将反应混合物在减压下小心浓缩至干燥。将残留物用50% aq. 甲醇粉碎, 并用Celite-膜过滤器过滤。然后将滤液进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将产物级分合并、真空浓缩, 然后与甲醇 (10mL x 3) 共蒸发, 真空干燥, 获得作为其TFA盐的化合物92。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  88.61 (dd,  $J=4.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.36 (q,  $J=6.5$ Hz, 1H), 2.30 (dt,  $J=16.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.91–1.78 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.46–1.29 (m, 4H), 1.23 (d,  $J=6.5$ Hz, 3H), 0.97–0.85 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -77.60。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O的 [M+H]<sup>+</sup>: 290.20; 实测值: 290.14;  $t_R=0.82$ 分钟。

[1225] 实施例93



[1226] 合成 (4R)-4-苯基-2-(三氟甲基)𫫇唑烷-2-羧酸乙酯 (93c)。用Dean-Stark装置将 (R)-N-Boc-苯基甘油醇93a (522.4mg, 2.249mmol, Combi-Blocks, Inc.)、三氟丙酮酸乙酯93b (0.328mL, 2.474mmol, Oakwood Products) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (113.1mg, 0.450mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液回流20h。然后用冰水浴将反应混合物冷却至0°C, 并用Celite垫过滤。将滤液真空浓缩后, 将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0–30% EtOAc洗脱, 获得化合物93c。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 290.10; 实测值: 289.84;  $t_R=1.21$ 分钟。

[1227] 合成 ((4R)-4-苯基-2-(三氟甲基)𫫇唑烷-2-基) 甲醇 (93d)。向0°C的化合物93c (384.9mg, 1.331mmol) 的MeOH (6mL) 溶液加入硼氢化钠 (50.3mg, 1.331mmol)。将反应混合物

升温至室温,搅拌30分钟,然后用水性饱和的NH<sub>4</sub>Cl(15mL)淬灭。减压除去甲醇后,将所得水性溶液用EtOAc(25mL x 3)萃取。将有机萃取物用水(25mL x 2)和盐水(25mL)洗涤、合并、用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱,获得化合物93d。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) :计算的C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:248.09;实测值:247.90; t<sub>R</sub>=0.96分钟。

[1229] 合成(R)-2-(((R)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-2-(三氟甲基)己-1-醇(93e)。向-78℃的化合物93d(264.7mg,1.071mmol)的THF(13mL)溶液中逐滴加入n-丁基锂(在己烷中2.5M,1.713mL,4.283mmol)。将所得溶液在冷水浴中搅拌2h,然后用水性饱和的NH<sub>4</sub>Cl(30mL)淬灭。将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取,并将萃取物用水(30mL x 2)和盐水(30mL x 1)洗涤。有机级分合并、用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-70%EtOAc洗脱,获得化合物93e。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) :计算的C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:306.17;实测值:305.90, t<sub>R</sub>=1.13分钟。

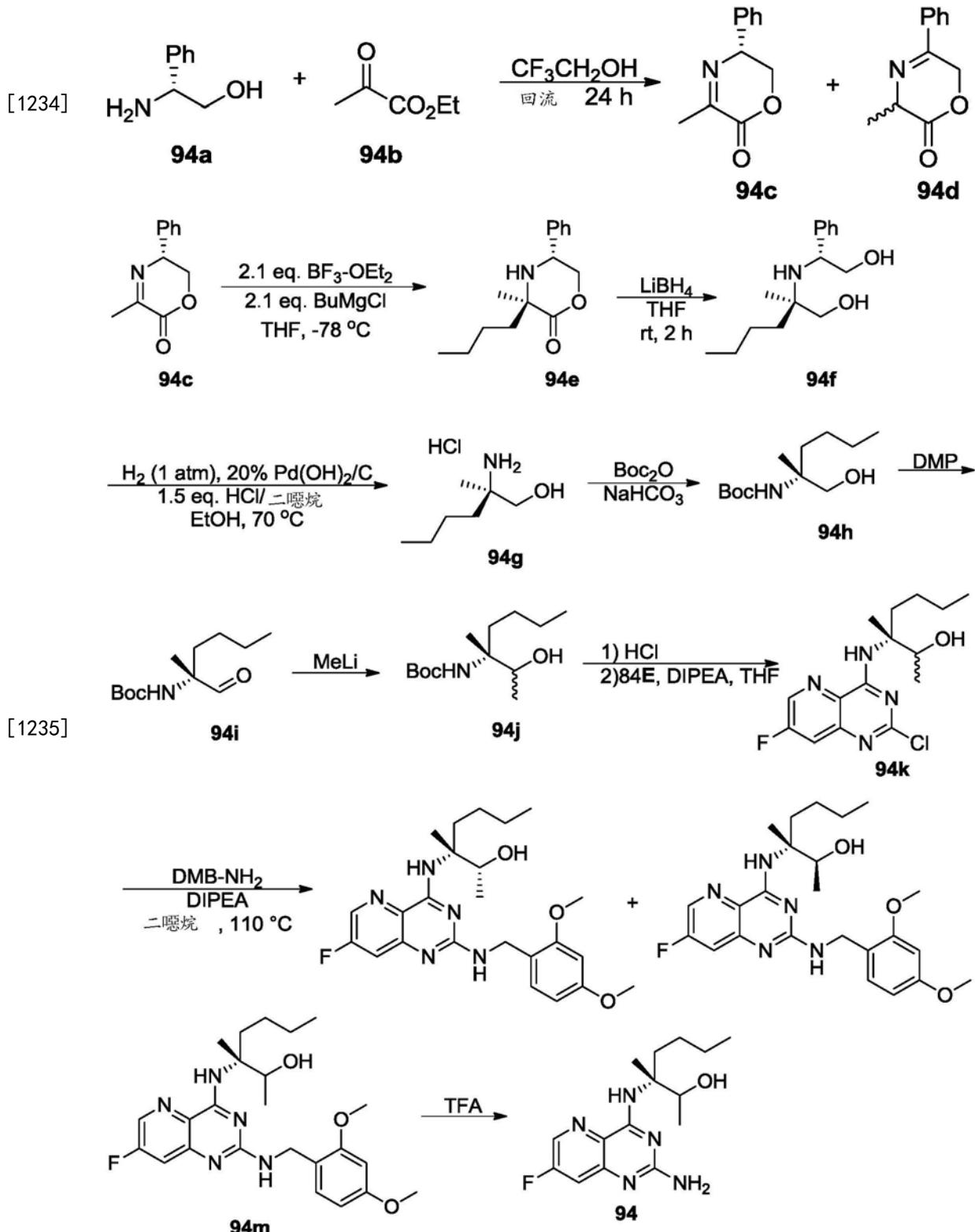
[1230] 合成(R)-2-氨基-2-(三氟甲基)己-1-醇盐酸盐(93f)。向化合物93e(146.5mg,0.480mmol)的EtOH(1mL)溶液和浓HCl(0.3mL)中加入氢氧化钯碳(67.4mg),并将所得混合物在H<sub>2</sub>氛围下搅拌24h。用Celite垫过滤反应混合物,然后用EtOH(25mL)冲洗固体。将洗脱液减压浓缩,用水(20mL)稀释,然后用EtOAc(20mL x 2)萃取。将有机萃取物合并、减压浓缩,获得作为其HCl盐的化合物93f。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) :计算的C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO的[M+H]<sup>+</sup>:186.11;实测值:185.95; t<sub>R</sub>=0.51分钟。

[1231] 合成(R)-2-((2-(2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(三氟甲基)己-1-醇(93h)。向化合物93f(123.84mg,0.480mmol)和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(96.0mg,0.480mmol)的THF(4mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.251mL,1.439mmol)。将反应化合物搅拌并加热至80℃18h。将反应混合物冷却并真空弄干。将所得残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱,获得化合物93g(109.9mg,66%)。向化合物93g(109.9mg,0.315mmol)的二噁烷(3.5mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.165mL,0.945mmol)和2,4-二甲氧基苄胺(0.237mL,1.576mmol)。将混合物在110℃回流20h,冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,用水(30mL x 3)和盐水(30mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩。将所得残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱。将收集的级分真空浓缩为残留物,并将其进行制备型HPLC纯化(Gemini 10u C18 110A,AXIA;10%aq.乙腈-80%aq.乙腈和0.1%TFA,20梯度),获得化合物93h。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) :计算的C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:480.22;实测值d:480.17; t<sub>R</sub>=0.96分钟。

[1232] 合成(R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-(三氟甲基)己-1-醇(93)。将化合物93h(7.8mg,16.27umol)溶于TFA(1mL),并在室温下搅拌1h。然后将反应混合物真空浓缩,并将残留物与甲醇(5mL x 3)共蒸发。将残留物用50%aq.甲醇粉碎,并用Celite-膜过滤器过滤。将滤液进行制备型HPLC(Gemini 10u C18 110A,AXIA;10%aq.乙腈-70%aq.乙腈和0.1%TFA,20梯度)。将产物级分合并、减压浓缩、与甲醇(10mL x 3)共蒸发、真空干燥,获得作为其TFA盐的化合物93。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.67 (dd,J=4.4,1.4Hz,1H), 7.89 (dd,J=8.5,1.4Hz,1H), 7.82 (dd,J=8.5,4.4Hz,1H), 4.11 (d,J=12.2Hz,1H), 4.06-3.97 (m,1H), 2.81 (ddd,J=13.8,11.0,4.4Hz,1H), 1.99-1.85 (m,1H), 1.38 (m,4H), 0.92 (t,J=7.0Hz,3H). <sup>19</sup>F NMR(376MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ-75.96 (s,3F), -77.39 (s,3F)。在

LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>:330.15;实测值:330.16;tr=0.76分钟。

[1233] 实施例94



[1236] 合成(R)-3-甲基-5-苯基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-2-酮(94c)和3-甲基-5-苯基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-2-酮(94d)。向(R)-(-)-2-苯基甘油醇94a,(Sigma-Aldrich,98%,99%ee,3.6296g,172.25mmol)和2,2,2-三氟乙醇(500mL)中的分子筛(86.03g)的混合物中

加入ethyl pyruvate 94b (19.2mL, 172.29mmol), 并将所得混合物加热至回流温度。24h后, 将混合物冷却至室温, 用Celite垫过滤, 并用EtOAc (50mL) 洗涤。将橙色滤液和EtOAc洗液分为两个玻璃瓶, 将各自减压浓缩。将各个所得残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-40% EtOAc洗脱。将来自两个层析的产物级分合并、减压浓缩, 真空干燥, 获得化合物94c和稍后的洗脱化合物94d。

[1237] 化合物94c:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) 87.45-7.38 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 4.85 (ddd, J=10.9, 4.6, 2.4Hz, 1H), 4.57 (dd, J=11.6, 4.5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=11.6, 10.9Hz, 1H), 2.41 (d, J=2.4Hz, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 190.09; 实测值: 189.92; t<sub>R</sub>=0.88分钟。

[1238] 化合物94d:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) 87.81-7.71 (m, 2H), 7.55-7.41 (m, 3H), 5.47 (dd, J=16.0, 1.2Hz, 1H), 5.25 (dd, J=16.0, 2.8Hz, 1H), 4.31 (qdd, J=7.1, 3.0, 1.1Hz, 1H), 1.72 (d, J=7.3Hz, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 190.09; 实测值: 189.94; t<sub>R</sub>=0.83分钟。

[1239] 合成 (3R,5R)-3-丁基-3-甲基-5-苯基吗啉-2-酮 (94e)。在氩气下, 在-78℃浴中搅拌化合物94c (14.84g, 78.43mmol) 的THF (500mL) 溶液, 并在30分钟内缓慢加入三氟化硼乙醚合物 (20.5mL, 161.11mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌1.5h。在~30分钟内缓慢加入2M 丁基氯化镁的2.0M THF溶液 (83.0mL), 并将反应混合物在-78℃搅拌2h, 然后加入饱和氯化铵 (300mL), 然后升温至室温。将混合物用水 (200mL) 稀释, 并用EtOAc (300mL x 3) 萃取。将有机萃取物用水 (500mL x 3)、盐水 (300mL) 洗涤, 合并、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 减压浓缩。将残留物溶于DCM (150mL, 加热) 后, 过滤除去不溶物。将滤液减压浓缩至小体积, 并进行硅胶色谱, 用己烷中的0-20% EtOAc洗脱, 获得化合物94e。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 248.17; 实测值: 248.02; t<sub>R</sub>=1.07分钟。

[1240] 合成 (R)-2-(((R)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-2-甲基己-1-醇 (94f)。向0℃的化合物94e (14.01g, 56.64mmol) 的THF (100mL) 搅拌溶液中加入THF中的2.0M LiBH<sub>4</sub> (57mL, 114mmol)。将溶液在室温下搅拌2h。用冰浴冷却, 并用水 (500mL) 淬灭。用EtOAc (300mL x 3) 萃取产物, 并将萃取物用水 (500mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 减压浓缩, 获得94f。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 252.20; 实测值: 252.05; t<sub>R</sub>=0.68分钟。

[1241] 合成 (R)-2-氨基-2-甲基己-1-醇盐酸盐 (94g)。向化合物94f (14.24g, 56.65mmol) 和EtOH (210mL) 中的20% Pd(OH)<sub>2</sub>碳 (2.847g) 的混合物中加入二噁烷中的4N HCl (21.5mL, 86.0mmol)。将所得混合物用H<sub>2</sub>气清洗 (3次), 并在H<sub>2</sub>气氛下于70℃搅拌8h。将反应混合物冷却, 并加入额外的20% Pd(OH)<sub>2</sub>碳 (0.71g)。将所得混合物用H<sub>2</sub>气清洗 (3次), 并在H<sub>2</sub>气氛下于70℃搅拌2h。将反应混合物冷却, 并用Celite垫过滤, 并用EtOH (50mL) 洗涤取出的固体。将滤液和EtOH洗液合并, 减压浓缩。将残留物与DCM (100mL x 3) 共蒸发, 真空干燥, 获得化合物94g。将残留物用DCM (50mL) 和甲苯 (50mL) 粉碎, 然后减压浓缩。将残留物与甲苯 (50mL x 1) 共蒸发, 并在40℃真空干燥1h, 在室温干燥过夜, 获得作为其HCl盐的化合物94g。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>NO的[M+H]<sup>+</sup>: 132.14; 实测值: 131.90; t<sub>R</sub>=0.42分钟。

[1242] 合成 (R)-(1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (94h)。向94g (3.1403g, 16.01mmol) 的甲醇 (7mL) 溶液和水 (45mL) 中加入碳酸氢钠 (4.05g, 48.21mmol) 和二碳酸二

叔丁酯 (Boc<sub>2</sub>O, 4.25g, 19.47mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h, 然后加入额外的碳酸氢钠 (0.68g, 8.095mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.752g, 8.028mmol)。将混合物搅拌48h, 然后加入额外的碳酸氢钠 (0.808g, 9.618mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.92g, 8.797mmol)。将反应混合物搅拌4h, 用水 (100mL) 稀释, 并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将萃取物用水 (100mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤然后减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-40% EtOAc洗脱, 获得化合物94h。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>0</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 232.19; 实测值: 231.65; t<sub>R</sub>=1.08分钟。

[1243] 合成 (R)- (2-甲基-1-氧化己-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (94i)。向化合物94h (446.7mg, 1.931mmol) 的DCM (15mL) 溶液中加入Dess-Martin氧化剂 (1230.6mg, 2.901mmol), 并将所得混合物搅拌3h。将反应混合物用Celite垫过滤, 然后将滤液用饱和的水性Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (30mL) 洗涤, 然后用水 (30mL x 2) 洗涤。水性级分用DCM (30mL) 再次萃取, 然后将所有有机级分合并、用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩。将所得残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-30% EtOAc洗脱, 获得化合物94i。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>0</sub>的 [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>: 174.11; 实测值: 173.77; t<sub>R</sub>=1.17分钟。

[1244] 合成 ((3R)-2-羟基-3-甲基庚-3-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (94j)。在冰-NaCl浴中, 向化合物94i (322.4mg, 1.406mmol) 的二乙醚 (5mL) 溶液中在2分钟内逐滴加入二乙醚中的1.6M MeLi (3.6mL, 5.76mmol)。30分钟后, 将反应混合物用饱和的氯化铵水溶液 (20mL) 淬灭。分离两个相, 并用DCM (30mL) 萃取水性级分。将有机级分用水 (30mL) 洗涤, 合并、用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩。然后将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-40% EtOAc洗脱, 获得化合物94j。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>0</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 246.21; 实测值: 245.70; t<sub>R</sub>=1.14分钟和t<sub>R</sub>=1.16分钟。

[1245] 合成 (3R)-3-((2-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-3-甲基庚-2-醇 (94k)。将化合物94j (119.8mg, 0.488mmol) 溶于二噁烷中的4M HCl (3mL), 并在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩, 然后用THF (10.5mL) 处理残留物, 接着用2,4-二氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶84E (110.9mg, 0.508mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.36mL, 2.067mmol) 处理。将混合物在80℃浴中加热3h。将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩, 并将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100% EtOAc洗脱, 获得作为两个非对映异构体的混合物的化合物94k。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (dd, J=2.6, 1.2Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=10.9Hz, 1H), 5.29 (br, 1H), 3.97 (q, J=6.1Hz, 0.4H), 3.91 (q, J=6.4Hz, 0.6H), 2.09 (ddd, J=13.8, 12.3, 4.4Hz, 0.6H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.67 (dt, J=14.2, 7.0Hz, 0.4H), 1.51 (s, 1.2H), 1.43 (s, 1.8H), 1.49-1.136 (m, 4H), 1.22 (d, J=6.5Hz, 1.8H), 1.20 (d, J=6.5Hz, 1.2H), 0.99-0.91 (m, 1.2H), 0.88 (t, J=7.3Hz, 1.8H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-117.38 (t, J=8.9Hz)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>C<sub>1</sub>FN<sub>4</sub>O的 [M+H]<sup>+</sup>: 327.14; 实测值: 327.11; t<sub>R</sub>=1.23分钟。

[1246] 合成 (2R,3R)-3-((2-(2,4-二甲氧基苄基) 氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-3-甲基庚-2-醇和 (2S,3R)-3-((2-(2,4-二甲氧基苄基) 氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-3-甲基庚-2-醇 (94l和94m)。向化合物94k (128.5mg, 0.416mmol) 的二噁烷 (5mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺 (0.22mL, 1.263mmol) 和2,4-二甲氧基苄基胺 (0.16mL, 1.065mmol), 将所得混合物在110℃浴中回流20h。将反应混合物冷却至室温, 用

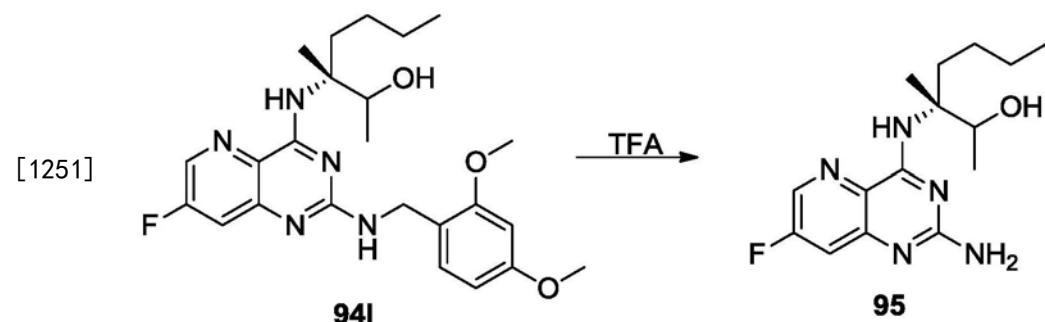
EtOAc (30mL) 稀释，并用水 (30mL x 2) 洗涤。然后用EtOAc (30mL) 再次萃取水性级分。将有机级分合并、用MgSO<sub>4</sub>干燥，并减压浓缩。然后将残留物进行硅胶色谱，用己烷中的0-100% EtOAc洗脱，获得化合物941和94m的混合物。将化合物的混合物进一步进行制备型手性SFC (SFC IC-5um-4.6X100mm, 30% EtOH-氨水, 流速=3mL/min)，获得第一洗脱出的化合物941和第二洗脱出的化合物94m。

[1247] 化合物941:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.0-3.7 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (d, J=5.2Hz, 4H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.00-0.89 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-121.41。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:458.26; 实测值: 458.17; t<sub>R</sub>=1.19分钟。

[1248] 化合物94m:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.84 (d, J=1.1Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.9-3.6 (m, 1H), 2.09 (d, J=14.1Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-121.40。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:458.26; 实测值: 458.16; t<sub>R</sub>=1.22分钟。

[1249] 合成 (3R)-3-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇 (94)。将化合物94m (9.0mg, 20.5umol) 溶于TFA (1mL)，并在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下小心浓缩至干燥，然后将残留物用50% aq. 甲醇粉碎，用Celite-膜过滤器过滤。将滤液进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将产物级分合并、减压浓缩，与甲醇 (10mL x3) 共蒸发，真空干燥，获得作为其TFA 盐的化合物94。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.54 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 2.29 (dt, J=15.7, 6.7Hz, 1H), 1.84 (dt, J=16.0, 6.9Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.23 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.96-0.84 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.53 (s, 3F), -118.19 (dd, J=8.8, 4.0Hz, 1F)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O的M+H]<sup>+</sup>:308.19; 实测值: 308.12; t<sub>R</sub>=1.46分钟。

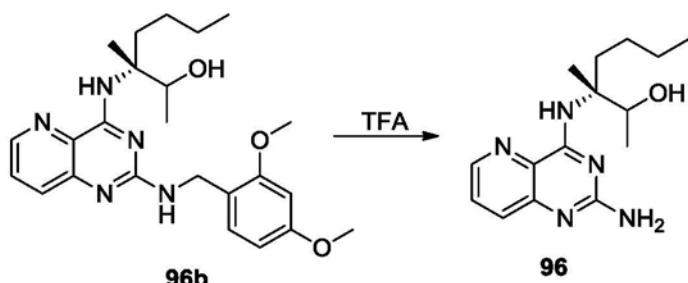
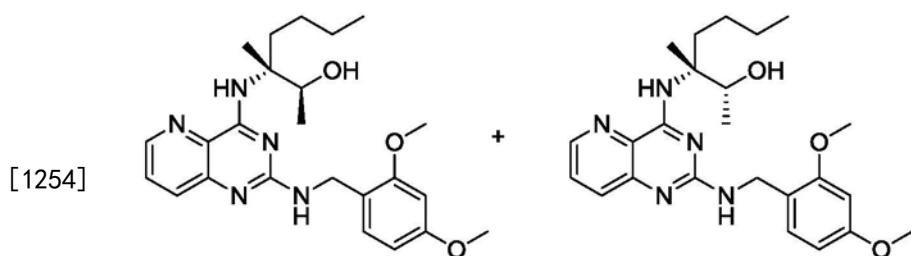
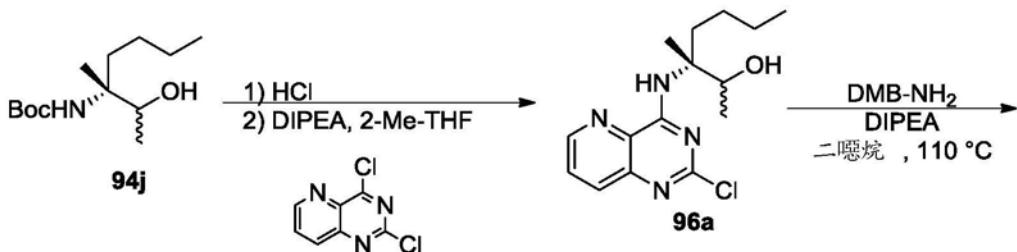
[1250] 实施例95



[1252] 合成 (2R,3R)-3-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇 (95)。将化合物941 (10.3mg, 23.4umol) 溶于TFA (1mL)，并在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空下小心浓缩至干燥，然后将残留物用50% aq. 甲醇粉碎，用Celite-膜过滤器过滤。将滤液进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA,

20梯度)。将产物级分合并、减压浓缩,与甲醇(10mL x 3)共蒸发,真空干燥过夜,获得作为其TFA盐的化合物95。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 4.24 (q, J=6.4Hz, 1H), 2.14 (ddd, J=15.0, 11.3, 4.2Hz, 1H), 2.04 (dq, J=14.3, 5.2Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.39-1.24 (m, 4H), 1.22 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.52 (s, 3F), -118.31 (dd, J=8.7, 4.1Hz, 1F)。在LC/MS方法A上,LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) :计算的C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>:308.19;实测值:308.12; t<sub>R</sub>=1.47分钟。

[1253] 实施例96



[1255] 合成(3R)-3-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇(96a)。将化合物94j (195.7mg, 0.798mmol) 溶于二噁烷(3mL)中的4M HCl, 并在室温下搅拌1h。然后将反应混合物真空浓缩。将残留物用2-甲基四氢呋喃(5mL)、2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(160mg, 0.525mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.57mL, 3.272mmol)处理, 并用80°C浴加热3h。将反应混合物冷却至室温, 减压浓缩, 并将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100%EtOAc洗脱, 获得作为两个非对映异构体混合物的化合物96a (~2:3比例)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) :计算的C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>C1N<sub>4</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>:309.15;实测值:309.08;TR=1.41分钟。

[1256] 合成(2S,3R)-3-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-3-甲基庚-2-醇和(2R,3R)-3-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-3-甲基庚-2-醇(96b和96c)。向化合物96a (132.6mg, 0.429mmol)的二噁烷(5mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.23mL, 1.320mmol)和2,4-二甲氧基苯胺(0.16mL,

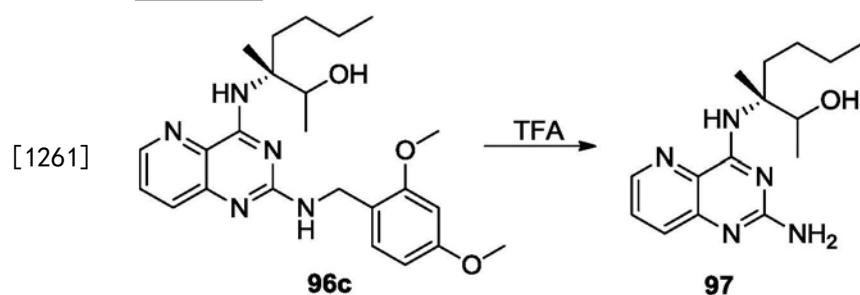
1.065mmol), 将所得混合物在110℃回流20h。将反应混合物用EtOAc (30mL) 稀释, 并用水(30mL x 2) 洗涤。水性级分用EtOAc (50mL) 再次萃取。将有机级分合并、用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100% EtOAc洗脱, 获得化合物96b和96c的混合物。将混合物进一步进行手性SFC (SFC IC-5um-4.6X100mm, 40% EtOH-氨水, 流速=3mL/min), 获得第一洗脱的化合物96b和第二洗脱的化合物96c。

[1257] 化合物96b:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 88.28 (dd, J=4.2, 1.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 5.3 (br, 1H), 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.98-0.89 (m, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>calculated for: 440.27; 实测值: 440.25; t<sub>R</sub>=0.99分钟。

[1258] 化合物96c:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 88.29 (dd, J=4.2, 1.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.42 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.86-3.75 (m, 1H), 2.13 (t, J=13.0Hz, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.35-1.15 (m, 3H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 440.27; 实测值: 440.25; t<sub>R</sub>=1.00分钟。

[1259] 合成(3R)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇(96)。将化合物96b (8.7mg, 19.79umol) 溶于TFA (1mL), 并在室温下搅拌1h。将反应混合物减压浓缩至干燥, 然后用甲醇 (10mL) 共蒸发。将所得残留物溶于甲醇 (1mL) 和浓氢氧化铵 (0.1mL)。将反应混合物搅拌10分钟, 然后减压浓缩至干燥, 并用甲醇 (10mL) 共蒸发。将残留物用50% aq. MeOH (10mL) 粉碎, 用Celite-膜过滤器过滤。将滤液进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将产物级分合并、真空浓缩, 用甲醇 (10mL x 3) 共蒸发, 在高真空下干燥, 获得作为其TFA盐的化合物96。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.61 (dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.36 (q, J=6.5Hz, 1H), 2.30 (dt, J=16.3, 6.8Hz, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.43-1.30 (m, 4H), 1.23 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.98-0.85 (m, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 290.20; 实测值: 290.11; t<sub>R</sub>=0.74分钟。

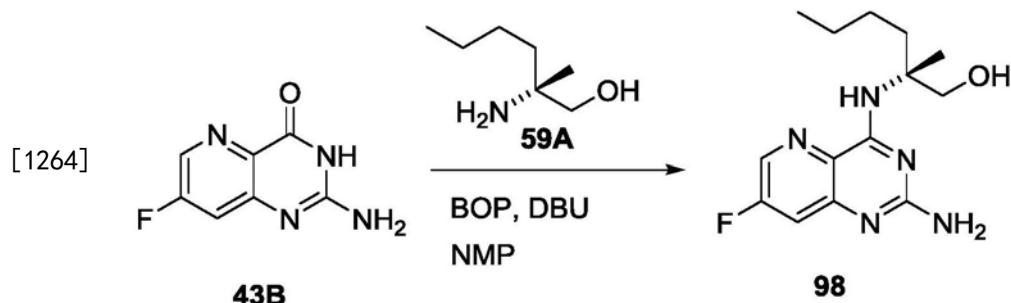
[1260] 实施例97



[1262] 合成(3R)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3-甲基庚-2-醇(97)。将化合物96c (9.0mg, 20.5umol) 溶于TFA (1mL), 并在室温下搅拌1h。将反应混合物小心减压浓缩至干燥, 并用甲醇 (10mL) 共蒸发。将残留物溶于甲醇 (1mL) 和浓氢氧化铵 (0.1mL)。将反应

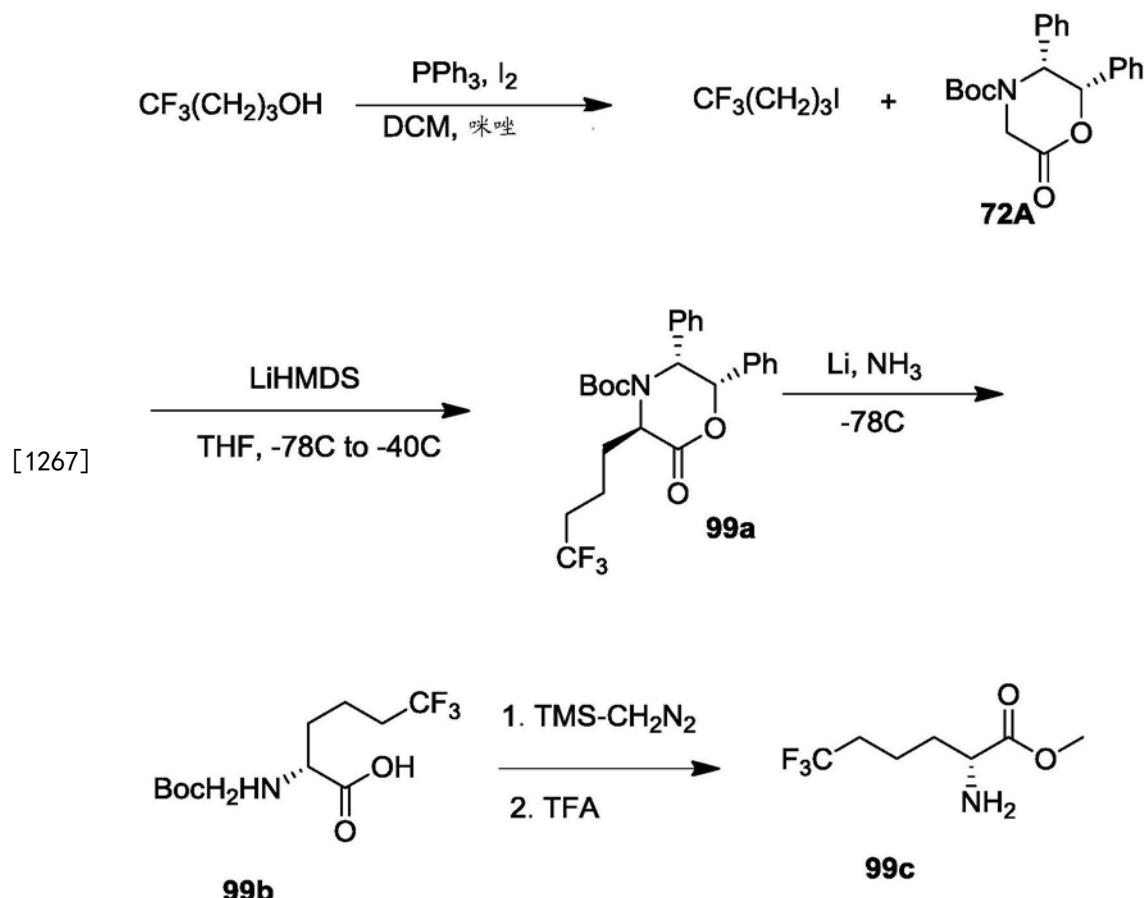
混合物搅拌10分钟,然后减压浓缩至干燥,然后用甲醇(10mL)共蒸发。将所得残留物用50% aq. 甲醇(10mL)粉碎,用Celite-膜过滤器过滤。将滤液进行制备型HPLC(Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将产物级分合并、减压浓缩,用甲醇(10mL x 3)共蒸发,在高真空下干燥,获得作为其TFA盐的化合物97。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.61 (dd, J=4.3, 1.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 4.26 (q, J=6.4Hz, 1H), 2.11 (dd, J=24.9, 19.8, 12.8, 7.0Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.40-1.24 (m, 4H), 1.22 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.89 (t, J=6.9Hz, 3H)。在LC/MS方法A上, LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 290.20; 实测值: 290.10; t<sub>R</sub>=0.74分钟。

[1263] 实施例98



[1265] 合成(R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(98)。向NMP(5.5mL)加入中间体43B(101mg, 0.56mmol)和(R)-α-Me-己氨醇59A(109mg, 0.83mmol), 然后加入BOP试剂(0.36g, 0.83mmol)和DBU(0.25mL, 1.67mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h, 然后用EtOH(2mL)和水(2mL)稀释。将所得混合物直接进行HPLC纯化(Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10% aq. 乙腈-80% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度), 收集产物级分并真空除去溶剂后, 获得作为其TFA盐的化合物98。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 88.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 3.97 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.71 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.68, -118.20 (d, J=8.8Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 293.34; 实测值: 294.1; t<sub>R</sub>=0.68分钟。

[1266] 实施例99



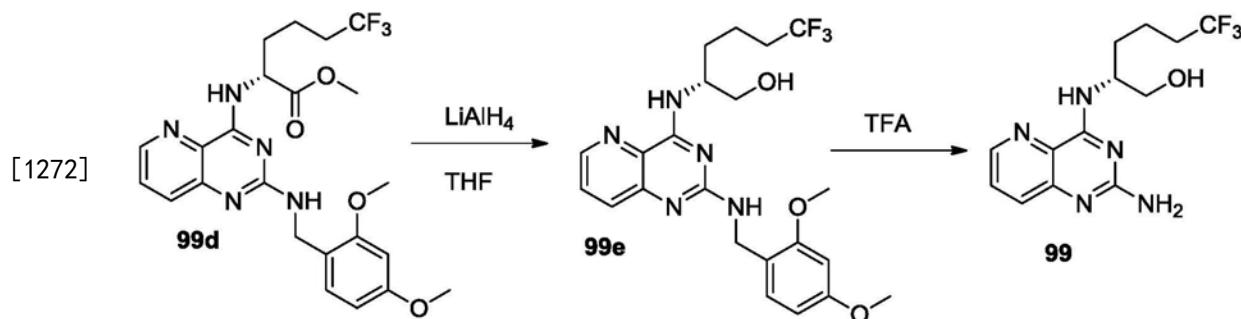
[1267] [1268] 合成  $(3R,5R,6S)-2-\text{O}-5,6-\text{二苯基}-3-(4,4,4-\text{三氟丁基})\text{吗啉}-4-\text{羧酸叔丁基酯}$  ( $\text{99a}$ )。在氩气下,在  $\text{DCM}$  (100mL) 中搅拌咪唑 (1.75g, 0.03mol) 和三苯基膦 99+% (6.08g, 0.02mol), 并将其冷却至  $0^\circ\text{C}$  10分钟。在5分钟内加入碘 (5.94g, 0.02mol), 在  $0^\circ\text{C}$  搅拌反应20分钟。缓慢加入  $4,4,4-\text{三氟}-1-\text{丁醇}$  溶液 97% (2.48mL, 0.02mol)。搅拌反应, 将其升温至室温。16h后, 加入戊烷 (200mL), 滤掉所得固体。减压除去部分溶剂, 然后加入额外的冷戊烷 (50mL)。滤掉固体, 将洗脱液减压浓缩, 获得  $1,1,1-\text{三氟}-4-\text{碘丁烷}$ 。

[1269] 将  $(2S,3R)-6-\text{O}-2,3-\text{二苯基吗啉}-4-\text{羧酸叔丁基酯}$  72A (1g, 2.83mmol) 和  $1,1,1-\text{三氟}-4-\text{碘丁烷}$  (2.02g, 8.49mmol) 溶于  $\text{THF}$  (24mL) 和  $\text{HMPA}$  (2.5mL), 然后在氩气下将混合物冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。加入 1M 六甲基二硅叠氮锂 (在  $\text{THF}$  中的 1.0M  $\text{THF}$ , 4.24mL), 将反应转移至  $-40^\circ\text{C}$  浴。用干冰补充冷水浴, 搅拌反应过夜使其升温至环境温度。将反应用  $\text{EtOAc}$  (25mL) 淬灭, 倒至  $\text{EtOAc}$  (100mL) 和饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50mL) 的混合物中。分离有机层, 并用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥、过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷- $\text{EtOAc}$  洗脱, 获得  $(3R,5R,6S)-2-\text{O}-5,6-\text{二苯基}-3-(4,4,4-\text{三氟丁基})\text{吗啉}-4-\text{羧酸叔丁基酯}$  99a。

[1270] 合成  $(R)-2-((\text{叔丁氧基羰基})\text{氨基})-6,6,6-\text{三氟己酸}$  (99b)。在  $-40^\circ\text{C}$  浴中冷却锂 (颗粒状), (157.24mg, 22.65mmol)。通过冷手指法将氨气慢慢冷凝至反应 15-20 分钟。20 分钟后, 加入  $\text{THF}$  (10mL) 中的  $(3R,5R,6S)-2-\text{O}-5,6-\text{二苯基}-3-(4,4,4-\text{三氟丁基})\text{吗啉}-4-\text{羧酸叔丁基酯}$  99a (700mg, 1.51mmol) 和  $\text{EtOH}$  (0.5mL)。将反应升温至十万, 搅拌过夜蒸发液氨。将所得残留物用  $\text{THF}$  (50mL) 和水 (50mL) 处理, 并搅拌直至所有固体溶解。加入饱和的 aq. 氯化铵 (50mL) 溶液, 然后加入 1N  $\text{NaOH}$  调节 pH 至碱性。用二乙醚 (100mL) 洗涤反应混合物, 然后用 1N  $\text{HCl}$  将水性层 pH 调节为  $\sim \text{pH } 4$ 。然后用  $\text{EtOAc}$  (3x50mL) 萃取 aq. 层。然后将有机物用氯

化铵(50mL)、水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩,获得99b。

[1271] 合成(R)-2-氨基-6,6,6-三氟己酸甲酯(99c)。将化合物99b(230mg,0.81mmol)溶于DCM(10mL)和MeOH(1mL)。逐滴加入2M(三甲基硅基)重氮甲烷,在己烷(0.6mL,1.2mmol)中的2M溶液。将反应搅拌20分钟,然后加入2滴乙酸。将反应混合物减压浓缩,并用DCM(5mL)和TFA(5mL)处理所得残留物。将混合物搅拌90分钟,然后减压浓缩。将残留物用DCM(20mL x 2)共蒸发,获得作为其TFA盐的99c。

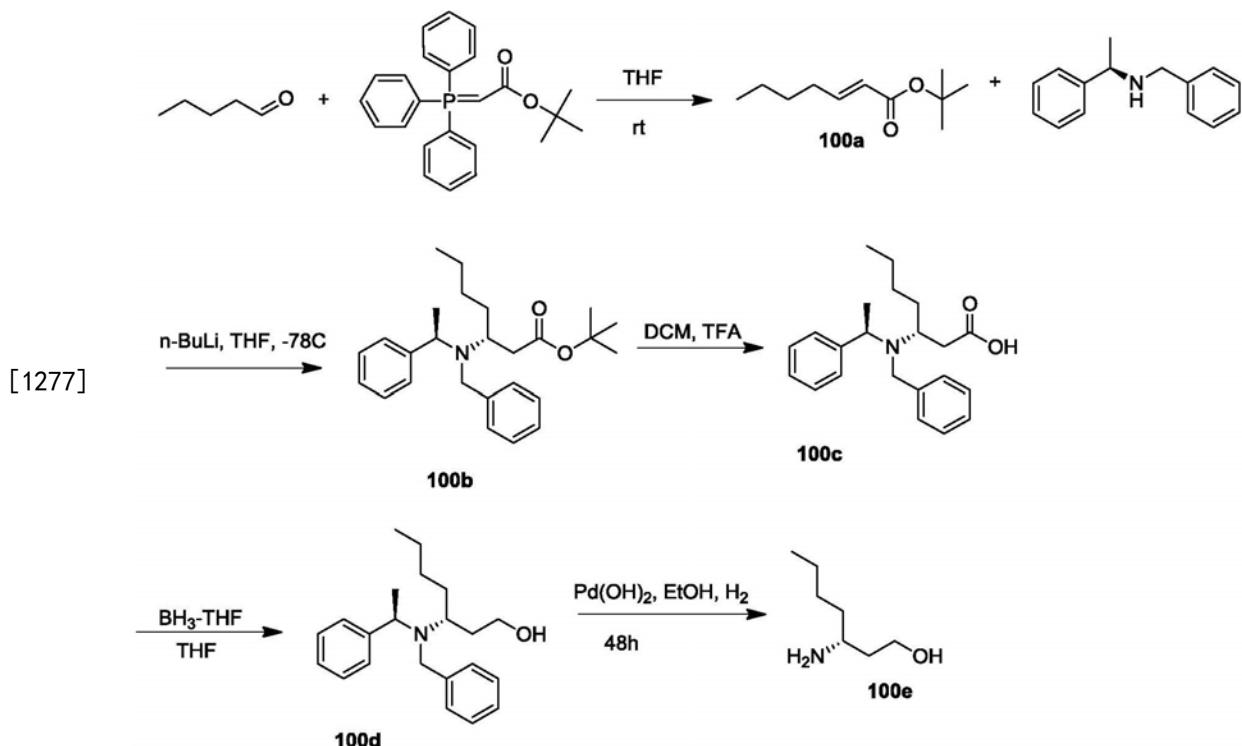


[1273] 合成(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-6,6,6-三氟己酸甲酯(99d)。用与化合物63B类似的方式合成99d,除了用(R)-2-氨基-6,6,6-三氟己酸甲酯的TFA盐99c(100mg,0.75mmol)替代63A以获得99d。MS (m/z) 494.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.95分钟。

[1274] 合成(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-6,6,6-三氟己-1-醇(99e)。在氩气下用THF(15mL)处理化合物99d(100mg,0.2mmol),并将其冷却至0℃。向该溶液中加入THF中的1M LiAlH<sub>4</sub>(0.61mL,0.61mmol),并将反应混合物在0℃搅拌。完成后,将反应用EtOAc/H<sub>2</sub>O稀释,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。然后将合并的有机物用aq.氯化铵(50mL)、水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并减压浓缩。将粗残留物进行硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱,获得99e。LCMS (m/z) 466.1 [M+H]<sup>+</sup>。t<sub>R</sub>=1.14分钟。

[1275] 合成(R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-6,6,6-三氟己-1-醇(99)。将化合物99e(75mg,0.16mmol)溶于TFA(5mL),并搅拌1h。减压除去TFA,加入MeOH(10mL)。将混合物搅拌1h,然后过滤。真空除去洗脱液,用MeOH(10mL)处理残留物。将混合物搅拌16h,然后减压浓缩。将残留物用MeOH(10mL, x 3)共蒸发,在高真空下干燥所得残留物,获得作为其TFA盐的化合物99。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.65 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.56 (ddt, J=10.9, 5.5, 3.1Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.40-2.07 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.66 (dddd, J=19.0, 16.1, 8.7, 5.9Hz, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -68.49 (t, J=11.0Hz), -77.91。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 315.29; 实测值: 316.2; t<sub>R</sub>=0.82分钟。

[1276] 实施例100



[1278] 合成 (E)-庚-2-烯酸叔丁基酯 (100a)。向戊醛 (2.82mL, 26.57mmol) 的 THF (50mL) 溶液中加入 (叔-丁氧基羰基亚甲基) 三苯基膦 (10g, 26.57mmol) , 将反应混合物在室温下搅拌 16。然后减压除去溶剂, 将残留物在二乙醚中制浆, 并过滤。将滤液真空浓缩, 并将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc洗脱, 获得100a。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  6.85 (dt,  $J$ =15.5, 7.0Hz, 1H) , 5.73 (dt,  $J$ =15.6, 1.6Hz, 1H) , 2.26-2.11 (m, 2H) , 1.52-1.25 (m, 13H) , 0.93 (t,  $J$ =7.2Hz, 3H) 。

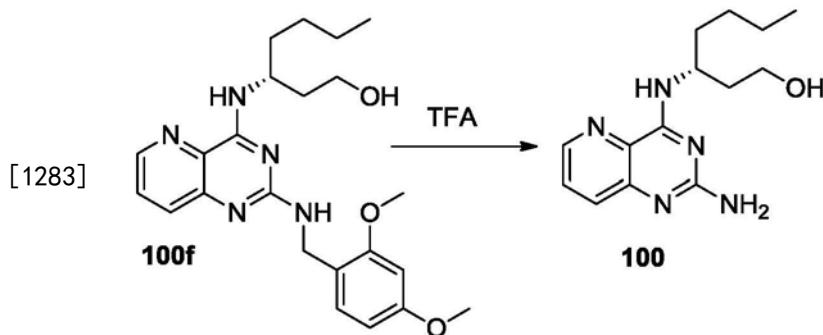
[1279] 合成 (R)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚酸叔丁基酯 (100b)。在-78℃, 向搅拌的 (R)-(+)-N-苄基- $\alpha$ -甲基苄胺 (7.99mL, 38.2mmol) 的 THF (100mL) 溶液中加入 2.5M 丁基锂 (2.5M in Hexanes, 14.33mL)。将反应混合物搅拌30分钟, 然后向反应混合物中缓慢加入在 THF (50mL) 的 100a (4.4g, 23.88mmol)。然后在-78℃将反应混合物搅拌2h, 用饱和的 aq.NH4Cl 溶液 (100mL) 淬灭, 并升温至室温。加入 EtOAc (200mL) 和水 (100mL) , 分离有机层。用 EtOAc (3x 50mL) 萃取水性层, 将合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、过滤并真空浓缩。将所得残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc洗脱, 获得100b。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  7.41 (d,  $J$ =7.2Hz, 2H) , 7.36-7.10 (m, 8H) , 3.87-3.73 (m, 2H) , 3.50 (d,  $J$ =15.0Hz, 1H) , 3.24 (tt,  $J$ =9.4, 4.2Hz, 1H) , 2.04 (dd,  $J$ =14.4, 3.6Hz, 1H) , 1.89 (dd,  $J$ =14.4, 9.4Hz, 1H) , 1.57-1.43 (m, 3H) , 1.38 (s, 8H) , 1.33-1.12 (m, 7H) , 0.87 (t,  $J$ =7.3Hz, 3H) 。

[1280] 合成 (R)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚酸 (100c)。将 (R)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚酸叔丁基酯100b (6.4g, 16.18mmol) 溶于 DCM (40mL) , 并用 TFA (20mL) 处理。在40℃搅拌反应混合物24h, 然后减压浓缩, 获得100c。LCMS (m/z) 340.0 [M+H]<sup>+</sup> .  $t_R$ =0.94分钟。

[1281] 合成 (R)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚-1-醇 (100d)。在氩气下将 (R)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚酸100c (5.5g, 16.2mmol) 溶于 THF (100mL) , 缓慢加入在 THF (64.81mL, 64.81mmol) 中的 1M 剥烷四氢呋喃。将反应在室温下搅拌数小时。缓慢加入 MeOH 以

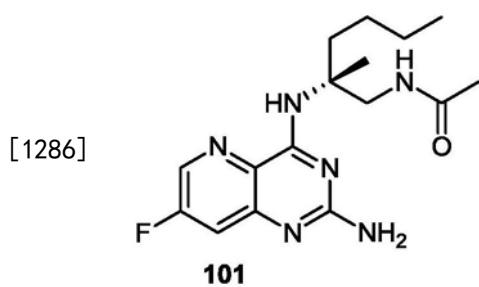
淬灭反应,再将混合物搅拌20分钟。加入~2N HCl (aq) (14mL) 溶液,将混合物减压浓缩,获得白色固体。将固体物质悬浮于DCM (100mL),过滤。用DCM (25mL) 冲洗滤饼。将母液减压浓缩,获得淡黄色油,并将其进行硅胶色谱,用DCM-MeOH洗脱,获得100d。MS (m/z) 326.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.82分钟。

[1282] 合成 (R)-3-氨基庚-1-醇 (100e)。用EtOH (25mL) 和20% Pd (OH)<sub>2</sub>/C (300mg, 0.43mmol) 处理 (R)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)庚-1-醇100d (0.78g, 2.4mmol)。用H<sub>2</sub>气清洗反应管3次,然后在H<sub>2</sub>下搅拌2天。过滤反应混合物,减压除去溶剂,获得100e。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 3.90-3.68 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 1H), 1.98-1.72 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.39 (h, J=4.5, 4.0Hz, 4H), 1.03-0.86 (m, 3H)。



[1284] 合成 (R)-3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-1-醇 (100)。将2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (100mg, 0.5mmol) 与100e (65.6mg, 0.5mmol) 反应,然后如从59A合成58B所述加入2,4-二甲氧基苄胺 (150.21μl, 1mmol) 来制备100f。然后如从59B制备化合物59中所述,将化合物100f用TFA (3mL) 处理1h,获得作为其TFA盐的100。MS (m/z) 276.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.64分钟; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.63 (dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 4.64 (tt, J=7.9, 5.6Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 4H), 0.97-0.82 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d4) δ-77.56。

[1285] 实施例101



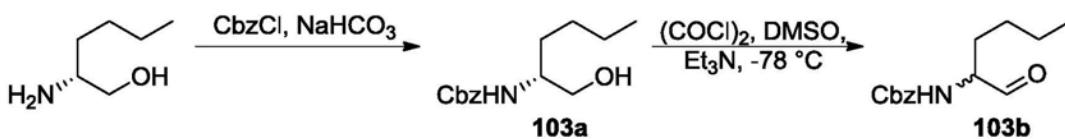
[1287] 合成 (R)-N-(2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺 (101)。用2,4-二氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶84E (30mg, 0.14mmol),先后与(R)-N-(2-氨基-2-甲基己基)乙酰胺盐酸盐61E (28.72mg, 0.14mmol),然后是2,4-二甲氧基苄胺 (82.69μl, 0.55mmol) 反应,按照实施例84所述的方案制备化合物101。然后如从84G制备84所述,将所得产物进行TFA处理,获得作为其TFA盐的101。MS (m/z) 335.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.64分钟; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.54 (t, J=2.9Hz, 2H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.51 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.26-2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.45-

1.27 (m, 4H) , 0.99-0.80 (m, 3H) ;  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -78.04, -118.27 (d,  $J$ =8.8Hz)。

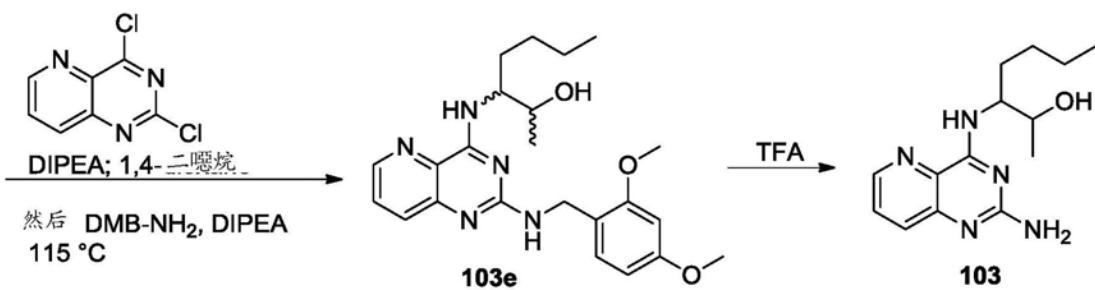
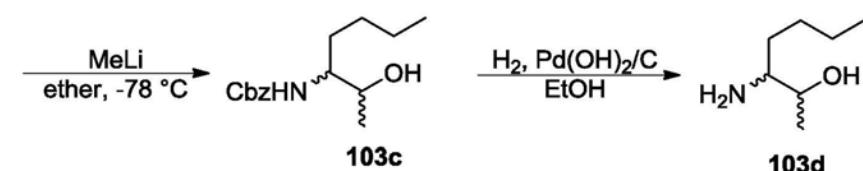
[1288] 实施例102

[1289] 合成 (3R)-3-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1-氟庚烷-2-醇 (102)。在室温下搅拌化合物43B (131.5mg, 0.730mmol)、化合物88d (212.2mg, 1.415mmol) 和 BOP (392.7mg, 0.888mmol) 的DMF (7mL) 溶液, 同时加入DBU (0.33mL, 2.209mmol)。将反应混合物在室温下搅拌17.5h, 用水 (7mL) 稀释, 然后过滤反应混合物。将滤液进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度), 将产物级分合并、减压浓缩以获得粗产物。将粗产物再次进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq. 乙腈-70%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度), 将合并的产物级分减压浓缩, 用甲醇 (10mL x 4) 共蒸发, 干燥以获得作为其TFA盐的化合物102。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.67 (d,  $J$ =9.6Hz, 0H) , 8.55 (d,  $J$ =2.4Hz, 1H) , 7.65 (dd,  $J$ =8.8, 2.5Hz, 1H) , 4.63-4.54 (m, 1H) , 4.51-4.39 (m, 1H) , 4.39-4.26 (m, 1H) , 4.03 (dd,  $J$ =16.5, 6.0, 4.9, 3.2Hz, 1H) , 1.87-1.73 (m, 2H) , 1.49-1.28 (m, 4H) , 0.98-0.83 (m, 3H) .  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ -77.71, -117.85 (d,  $J$ =8.3Hz) , -231.37 (td,  $J$ =47.3, 16.5Hz) . LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O 的[M+H]<sup>+</sup>: 312.16; 实测值: 312.16;  $t_{\text{R}}$ =0.70分钟。

[1290] 实施例103



[1291]



[1292] 合成 (R)-(1-羟基己-2-基)氨基甲酸苄基酯 (103a)。在室温下搅拌 (R)-2-氨基己-1-醇 (1.853g, 15.81mmol) 和碳酸氢钠 (1961.6mg, 31.63mmol) 的水溶液 (80mL), 加入氯甲酸苄酯 (2.7mL, 95% purity, 18.98mmol)。室温下搅拌1h后, 用EtOAc (100mL x 1, 80mL x 2) 萃取混合物。将合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100% EtOAc洗脱, 获得103a。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  7.44-7.18 (m, 5H) , 6.75 (d,  $J$ =8.7Hz, 0H) , 5.07 (d,  $J$ =2.2Hz, 2H) , 3.57 (dt,  $J$ =11.1, 5.4Hz, 1H) , 3.48 (d,  $J$ =5.6Hz, 2H) , 1.58 (dq,  $J$ =14.0, 8.4, 6.4Hz, 1H) , 1.35 (dq,  $J$ =14.3, 7.4, 6.4Hz, 5H) , 0.91 (t,  $J$ =5.6Hz, 3H) . LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 252.16; 实测值: 251.80;  $t_{\text{R}}$ =

0.90分钟。

[1293] 合成(1-氧代己-2-基)氨基甲酸苄基酯(103b)。在8分钟内,向用-78℃浴冷却的搅拌的草酰氯(0.125mL,1.432mmol)的DCM(10mL)溶液中加入在DCM(2mL)中的DMSO(0.203mL,2.865mmol)。15分钟后,向反应混合物加入化合物103a(300mg,1.194mmol)的DCM(4mL)溶液。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后剧烈搅拌下加入三乙胺(0.832mL,5.968mmol)。将所得混合物升温至室温,用DCM(20mL)稀释,用水(30mL x 3)、盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-50%EtOAc洗脱,获得103b。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) 89.41(d,J=80.7Hz,0H),7.51-7.06(m,5H),5.08(d,J=2.1Hz,2H),4.43(d,J=3.9Hz,1H),3.57(dd,J=9.8,5.1Hz,1H),1.65(dd,J=11.3,6.7Hz,1H),1.46-1.20(m,5H),0.90(t,J=6.3Hz,3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:250.14;实测值:249.83;t<sub>R</sub>=0.93分钟。

[1294] 合成(2-羟基庚-3-基)氨基甲酸苄基酯(103c)。向溶于二乙醚(10mL)并冷却至-78℃的化合物103b(277.0mg,1.111mmol)的溶液中逐滴加入二乙醚(1.557mL,2.444mmol)中的1.57M甲基锂。10分钟后,向反应混合物加入饱和的氯化铵(10mL),将所得混合物在45分钟内升温至室温。用EtOAc(50mL x 3)萃取混合物,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-70%EtOAc洗脱,获得作为4个非对映异构体混合物的化合物103c。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) 87.44-7.19(m,5H),5.08(d,J=3.0Hz,2H),3.83-3.57(m,1H),3.54-3.40(m,1H),1.76-1.41(m,2H),1.43-1.24(m,6H),1.12(dd,J=9.4,6.4Hz,3H),0.90(dd,J=7.9,4.9Hz,3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:266.18;实测值:265.81;t<sub>R</sub>=0.93分钟。

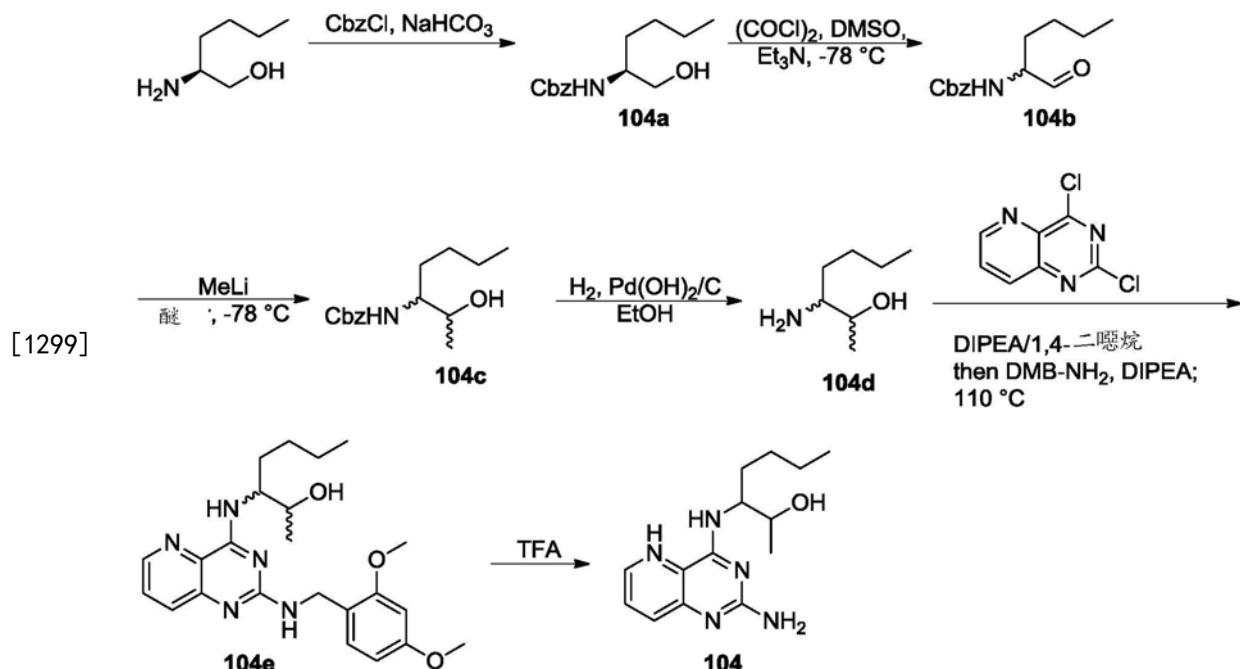
[1295] 合成3-氨基庚-2-醇(103d)。将化合物103c(59.6mg,0.225mmol)和20%Pd(OH)<sub>2</sub>碳(15.2mg)溶于EtOH(2mL),并在H<sub>2</sub>气氛下搅拌。2h后,用Celite垫过滤反应混合物,并用EtOH(10mL)洗涤除去的固体。将滤液和洗液减压浓缩,粗化合物103d不需进一步纯化而使用。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>NO的[M+H]<sup>+</sup>:132.14;实测值:131.91;t<sub>R</sub>=0.37分钟。

[1296] 合成3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-2-醇(103e)。向化合物103d(29.5mg,0.225mmol)和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(37.4mg,0.187mmol)的二噁烷(2mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.05mL,0.281mmol)。20分钟后,加入额外的N,N-二异丙基乙胺(0.080mL,0.449mmol)和2,4-二甲氧基苄胺(0.10mL,0.674mmol),并将所得混合物在115℃浴加热7h。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,用DCM(25mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用水(25mL x 2)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱,获得化合物103e。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) 88.31(dt,J=4.3,1.0Hz,0.85H),8.05(s,0.15H),7.63(s,1H),7.48(dd,J=8.5,4.2Hz,1H),7.18(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),6.52(d,J=2.3Hz,1H),6.48-6.38(m,1H),4.64-4.47(m,2H),4.35-4.21(m,1H),4.00-3.87(m,1H),3.83(两个s,3H),3.76(两个s,3H),3.35(s,1H),1.90-1.52(m,2H),1.33(m,4H),1.16(m,3H),0.97-0.78(m,3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:426.25;实测值:426.17;t<sub>R</sub>=1.00分钟。

[1297] 合成3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-2-醇(103)。将化合物103e(17.4mg,40.9μmol)溶于TFA(1mL),并在室温下搅拌1h。将反应混合物减压浓缩,用MeOH(10mL)共蒸发。将所得残留物溶于MeOH(1mL)和浓氢氧化铵(0.1mL)。在室温下将混合物搅

拌10分钟,然后减压浓缩至干燥。将残留物溶于DMF-水(1:1,5mL),并用Celite/膜过滤器过滤。将滤液进行制备型HPLC(Gemini 10u C18110A,AXIA;10%aq.乙腈-70%aq.乙腈和0.1%TFA,20梯度)。将产物级分合并、减压浓缩,用(10mL x3)共蒸发,并在高真空下干燥,以获得作为其TFA盐的化合物103。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ88.64(dt,J=4.4,1.2Hz,1H),7.84(dt,J=8.5,1.4Hz,1H),7.77(ddd,J=8.5,4.4,1.5Hz,1H),4.47-4.31(m,1H),3.99(tq,J=6.5,3.5Hz,0.5H),3.94(dd,J=6.6,5.5Hz,0.5H),1.95-1.82(m,0.5H),1.82-1.72(m,1H),1.72-1.63(m,0.5H),1.48-1.25(m,4H),1.22(d,J=6.4Hz,1.5H),1.19(d,J=6.4Hz,1.5H),0.89(两个d,J=6.9,各Hz,3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>:276.18;实测值:276.15;t<sub>R</sub>=0.68分钟。

[1298] 实施例104



[1300] 合成(S)-(1-羟基己-2-基)氨基甲酸苄基酯(104a)。向(S)-2-氨基己-1-醇(504.4mg,4.30mmol)和碳酸氢钠(533.9mg,8.61mmol)的水(20mL)混合物中加入氯甲酸苄酯(0.74mL,95%纯度,5.17mmol)。将所得混合物在室温下剧烈搅拌过夜。将固体溶于EtOAc(75mL),并用EtOAc(75mL x 2)萃取混合物。将有机萃取物合并、用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩以获得白色固体。将固体进行硅胶色谱,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱,获得化合物104a。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.42-7.22(m,5H),5.07(d,J=2.1Hz,2H),3.59(d,J=8.0Hz,1H),3.48(d,J=5.6Hz,2H),1.59(d,J=10.8Hz,1H),1.34(td,J=15.4,11.8,7.3Hz,6H),0.91(t,J=6.0Hz,3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:252.16;实测值:251.78;t<sub>R</sub>=0.88分钟。

[1301] 合成(1-氧代己-2-基)氨基甲酸苄基酯(104b)。在8分钟内,向-78°C的搅拌的oxalyl chloride(0.052mL,0.602mmol)的DCM(1.5mL)溶液中加入DCM(2mL)中的DMSO(0.086mL,1.205mmol)。15分钟后,向反应混合物中加入化合物104a(108.1mg,0.430mmol)的DCM(1.5mL)溶液。在-78°C搅拌混合物30分钟,然后剧烈搅拌下加入triethylamine(0.174mL,1.248mmol)。将所得混合物在45分钟内升温至室温。将混合物用DCM(30mL)稀释,用水(30mL x 3)、盐水(25mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并减压浓缩,获得混合物104b。LCMS-

ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>0</sub>3的[M+H]<sup>+</sup>:250.14; 实测值:249.79; t<sub>R</sub>=0.91分钟。

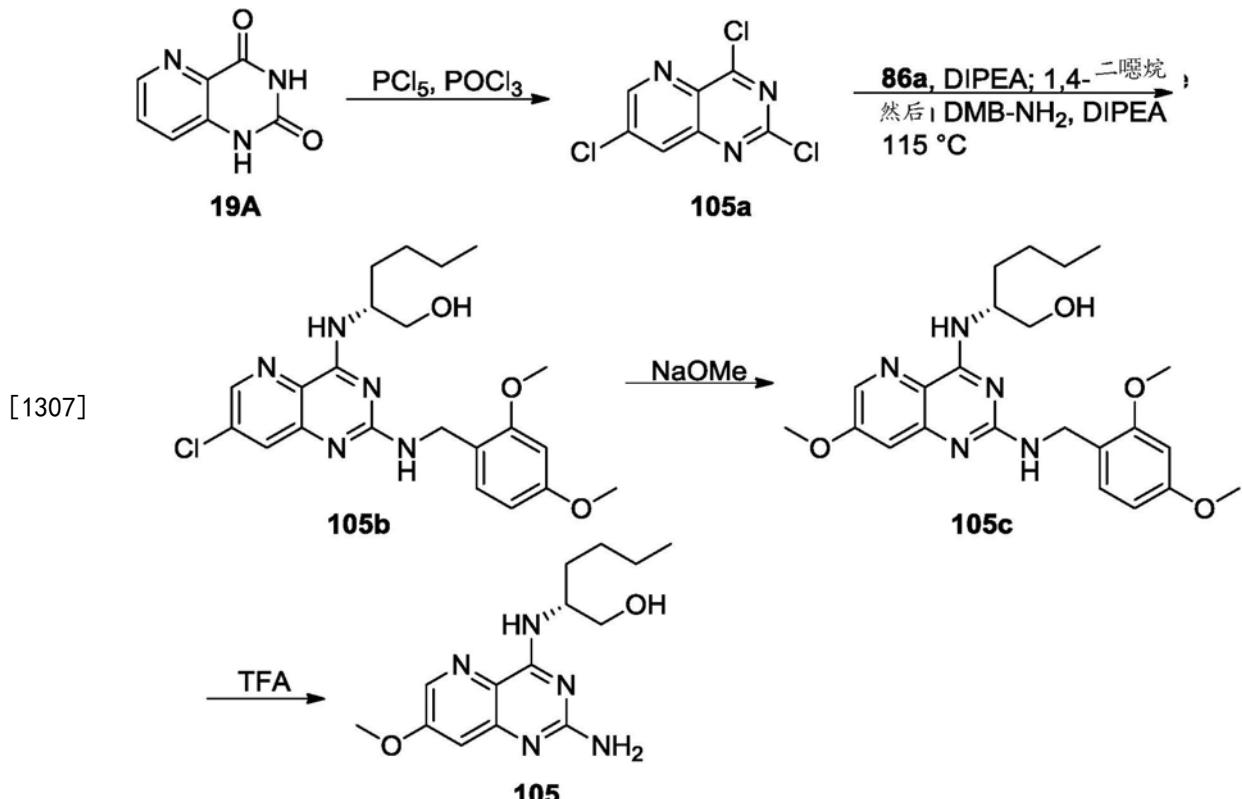
[1302] 合成(2-羟基庚-3-基)氨基甲酸苄基酯(104c)。向溶于二乙醚(4mL)并冷却至-78℃的化合物104b(107.3mg, 0.430mmol)的溶液中逐滴加入二乙醚(0.685mL, 1.076mmol)中的1.57M甲基锂。10分钟后,向反应混合物加入饱和的氯化铵(7mL),将所得混合物在45分钟内升温至室温。用EtOAc(25mL x 2)萃取混合物,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-70%EtOAc洗脱,获得作为4个非对映异构体混合物的化合物104c。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.42-7.20 (m, 5H) , 6.63 (dd, J=102.5, 9.6Hz, 1H) , 5.08 (d, J=3.3Hz, 2H) , 3.80-3.54 (m, 1H) , 3.52-3.41 (m, 1H) , 1.75-1.42 (m, 2H) , 1.42-1.27 (m, 5H) , 1.12 (dd, J=9.3, 6.4Hz, 3H) , 0.90 (d, J=3.5Hz, 3H) 。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>0</sub>3的[M+H]<sup>+</sup>:266.18; 实测值:265.81; t<sub>R</sub>=1.06分钟。

[1303] 合成3-氨基庚-2-醇(104d)。将化合物104c(71.68mg, 0.270mmol)和20%Pd(OH)<sub>2</sub>碳(19mg)溶于EtOH(2mL),并在H<sub>2</sub>气氛下搅拌。2h后,用Celite垫过滤反应混合物,并用EtOH(5mL)洗涤除去的固体。将滤液和洗液减压浓缩,获得不需进一步纯化而使用的104d。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>N<sub>0</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:132.14; 实测值:131.91; t<sub>R</sub>=0.51分钟。

[1304] 合成3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-2-醇(104e)。向化合物104d(35.45mg, 0.270mmol)和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(5.02mg, 0.225mmol)的二噁烷(3mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.06mL, 0.338mmol)。20分钟后,加入额外的N,N-二异丙基乙胺(0.096mL, 0.540mmol)和2,4-二甲氧基苄胺(0.120mL, 0.811mmol),并将所得混合物在115℃浴加热6h。将反应混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释,用DCM(20mL x 2)萃取。将有机萃取物合并、用水(30mL x 2)、盐水(25mL)洗涤、用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱,获得化合物104e。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.31 (ddd, J=4.2, 1.5, 0.8Hz, 1H) , 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.48 (dd, J=8.5, 4.2Hz, 1H) , 7.25-7.08 (m, 1H) , 6.60-6.37 (m, 2H) , 4.84 (s, 3H) , 4.54 (d, J=5.3Hz, 2H) , 4.35-4.22 (m, 1H) , 3.83 (d, J=10.3Hz, 3H) , 3.79-3.73 (m, 3H) , 1.88-1.52 (m, 2H) , 1.46-1.28 (m, 4H) , 1.23-1.12 (m, 3H) , 0.86 (td, J=7.0, 2.2Hz, 3H) 。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:426.25; 实测值:426.19; t<sub>R</sub>=0.97分钟。

[1305] 合成3-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)庚-2-醇(104)。将化合物104e(27.3mg, 64.2umol)溶于TFA(1mL),并在室温下搅拌1h。将反应混合物减压浓缩,用MeOH(10mL)共蒸发。将所得残留物溶于MeOH(1mL)和浓氢氧化铵(0.1mL)。在室温下搅拌混合物,然后减压浓缩至干燥。用Celite/膜过滤器过滤除去不溶物,将滤液进行制备型HPLC(Gemini 10u C18 110A, AXIA; 10%aq.乙腈-70%aq.乙腈和0.1%TFA, 20梯度)。将级分合并、减压浓缩,用(10mL x 3)共蒸发,并在真空下干燥过夜,以获得作为其TFA盐的化合物104。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.64 (dt, J=4.4, 1.2Hz, 1H) , 7.84 (dt, J=8.5, 1.4Hz, 1H) , 7.77 (ddd, J=8.5, 4.4, 1.5Hz, 1H) , 4.46-4.40 (m, 0.5H) , 4.37 (m, 1H) , 4.00 (m, 0.5H) , 3.97-3.88 (m, 0.5H) , 1.88 (m, 0.5H) , 1.82-1.72 (m, 1H) , 1.72-1.62 (m, 0.5H) , 1.48-1.25 (m, 4H) , 1.22 (d, J=6.4Hz, 1.5H) , 1.19 (d, J=6.4Hz, 1.5H) , 0.89 (two t, J=6.8Hz each, 3H) 。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>:276.18; 实测值:276.15; t<sub>R</sub>=0.68分钟。

[1306] 实施例105



[1308] 合成2,4,7-三氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(105a)。将密封的厚壁反应馆中的吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮19A(由Astatech, Inc.提供, 2.00g, 12.26mmol)、五氯化磷(15.32g, 73.56mmol)和氧氯化磷(22.86mL, 245.20mmol)的混合物在160℃搅拌5h。将混合物真空浓缩, 并将残留物溶于DCM(100mL)。有机溶液用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-50%EtOAc洗脱, 获得化合物105a。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 89.02 (d, J=2.2Hz, 21H), 8.29 (d, J=2.2Hz, 21H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : t<sub>R</sub>=0.86分钟。

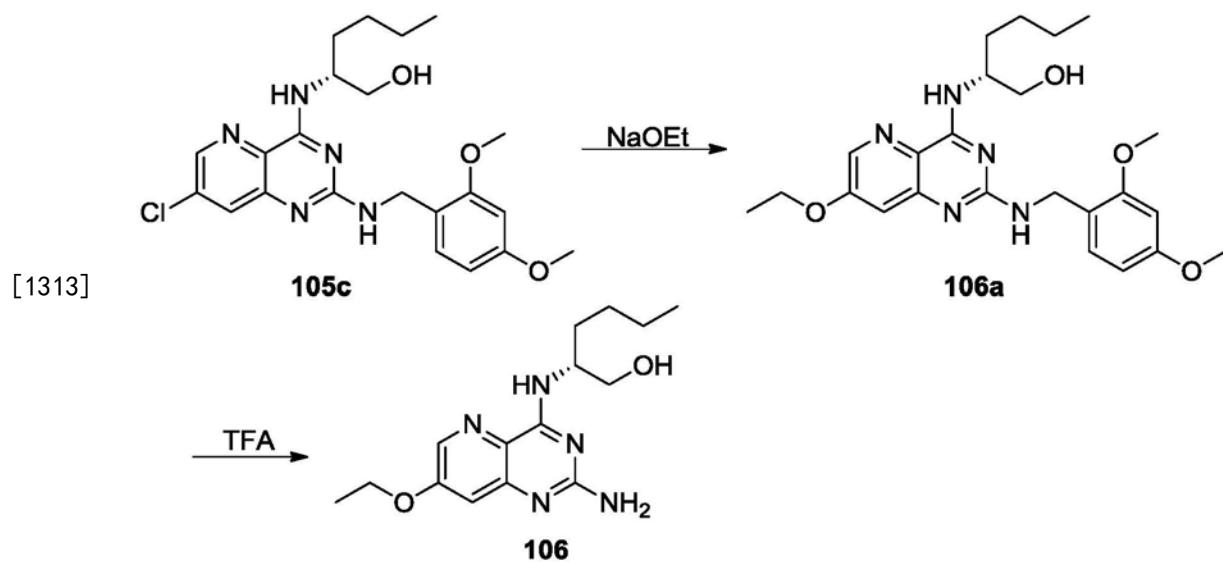
[1309] 合成(R)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇(105b)。向化合物105a(336mg, 1.066mmol)和(R)-2-氨基己-1-醇86a(137.5mg, 1.173mmol)的二噁烷(4mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.23mL, 1.292mmol)。将混合物搅拌40分钟, 然后加入额外的N,N-二异丙基乙胺(0.38mL, 2.132mmol)和2,4-二甲氧基苯胺(0.473mL, 3.198mmol)。将所得混合物在115℃加热2h。将反应混合物冷却至室温, 用水(30mL)稀释, 并用DCM(30mL)萃取。将有机萃取物用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷中的0-100%EtOAc洗脱, 获得化合物105b。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : 计算的C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>C1N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 446.20; 实测值: 446.23, t<sub>R</sub>=0.80分钟。

[1310] 合成(R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇(105c)。在微波瓶中向化合物105b(50mg, 0.113mmol)的二噁烷(2mL)溶液中加入甲醇钠(25wt.%, 0.064mL, 0.280mmol)。在微波反应器中将所得混合物在120℃加热45分钟。将反应混合物真空浓缩, 并将残留物溶于甲醇(2mL)和甲醇钠(25wt.%, 0.2mL, 0.874mmol)。在微波反应器中将所得混合物在150℃加热1h。将反应混合物用水(25mL)稀释, 并用EtOAc(25mL x 2)萃取。将合并的萃取物用饱和的水性氯化铵(25mL)洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>

干燥、过滤并减压浓缩,获得粗化合物105c。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup> : 442.25; 实测值: 442.23; t<sub>R</sub> = 0.82分钟。

[1311] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇(105)。将化合物105c溶于TFA (1mL),并在室温下搅拌1h。将反应混合物减压浓缩,并用MeOH (10mL)共蒸发。将所得残留物进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 5% aq. 乙腈-50% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将产物级分真空浓缩,用甲醇 (10mL x3) 共蒸发, 真空干燥, 获得作为其TFA盐的化合物105。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 88.32 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.58-4.39 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.77-3.60 (m, 3H), 1.72 (dtd, J=14.7, 8.5, 8.0, 5.4Hz, 2H), 1.51-1.22 (m, 5H), 1.00-0.80 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.51. LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 292.18; 实测值: 292.19; t<sub>R</sub>=0.45分钟。

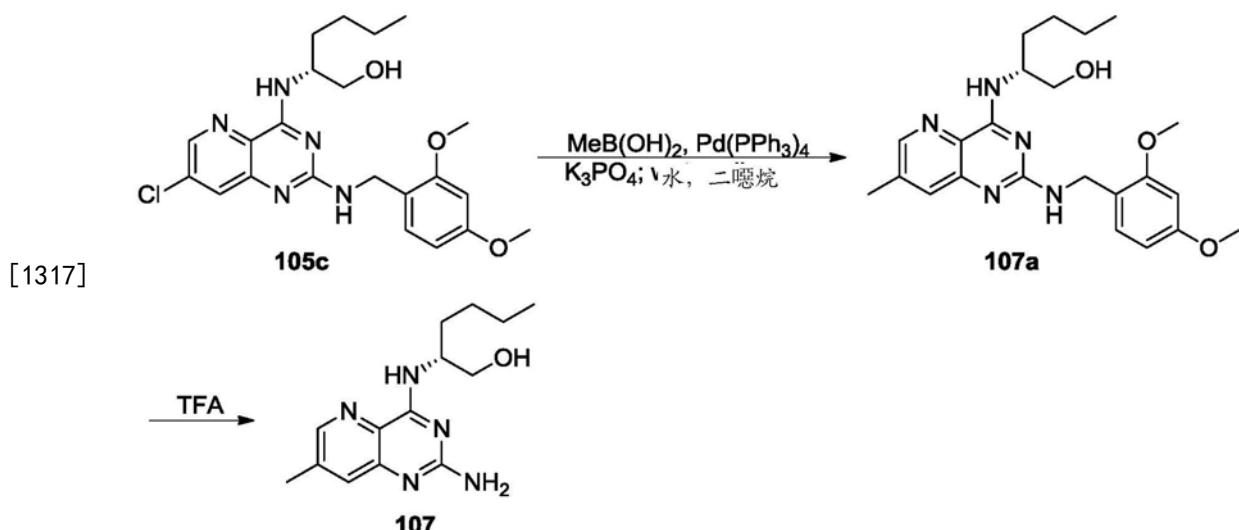
[1312] 实施例106



[1314] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇(106a)。在微波瓶中向化合物105c (40mg, 0.090mmol) 的EtOH (3mL) 溶液中加入乙醇钠 (21wt.%, 0.335mL, 0.897mmol)。在微波反应器中将所得混合物在120°C 加热45分钟。将反应混合物真空浓缩, 然后将残留物溶于水 (25mL) 和EtOAc (25mL)。分离有机层, 并用饱和的水性氯化铵洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩, 获得粗化合物106a。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 456.26; 实测值: 456.23; t<sub>R</sub>=0.76分钟。

[1315] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-乙氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇(106)。将化合物106a溶于TFA (1mL),并在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,并用MeOH (10mL)共蒸发。将所得残留物溶于MeOH (1mL)和浓氢氧化铵 (0.1mL)。将混合物在50℃搅拌10分钟,然后减压浓缩。将所得残留物进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 5% aq. 乙腈-50% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将产物级分真空浓缩,用甲醇 (10mL x 3) 共蒸发,在高真空下干燥,获得作为其TFA盐的化合物106。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 87.94 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0Hz, 3H), 3.55 (d, J=4.9Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.0Hz, 4H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.91-0.63 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.50. LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 306.19; 实测值: 306.20; t<sub>R</sub>=0.51分钟。

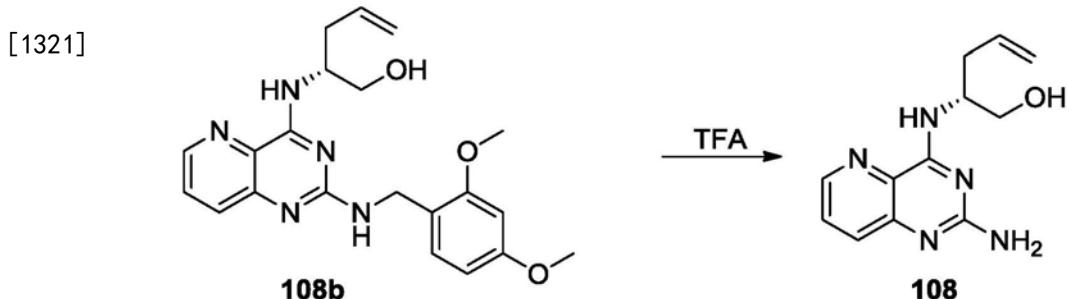
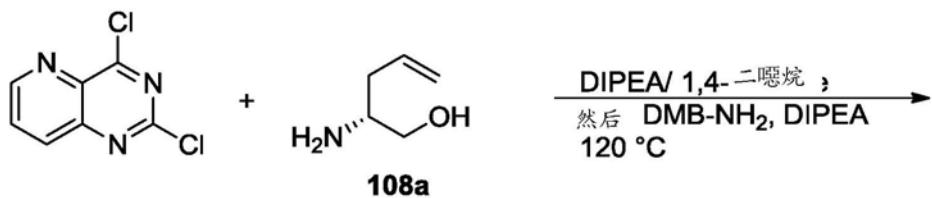
[1316] 实施例107



[1318] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇 (107a)。在微波反应器中, 将化合物105c (35mg, 0.078mmol)、甲基硼酸 (18.8mg, 0.314mmol)、磷酸三钾 (50.0mg, 0.235mmol) 和在水 (2mL) 和二噁烷 (2mL) 中的四(三苯基膦) 钯 (18.14mg, 0.016mmol) 的混合物在150℃搅拌45分钟。将反应混合物用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (25mL) 萃取。将有机层用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后减压浓缩, 获得粗化合物107a. LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>: 292.18; 实测值: 426.22; t<sub>R</sub>=0.70分钟。

[1319] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-甲基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)己-1-醇 (107)。将化合物107a溶于TFA (1mL), 并在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩, 并将残留物用MeOH (10mL) 共蒸发。将所得残留物溶于MeOH (1mL) 和浓氢氧化铵 (0.1mL)。将混合物在50℃搅拌10分钟, 然后减压浓缩。将所得残留物进行制备型HPLC (Gemini10u C18 110A, AXIA; 5%aq. 乙腈-50%aq. 乙腈和0.1%TFA, 20梯度)。将产物级分真空浓缩, 用甲醇 (10mL x 3) 共蒸发, 在高真空下干燥, 获得作为其TFA盐的化合物107。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.53-8.46 (m, 1H), 7.62 (tt, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 4.51 (dtd, J=9.0, 5.5, 3.1Hz, 1H), 3.72 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.51 (d, J=2.2Hz, 3H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 4H), 0.98-0.86 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.52. LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>: 276.18; 实测值: 276.16; t<sub>R</sub>=0.50分钟。

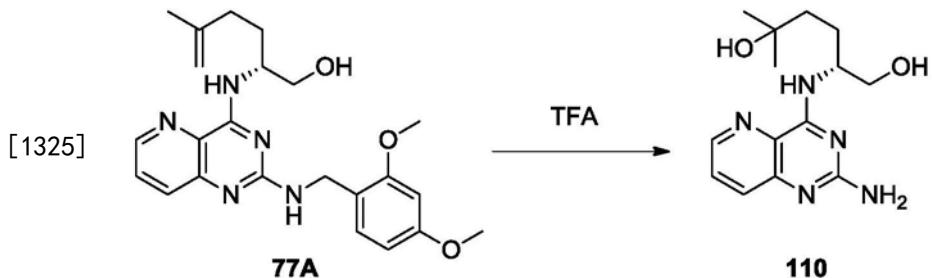
[1320] 实施例108



[1322] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊-4-烯-1-醇 (108b)。向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (50mg, 0.250mmol) 和 (R)-2-氨基戊-4-烯-1-醇盐酸盐108a (26.6mg, 0.280mmol, Chiralix B.V., Netherland) 的二噁烷 (2mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.09mL, 0.500mmol)。将混合物搅拌过夜, 然后加入额外的N,N-二异丙基乙胺 (0.09mL, 0.500mmol) 和2,4-二甲氧基苯胺 (0.403mL, 2.727mmol)。将所得混合物在120°C加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 用水 (25mL) 稀释, 并用EtOAc (25mL x 3) 萃取。将有机萃取物用水 (25mL)、盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤然后真空浓缩, 获得粗化合物108b。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>: 396.20; 实测值: 396.14, t<sub>R</sub> = 0.69分钟。

[1323] 合成 (R)-2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)戊-4-烯-1-醇 (108)。将化合物108b (99mg) 溶于TFA (3mL) , 并在室温搅拌3h。将反应混合物减压浓缩, 并用MeOH (10mL) 共蒸发。将所得残留物进行制备型HPLC (Gemini 10u C18 110A, AXIA; 5% aq. 乙腈-50% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度)。将产物级分真空浓缩, 用甲醇 (10mL x 3) 共蒸发, 在高真空下干燥, 获得作为其TFA盐的化合物108。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.64 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H) , 7.89-7.65 (m, 2H) , 6.02-5.70 (m, 1H) , 5.24-5.10 (m, 1H) , 5.11-4.99 (m, 1H) , 4.63-4.45 (m, 1H) , 3.76 (d, J=5.3Hz, 2H) , 2.68-2.35 (m, 2H) . <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.49。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 计算的C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O的 [M+H]<sup>+</sup>: 246.14; 实测值: 246.09, t<sub>R</sub> = 0.45分钟。

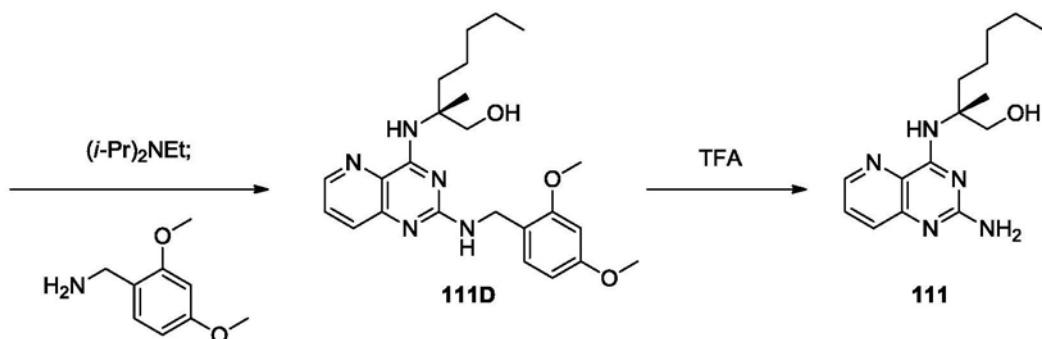
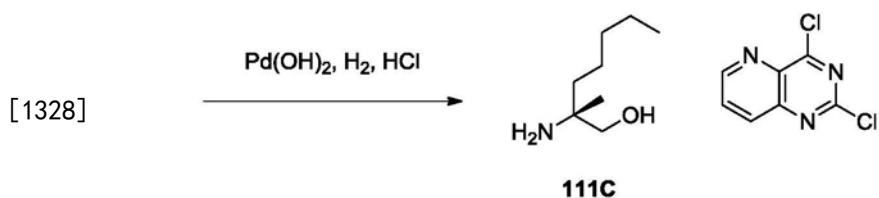
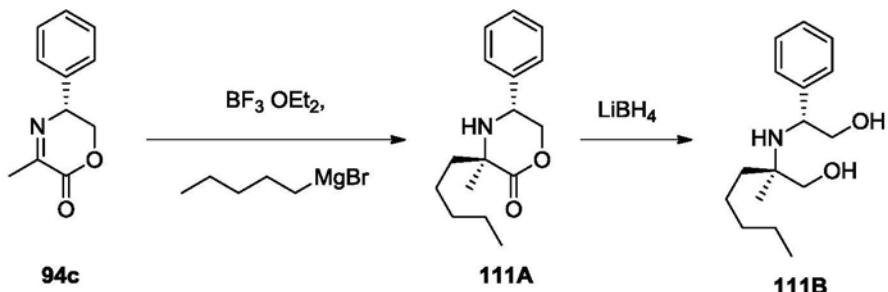
[1324] 实施例110



[1326] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚-1-醇 (110)。向77A (40mg, 0.09mmol) 加入TFA (3mL) , 并将混合物搅拌2h。将反应混合物减压浓缩, 并将残留物进行制备型HPLC (Synergi 4u Polar-RP 80A, Axia; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度) , 获得作为其TFA盐的110。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 292.12 [M+H]<sup>+</sup>;

$t_R=0.50$ 分钟。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.63 (dd,  $J=4.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J=8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.61-4.34 (m, 1H), 3.76 (d,  $J=5.3$ Hz, 2H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.19 (s, 6H).  $^{19}F$  NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -77.52。

[1327] 实施例111



[1329] 合成 (3R,5R)-3-甲基-3-戊基-5-苯基吗啉-2-酮 (111A)。在10分钟内,向-78℃的94c (2g, 10.57mmol) 的THF (50mL) 溶液中加入在THF中的2M三氟化硼乙醚合物 (2.76mL, 22.39mmol, 2.1当量)。90分钟后,缓慢加入2M戊基氯化镁的THF (11.19mL, 22.38mmol, 2.1当量) 溶液。将反应搅拌2h,然后用sat. NH<sub>4</sub>Cl (200mL) 淀灭。将混合物升温至室温,然后用水 (200mL) 稀释。用EtOAc (3x 300mL) 萃取混合物,并将合并的萃取物用水 (3x 500mL)、盐水 (300mL) 洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱,获得111A。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) : 262.06 [M+H]<sup>+</sup>;  $t_R=1.14$ 分钟。

[1330] 合成 (R)-2-((R)-2-羟基-1-苯基乙基)氨基)-2-甲基庚-1-醇 (111B)。向0℃的111A (1.65g, 6.31mmol) 的THF (100mL) 溶液中缓慢加入在THF中的2M硼氢化锂 (6.35mL, 12.7mmol, 2当量)。将反应升温至室温,并搅拌过夜。然后将混合物用水 (100mL) 淀灭,并用EtOAc (3x 300mL) 萃取。将合并的有机物用水 (500mL)、盐水 (100mL) 洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并减压浓缩,获得不需进一步纯化而使用的111B。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) : 266.05 [M+H]<sup>+</sup>;  $t_R=0.64$ 分钟。

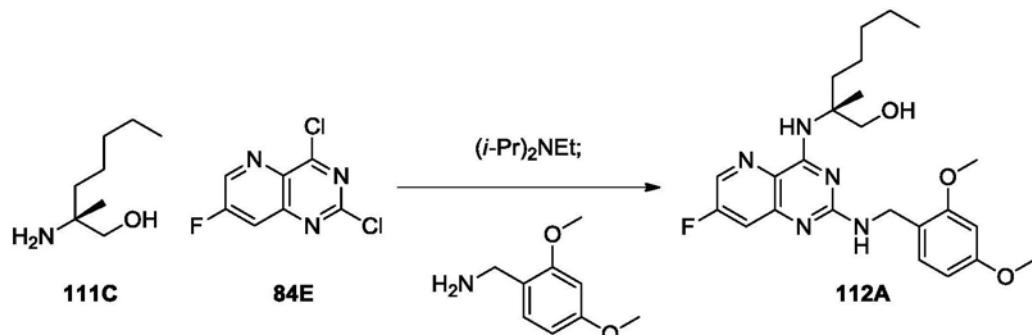
[1331] 合成 (R)-2-氨基-2-甲基庚-1-醇 (111C)。向111B (1.66g, 6.25mmol) 的EtOH (20mL) 溶液中加入Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%wt%, 0.92g) 和在二噁烷中的4M HCl (2.37mL, 9.50mmol, 1.5当

量)。在H<sub>2</sub>气氛下,将混合物在70℃搅拌过夜。然后将反应用Celite过滤,并浓缩,获得不需进一步纯化而使用的111C。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) : 145.95 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.57分钟。

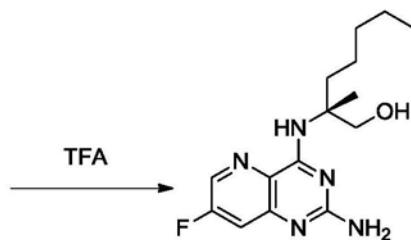
[1332] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚-1-醇 (111D)。向2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (118.89mg, 0.59mmol) 的二噁烷 (12mL) 溶液中加入111C (135mg, 0.74mmol, 1.25equiv.) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.78ml, 4.46mmol, 7.5equiv.)。将反应混合物在80℃搅拌过夜。加入2,4-二甲氧基苄基胺 (0.27ml, 1.85mmol, 3.1equiv.) ,并将混合物在100℃加热6h。将反应混合物冷却,用EtOAc (50mL) 稀释,用水 (50mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl (50mL) 洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱,获得111D。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) : 440.30 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.93分钟。

[1333] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚-1-醇 (111)。向111D (155mg, 0.35mmol) 加入TFA (3mL)。1h后,将反应减压浓缩,并将残留物进行制备型HPLC (Synergi 4u Polar-RP80A, Axia; 10% aq. 乙腈-70% aq. 乙腈和0.1% TFA, 20梯度), 获得作为其TFA盐的111。在LC/MS方法A上,LCMS (m/z) : 290.15 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.72分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.63 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.92 (tt, J=11.1, 4.9Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.42-1.28 (m, 7H), 0.93-0.85 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.58。

[1334] 实施例112



[1335]



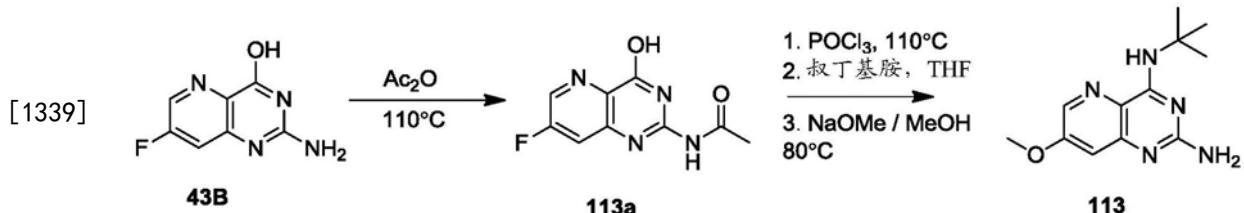
**112**

[1336] 合成 (R)-2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚-1-醇 (112A)。向84E (119.98mg, 0.55mmol) 的二噁烷 (10mL) 溶液中加入111C (125mg, 0.69mmol, 1.25当量) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.72ml, 4.13mmol, 6当量)。将混合物在80℃搅拌过夜。加入2,4-二甲氧基苄基胺 (0.2ml, 1.38mol, 2.5当量), 并将反应在100℃加热6h。将反应混合物冷却,用EtOAc (50mL) 稀释,用水 (50mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl (50mL) 洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并减压浓缩。将残留物进行硅胶色谱,用己烷-EtOAc洗脱,获得112A。在LC/MS方法A

上,LCMS ( $m/z$ ) : 458.26  $[M+H]^+$ ;  $t_R$  = 1.00分钟。

[1337] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚-1-醇(112)。向112A(105mg,0.23mmol)加入TFA(3mL)。1h后,将反应混合物减压弄苏哦,并进行制备型HPLC(Synergi 4u Polar-RP80A,Axia;10%aq.乙腈-70%aq.乙腈和0.1%TFA,20梯度),获得作为其TFA盐的112。在LC/MS方法A上,LCMS( $m/z$ ):308.14 $[M+H]^+$ ; $t_R$ =分钟。 $^1H$  NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$  8.54(d, $J$ =2.5Hz,1H),8.22(s,1H),7.62(ddd, $J$ =8.7,2.4,0.8Hz,1H),3.96(d, $J$ =11.2Hz,1H),3.70(d, $J$ =11.2Hz,1H),2.13-2.02(m,1H),1.91(s,1H),1.53(s,3H),1.41-1.28(m,7H),0.93-0.84(m,3H)。 $^{19}F$  NMR(377MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ -77.56,-118.19(dd, $J$ =8.7,4.2Hz)。

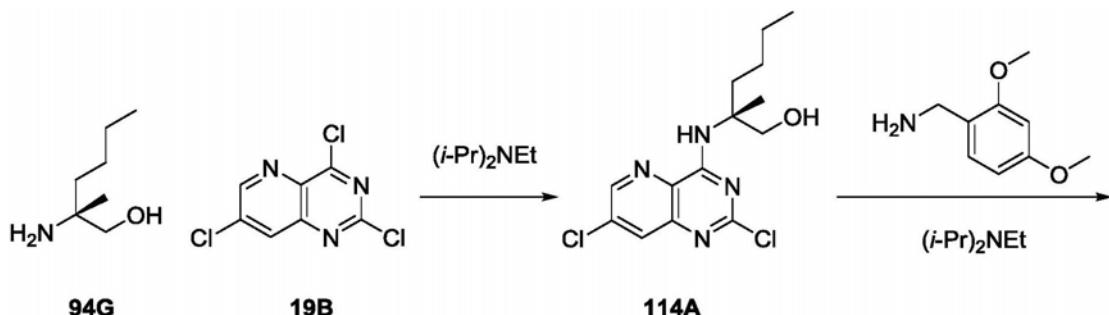
[1338] 实施例113



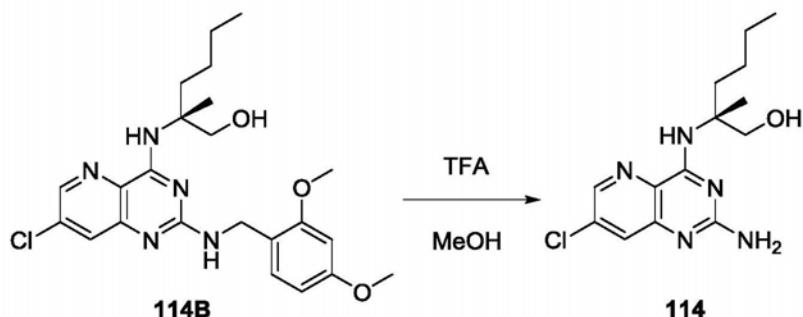
[1340] 合成N-(7-氟-4-羟基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)乙酰胺(113a)。在氮气下将醋酸酐冷却至0℃,并加入2-氨基-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇43B(200mg,1.11mmol;由Medicilon提供,Shanghai)。然后将反应混合物在110℃加热4h。将混合物冷却,并减压浓缩。将残留物用DCM(20mL)粉碎,将固体通过过滤除去并晾干,获得固体的化合物113a。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的[M+H]<sup>+</sup>:223.06;实测值:222.96;t<sub>R</sub>=0.58分钟。

[1341] 合成N<sup>4</sup>-(叔-丁基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(113)。将113a悬浮于POCl<sub>3</sub>(5mL),并在110℃加热1h。然后将反应冷却,减压除去POCl<sub>3</sub>。将残留物用甲苯(15mL)共蒸发,然后用THF(5mL)处理。加入叔丁胺(70μL,0.66mmol),将混合物在室温下搅拌15分钟。加入在甲醇中的25%甲醇钠(100μL,0.45mmol),将反应混合物在密封管中加热至80℃。将反应混合物冷却至室温,直接进行制备型HPLC(Synergi 4u Polar-RP 80A,Axia;10%aq.乙腈-70%aq.乙腈和0.1%TFA,20梯度)。将产物级分真空浓缩,获得作为其TFA盐的113。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ88.30(d,J=2.5Hz,1H),8.04(s,1H),7.18(d,J=2.6Hz,1H),3.99(s,3H),1.61(s,9H).<sup>19</sup>F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.51。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):计算的C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O的[M+H]<sup>+</sup>:248.14;实测值:248.09;t<sub>R</sub>=0.81分钟。

[1342] 实施例114



[1343]

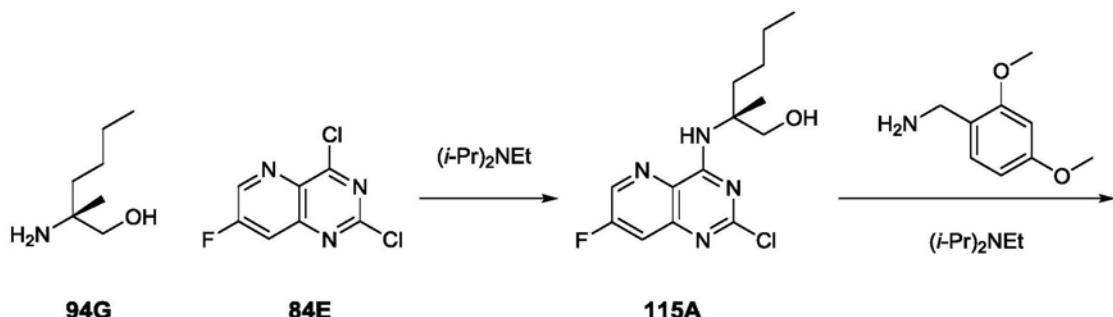


[1344] 合成 (R)-2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 (114A)。向94G (75mg, 0.30mmol) 和19B (51mg, 0.30mmol) 的THF (5mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.90mmol)。在80℃搅拌23h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc (0-75%) 洗脱, 获得114A。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 329.11 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.27分钟。

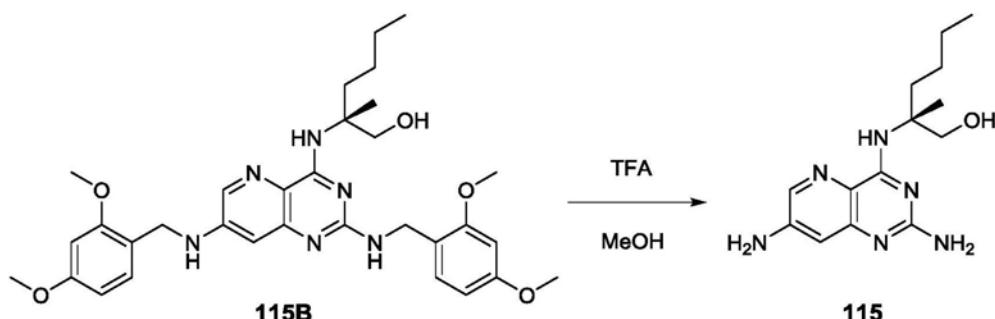
[1345] 合成 (R)-2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 (114B)。向114A的THF (5mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.90mmol), 然后加入2,4-二甲氧基苯胺 (0.25mL, 1.5mmol)。在100℃搅拌18h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc (15-100%) 洗脱, 获得114B。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 460.29 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.94分钟。

[1346] 合成 (R)-2-((2-氨基-7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 (114)。向114B (11mg, 0.02mmol) 加入TFA (3mL)。4h后, 将反应混合物真空浓缩, 并用MeOH (3x 20mL) 共蒸发。将残留物悬浮于MeOH (20mL), 并过滤。搅拌过夜后, 将溶液真空浓缩, 获得作为其TFA盐的114。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 310.12 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.97 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.71 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=13.9, 10.9, 5.0Hz, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (qt, J=6.8, 2.8Hz, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.61。

[1347] 实施例115



[1348]

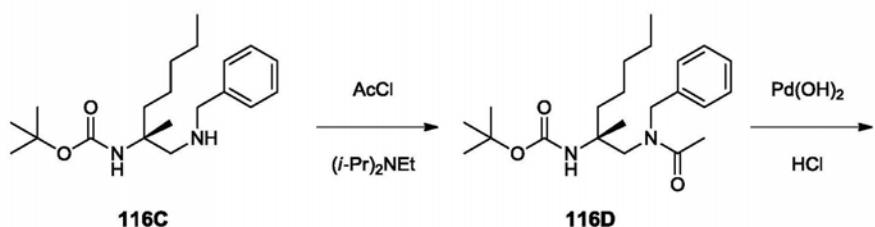
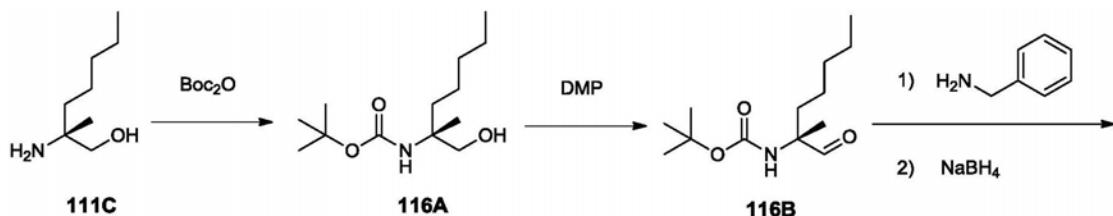


[1349] 合成 (R)-2-((2-氯-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 (115A)。向94G (55mg, 0.30mmol) 和84E (65mg, 0.30mmol) 的THF (5mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.90mmol)。在80℃搅拌18h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc洗脱, 获得115A。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 313.08 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.19分钟。

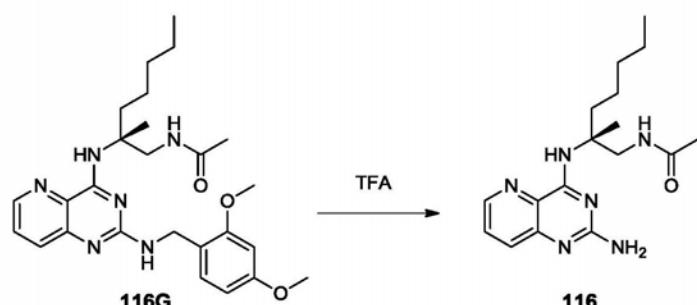
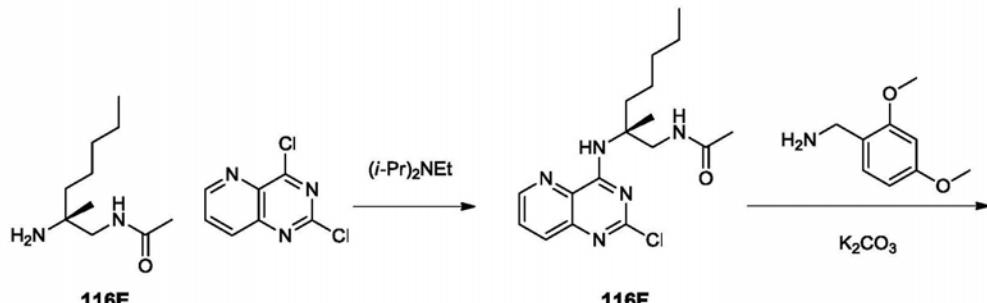
[1350] 合成 (R)-2-((2,7-双((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 (115B)。向115A的THF (5mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.90mmol), 然后加入2,4-二甲氧基苯胺 (0.25mL, 1.5mmol)。在140℃搅拌18h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc (0-100%) 洗脱, 获得115B。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 444.23 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 0.90分钟。

[1351] 合成 (R)-2-((2,7-二氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇 (115)。向115B (14mg, 0.02mmol) 加入TFA (3mL)。4h后, 将反应混合物真空浓缩, 并用MeOH (3x 20mL) 共蒸发。将残留物悬浮于MeOH (20mL), 并过滤。搅拌过夜后, 将溶液真空浓缩, 获得作为其双-TFA盐的115。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 291.19 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 0.93分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.02 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.2Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 13.4, 11.0, 5.0Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (td, J = 7.4, 4.2Hz, 4H), 0.92 (t, J = 7.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -77.58。

[1352] 实施例116



[1353]



[1354] 合成 (R) - (1-羟基-2-甲基庚-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (116A)。向 THF (30mL) 中的 111C (315mg, 2.17mmol) 加入 1M 水性 NaOH (2.2mL) , 然后加入 DIPEA (1.7mL, 9.76mmol) 和 Boc2O (2.17g, 9.94mmol)。18h 后, 将混合物用水 (50mL) 稀释, 并用 EtOAc (2x 50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na2SO4 干燥并真空浓缩。通过配制有 ELSD 的快速色谱, 用己烷-EtOAc (0-50%) 纯化物质, 获得 116A。在 LC/MS 方法 A 上, LCMS (m/z) : 245.77 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.15 分钟。

[1355] 合成 (R) - (2-甲基-1-氧代庚-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (116B)。向 116A (378mg, 1.54mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂 (981g, 2.31mmol)。90 分钟后, 将反应用饱和 Na2S2O3 (aq) (20mL) 淬灭。分离层, 将水相用 DCM (25mL) 萃取。将合并的有机物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na2SO4 干燥并真空浓缩。通过配制有 ELSD 的快速色谱, 用己烷-EtOAc (0-50%) 纯化物质, 获得 116B。在 LC/MS 方法 A 上, LCMS (m/z) : 143.95 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.23 分钟。

[1356] 合成 (R) - (1-(苄基氨基)-2-甲基庚-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (116C)。向 116B (351mg, 1.44mmol) 的 MeOH (6mL) 溶液中加入 苄胺 (0.16mL, 1.44mmol)。18h 后, 向反应加入硼

氯化钠(91mg, 2.17mmol)。90分钟后, 将混合物真空浓缩。将残留物用EtOAc (25mL) 稀释, 用1M NaOH<sub>(aq)</sub> (20mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩, 获得不需进一步纯化而使用的116C。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 335.02 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.95分钟。

[1357] 合成 (R) - (1-(N-苄基乙酰氨基)-2-甲基庚-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (116D)。向116C (519mg, 1.55mmol) 的THF (15mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺 (0.54mL, 3.10mmol), 然后加入乙酰氯 (0.17mL, 2.33mmol)。60分钟后, 将反应用EtOAc (50mL) 稀释, 用 (30mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub><sub>(aq)</sub> (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。通过配制有ELSD的快速色谱, 用己烷-EtOAc (0-100%) 纯化物质, 获得116D。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 376.82 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.36分钟。

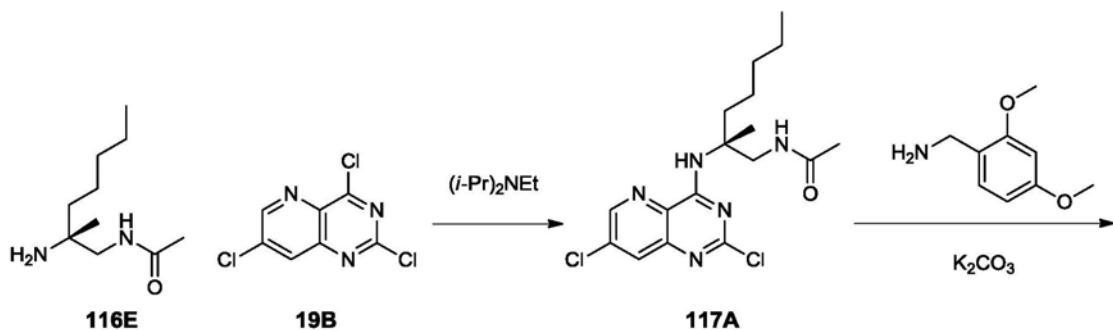
[1358] 合成 (R) -N- (2-氨基-2-甲基庚基) 乙酰胺 (116E)。向116D (584mg, 1.55mmol) 的EtOH (15mL) 溶液中加入HCl溶液 (0.78mL, 3.10mmol, 在2,4-二噁烷中的4M)。然后用Ar清洗溶液, 加入Pd(OH)<sub>2</sub> (441mg)。用H<sub>2</sub>清洗混合物, 并将其加热至75°C。18h后, 将混合物冷却至环境温度, 用Ar清洗, 过滤并真空浓缩, 获得作为HCl盐的粗116E (288mg)。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 186.96 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.52分钟。

[1359] 合成 (R) -N- (2-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-甲基庚基) 乙酰胺 (116F)。向116E (50mg, 0.22mmol) 和2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 (45mg, 0.22mmol) 的THF (3mL) 溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (0.12mL, 0.67mmol)。在80°C搅拌18h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc (25mL) 稀释, 用水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc (0-100%) 洗脱, 获得116F。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 350.06 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.09分钟。

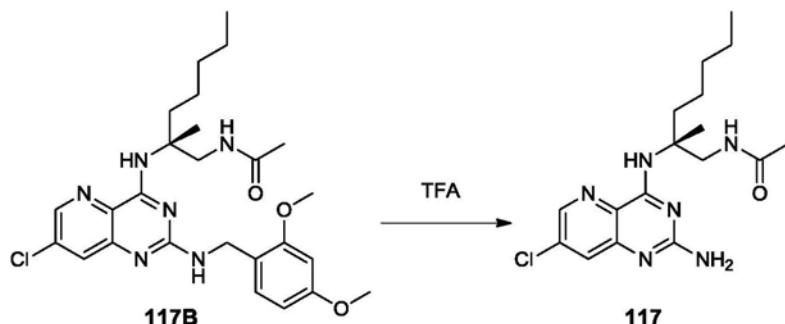
[1360] 合成 (R) -N- (2-((2,4-二甲氧基苄基) 氨基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-甲基庚基) 乙酰胺 (116G)。向116F (58mg, 0.17mmol) 2-MeTHF (3mL) 溶液中加入碳酸钾 (46mg, 0.33mmol), 然后加入2,4-二甲氧基苄胺 (0.05mL, 0.33mmol)。在85°C搅拌18h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc (25mL) 稀释, 用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc (20-100%) 洗脱, 获116G。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 481.27 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.94分钟。

[1361] 合成 (R) -N- (2-((2-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基) 氨基)-2-甲基庚基) 乙酰胺 (116)。向116G (53mg, 0.11mmol) 加入TFA (3mL)。2h后, 将反应混合物真空浓缩, 并用MeOH (3x 20mL) 共蒸发。将残留物悬浮于MeOH, 并过滤。将溶液真空浓缩, 获得作为TFA盐的116。在LC/MS方法A上, LCMS (m/z) : 331.25 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.72分钟。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.63 (dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (ddd, J=8.5, 4.4, 1.2Hz, 1H), 3.95 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.9Hz, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.41-1.30 (m, 6H), 0.88 (t, J=6.3Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.86。

[1362] 实施例117



[1363]

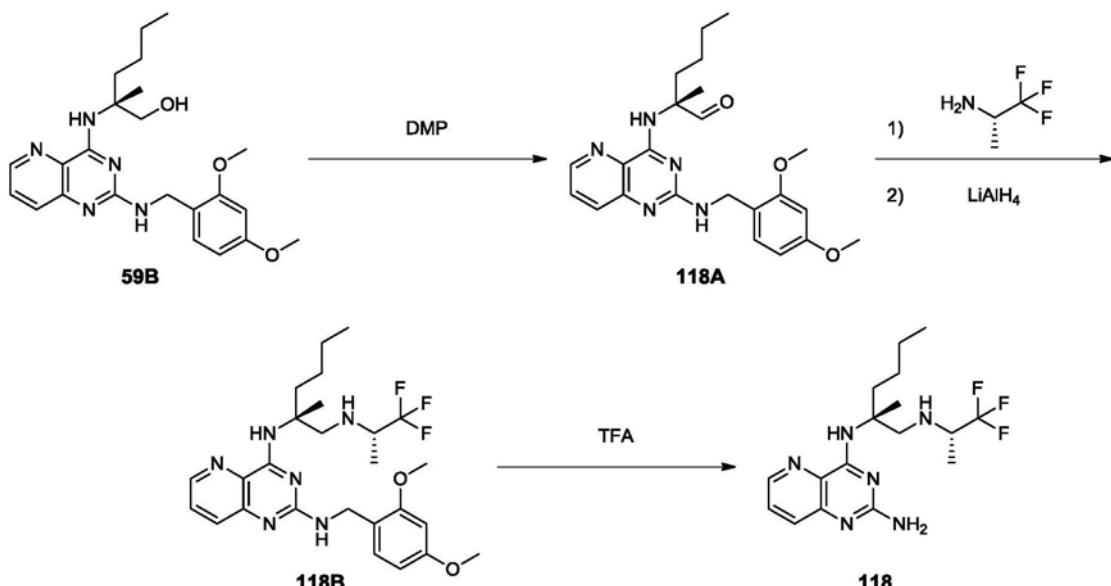


[1364] 合成 (R)-N-(2-((2,7-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚基)乙酰胺(117A)。向116E(50mg, 0.22mmol)和19B(53mg, 0.22mmol)的THF(3mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.12mL, 0.67mmol)。在80℃搅拌18h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc(25mL)稀释, 用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc(0-100%)洗脱, 获得117A。在LC/MS方法A上, LCMS(m/z): 384.01 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.77分钟。

[1365] 合成 (R)-N-(2-((7-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚基)乙酰胺(117B)。向117A(33mg, 0.09mmol)的2-MeTHF(3mL)溶液中加入碳酸钾(24mg, 0.17mmol), 然后加入2,4-二甲氧基苄胺(0.05mL, 0.17mmol)。在85℃搅拌18h后, 将反应冷却至环境温度, 用EtOAc(50mL)稀释, 用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后过滤并真空浓缩。将残留物进行硅胶色谱, 用己烷-EtOAc(0-100%)洗脱, 获得117B。在LC/MS方法A上, LCMS(m/z): 515.26 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1.06分钟。

[1366] 合成 (R)-N-(2-((2-氨基-7-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基庚基)乙酰胺(117)。向117B(38mg, 0.07mmol)加入TFA(3mL)。2h后, 将反应混合物真空浓缩, 并用MeOH(3x 20mL)共蒸发。将残留物悬浮于MeOH, 并过滤。将溶液真空浓缩, 获得作为TFA盐的117。在LC/MS方法A上, LCMS(m/z): 632.22 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=0.89分钟。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.59 (dd, J=3.5, 2.1Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.93 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.51 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (dd, J=17.6, 5.4Hz, 6H), 0.88 (t, J=6.4Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR(377MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ-77.80。

[1367] 实施例118



[1368]

[1369] 合成(R)-2-((2,4-二甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基己醛(118A)。向59B(548mg,1.29mmol)的DCM(24mL)溶液中加入Dess-Martin氧化剂(829mg,1.93mmol)。60分钟后,将反应用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{(aq)}$ (20mL)淬灭,分离层,并将水相用DCM(25mL)萃取。将合并的有机物用水(50mL)、饱和 $\text{NaHCO}_3\text{(aq)}$ (50mL)和盐水(50mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空浓缩。通过快速色谱,用己烷-EtOAc(0-100%)接着EtOAc-MeOH(0-20%)纯化物质,获得118A。在LC/MS方法A上,LCMS( $\text{m/z}$ ):424.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_{\text{R}}=1.04$ 分钟。

[1370] 合成 $\text{N}^2$ -(2,4-二甲氧基苯基)- $\text{N}^4$ -((R)-2-甲基-1-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)己-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(118B)。向118A(70mg,0.17mmol)的MeOH(1mL)溶液中加入(S)-1,1,1-三氟-2-丙胺(39mg,0.33mmol,由Oakwood Chemical提供)。5h后,将反应真空浓缩。将残留物用THF(2mL)稀释,加入氢化铝锂溶液(0.82mL,0.82mmol,在THF中1M)。30分钟后,将反应用水(20mL)淬灭,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空浓缩,获得粗118B。在LC/MS方法A上,LCMS( $\text{m/z}$ ):521.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_{\text{R}}=1.26$ 分钟。

[1371] 合成 $\text{N}^4$ -((R)-2-甲基-1-((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)己-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2,4-二胺(118)。向118B(66mg,0.13mmol)加入TFA(3mL)。4h后,将反应混合物真空浓缩。将残留物悬浮于50% $\text{EtOH}\text{(aq)}$ (6mL),并过滤。将溶液用制备型HPLC(Synergi 4u Polar-RP 80A,Axia;20%aq.乙腈-60%aq.乙腈和0.1%TFA,20梯度)纯化,获得作为其双-TFA盐的122。在LC/MS方法A上,LCMS( $\text{m/z}$ ):371.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_{\text{R}}=1.14$ 分钟。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$  8.62(dd,  $J=4.4, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87(dd,  $J=8.5, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78(dd,  $J=8.5, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.75(hept,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.64(d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.28(d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 2.17(dd,  $J=13.6, 11.4, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 1.95(dd,  $J=16.1, 12.3, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 1.61(s, 3H), 1.42(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.40-1.26(m, 4H), 0.92(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。 $^{19}\text{F}$  NMR(376MHz,甲醇- $\text{d}_4$ ) $\delta$  -76.47(d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), -77.87。

[1372] 除非另有说明,以上报道的LC/MS停留时间( $t_{\text{R}}$ )用LC/MS方法A测量。

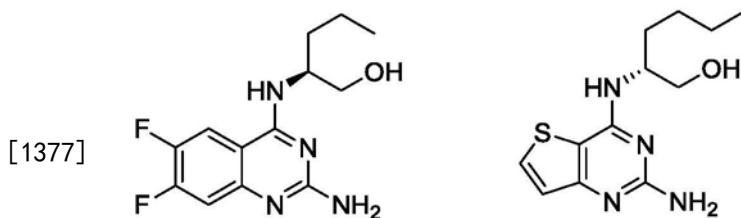
[1373] LC/MS HPLC的方法(方法A):用以下产生HPLC LC/MS色谱图:Thermo Scientific LCQ LC/MS系统,用Kinetex 2.6u C18 100A洗脱,5x30mm HPLC柱,用1.85分钟的从具有

0.1%甲酸改性剂的2%aq.乙腈-98%aq.乙腈的梯度洗脱。

[1374] LC/MS HPLC的方法(方法B):用以下产生HPLC LC/MS色谱图:Thermo Scientific LCQ LC/MS系统,用Kinetex 2.6u C18 100A洗脱,5x30mm HPLC柱,用2.85分钟的具有0.1%甲酸改性剂的从2%aq.乙腈-98%aq.乙腈的梯度洗脱。

[1375] 生物学实施例1-PBMC IFN $\alpha$ 、IL12-p40和TNF $\alpha$ 分析

[1376] 根据如下所述程序测试本文公开的某些化合物。此外,与本公开化合物一起制备并测试某些参考化合物。例如,以类似于PCT申请公开号W02012/156498公开的方式制备化合物X(其中所述化合物鉴定为化合物72)。以类似于PCT申请公开号W02015/014815公开的方式制备化合物Y(其中所述化合物鉴定为化合物6)。



[1378] 以10mM浓度将化合物溶解并储存于DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 中。

[1379] 细胞和试剂

[1380] 从健康供体分离的冷冻保存的人PBMC购自StemCell Technologies (Vancouver, Canada)。所使用的细胞培养基是补充有10%胎牛血清 (Hyclone, GE Healthcare, Logan, UT) 和青霉素-链霉素 (Mediatech) 的含有L-谷氨酰胺的RPMI (Mediatech, Manassas, VA)。人TNF $\alpha$ 、IL12p40和IFN $\alpha$ 2a 384-孔分析捕获板、标准品、缓冲液和处理试剂获自MesoScale Discovery Technologies (MSD; Rockville, MD)。

[1381] 将冷冻保存的人PBMC (1x10<sup>8</sup>个细胞/ml) 在37°C下解冻并重悬于25ml温细胞培养基中。将细胞在200Xg (Beckman Avanti J-E) 下沉淀5分钟并重悬于20ml新鲜培养基中。将细胞利用Cellometer (Nexcelcom Bioscience) 计数, 调节至2x10<sup>6</sup>个细胞, 并在设置为37°C、5%CO<sub>2</sub>的孵育器孵育2小时以从冷冻保存恢复。将化合物以半对数阶连续稀释于DMSO中以生成10点剂量范围。使用配备有384孔头的Bravo移液管 (Agilent), 将0.4 $\mu$ L化合物转移到包含30 $\mu$ L细胞培养基的384孔黑色透明的底板 (Greiner Bio-One, Germany) 的各孔。然后将回收的PBMC以50 $\mu$ L每孔 (100k个细胞/孔) 使用微流式多道分液器 (Bioteck) 分配入分析板。最终的DMSO浓度是0.5%。DMSO用作阴性对照。将板在37°C下孵育24小时。将分析板中的PBMC通过离心 (Beckman Avanti J-E) 以200Xg沉淀5分钟。

[1382] 使用Biomek FX 384孔移液工作站 (Beckman), 将来自分析板的条件化培养基 (CCM) 转移到对于各细胞因子定制的MSD捕获板。对于IFN $\alpha$ 和IL12-p40检测, 将25 $\mu$ L和20 $\mu$ L CCM分别直接添加到各捕获板。对于TNF $\alpha$ 检测, 将CCM在新鲜培养基中以1:9稀释, 并使用20 $\mu$ L稀释的CCM。对于各细胞因子的连续稀释的校准标准用于生成标准曲线和建立分析线性。将平板密封并在4°C下在设置为200rpm的板振荡器(滴定板)中孵育过夜。第二天, 将各细胞因子特异性的抗体在MSD Diluent 100抗体稀释缓冲液中以1:50稀释。将稀释的抗体以10 $\mu$ L/孔添加至相应的捕获板, 并在RT下在振荡器中孵育1-2小时。将平板用PBST缓冲液 (3X, 60

$\mu\text{l}/\text{孔}$ ) 使用Biotek多流式板洗涤器洗涤。将MSD阅读缓冲液在去离子水中稀释至2X, 并经由Biomek FX仪器添加35 $\mu\text{L}/\text{孔}$ 。在MSD 6000阅读器中立即读数平板。将数据标准化至各分析板中的阳性和阴性对照。AC<sub>50</sub>值代表基于标准化百分比活化和通过非线性回归利用Pipeline Pilot软件(Accelrys, San Diego, CA)计算的半最大效应的化合物浓度。

[1383] 细胞因子特征分析的结果报告于下表1、表2和表3中。

[1384] 表1

[1385]

化合物	TNF $\alpha$ AC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	IL12p40 AC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	IFN $\alpha$ AC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
<b>1B</b>	3.9	2	2.7
<b>2B</b>	5.4	2.8	4.3
<b>3B</b>	29.4	15.5	14.5
<b>4B</b>	9.1	5.4	5.9
<b>5B</b>	>50	>50	41

<b>6B</b>	>50	>50	>50
<b>7</b>	>50	>50	34
<b>8</b>	20.2	19.4	>50
<b>9</b>	1.9	1.1	7.2
<b>10</b>	29.2	23.8	>50
<b>11</b>	10.1	6	6.9
<b>12</b>	>50	>50	>50
<b>13</b>	>50	>50	>50
<b>14</b>	1.1	0.94	1.6
<b>15</b>	1.6	1.2	>200
<b>16</b>	>50	>50	>50
<b>17</b>	>50	>50	>50
<b>18F</b>	16.1	15.2	30.6
<b>19E</b>	3.3	2.5	21.6
<b>20</b>	3.2	2.8	5.4
<b>21</b>	3.1	2.3	4.8
<b>22</b>	>50	>50	35.9
<b>23C</b>	24.7	25.7	>50
<b>24D</b>	3.4	3.1	18.4
<b>25E</b>	20	19.7	12.3
<b>26E</b>	2.3	1.7	13.5
<b>27C</b>	0.52	0.42	2
<b>28</b>	28.6	28.2	45
<b>29</b>	18.3	15.5	3.9
<b>30B</b>	10.6	8.6	>50
<b>31</b>	4.7	4.7	32.9
<b>32</b>	>50	>50	>50
<b>33</b>	0.92	0.85	5.9
<b>34</b>	12.2	10.9	>50
<b>35</b>	39.4	22.6	>50
<b>36</b>	21.5	10.8	>50
<b>37</b>	>50	>50	>50
<b>38C</b>	>50	>50	>50
<b>39C</b>	>50	41.5	>50
<b>40C</b>	0.94	0.87	2.4
<b>41</b>	11	9.1	13
<b>42B</b>	1.1	0.9	3.6
<b>43C</b>	1.1	1	10.9
<b>44</b>	3	2.4	>50
<b>45</b>	1.6	1.3	8.3
<b>46C</b>	28.6	28.5	>50
<b>47B</b>	2.70	2.0	>50
<b>48</b>	0.85	0.71	0.57

[1386]

表2

[1387]

[1388] 表2

化合物	TNF $\alpha$ AC50 ( $\mu$ M)	IL12p40AC50 ( $\mu$ M)	IFN $\alpha$ AC50 ( $\mu$ M)
X	1.2	0.97	7.1

Y	11.2	13.0	>50
---	------	------	-----

[1389] 表3

化合物	TNF $\alpha$ AC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IL12p40 AC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IFN $\alpha$ AC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
49	22.4	18.1	41.6
50	26.9	23.1	>50
51	0.37	0.33	>200
52	3.2	3.6	>50
53	0.26	0.28	3.9
54	34.0	42.5	>50
55	23.9	21.5	28.8
56	3.6	3.4	1.9
57	11.0	9.7	>50
58	3.9	3.8	4.1
59	0.18	0.17	15.0
60	2.6	2.3	7.9
61	0.02	0.02	42.1
62	1.0	0.91	>50
63	0.41	0.43	22.4
64	3.1	3.2	37.9
65	0.11	0.09	>50
66	0.04	0.03	1.6
67	6.3	3.9	23.0
68	11.1	14.2	>50
69	31.0	30.8	34.8
70	3.3	2.7	>50
71	2.6	2.7	>50
72	7.2	7.0	>50
73	1.3	1.3	>50
74	9.1	9.6	>50
75	4.0	3.3	20.3
76	36.9	31.8	36.9
77	43.6	43.6	43.6
78	16.0	14.2	>50
79	9.1	11.5	>50
80	2.7	2.4	>50
81	7.6	7.8	>50
82	16.6	14.3	>50
83	1.7	1.8	43.1
84	3.0	3.9	>50
85	0.86	0.80	4.0
86	2.9	2.4	37.4
87	5.0	4.5	>50
88	0.4	0.37	35.6
89	2.2	1.7	>50
90	0.86	0.62	7.8
91	2.0	1.9	>50
92	4.3	4.7	>50
93	0.44	0.40	>50

[1390]

[1391]	<b>94</b>	1.0	0.7	2.2
	<b>95</b>	0.15	0.15	>50
	<b>96</b>	1.1	1.0	2.8
	<b>97</b>	0.14	0.13	26.0
	<b>98</b>	0.24	0.23	134
	<b>99</b>	3.4	3.6	>50
	<b>100</b>	3.8	3.5	4.6
	<b>101</b>	0.10	0.11	>50
	<b>102</b>	0.81	0.76	>50
	<b>103</b>	3.3	2.6	10.3
	<b>104</b>	2.1	1.9	4.2
	<b>105</b>	3.5	3.4	>50
	<b>106</b>	13.8	10.2	>50
	<b>107</b>	2.8	1.8	>50
	<b>108</b>	38.7	22.0	>50
	<b>110</b>	32.6	32.6	32.6
	<b>111</b>	0.61	0.47	19.8
	<b>112</b>	0.36	0.33	>50
	<b>113</b>	12.5	13.6	>50
	<b>114</b>	0.34	0.20	34.1
	<b>115</b>	0.024	0.027	9.0
	<b>116</b>	0.036	0.11	>50
	<b>117</b>	0.37	0.33	>50
	<b>118</b>	9.3	9.1	>50

[1392] 在某些实施方式中,本文公开的某些化合物对TNF $\alpha$ 的AC<sub>50</sub>为小于约100 $\mu$ M、小于约50 $\mu$ M、小于约40 $\mu$ M、小于约30 $\mu$ M、小于约25 $\mu$ M、小于约20 $\mu$ M、小于约15 $\mu$ M、小于约10 $\mu$ M、小于约5 $\mu$ M、小于约4 $\mu$ M、小于约3 $\mu$ M、小于约2 $\mu$ M、或小于约1 $\mu$ M。在某些实施方式中,本文公开的某些化合物对TNF $\alpha$ 的AC<sub>50</sub>为大于约25 $\mu$ M或大于约50 $\mu$ M。在某些实施方式中,本文公开的某些化合物对TNF $\alpha$ 的AC<sub>50</sub>为小于约0.75 $\mu$ M、小于约0.5 $\mu$ M、或小于约0.25 $\mu$ M。如本领域技术人员所理解,TNF $\alpha$ 的诱导与TLR8的激动有关。

[1393] 在某些实施方式中,本文公开的某些化合物对IL12p40的AC<sub>50</sub>小于约100 $\mu$ M、小于约50 $\mu$ M、小于约40 $\mu$ M、小于约30 $\mu$ M、小于约25 $\mu$ M、小于约20 $\mu$ M、小于约15 $\mu$ M、小于约10 $\mu$ M、小于约5 $\mu$ M、小于约4 $\mu$ M、小于约3 $\mu$ M、小于约2 $\mu$ M、或小于约1 $\mu$ M。在某些实施方式中,本文公开的某些化合物对IL12p40的AC<sub>50</sub>大于约25 $\mu$ M或大于约50 $\mu$ M。如本领域技术人员所理解,IL12p40的诱导与TLR8的激动有关。

[1394] 在某些实施方式中,本文公开的某些化合物对IFN $\alpha$ 的AC<sub>50</sub>小于约200 $\mu$ M、小于约100 $\mu$ M、小于约50 $\mu$ M、小于约40 $\mu$ M、小于约30 $\mu$ M、小于约25 $\mu$ M、小于约20 $\mu$ M、小于约15 $\mu$ M、小于约10 $\mu$ M、小于约5 $\mu$ M、小于约4 $\mu$ M、小于约3 $\mu$ M、小于约2 $\mu$ M、或小于约1 $\mu$ M。在某些实施方式中,本文公开的某些化合物对IFN $\alpha$ 的AC<sub>50</sub>为大于约25 $\mu$ M、大于约50 $\mu$ M、大于约100 $\mu$ M、大于约150 $\mu$ M或大于约200 $\mu$ M。如本领域技术人员所理解,IFN $\alpha$ 的诱导与TLR7的激动有关。

[1395] 在某些实施方式中,本公开的化合物是选择性的TLR8激动剂。作为选择性的TLR8激动剂的化合物产生与TLR8诱导有关的细胞因子效应(例如TNF $\alpha$ 和IL12p40)的浓度低于与TLR7诱导有关(例如IFN $\alpha$ )的浓度。在某些实施方式中,当在细胞因子特征分析中分析时,化

合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约2倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约4倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约6倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约8倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约10倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约20倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约30倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约40倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约50倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约75倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约100倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约125倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约150倍;在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约175倍;和在某些实施方式中,化合物诱导IFN $\alpha$ 的浓度比诱导TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的浓度高至少约200倍。

[1396] 如本领域技术人员所理解,本公开的各化合物对各测试的细胞因子(例如TNF $\alpha$ 、IL12p40和IFN $\alpha$ )的AC<sub>50</sub>值包括如上公开范围的各种不同组合。因此,本公开提供这类组合。此外,任何特定的化合物或化合物组选择性调节特定受体的能力可以从本文公开的AC<sub>50</sub>数据来推断。本领域技术人员将必然理解任何特定的化合物或化合物组的各种选择性。

[1397] 生物学实施例2-WHV感染的美洲旱獭中的功效研究

[1398] 本文公开的化合物的体内抗病毒功效在CHB的美洲旱獭模型中评估。基于性别和基线抗病毒参数将慢性感染有旱獭肝炎病毒(WHV)的美洲旱獭(n=23)分为安慰剂组(n=11)、1mg/kg剂量组(n=6)和3mg/kg剂量组(n=6)。将具有高 $\gamma$ 谷氨酰转移酶(GGT)水平(其与肝细胞癌(HCC)的增加风险有关)和/或在预研究活检筛选观察到具有肝肿瘤的动物归入安慰剂组。进行这种分组使得与HCC有关的不良事件(包括死亡)不会混淆接受本文公开的化合物的剂量组的安全性评估。该正在进行的研究的计划如下:用化合物或载体对动物P0给药,每周一次,给药8周,然后是24周的随访期。监控动物的安全和生活参数(血液化学/血液病学/温度)、药代动力学(血清PK)、药效学(全血MARCO mRNA和WHV-特异性T细胞响应)和抗病毒功效(血清WHV DNA、旱獭肝炎表面抗原(WHsAg)和抗-sAg抗体,和肝WHV cccDNA、DNA和mRNA)。

[1399] 该正在进行的研究的暂时分析揭示用载体或1mg/kg给药的动物8周不具有血清WHV DNA或WHsAg水平的任何变化。相反,在3mg/kg剂量组的6只动物中的4只在两个病毒端点存在强下降。这些动物中的三只的血清WHV DNA或WHsAg水平在第12周(处理停止后四周)不恢复。值得注意的是,三只动物在第4周开始具有可检测水平的抗WHsAg,其到第12周时仍然增加、稳定化或减少。这些暂时数据表明本公开的化合物具有抗病毒和抗HBsAg活性以及能够在CHB的美洲旱獭模型中体内诱导抗HBsAg抗体的能力。

[1400] 生物学实施例3-脱靶毒性

[1401] 为评价本文公开的某些化合物的潜在的脱靶毒性,利用不同的组织来源的5个细

胞系的组描绘鉴定化合物的体外细胞毒性。在肝细胞瘤衍生的Huh-7和HepG2细胞、前列腺癌衍生的PC-3细胞、淋巴瘤衍生的MT-4细胞和正常二倍体肺细胞系MRC-5中检查化合物细胞毒性。所使用的HepG2和PC-3细胞适合于在不含葡萄糖的含半乳糖的培养基中生长。与保持在标准的含葡萄糖的培养基中的相同细胞相比,这些细胞对线粒体氧化磷酸化的抑制剂具有相对较高的敏感性 (Marroquin等, Toxicol. Sci. 2007; 97 (2) : 539-47)。通过在用测试化合物连续孵育五天后测量胞内ATP水平来测定细胞活力。

[1402] 细胞培养物

[1403] 人肝细胞瘤Huh-7细胞系获得自ReBLikon GmbH (Mainz, Germany) {20879}。MT-4细胞系 (HTLV-1转化的, 人T淋巴母细胞) 获得自NIH AIDS Reagent计划 (Bathesda, MD)。人肝母细胞瘤细胞系HepG2、人前列腺癌细胞系PC-3和正常胎儿肺衍生的MRC-5细胞获得自美国菌种保藏中心 (ATCC, Manassas, VA)。

[1404] 将Huh-7细胞保持于补充有10%胎牛血清 (FBS, Hyclone, Logan, UT)、1%非必需氨基酸 (Gibco, Carlsbad, CA) 的Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 中。PC-3和HepG2细胞适合于在含2%半乳糖、不含葡萄糖的补充有10%胎牛血清 (FBS, Hyclone, Logan, UT)、1%非必需氨基酸 (Gibco, Carlsbad, CA)、1%丙酮酸盐 (Cellgro)、1%Glutamax (Invitrogen, Carlsbad, CA) 的Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 中生长。将半乳糖适应的细胞保持于相同的培养基中。将MRC-5细胞保持于补充有10%胎牛血清 (FBS, Hyclone, Logan, UT) 的Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 中。将MT-4细胞保持于补充有10%胎牛血清 (FBS, Hyclone, Logan, UT) 的RPMI-1640中。所有的细胞培养基还补充有100Units/mL青霉素、100 $\mu$ g/mL链霉素 (Gibco)。

[1405] 细胞毒性分析

[1406] 使用Bioteck uFlow工作站 (Bioteck, Winooski, VT) , 将90 $\mu$ L培养基中的1500HepG2、1500PC-3、500Huh7或1500MRC-5细胞分配入黑色聚苯乙烯组织培养物处理的384孔板的各孔中。将铺板的细胞在37°C、5%CO<sub>2</sub>和90%湿度下在孵育器中孵育24小时。在100%DMSO中在384孔聚丙烯 (高回收) 板在Biomek FX工作站 (Beckman Coulter, Fullerton, CA) 上进行化合物的连续稀释。3倍连续稀释后, 利用配备有Bravo 384孔移液器的Velocity 11系统将0.4 $\mu$ L的化合物转移入包含细胞的384孔板中。最终分析板中的DMSO浓度是0.44% (v/v)。在37°C下用化合物孵育细胞五天。嘌呤霉素 (44 $\mu$ M最终浓度) 和DMSO (0.44%, v/v) 分别用作阳性和阴性对照。

[1407] 在孵育期结束时, 如下进行细胞毒性分析: 将来自384孔细胞培养板的培养基用Bioteck EL405板洗涤器 (Bioteck) 吸出, 并用100 $\mu$ L PBS洗涤细胞一次。用Bioteck uFlow液体分配器将二十微升的Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) 添加至平板的各孔。在室温下将平板孵育15分钟, 然后用Perkin Elmer Envision板阅读器 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 测量发光。

[1408] 对于MT-4细胞毒性分析, 用Biomek FX工作站 (Beckman Coulter) 将0.4 $\mu$ L连续稀释的化合物添加至384孔黑色、实心底平板中的40 $\mu$ l细胞保持培养基中。用Bioteck uFlow工作站 (Bioteck) 将35 $\mu$ L中的两千个细胞添加至各孔。各分析板包含10 $\mu$ M嘌呤霉素 (最终浓度) 和RPMI-1640中的0.5%DMSO分别作为阳性和阴性对照。在37°C下在设置为5%CO<sub>2</sub>和90%湿度的孵育器中孵育分析板五天。五天后, 用Bioteck uFlow工作站将22 $\mu$ L Cell Titer Glo试

剂(Promega)添加至分析板。随后将平板在Perkin Elmer Envision板阅读器上放置五分钟,然后读出发光信号。

[1409] 数据分析

[1410] CC<sub>50</sub>值定义为引起发光信号降低50%的化合物浓度,并通过非线性回归利用Pipeline Pilot软件通过应用四参数拟合方程(Accelrys, San Diego, CA)来计算。结果总结于下表。单个CC<sub>50</sub>值列为μM浓度。

化合物	CC <sub>50</sub> GALHEPG2 CTG 5D	CC <sub>50</sub> GALPC3 CTG 5D	CC <sub>50</sub> HUH7 CTG 5D	CC <sub>50</sub> MRC5 CTG 5D	CC <sub>50</sub> (MT4)
[1411]	15	1.23	0.69.	10.70	7.60
	44	1.07	0.52	9.64	3.72
	59	8.88	5.20	35.39	40.31
	98	6.70	4.53	21.90	24.42
	51	44.44	37.23	44.44	44.44
	102	27.42	19.08	44.44	44.44
	61	44.44	44.44	44.44	212.39
	62	44.44	29.74	44.44	44.44
	93	7.73	3.63	44.44	38.80
	64	3.56	1.55	10.36	6.97
	101	44.44	44.44	44.44	44.44
	65	44.44	44.44	44.44	50.0
	95	28.06	16.76	31.34	44.44
	97	33.01	27.51	44.44	44.44
					50.0

[1412]

X	7.85	6.79	16.91	20.95	53.77
Y	0.19	0.18.	2.31	0.95	1.42

[1413] 如本领域技术人员所理解,来自细胞毒性分析的CC<sub>50</sub>与(例如,TNF $\alpha$ 和/或IL12p40的)AC<sub>50</sub>的高比例显示可能的体内良好安全边界。

[1414] 所有文献,包括出版物、专利和专利文献通过引用引入,好象通过引入个别组合。本公开为各种实施方式和技术提供参考。然而,应理解可以进行许多变化和修改,同时仍然在本公开的精神和范围内。