



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112334475 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 29

(21) 申请号 201980039513.4

(22) 申请日 2019.04.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112334475 A

(43) 申请公布日 2021.02.05

(30) 优先权数据
1806132.5 2018.04.13 GB
1819136.1 2018.11.23 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2019/051058 2019.04.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/197842 EN 2019.10.17

(73) 专利权人 癌症研究技术有限公司
地址 英国伦敦
专利权人 癌症研究协会皇家癌症医院

(72) 发明人 本杰明·理查德·贝莱妮
贵明·杰克·张
欧文·亚历山大·戴维斯
斯文·霍尔德
罗斯玛丽·哈克威尔 加文·柯利
米尔科·梅尼科尼
阿尔菲·布伦南
马修·加思·劳埃德

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332
专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int.Cl.
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01) (续)

(56) 对比文件
W0 2018108704 A1, 2018.06.21 (续)
审查员 安玲玲

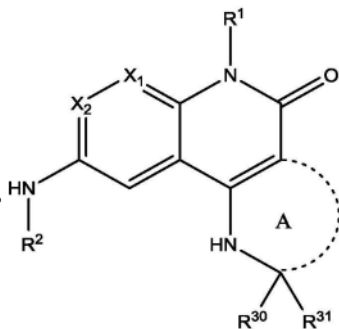
权利要求书12页 说明书170页

(54) 发明名称
BCL6抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及作为BCL6 (B-细胞淋巴瘤6) 活性的抑制剂起作用的具有式I的化合物, 其中X₁、X₂、R¹、R²、R³⁰、R³¹、和环A各自如本文所定义。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物、以及这些化合物在治疗增殖性障碍如癌症以及牵涉BCL6活性的其他疾病

或病症中的用途。



式 I

CN 112334475 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

C07D 498/20 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

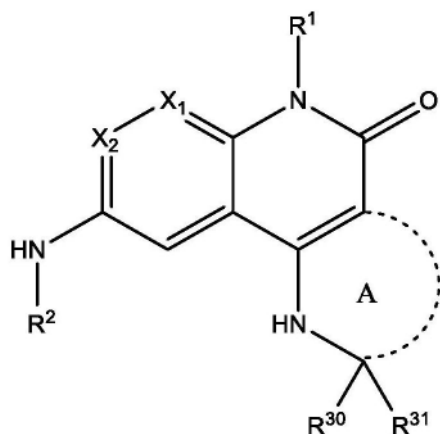
A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2018215798 A1, 2018.11.29

1. 一种具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 如下所示:



式 (I)

其中:

X_1 选自 N 或 CR^a , 其中 R^a 选自氢、(1-2C) 烷基、卤素、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 卤代烷氧基、氰基、或 NR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 各自独立地选自氢或 (1-2C) 烷基;

X_2 选自 N、CH、CF、CCl、或 $C-CH_3$;

R^1 选自氢或具有下式的基团:

-L-Y-Z

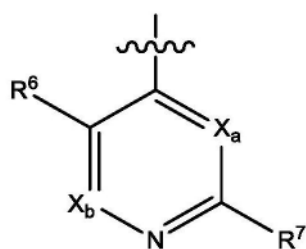
其中:

L 不存在, 或是 (1-3C) 亚烷基;

Y 不存在; 并且

Z 是 (1-6C) 烷基或 (3-6C) 环烷基; 其中 Z 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 这些取代基基团独立地选自卤基、 NR^gR^h 、或 OR^g ; 其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或 (1-4C) 烷基;

R^2 选自具有下文所示的式 A 的基团:



式 A

其中:

表示附接点;

X_a 选自 N、CH、或 CF;

X_b 选自 N 或 CR^{x1} , 其中 R^{x1} 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基、氰基、乙炔基、 CH_2F 、 CF_2H 、或 CF_3 ;

R^6 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基、氰基、乙炔基、 CH_2F 、 CF_2H 、或 CF_3 ;

R^7 选自氢、卤基、或具有下式的基团:

$-Y_3-Z_3$

其中:

Y_3 不存在,或是0、C(0)、或C(0)0;并且

Z_3 是氢、(1-6C)烷基、5至6元杂芳基、或4至12元杂环基;其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、C(0)NR¹R^m、或OR¹,其中R¹和R^m各自独立地选自氢、(1-4C)烷基、或(3-6C)环烷基;或 Z^3 进一步任选地被具有下式的基团取代:

$-L_Z-W_Z$

其中:

L_Z 是(1-5C)亚烷基;并且

W_Z 是氰基、羟基、或(1-4C)烷氧基;

R³⁰选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、或(1-4C)卤代烷基;

R³¹选自氢、(1-4C)烷基、或具有下式的基团:

$Y_5-L_5-Z_5$

其中:

Y_5 不存在;

L_5 不存在;并且

Z_5 是(1-6C)烷基;其中 Z_5 被一个(1-2C)烷氧基取代;或者

R³⁰和R³¹连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成4-6元杂环;并且

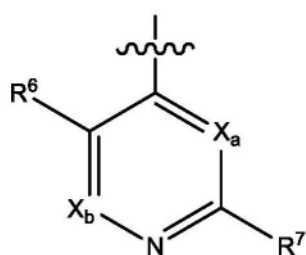
环A是6元或7元杂环,除了取代基基团R³⁰和R³¹,该杂环进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团选自氧代、(1-2C)烷基、螺环丙基、或卤基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X₂是CH。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X₁选自N或CH。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X₁是CH。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是具有下文所示的式A的基团:



式 A

其中:

表示附接点;

X_a选自N、CH、或CF;

X_b选自N或CR^{x1},其中R^{x1}选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、氰基、乙炔基、CH₂F、CF₂H、或CF₃;

R⁶选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、氰基、乙炔基、CH₂F、CF₂H、或CF₃;

R^7 选自氢、卤基、或具有下式的基团：

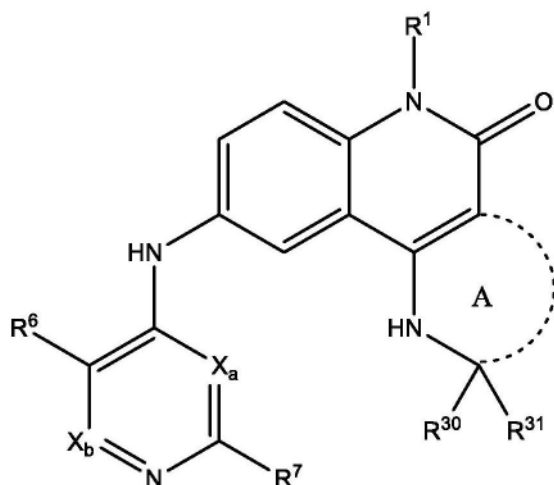
$-Y_3-Z_3$

其中：

Y_3 不存在；并且

Z_3 是4至12元杂环基；其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、 $C(O)NR^1R^m$ 或 OR^1 ，其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基、或(3-6C)环烷基。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有如下所示的结构式Ic：



式 Ic

其中 R^1 、 R^6 、 R^7 、 X_a 、 X_b 、 R^{30} 、 R^{31} 、和环A中的每个是如在权利要求1中所定义的。

7. 根据权利要求6所述的化合物，其中 X_b 选自CH、CCl、CF、CBr、或CCH₃。

8. 根据权利要求6或7所述的化合物，其中 R^6 选自氯、氟、溴、甲基、或氰基。

9. 根据权利要求6所述的化合物，其中 R^7 选自氢、卤基、或具有下式的基团：

$-Y_3-Z_3$

其中：

Y_3 不存在；并且

Z_3 是4至11元杂环基；其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、 $C(O)NR^1R^m$ 、或 OR^1 ，其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基、或(3-6C)环烷基。

10. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是具有下式的基团：

$-L-Z$

其中：

L不存在，或是(1-3C)亚烷基；并且

Z是(1-6C)烷基；其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自卤基、 NR^gR^h 、或 OR^g ；其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基。

11. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是具有下式的基团：

$-L-Z$

其中:

L不存在;并且

Z是(1-6C)烷基。

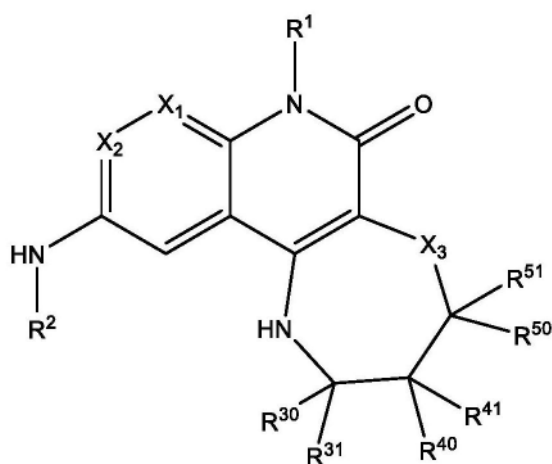
12.根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³⁰是(3-6C)环烷基。

13.根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³¹是氢。

14.根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是7元杂环,除了取代基基团R³⁰和R³¹,该杂环进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团选自氧代、(1-2C)烷基、螺环丙基、或卤基。

15.根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A是7元杂环,除了取代基基团R³⁰和R³¹,该杂环进一步任选地被一个或多个氟取代。

16.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物具有以下所示的结构式Id:



式 Id,

其中;

X₃是CH₂、O、S、SO₂、或NH;并且

R⁴⁰、R⁴¹、R⁵⁰、和R⁵¹独立地选自氢、(1-2C)烷基、或卤基。

17.根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是甲基。

18.根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³⁰是环丙基。

19.根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X₃是O。

20.根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵⁰和R⁵¹是氢。

21.根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴⁰和R⁴¹是氟。

22.一种选自以下之一的化合物或其药学上可接受的盐:

(S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(R)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-乙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2,2,7-三甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2,3,3,7-四甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2',7'-二甲基-6'-氧代-1',2',6',7'-四氢-4'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉]-10'-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-(((2S,4S)-2,4,7-三甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-乙基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-环丙基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-环丁基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((7'-甲基-6'-氧代-3',4,4',5,6',7'-六氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉]-10'-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-(二氟甲基)-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(R)-2-环丙基-10-((5,6-二氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(S)-6-氯-5-氰基-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸;

(R)-6-氯-5-氰基-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸;

(S)-6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,

4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)-6-(3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)烟腈;

(S)-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

10'-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7'-甲基-3',4,4',5-四氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉]-6'(7'H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-(2,2,6,6-四甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-

4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((2-(2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2,3,7-三甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(S)-10-((5-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(2S)-10-((2-(8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-(2-甲基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,

7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(2S)-10-((2-(3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-10-((5-氯-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(2S)-10-((2-(8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

外消旋-(2R,3S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

外消旋-(2R,3R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

(S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢苯并[h][1,6]萘啶-9-基)氨基)烟腈;

2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]硫嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;

(S)-2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

10-((5-氯-2-((1R,5S,7s)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-二酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-

4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((1R,3R,5S)-3-羟基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((3S,4R,5R)-4-氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,5-二氧化-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-

环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

2-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧化-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-[1,4]二氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

(S)-10-((5-氯-2-(4-羟基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(1R,5S,7S)-9-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;

(1R,5S,7R)-9-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;

(S)-10-((3-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-3-(4-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙腈;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;和

(S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮。

23. 一种药物组合物,该药物组合物包含根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或

其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

24. 根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求23所述的药物组合物,用于在与BCL6活性有关的癌症的治疗中使用,其中所述癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),滤泡性淋巴瘤(FL),伯基特淋巴瘤(BL),血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL),急性淋巴细胞白血病(ALL),慢性髓细胞白血病(CML),多发性骨髓瘤,乳腺癌,非小细胞肺癌(NSCLC),或头颈、肺、或卵巢的鳞状细胞癌(SCC)。

25. 权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求23所述的药物组合物在制备用于治疗与BCL6活性有关的癌症的药物中的用途,其中所述癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),滤泡性淋巴瘤(FL),伯基特淋巴瘤(BL),血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL),急性淋巴细胞白血病(ALL),慢性髓细胞白血病(CML),多发性骨髓瘤,乳腺癌,非小细胞肺癌(NSCLC),或头颈、肺、或卵巢的鳞状细胞癌(SCC)。

BCL6抑制剂

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及作为BCL6 (B-细胞淋巴瘤6) 活性的抑制剂起作用的某些化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物、以及这些化合物在治疗增殖性障碍如癌症以及牵涉BCL6活性的其他疾病或病症中的用途。

背景技术

[0003] BCL6是在生发中心的形成和发展中起关键作用的锌指转录阻遏物,其中B细胞经历体细胞超突变和免疫球蛋白基因重组,以在针对多种外来抗原的抗体中产生多样性 (Dent等人,Science[科学],1997,276,589-592)。BCL6允许通过抑制参与DNA损伤反应、细胞周期停滞、和细胞凋亡的基因,使产生B细胞的抗体增殖。BCL6通过将辅阻遏物蛋白SMRT、NCoR、和BCoR募集到沿着BCL6 BTB(BR-C、Ttk、和Bab) 结构域的二聚体界面形成的延伸的沟基序来介导该抑制 (Ahmad等人,Mol Cell[分子细胞],2003,12,1551-1564;Ghetu等人,Mol Cell[分子细胞],2008,29,384-391)。如在许多淋巴瘤中看到的,BCL6基因的基因上调导致恶性B细胞增殖 (Hatzi&Melnick,Trends Mol Med[分子医学动态],2014,20,343-352)。因此,需要开发通过选择性地结合BTB结构域和防止辅阻遏物募集,或通过结合BTB结构域和诱导蛋白质降解来抑制BCL6的肿瘤发生作用的药剂 (Kerres等人,Cell Rep.[细胞报告],2017,20,2860-2875)。

发明内容

[0004] 根据本发明的第一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0005] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体混合的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0006] 根据本发明的另一方面,提供了一种在体外或在体内抑制BCL6活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0007] 根据本发明的另一方面,提供了一种在体外或在体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物接触。

[0008] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的牵涉BCL6活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0009] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的增殖性障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0010] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0011] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在疗法中使用。

[0012] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物,用于在增殖性病症的治疗中使用。

[0013] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在癌症的治疗中使用。在特定的实施例中,该癌症为人类癌症。

[0014] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在抑制BCL6活性中使用。

[0015] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在牵涉BCL6活性的疾病或障碍的治疗中使用。

[0016] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0017] 合适地,该增殖性障碍是癌症,合适地人类癌症(例如,血液学癌症如淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)和血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL)、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML))和多发性骨髓瘤、以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、和鳞状细胞癌(SCC)(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC))。

[0018] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0019] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于抑制BCL6活性的药物中的用途。

[0020] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗牵涉BCL6活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[0021] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法。

[0022] 根据本发明的另一方面,提供了可通过如本文所定义的制备化合物的方法可获得、或通过其获得、或直接通过其获得的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0023] 根据本发明的另一方面,提供了适用于本文陈述的合成方法中任一种的如本文所定义的新颖中间体。

[0024] 涉及本发明的一个方面的特征(包括任选的、合适的和优选的特征)也可以是涉及本发明的任何其他方面的特征(包括任选的、合适的和优选的特征)。

具体实施方式

[0025] 定义

[0026] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的以下术语具有下文陈述的以下含义。

[0027] 应当理解,提及的“治疗(treating或treatment)”包括预防以及缓解病症的已确定的症状。状态、障碍、或病症的“治疗(treating或treatment)”包括:(1)预防或延迟在人中发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现,该人可能患有或易患该状态、障碍或病症但是还没有经历或显示该状态、障碍或病症的临床或亚临床症状;(2)抑制该状态、障碍或病症,即阻止、降低或延迟该疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状的发展;或(3)减轻或减缓该疾病,即引起该状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0028] “治疗有效量”意指当向哺乳动物施用以治疗疾病时,足以实现对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0029] 在本说明书中,术语“烷基”包括直链和支链烷基基团。提及单个烷基基团如“丙基”仅对直链型是特定的,并且提及单个支链烷基基团如“异丙基”仅对支链形式是特定的。例如,“(1-6C)烷基”包括(1-4C)烷基、(1-3C)烷基、丙基、异丙基、和叔丁基。

[0030] 单独使用或作为前缀使用的术语“(m-nC)”或“(m-nC)基团”是指具有m至n个碳原子的任何基团。

[0031] “亚烷基”基团是位于两个其他化学基团之间并用于连接这两个其他化学基团的烷基基团。因此,“(1-6C)亚烷基”意指具有一至六个碳原子的直链饱和二价烃基或具有三至六个碳原子的支链饱和二价烃基,例如,亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、2-甲基亚丙基(-CH₂CH(CH₃)CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。

[0032] 术语“烯基”是指包含2或更多个碳原子的直链和支链烷基基团,其中该基团中至少存在一个碳碳双键。烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、和丁-2,3-烯基,并且包括所有可能的几何(E/Z)异构体。

[0033] 术语“炔基”是指包含2或更多个碳原子的直链和支链烷基基团,其中该基团中至少存在一个碳碳三键。炔基基团的实例包括乙炔基和丙炔基。

[0034] “(3-10C)环烷基”意指含有3至10个碳原子的烃环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或二环并[2.2.1]庚基。

[0035] “(3-10C)环烯基”意指含有3至10个碳原子和至少一个双键的烃环,例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、或环庚烯基(如3-环己烯-1-基)、或环辛烯基。

[0036] 术语“烷氧基”是指O-连接的直链和支链烷基基团。烷氧基基团的实例包括甲氧基、乙氧基、和叔丁氧基。

[0037] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”在本文中分别用来是指一个或多个氢原子已经被卤素(例如,氟)原子替代的烷基或烷氧基基团。卤代烷基基团的实例包括-CH₂F、-CHF₂、和-CF₃。卤代烷氧基基团的实例包括-OCH₂F和-OCF₃。

[0038] 术语“氨基烷基”是指一个或多个氢原子已经被氨基基团(NH₂)替代的烷基基团。氨基烷基基团的实例包括-CH₂NH₂和-C₂H₄NH₂。

[0039] 术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴、和碘,合适地氟、氯、和溴,更合适地氟和氯。

[0040] 术语“碳环基”、“碳环的”或“碳环”意指一个或多个非芳族的、饱和或部分饱和的

单环的、稠合的、桥接的、或螺二环的含有碳的环系统。单环碳环含有约3至12(合适地从3至7)个环原子。二环碳环在环中含有6至17个成员原子,合适地7至12个成员原子。一个或多个二环碳环可是稠合的、螺环或桥环系统。碳环基团的实例包括环丙基、环丁基、环己烯基、和螺[3.3]庚烷基。

[0041] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指一个或多个非芳族的、饱和或部分饱和的单环的、稠合的、桥接的或螺二环的杂环系统。单环杂环含有约3至12(合适地3至7个)环原子,在环中具有1至5(合适地1、2或3)个选自氮、氧或硫的杂原子。二环杂环在环中含有7至17个成员原子,合适地7至12个成员原子。一个或多个二环杂环可以是稠环、螺环或桥环系统。杂环基团的实例包括环醚,如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和经取代的环醚。含氮的杂环包括例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢三嗪基、四氢吡唑基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢硫杂萘(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢-氧杂硫醇基(oxathiolyl)、四氢-噁唑基、四氢-噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢-氧杂噻唑基、六氢三嗪基、四氢-噁嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢嘧啶基、二氧戊环基(dioxoliny1)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫的杂环,还包括含有S0或SO₂基团的氧化硫杂环。实例包括亚砷和砷形式的四氢噻吩基和硫代吗啉基,如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。杂环可包含1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基。带有1或2个氧代(=O)或硫代(=S)取代基的杂环基基团的合适的值是例如2-氧代吡咯烷基、2-硫代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-硫代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基基团是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3至7元杂环基,例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的,任何杂环可以经由任何合适的原子(如经由碳或氮原子)连接到另一个基团。然而,本文提及哌啶代或吗啉代是指经由环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0042] “桥环系统”意指两个环共享多于两个原子的环系统,参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学],由Jerry March编辑,第4版,威利国际科学出版社(Wiley Interscience),第131-133页,1992。桥接的杂环基环系统的实例包括氮杂-二环并[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂二环并[2.2.1]庚烷、氮杂-二环并[2.2.2]辛烷、氮杂-二环并[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0043] “螺二环系统”意指两个环系统共享一个共同的螺碳原子,即杂环通过单个共同的螺碳原子与另一个碳环或杂环连接。螺环系统的实例包括6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷。

[0044] 术语“杂芳基”或“杂芳族”意指并入一个或多个(例如1-4个,特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族单环、二环或多环。术语杂芳基包括单价物质和二价物质两者。杂芳基基团的实例是含有五至十二个环成员,并且更通常是五至十个环成员的单环和二环基团。杂芳基基团可以是例如5元或6元单环或者9元或10元二环,例如由稠合的五元和

六元环或两个稠合的六元环形成的二环结构。每个环可以含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常,杂芳基环将含有至多3个杂原子,更通常至多2个,例如单个杂原子。在一个实施例中,杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性的,如在咪唑或吡啶的情况下那样,或基本上非碱性的,如在吡咯或吡咯氮的情况下那样。一般而言,存在于杂芳基基团(包括环的任何氨基基团取代基)中的碱性氮原子的数目将小于五。

[0045] 杂芳基的实例包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、蝶啶基、萘啶基、呋唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基、1H-吡唑并[4,3-d]噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。“杂芳基”还涵盖部分芳族的二环或多环系统,其中至少一个环是芳环,并且一个或多个其他环是非芳族的、饱和或部分饱和的环,条件是至少一个环含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基基团的实例包括例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、二氢吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。

[0046] 五元杂芳基基团的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、氧杂三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基基团。

[0047] 六元杂芳基基团的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0048] 二环杂芳基基团可以是例如选自以下的基团:

[0049] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的苯环;

[0050] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡啶环;

[0051] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的嘧啶环;

[0052] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的吡咯环;

[0053] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡唑环;

[0054] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的吡嗪环;

[0055] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的咪唑环;

[0056] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噁唑环;

[0057] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噁唑环;

[0058] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的噻唑环;

[0059] 与含有1或2个环杂原子的5元或6元环稠合的异噻唑环;

[0060] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的噻吩环;

[0061] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元环稠合的呋喃环;

[0062] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳族环稠合的环己基环;和

[0063] 与含有1、2或3个环杂原子的5元或6元杂芳族环稠合的环戊基环。

[0064] 含有与五元环稠合的六元环的二环杂芳基基团的特定实例包括但不限于苯并呋

喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、嘌呤基(例如,腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、呋唑基、苯并二氧杂环戊烯基和吡唑并吡啶基基团。

[0065] 含有两个稠合六元环的二环杂芳基基团的特定实例包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫代色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二噁烷基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并二噁基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基基团。

[0066] 术语“芳基”意指具有从5至12个碳原子的环或多环芳族环。术语芳基包括单价物质和二价物质两者。芳基基团的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。在特定的实施例中,芳基是苯基。

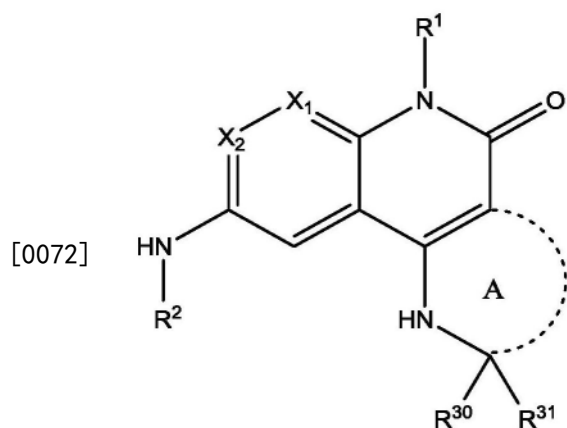
[0067] 术语“任选地取代的”是指被取代的基团、结构或分子以及未被取代的基团、结构或分子。术语“其中 R^1 基团的一个/任何 CH 、 CH_2 、 CH_3 基团或杂原子(即,NH)是任选地取代的”合适地意指 R^1 基团的氢基团中的(任何)一个被相关规定的基团取代。

[0068] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时,应当理解,该定义包括选自指定基团之一的所有取代基或选自两个或更多个指定基团的取代基。

[0069] 短语“本发明的化合物”意指本文中总体上和具体地披露的那些化合物。

[0070] 本发明的化合物

[0071] 在一方面,本发明涉及具有如下所示的结构式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物:



式 (I)

[0073] 其中:

[0074] X_1 选自N或 CR^a ,其中 R^a 选自氢、(1-2C)烷基、卤素、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、氰基、或 NR^bR^c ,其中 R^b 和 R^c 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0075] X_2 选自N、CH、CF、CCl、或C- CH_3 ;

[0076] R^1 选自氢或具有下式的基团:

[0077] -L-Y-Z

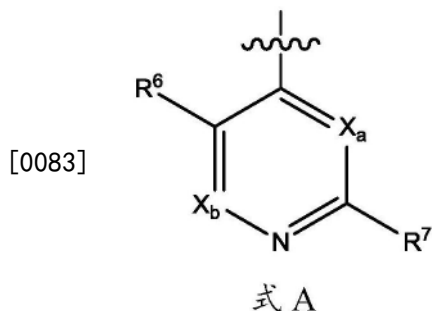
[0078] 其中:

[0079] L不存在,或是(1-3C)亚烷基;

[0080] Y不存在,或是O、C(O)、C(O)O、或C(O)N(R^e),其中 R^e 选自氢或(1-4C)烷基;并且

[0081] Z是氢、(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烯基、5或6元杂芳基、或4至7元杂环基；其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自氧代、(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)氨基烷基、氰基、 NR^gR^h 、或 OR^g ；其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0082] R^2 选自具有下文所示的式A的基团：



[0084] 其中：

[0085] 表示附接点；

[0086] X_a 选自N、CH、或CF；

[0087] X_b 选自N或 CR^{x1} ，其中 R^{x1} 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、氰基、乙炔基、 CH_2F 、 CF_2H 、或 CF_3 ；

[0088] R^6 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、氰基、乙炔基、 CH_2F 、 CF_2H 、或 CF_3 ；

[0089] R^7 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基、硝基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、或具有下式的基团：

[0090] $-\text{Y}_3-\text{Z}_3$

[0091] 其中：

[0092] Y_3 不存在，或是O、S、SO、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^j)(\text{CR}^j\text{R}^k)_{q1}$ （其中 $q1$ 是0、1、或2）、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R^j)、N(R^j)C(O)、N(R^j)C(O)N(R^k)、N(R^j)C(O)O、OC(O)N(R^j)、S(O)₂N(R^j)、或N(R^j)SO₂，其中 R^j 和 R^k 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；并且

[0093] Z_3 是氢、(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(3-6C)环烯基、杂芳基、或4至12元杂环基；其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基、 CO_2H 、 SO_2NH_2 、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m、OR¹、或SR¹，其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基、或(3-6C)环烷基；或 Z^3 进一步任选地被具有下式的基团取代：

[0094] $-\text{L}_z-\text{W}_z$

[0095] 其中：

[0096] L_z 是任选地被一个或多个取代基取代的(1-5C)亚烷基，这些取代基选自(1-2C)烷基或氧代；并且

[0097] W_z 是卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷氧基、C(O)R^{xa}、COOR^{xa}、C(O)NR^{xa}R^{xb}、或NR^{xa}R^{xb}，其中 R^{xa} 和 R^{xb} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0098] R^{30} 选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-4C)卤代烷基、或氰基，其中每个(1-4C)烷基和/或(3-6C)环烷基取代基进一步任选地被一个或多个取代基取代，这些取代基选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、羟基、(1-2C)烷氧基、NR^uR^v、(1-2C)氨基烷基、或卤基，其中 R^u 和 R^v

独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0099] R^{31} 选自氢、(1-4C)烷基、氰基、(1-4C)卤代烷基、或具有下式的基团:

[0100] $Y_5-L_5-Z_5$

[0101] 其中:

[0102] Y_5 不存在,或选自C(O)O或C(O)N(R^w),其中 R^w 选自氢或(1-2C)烷基;

[0103] L_5 不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0104] Z_5 是氢、(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、5或6元杂芳基、或4至6元杂环基;其中 Z_5 任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、 NH_2 、氰基、硝基、或羟基;或者

[0105] R^{30} 和 R^{31} 连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成4-6元碳环或杂环;并且

[0106] 环A是6元或7元杂环,除了取代基基团 R^{30} 和 R^{31} ,该杂环进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团选自氧代、(1-2C)烷基、环丙基、螺环丙基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、 NH_2 、氰基、或羟基。

[0107] 在一组特定的本发明的化合物中,不超过一个的 X_1 和 X_2 是氮。

[0108] 本发明的特定化合物包括,例如,具有式I的化合物或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中,除非另外指明,否则 X_1 、 X_2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{30} 、 R^{31} 、环A和任何相关的取代基基团中的每一者都具有上文所定义或下文第(1)至(64)段中的任一段所定义的任何含义:-

[0109] (1) X_1 选自N或 CR^a ,其中 R^a 选自氢、(1-2C)烷基、氟、氯、(1-2C)烷氧基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、氰基、或 NR^bR^c ,其中 R^b 和 R^c 独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0110] (2) X_1 选自N或 CR^a ,其中 R^a 选自氢、甲基、氟、氯、羟基、 OCH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、乙炔基、氰基、或 NH_2 ;

[0111] (3) X_1 选自N或 CR^a ,其中 R^a 选自氢、甲基、氟、氯、羟基、 OCH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、乙炔基、或氰基;

[0112] (4) X_1 选自N或 CR^a ,其中 R^a 选自氢、甲基、氟、氯、 OCH_3 、乙炔基、或氰基;

[0113] (5) X_1 选自N或 CR^a ,其中 R^a 选自氢、(1-2C)烷基、或(1-2C)烷氧基;

[0114] (6) X_1 选自N或 CR^a ,其中 R^a 选自氢、甲基、 OCH_3 、氟、或氯;

[0115] (7) X_1 选自N或CH;

[0116] (8) X_1 是N;

[0117] (9) X_1 是CH;

[0118] (10) X_2 选自CH、CF或C- CH_3 ;

[0119] (11) X_2 选自CH或CF;

[0120] (12) X_2 是CH;

[0121] (13) R^1 选自氢或具有下式的基团:

[0122] -L-Y-Z

[0123] 其中:

[0124] L不存在,或是(1-3C)亚烷基;

[0125] Y不存在,或是C(O)、C(O)O或C(O)N(R^e),其中 R^e 选自氢或甲基;并且

[0126] Z是氢、(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烯基、5或6元杂芳基、或4至7元

杂环基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自氧代、(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)氨基烷基、氰基、 NR^gR^h 、或 OR^g ;其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;

[0127] (14) R^1 选自氢或具有下式的基团:

[0128] -L-Z

[0129] 其中:

[0130] L不存在,或是(1-3C)亚烷基;并且

[0131] Z是(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烯基、5或6元杂芳基、或4至7元杂环基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自氧代、(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)氨基烷基、氰基、 NR^gR^h 、或 OR^g ;其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0132] (15) R^1 选自氢或具有下式的基团:

[0133] -L-Z

[0134] 其中:

[0135] L不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0136] Z是(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基或4至7元杂环基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自氧代、(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)氨基烷基、氰基、 NR^gR^h 、或 OR^g ;其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0137] (16) R^1 选自氢或具有下式的基团:

[0138] -L-Z

[0139] 其中:

[0140] L不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0141] Z是(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、4至7元杂环基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自氧代、甲基、氟、 NR^gR^h 、或 OR^g ,其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0142] (17) R^1 选自氢、(1-6C)烷基、或具有下式的基团:

[0143] -L-Z

[0144] 其中:

[0145] L是(1-2C)亚烷基;并且

[0146] Z是(a 3-6C)环烷基或4至7元杂环基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自氧代、(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)氨基烷基、氰基、 NR^gR^h 、或 OR^g ;其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或甲基;

[0147] (18) R^1 选自氢或具有下式的基团:

[0148] -L-Z

[0149] 其中:

[0150] L不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0151] Z是(3-6C)环烷基或4至6元杂环基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自氧代、甲基、氟、 NR^gR^h 、或 OR^g ,其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自

氢或(1-2C)烷基;

[0152] (19) R^1 选自氢、(1-6C)烷基或(3-6C)环烷基,其中(1-6C)烷基或(3-6C)环烷基基团进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自甲基、氟、 NR^gR^h 或 OR^g 、其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0153] (20) R^1 是进一步任选地被一个或多个取代基基团取代的(1-6C)烷基,这些取代基基团独立地选自氟、 NR^gR^h 或 OR^g ,其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0154] (21) R^1 是进一步任选地被一个或多个取代基基团取代的(1-3C)烷基,这些取代基基团独立地选自 NR^gR^h 或OH,其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0155] (22) R^1 是(1-6C)烷基(例如甲基);

[0156] (23) R^1 是具有下式的基团:

[0157] -L-Z

[0158] 其中:

[0159] L是(1-2C)亚烷基;并且

[0160] Z是(3-6C)环烷基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自氧代、甲基、氟、 NR^gR^h 、或 OR^g ,其中 R^g 和 R^h 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0161] (24) R^1 是具有下式的基团:

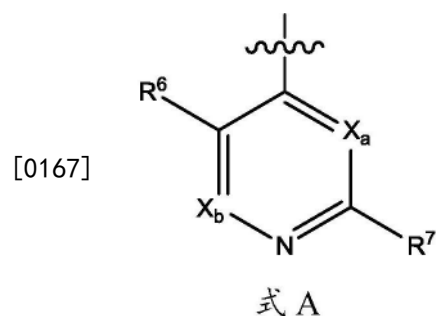
[0162] -L-Z

[0163] 其中:

[0164] L是 CH_2 ;并且

[0165] Z是(3-4C)环烷基;其中Z进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自甲基、氟、和OH;

[0166] (25) R^2 是具有下文所示的式A的基团:



[0168] 其中:

[0169]  表示附接点;

[0170] X_a 选自N、CH或CF;

[0171] X_b 选自N或 CR^{x1} ,其中 R^{x1} 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、氰基、乙炔基、 CH_2F 、 CF_2H 、或 CF_3 ;

[0172] R^6 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、氰基、乙炔基、 CH_2F 、 CF_2H 、或 CF_3 ;

[0173] R^7 选自氢、卤基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、或具有下式的基团:

[0174] $-Y_3-Z_3$

[0175] 其中:

[0176] Y_3 不存在,或是O、S、N(R^j) (CR^jR^k) $_{q_1}$ (其中 q_1 是0、1或2)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R^j)、或N(R^j)C(O),其中 R^j 和 R^k 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;并且

[0177] Z_3 是氢、(1-6C)烷基、芳基、(3-6C)环烷基、(3-6C)环烯基、5元或6元杂芳基、或4至12元杂环基;其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、环丙基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m、或OR¹,其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基;或 Z^3 进一步任选地被具有下式的基团取代:

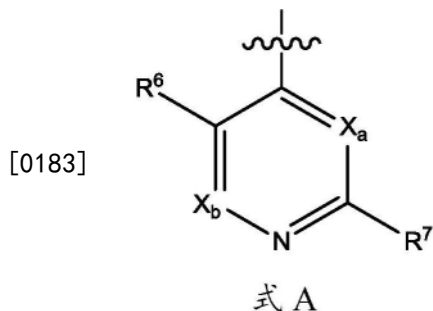
[0178] $-L_Z-W_Z$

[0179] 其中:

[0180] L_Z 是任选地被一个或多个取代基取代的(1-5C)亚烷基,这些取代基选自(1-2C)烷基或氧代;并且

[0181] W_Z 是卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷氧基、C(O)R^{xa}、COOR^{xa}、C(O)NR^{xa}R^{xb}、或NR^{xa}R^{xb},其中 R^{xa} 和 R^{xb} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;

[0182] (26)R²是具有下文所示的式A的基团:



[0184] 其中:

[0185] 表示附接点;

[0186] X_a 选自N、CH或CF;

[0187] X_b 选自N或CR^{x1},其中 R^{x1} 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、氰基、乙炔基、CH₂F、CF₂H、或CF₃;

[0188] R^6 选自氢、氟、氯、溴、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、氰基、乙炔基、CH₂F、CF₂H、或CF₃;

[0189] R^7 选自氢、卤基、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、氰基、或具有下式的基团:

[0190] $-Y_3-Z_3$

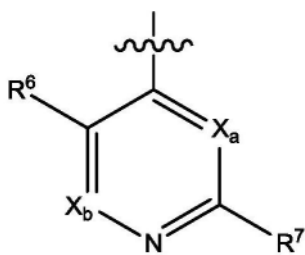
[0191] 其中:

[0192] Y_3 不存在,或是O、S、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R^j)、或N(R^j)C(O),其中 R^j 选自氢或(1-4C)烷基;并且

[0193] Z_3 是氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、5元或6元杂芳基、或4至12元杂环基;其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、环丙基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m、或OR¹,其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基;

[0194] (27)R²是具有下文所示的式A的基团:

[0195]



式 A

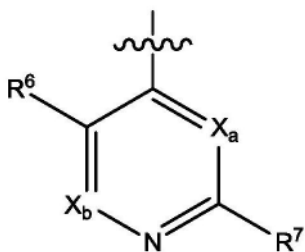
[0196] 其中:

[0197]  表示附接点;[0198] X_a 选自 N、CH 或 CF;[0199] X_b 选自 N 或 CR^{x1} , 其中 R^{x1} 选自氢、氟、氯、溴或甲基;[0200] R^6 选自氟、氯、溴、甲基、氰基或乙炔基;[0201] R^7 选自氢、卤基、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 卤代烷氧基、氰基、或具有下式的基团:[0202] $-Y_3-Z_3$

[0203] 其中:

[0204] Y_3 不存在, 或是 O、C(O)、C(O)O 或 C(O)N(R^j), 其中 R^j 选自氢或 (1-4C) 烷基; 并且[0205] Z_3 是氢、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、5元或6元杂芳基、或4至11元杂环基; 其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 这些取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、氧代、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基烷基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m 或 OR¹, 其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢、(1-4C) 烷基或 (3-6C) 环烷基;[0206] (28) R^2 是具有下文所示的式 A 的基团:

[0207]



式 A

[0208] 其中:

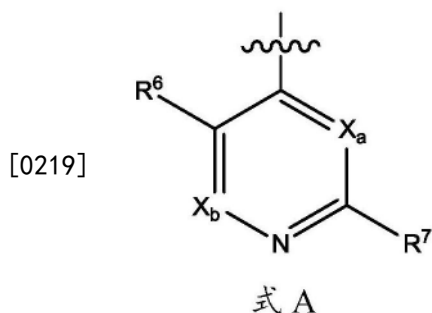
[0209]  表示附接点;[0210] X_a 选自 N 或 CH;[0211] X_b 选自 N 或 CR^{x1} , 其中 R^{x1} 选自氢、氟、氯、溴或甲基;[0212] R^6 选自氟、氯、溴、甲基、氰基或乙炔基;[0213] R^7 选自氢、卤基、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 卤代烷氧基、氰基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基、或具有下式的基团:[0214] $-Y_3-Z_3$

[0215] 其中:

[0216] Y_3 不存在, 或是 O、C(O)、C(O)O 或 C(O)N(R^j), 其中 R^j 选自氢或 (1-4C) 烷基; 并且

[0217] Z_3 是氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、5元或6元杂芳基、或4至8元杂环基；其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m或OR¹，其中R¹和R^m各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0218] (29)R²是具有下文所示的式A的基团：



[0220] 其中：

[0221] 表示附接点；

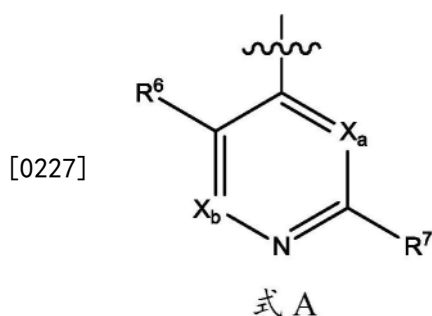
[0222] X_a 选自N或CH；

[0223] X_b 选自CH、CCl、CF、CBr、或CCH₃；

[0224] R⁶选自氯、氟或氰基；

[0225] R⁷选自(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、5元或6元杂芳基、或4至8元杂环基；其中每个(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、5元或6元杂芳基、或4至8元杂环基进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m或OR¹，其中R¹和R^m各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0226] (30)R²是具有下文所示的式A的基团：



[0228] 其中：

[0229] 表示附接点；

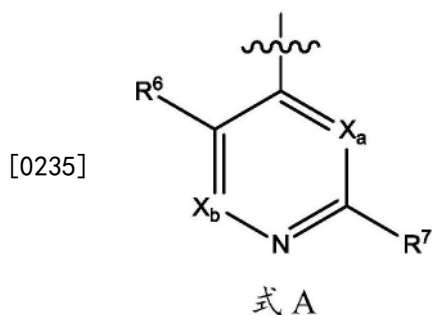
[0230] X_a 选自N或CH；

[0231] X_b 选自CH、CCl、CF、CBr、或CCH₃；

[0232] R⁶选自氯、氟或氰基；

[0233] R⁷选自5元或6元杂芳基或4至8元杂环基；其中所述5元或6元杂芳基或4至8元杂环基进一步任选地被一个或多个取代基基团取代，这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m或OR¹，其中R¹和R^m各自独立地选自氢或(1-4C)烷基；

[0234] (31) R^2 是具有下文所示的式A的基团:



[0236] 其中:

[0237] 表示附接点;

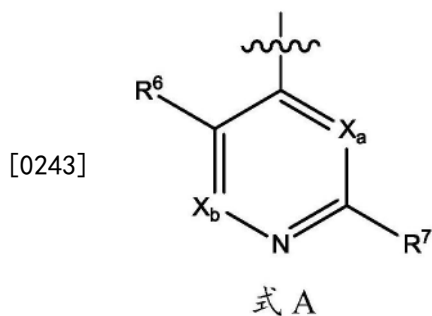
[0238] X_a 选自N或CH;

[0239] X_b 选自CH、CC1或CCH3;

[0240] R^6 选自氯、氟或氰基;

[0241] R^7 选自5元或6元杂芳基或4至8元杂环基;其中所述5元或6元杂芳基或4至8元杂环基进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基或OH;

[0242] (32) R^2 是具有下文所示的式A的基团:



[0244] 其中:

[0245] 表示附接点;

[0246] X_a 选自N或CH;

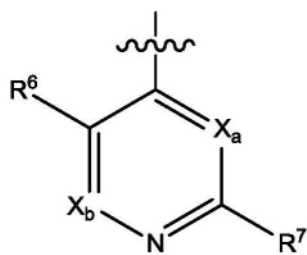
[0247] X_b 选自CH、CC1或CCH3;

[0248] R^6 选自氯、氟或氰基;

[0249] R^7 是4至8元杂环基(例如哌啶基);其中所述4至8元杂环基进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基或OH;

[0250] (33) R^2 是具有下文所示的式A的基团:

[0251]



式 A

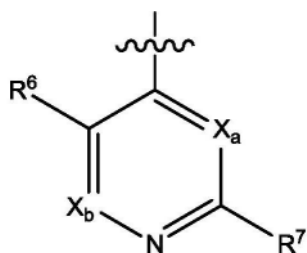
[0252] 其中:

[0253]  表示附接点;[0254] X_a 选自 N 或 CH;[0255] X_b 选自 CH、CC1 或 CCH3;[0256] R^6 选自氯、氟或氰基;

[0257] R^7 是哌啶基或哌嗪基, 每个任选地被一个或多个取代基基团取代, 这些取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、氧代、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基烷基、氰基或 OH;

[0258] (34) R^2 是具有下文所示的式 A 的基团:

[0259]



式 A

[0260] 其中:

[0261]  表示附接点;[0262] X_a 是 CH;[0263] X_b 选自 CH 或 CC1;[0264] R^6 选自氯、氟或氰基;[0265] R^7 选自氢或具有下式的基团:[0266] $-Y_3-Z_3$

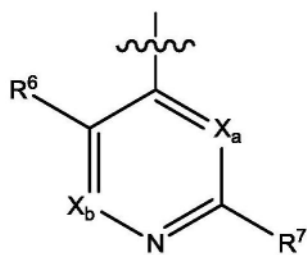
[0267] 其中:

[0268] Y_3 是 O、C(O)、C(O)O、或 C(O)N(R^j), 其中 R^j 是氢或 (1-4C) 烷基; 并且

[0269] Z_3 是氢、(1-6C) 烷基、(3-6C) 环烷基、或 4 至 11 元杂环基; 其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 这些取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、氧代、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基烷基、氰基或 OH;

[0270] (35) R^2 是具有下文所示的式 A 的基团:

[0271]



式 A

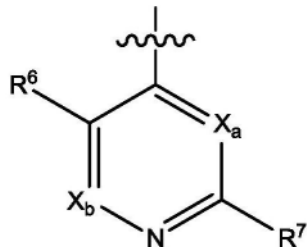
[0272] 其中:

[0273]  表示附接点;[0274] X_a 是 CH;[0275] X_b 选自 CH 或 CCl ;[0276] R^6 选自氯、氟或氰基;[0277] R^7 选自氢或具有下式的基团:[0278] $-Y_3-Z_3$

[0279] 其中:

[0280] Y_3 是 C(0) 或 C(0)N(R^j), 其中 R^j 是氢或 (1-4C) 烷基; 并且[0281] Z_3 是氢、(1-6C) 烷基、或 4 至 11 元杂环基; 其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 这些取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、卤基、氧代、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基烷基、氰基或 OH;[0282] (36) R^2 是具有下文所示的式 A 的基团:

[0283]



式 A

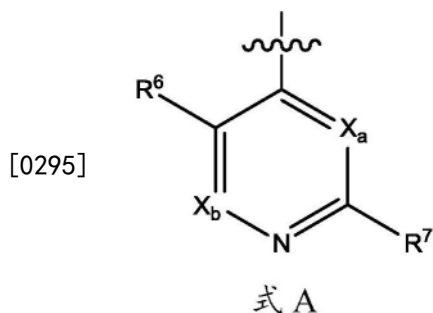
[0284] 其中:

[0285]  表示附接点;[0286] X_a 是 CH;[0287] X_b 是 CCl ;[0288] R^6 是氰基;[0289] R^7 选自氢或具有下式的基团:[0290] $-Y_3-Z_3$

[0291] 其中:

[0292] Y_3 是 C(0); 并且[0293] Z_3 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、或吗啉基; 其中 Z_3 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代, 这些取代基基团独立地选自 (1-4C) 烷基、氟、氧代、(1-4C) 卤代烷基、(1-4C) 卤代烷氧基、(1-4C) 烷氧基烷基、氰基或 OH;

[0294] (37) R^2 是具有下文所示的式A的基团:



[0296] 其中:

[0297] 表示附接点;

[0298] X_a 是N;

[0299] X_b 选自CH或CC1;

[0300] R^6 选自氯、氟或氰基;

[0301] R^7 选自(3-6C)环烷基、5元或6元杂芳基、或4至10元杂环基;其中 R^7 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m或OR¹,其中R¹和R^m各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;或 R^7 进一步任选地被具有下式的基团取代:

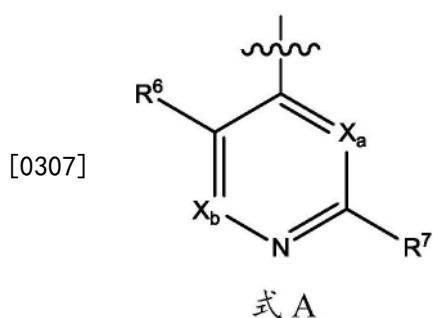
[0302] $-L_z-W_z$

[0303] 其中:

[0304] L_z 是(1-3C)亚烷基;并且

[0305] W_z 是卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷氧基、C(O)R^{xa}、COOR^{xa}、C(O)NR^{xa}R^{xb}、或NR^{xa}R^{xb},其中R^{xa}和R^{xb}各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;

[0306] (38) R^2 是具有下文所示的式A的基团:



[0308] 其中:

[0309] 表示附接点;

[0310] X_a 是N;

[0311] X_b 选自CH或CC1;

[0312] R^6 是氯或氟;

[0313] R^7 选自5元或6元杂芳基或4至10元杂环基;每个 R^7 进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、OH或C(O)NR¹R^m,其中R¹和R^m各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;或

[0314] R^7 进一步任选地被具有下式的基团取代:

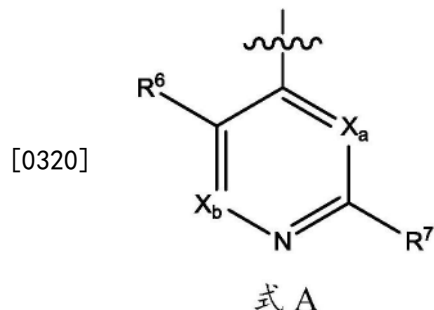
[0315] $-L_z-W_z$

[0316] 其中:

[0317] L_z 是(1-2C)亚烷基;并且

[0318] W_z 是氟、(1-4C)卤代烷基、氰基、羟基或(1-2C)烷氧基;

[0319] (39) R^2 是具有下文所示的式A的基团:



[0321] 其中:

[0322] 表示附接点;

[0323] X_a 是N;

[0324] X_b 是CH;

[0325] R^6 是氯或氟;

[0326] R^7 是4至10元杂环基,进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、OH或C(O)NR¹R^m,其中R¹和R^m各自独立地选自氢或甲基;或者

[0327] R^7 进一步任选地被具有下式的基团取代:

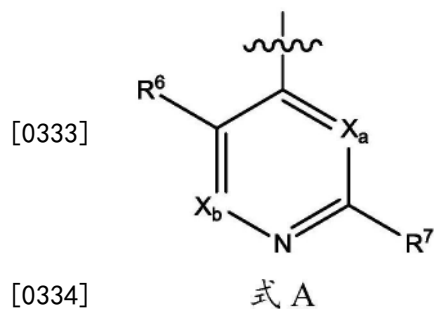
[0328] $-L_z-W_z$

[0329] 其中:

[0330] L_z 是CH₂;并且

[0331] W_z 是氰基、羟基或甲氧基;

[0332] (40) R^2 是具有下文所示的式A的基团:



[0334] 其中:

[0336] 表示附接点;

[0337] X_a 是N;

[0338] X_b 是CH;

[0339] R^6 是氯或氟;

[0340] R^7 选自哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-(5H)-

基、3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]-辛基、8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛基、3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬基、2-氧杂-6-氮杂金刚烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基、3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、和3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛基,每个任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、OH、或C(O)NR¹R^m,其中R¹和R^m各自独立地选自氢或甲基;或

[0341] R⁷进一步任选地被具有下式的基团取代:

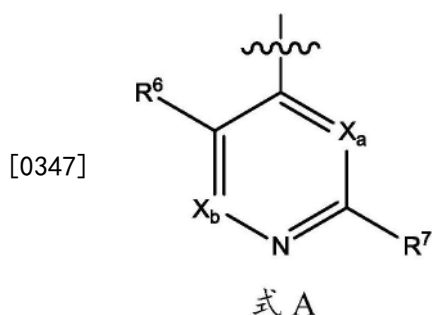
[0342] -L₂-W₂

[0343] 其中:

[0344] L₂是CH₂;并且

[0345] W₂是氰基、羟基或甲氧基;

[0346] (41)R²是具有下文所示的式A的基团:



[0348] 其中:

[0349] 表示附接点;

[0350] X_a是N;

[0351] X_b是CH;

[0352] R⁶是氯或氟;

[0353] R⁷选自哌啶基、哌嗪基、3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]-辛基、3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬基、2-氧杂-6-氮杂金刚烷基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基、和3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛基,每个任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自甲基、氟、氧代、OH和CH₂OH;

[0354] (42)R⁷是氢;

[0355] (43)R⁷是经由环氮与具有式(I)的化合物的其余部分连接的并且任选地含有第二杂原子的4至10元含氮二环杂环基基团,该杂原子选自氮、氧和硫,其中该杂环基环任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、氰基、C(O)NR¹R^m、NR¹R^m或OR¹,其中R¹和R^m各自独立地选自氢、(1-4C)烷基或(3-6C)环烷基;或Z³进一步任选地被具有下式的基团取代:

[0356] -L₂-W₂

[0357] 其中:

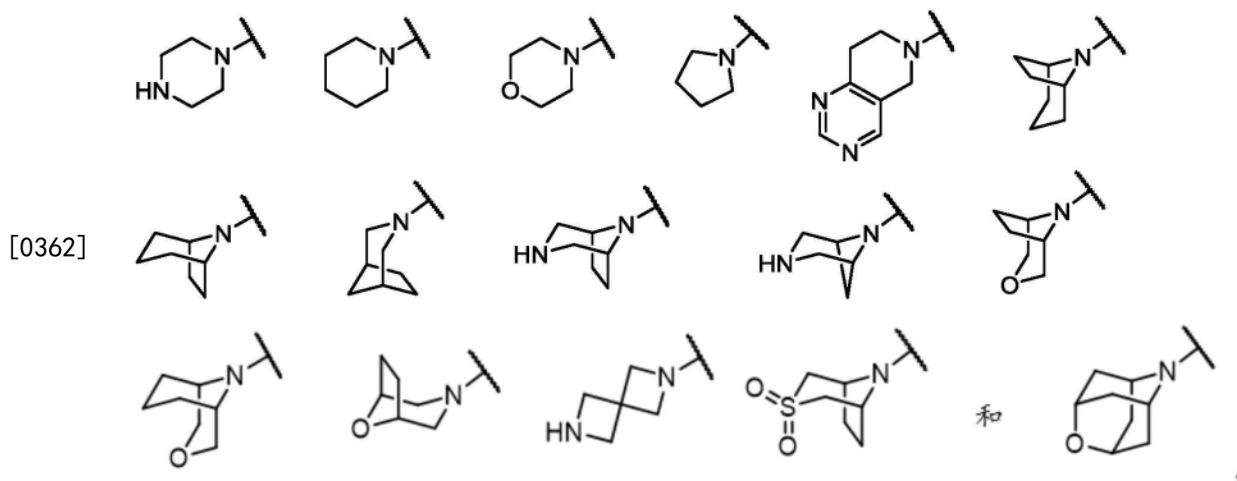
[0358] L₂是任选地被一个或多个取代基取代的(1-5C)亚烷基,这些取代基选自(1-2C)烷基或氧代;并且

[0359] W₂是卤基、(1-4C)卤代烷基、(1-4C)卤代烷氧基、氰基、羟基、(1-4C)烷氧基、C(O)

R^{xa} 、 $COOR^{xa}$ 、 $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 、或 $NR^{xa}R^{xb}$,其中 R^{xa} 和 R^{xb} 各自独立地选自氢或(1-4C)烷基;

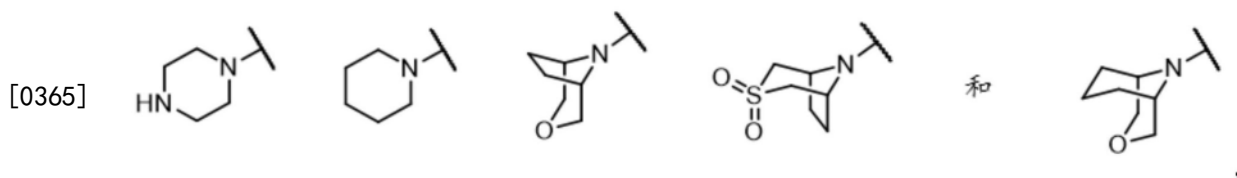
[0360] (44) R^7 是经由环氮与具有式(I)的化合物的其余部分连接的并且任选地含有第二杂原子的7至10元含氮二环杂环基基团,该杂原子选自氮、氧和硫,其中该杂环基环任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、羟基、 $C(O)NR^1R^m$ 、 NR^1R^m 或 OR^1 ,其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢和(1-4C)烷基;

[0361] (45) R^7 选自以下杂环基基团的一种:



[0363] 其中该杂环基环任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团独立地选自(1-4C)烷基、卤基、氧代、(1-4C)卤代烷基、羟基、 $C(O)NR^1R^m$ 、 NR^1R^m 或 OR^1 ,其中 R^1 和 R^m 各自独立地选自氢和(1-4C)烷基;并且其中该杂环基环任选地进一步被 CH_2CN 、 CH_2OH 或 CH_2OMe 取代;

[0364] (46) R^7 选自以下杂环基环的一种:



[0366] 其中该杂环基任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基独立地选自甲基、氟、氧代、OH和 CH_2OH 。

[0367] (47) R^{30} 选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-4C)卤代烷基或氰基,其中每个(1-4C)烷基和/或(3-6C)环烷基取代基进一步任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自(1-4C)烷基、环丙基、羟基、(1-2C)烷氧基、 NR^uR^v 或卤基,其中 R^u 和 R^v 独立地选自氢或(1-2C)烷基;

[0368] (48) R^{30} 选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-4C)卤代烷基、或氰基,其中每个(1-4C)烷基和/或(3-6C)环烷基取代基进一步任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自(1-4C)烷基、环丙基、羟基、(1-2C)烷氧基或卤基;

[0369] (49) R^{30} 选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基、(1-4C)卤代烷基或氰基,其中每个(1-4C)烷基和/或(3-6C)环烷基取代基进一步任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自(1-4C)烷基、羟基、(1-2C)烷氧基或卤基;

[0370] (50) R^{30} 选自(1-4C)烷基、(3-6C)环烷基或(1-4C)氟烷基,其中每个(1-4C)烷基和/

或(3-6C)环烷基取代基进一步任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自羟基、(1-2C)烷氧基或氟;

[0371] (51) R^{30} 选自(1-4C)烷基或(3-4C)环烷基,其中每个(1-4C)烷基和/或(3-4C)环烷基取代基任选地被进一步被一个或多个氟基团取代;

[0372] (52) R^{30} 是(1-4C)烷基(例如甲基或乙基)或环丙基;

[0373] (53) R^{30} 是环丙基;

[0374] (54) R^{31} 选自氢、(1-4C)烷基、氰基、(1-4C)卤代烷基、或具有下式的基团:

[0375] $Y_5-L_5-Z_5$

[0376] 其中:

[0377] Y_5 不存在,或选自C(O)O或C(O)N(R^w),其中 R^w 选自氢或(1-2C)烷基;

[0378] L_5 不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0379] Z_5 是氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、或5或6元杂芳基;其中 Z_5 任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、 NH_2 、氰基、硝基、或羟基;

[0380] (55) R^{31} 选自氢、(1-4C)烷基、氰基、(1-4C)卤代烷基、或具有下式的基团:

[0381] $Y_5-L_5-Z_5$

[0382] 其中:

[0383] Y_5 不存在,或是C(O)N(R^w),其中 R^w 选自氢或甲基;

[0384] L_5 不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0385] Z_5 是氢、(1-6C)烷基、(3-6C)环烷基、或5或6元杂芳基;其中 Z_5 任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、 NH_2 、氰基、硝基、或羟基;

[0386] (56) R^{31} 选自氢、(1-4C)烷基、氰基、(1-4C)卤代烷基、或具有下式的基团:

[0387] $Y_5-L_5-Z_5$

[0388] 其中:

[0389] Y_5 不存在,或是C(O)N(R^w),其中 R^w 选自氢或甲基;

[0390] L_5 不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0391] Z_5 是氢、(1-6C)烷基、环丙基或5或6元杂芳基;其中 Z_5 任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自(1-2C)烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、 NH_2 、氰基、硝基、或羟基;

[0392] (57) R^{31} 选自氢(1-4C)烷基、(1-4C)卤代烷基、或具有下式的基团:

[0393] $Y_5-L_5-Z_5$

[0394] 其中:

[0395] Y_5 不存在,或是C(O)N(R^w),其中 R^w 选自氢或甲基;

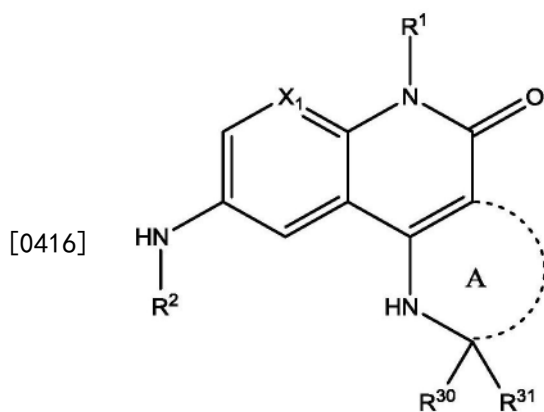
[0396] L_5 不存在,或是(1-2C)亚烷基;并且

[0397] Z_5 是(1-6C)烷基或环丙基;其中 Z_5 任选地被一个或多个取代基取代,这些取代基选自卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)烷氧基或氰基;

[0398] (58) R^{31} 选自氢、甲基、 CF_3 、 CH_2OCH_3 或C(O)NHCH₃;

[0399] (59) R^{31} 是氢;

- [0400] (60) R^{30} 和 R^{31} 连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成4-6元碳环;
- [0401] (61) R^{30} 和 R^{31} 连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成4-6元杂环;
- [0402] (62) 环A是7元杂环,除了取代基基团 R^{30} 和 R^{31} ,该杂环进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团选自氧代、(1-2C)烷基、环丙基、螺环丙基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、氨基、氰基、或羟基;
- [0403] (63) 环A是7元杂环,除了取代基基团 R^{30} 和 R^{31} ,该杂环进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团选自氧代、(1-2C)烷基、环丙基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、氨基、氰基、硝基、或羟基;
- [0404] (64) 环A是7元杂环,除了取代基基团 R^{30} 和 R^{31} ,该杂环进一步任选地被一个或多个取代基基团取代,这些取代基基团选自氧代、(1-2C)烷基、环丙基、氟、(1-2C)氟烷基、(1-2C)烷氧基或氰基。
- [0405] 合适地,杂芳基是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5元或6元杂芳基环。
- [0406] 合适地,芳基基团是苯基。
- [0407] 合适地, X_1 如上文第(1)至(9)段中的任一段所描述的。最合适地, X_1 如上文第(9)段所描述的。
- [0408] 合适地, X_2 如上文第(10)至(12)段中的任一段所描述的。最合适地, X_2 如上文第(12)段所描述的。
- [0409] 合适地, R^1 如上文第(13)至(24)段中的任一段所描述的。最合适地, R^1 如上文第(20)至(24)段中的任一段所描述的。
- [0410] 合适地, R^2 如上文第(25)至(41)段中的任一段所描述的。更合适地, R^2 如上文第(29)至(41)段中的任一段所描述的。最合适地, R^2 如上文第(35)至(36)段或第(40)至(41)段中的任一段所描述的。
- [0411] 合适地, R^7 如上文第(42)至(46)段中的任一段所描述的。最合适地, R^{30} 如上文第(46)段所描述的。
- [0412] 合适地, R^{30} 如上文第(47)至(53)段或第(60)至(61)段中的任一段所描述的。最合适地, R^{30} 如上文第(53)段所描述的。
- [0413] 合适地, R^{31} 如上文第(54)至(61)段中的任一段所描述的。最合适地, R^{31} 如上文第(59)段所描述的。
- [0414] 合适地,环A如上文第(62)至(64)段中的任一段所描述的。最合适地,环A如上文第(64)段所描述的。
- [0415] 在一组特定的本发明的化合物中, X_2 是CH,即这些化合物具有以下所示的结构式Ia(式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



式 Ia

[0417] 其中 X_1 、 R^1 、 R^2 、 R^{30} 、 R^{31} 和环A中的每个是如上文所定义的。

[0418] 在具有式Ia的化合物的实施例中：

[0419] X_1 是如上文第(1)至(9)段中的任一段所定义的；

[0420] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的；

[0421] R^2 是如上文第(25)至(41)段中的任一段所定义的；

[0422] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的；

[0423] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的；并且

[0424] 环A是如上文第(62)至(64)段中的任一段所定义的。

[0425] 在具有式Ia的化合物的另一个实施例中：

[0426] X_1 是如上文第(9)段所定义的；

[0427] R^1 是如上文第(20)至(24)段中的任一段所定义的；

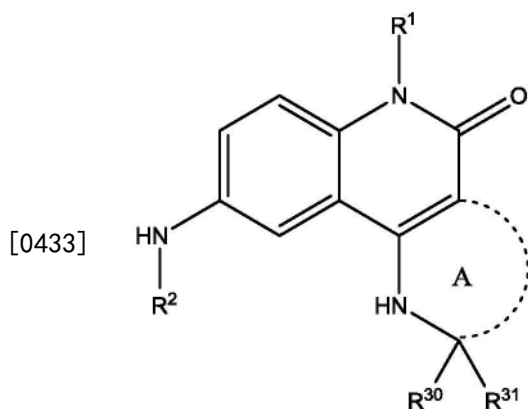
[0428] R^2 是如上文第(35)至(36)或(40)至(41)段中的任一段所定义的；

[0429] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的；

[0430] R^{31} 是如上文第(59)段所定义的；并且

[0431] 环A是如上文第(64)段所定义的。

[0432] 在一组特定的本发明的化合物中， X_1 和 X_2 是CH，即这些化合物具有以下所示的结构式Ib(式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物：

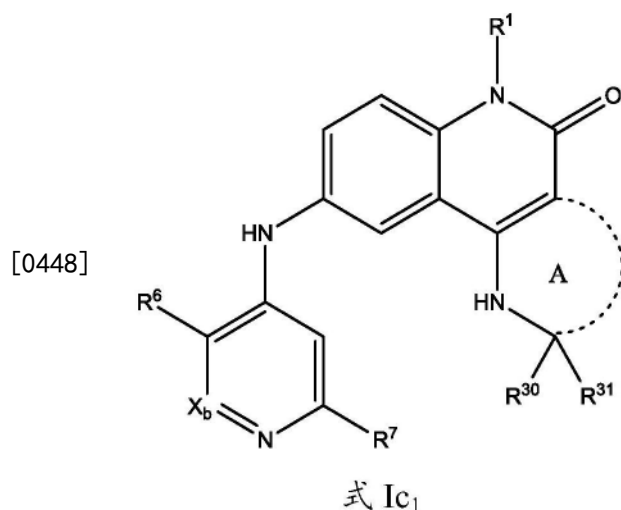


式 Ib

[0434] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{30} 、 R^{31} 和环A中的每个是如上文所定义的。

[0435] 在具有式Ib的化合物的实施例中：

- [0436] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的；
 [0437] R^2 是如上文第(25)至(41)段中的任一段所定义的；
 [0438] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的；
 [0439] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的；并且
 [0440] 环A是如上文第(62)至(64)段中的任一段所定义的。
 [0441] 在具有式Ib的化合物的另一个实施例中：
 [0442] R^1 是如上文第(20)至(24)段中的任一段所定义的；
 [0443] R^2 是如上文第(35)至(36)或(40)至(41)段中的任一段所定义的；
 [0444] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的；
 [0445] R^{31} 是如上文第(59)段所定义的；并且
 [0446] 环A是如上文第(64)段所定义的。
 [0447] 在一组特定的本发明的化合物中， X_1 、 X_2 、和 X_a 是CH并且 R^2 如下所示，即这些化合物具有以下所示的结构式Ic₁ (式(I)的子定义) 或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物：



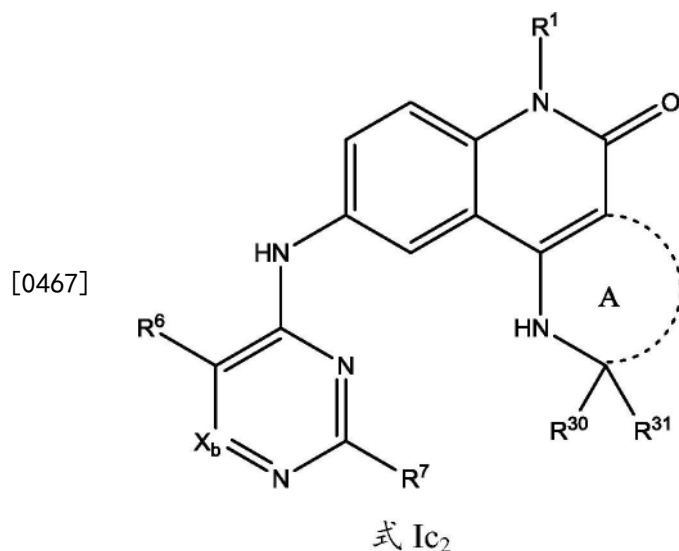
- [0449] 其中 R^1 、 R^6 、 R^7 、 X_b 、 R^{30} 、 R^{31} 、和环A中的每个是如上文所定义的。
 [0450] 在具有式Ic₁的化合物的实施例中：
 [0451] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的；
 [0452] R^6 是如上文第(25)至(36)段中的任一段所定义的；
 [0453] R^7 是如上文第(25)至(36)段中的任一段所定义的；
 [0454] X_b 是如上文第(25)至(36)段中的任一段所定义的；
 [0455] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的；
 [0456] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的；并且
 [0457] 环A是如上文第(62)至(64)段中的任一段所定义的。
 [0458] 在具有式Ic₁的化合物的另一个实施例中：
 [0459] R^1 是如上文第(20)至(24)段中的任一段所定义的；
 [0460] R^6 是如上文第(36)段所定义的；
 [0461] R^7 是如上文第(36)段所定义的；
 [0462] X_b 是如上文第(36)段所定义的；

[0463] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的;

[0464] R^{31} 是如上文第(59)段所定义的;并且

[0465] 环A是如上文第(64)段所定义的。

[0466] 在一组特定的本发明的化合物中, X_1 和 X_2 是CH, X_a 是N并且 R^2 如下所示,即这些化合物具有以下所示的结构式Ic₂(式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



[0468] 其中 R^1 、 R^6 、 R^7 、 X_b 、 R^{30} 、 R^{31} 、和环A中的每个是如上文所定义的。

[0469] 在具有式Ic₂的化合物的实施例中:

[0470] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的;

[0471] R^6 是如上文第(25)至(33)和(37)至(41)段中的任一段所定义的;

[0472] R^7 是如上文第(25)至(33)和(37)至(46)段中的任一段所定义的;

[0473] X_b 是如上文第(25)至(33)和(37)至(41)段中的任一段所定义的;

[0474] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的;

[0475] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的;并且

[0476] 环A是如上文第(61)至(64)段中的任一段所定义的。

[0477] 在具有式Ic₂的化合物的另一个实施例中:

[0478] R^1 是如上文第(20)至(24)段所定义的;

[0479] R^6 是如上文第(41)段所定义的;

[0480] R^7 是如上文第(46)段所定义的;

[0481] X_b 是如上文第(41)段所定义的;

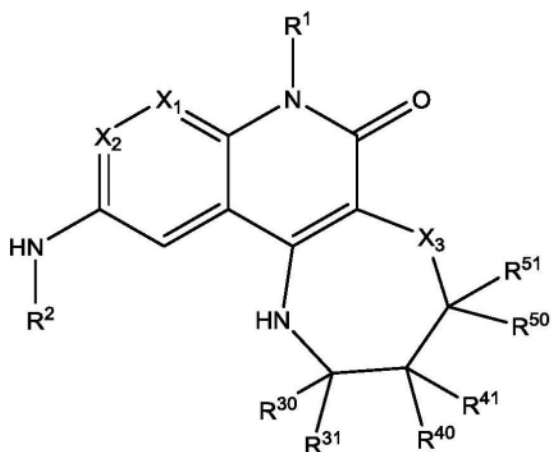
[0482] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的;

[0483] R^{31} 是如上文第(59)段所定义的;并且

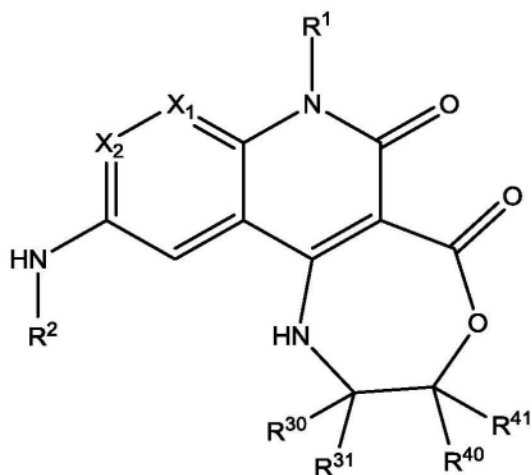
[0484] 环A是如上文第(64)段所定义的。

[0485] 在一组特定的本发明的化合物中,这些化合物具有如下所示的结构式Id、Ie、If、或Ig(式(I)的子定义),或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:

[0486]

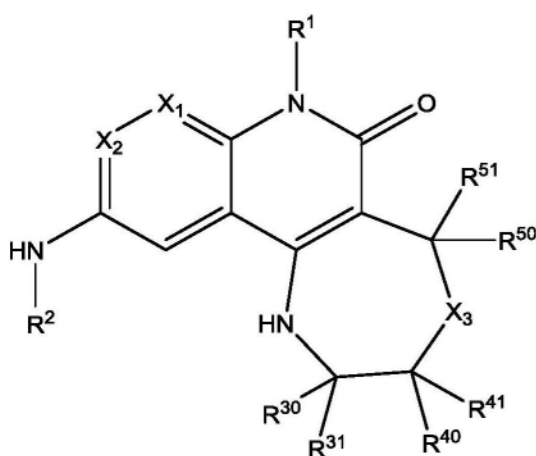


式 Id

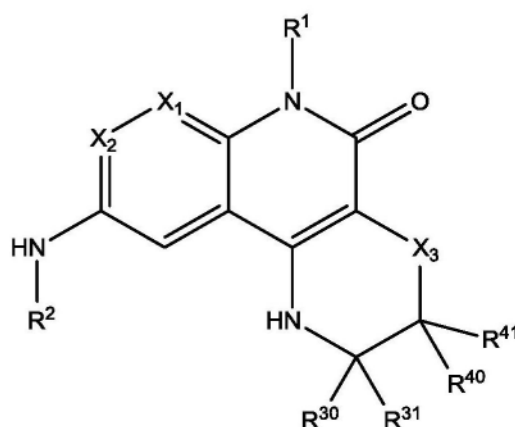


式 Ie

[0487]



式 If



式 Ig

[0488] 其中 X_1 、 X_2 、 R^1 、 R^2 、 R^{30} 、和 R^{31} 中的每个是如上文所定义的， X_3 是 CH_2 、O、S、 SO_2 或NH并且 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、(1-2C)氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基、OH、C(O)OR^{z1}、C(O)N(R^{z2})R^{z1}、NR^{z2}C(O)R^{z1}，其中R^{z1}和R^{z2}中的每个独立地选自氢或(1-2C)烷基；或者

[0489] R^{40} 和 R^{41} 、和/或 R^{50} 和 R^{51} 连接，使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环或杂环。

[0490] 在具有式Id、式Ie、式If、和/或式Ig的化合物的实施例中：

[0491] X_1 是如上文第(1)至(9)段中的任一段所定义的；

[0492] X_2 是如上文第(10)至(12)段中的任一段所定义的；

[0493] X_3 是O或S；

[0494] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的；

[0495] R^2 是如上文第(25)至(41)段中的任一段所定义的；

[0496] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的；

[0497] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的；并且

[0498] R^{40} 、 R^{41} 、 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、(1-2C)氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基

基、OH、C(O)OR^{z1}、C(O)N(R^{z2})R^{z1}、NR^{z2}C(O)R^{z1},其中R^{z1}和R^{z2}各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;或者

[0499] R⁴⁰和R⁴¹、和/或R⁵⁰和R⁵¹连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环。

[0500] 在具有式Id、式Ie、式If、和/或式Ig的化合物的另一个实施例中:

[0501] X₁是如上文第(9)段所定义的;

[0502] X₂是如上文第(12)段所定义的;

[0503] X₃是O或S;

[0504] R¹是如上文第(22)段所定义的;

[0505] R²是如上文第(41)段所定义的;

[0506] R³⁰是如上文第(53)段所定义的;

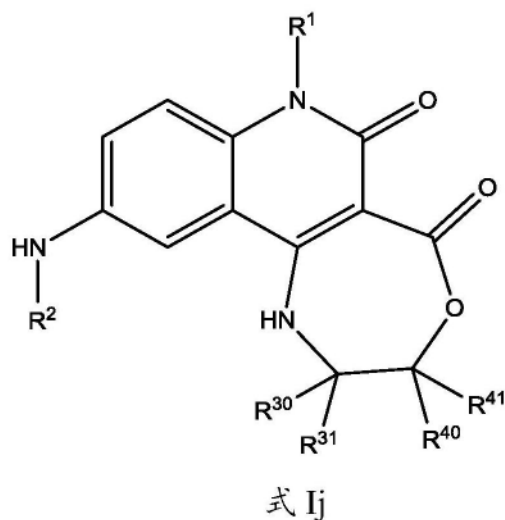
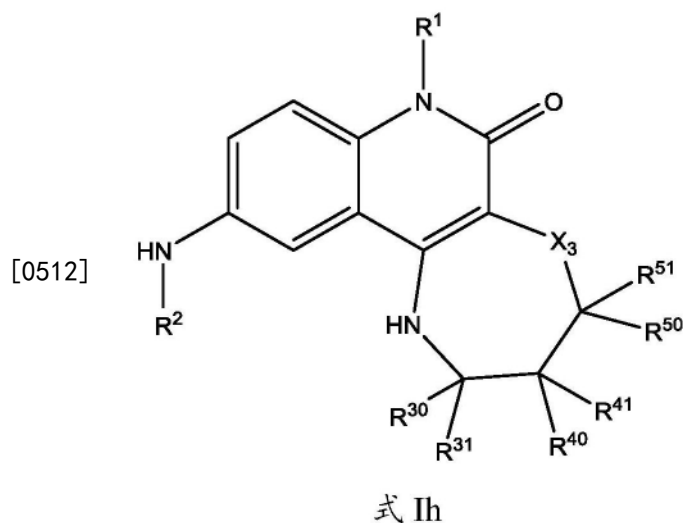
[0507] R³¹是如上文第(59)段所定义的;

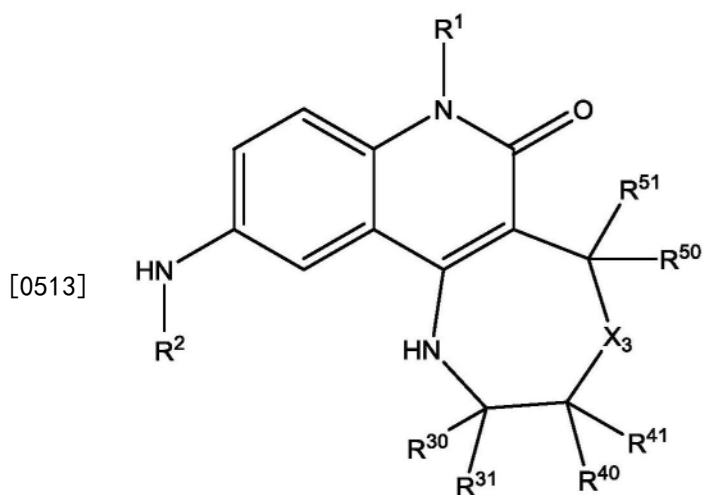
[0508] R⁴⁰、R⁴¹和R⁵⁰独立地选自氢、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷基、(3-6C)环烷基、卤基或氰基;并且

[0509] R⁵¹是氢;或者

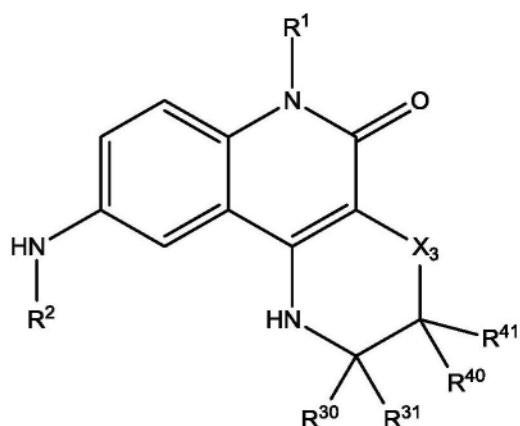
[0510] R⁴⁰和R⁴¹、和/或R⁵⁰和R⁵¹连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环。

[0511] 在一组特定的本发明的化合物中,这些化合物具有如下所示的结构式Ih、Ij、Ik或Im式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:





式 Ik



式 Im

[0514] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{30} 和 R^{31} 中的每个是如上文所定义的， X_3 选自 CH_2 、O、S、 SO_2 或NH，并且 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、(1-2C)氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基、OH、 $C(O)OR^{z1}$ 、 $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ 、 $NR^{z2}C(O)R^{z1}$ ，其中 R^{z1} 和 R^{z2} 中的每个独立地选自氢或(1-2C)烷基；或者

[0515] R^{40} 和 R^{41} 、和/或 R^{50} 和 R^{51} 连接，使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环或杂环。

[0516] 在具有式Ih、Ij、Ik和/或Im的化合物的实施例中：

[0517] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的；

[0518] R^2 是如上文第(25)至(41)段中的任一段所定义的；

[0519] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的；

[0520] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的；

[0521] X_3 是O或S；并且

[0522] R^{40} 、 R^{41} 、 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、(1-2C)氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基、OH、 $C(O)OR^{z1}$ 、 $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ 、 $NR^{z2}C(O)R^{z1}$ ，其中 R^{z1} 和 R^{z2} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基；或者

[0523] R^{40} 和 R^{41} 、和/或 R^{50} 和 R^{51} 连接，使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环。

[0524] 在具有式Ih、Ij、Ik和/或Im的化合物的另一个实施例中：

[0525] R^1 是如上文第(22)段所定义的；

[0526] R^2 是如上文第(41)段所定义的；

[0527] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的；

[0528] R^{31} 是如上文第(59)段所定义的；

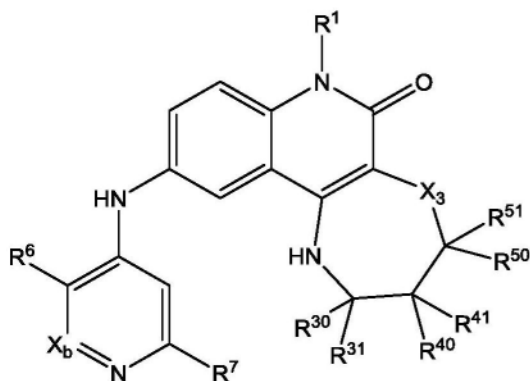
[0529] X_3 是O或S；

[0530] R^{40} 、 R^{41} 和 R^{50} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(1-2C)烷氧基、(1-2C)卤代烷基、(3-6C)环烷基、卤基或氰基；并且

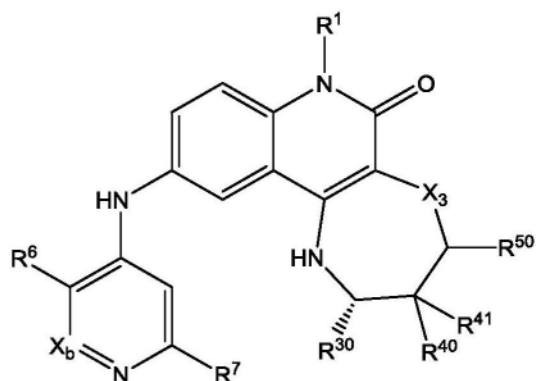
[0531] R^{51} 是氢；或者

[0532] R^{40} 和 R^{41} 、和/或 R^{50} 和 R^{51} 连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环。

[0533] 在一组特定的本发明的化合物中,这些化合物具有如下所示的结构式In、Io、Ip或Iq(式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:

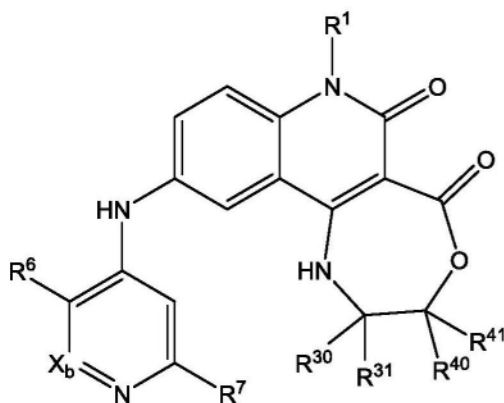


式 In

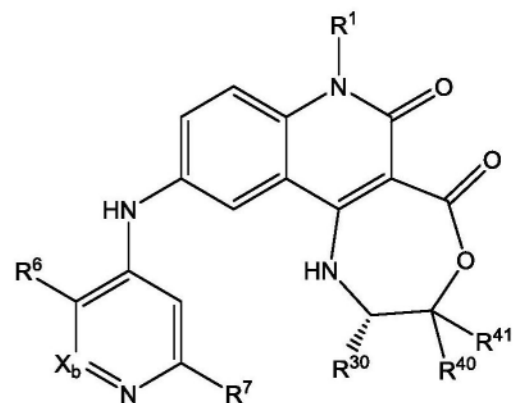


式 Io

[0534]



式 Ip



式 Iq

[0535] 其中 R^1 、 R^6 、 R^7 、 X_b 、 R^{30} 和 R^{31} 中的每个是如上文所定义的, X_3 选自 CH_2 、O、S、 SO_2 或NH并且 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、(1-2C)氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基、OH、C(O) OR^{z1} 、C(O) $N(R^{z2})R^{z1}$ 、 $NR^{z2}C(O)R^{z1}$,其中 R^{z1} 和 R^{z2} 中的每个独立地选自氢或(1-2C)烷基;或者

[0536] R^{40} 和 R^{41} 、和/或 R^{50} 和 R^{51} 连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环或杂环。

[0537] 在具有式In、Io、Ip和/或Iq的化合物的实施例中:

[0538] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的;

[0539] R^6 是如上文第(25)至(36)段中的任一段所定义的;

[0540] R^7 是如上文第(25)至(36)或(42)至(46)段中的任一段所定义的;

[0541] X_b 是如上文第(25)至(36)段中的任一段所定义的;

[0542] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的;

[0543] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的;

[0544] X_3 选自O或S;并且

[0545] R^{40} 、 R^{41} 、 R^{50} 和 R^{51} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、(1-2C)卤代烷

基、(1-2C) 卤代烷氧基、(1-2C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基烷基、(1-2C) 氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{z1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z2})\text{R}^{z1}$ 、 $\text{NR}^{z2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{z1}$, 其中 R^{z1} 和 R^{z2} 各自独立地选自氢或(1-2C) 烷基; 或者

[0546] R^{40} 和 R^{41} 、和/或 R^{50} 和 R^{51} 连接, 使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环。

[0547] 在具有式In、Io、Ip和/或Iq的化合物的另一个实施例中:

[0548] R^1 是如上文第(22)段所定义的;

[0549] R^6 是如上文第(36)段所定义的;

[0550] R^7 是如上文第(36)段所定义的;

[0551] X_b 是如上文第(36)段所定义的;

[0552] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的;

[0553] R^{31} 是如上文第(59)段所定义的;

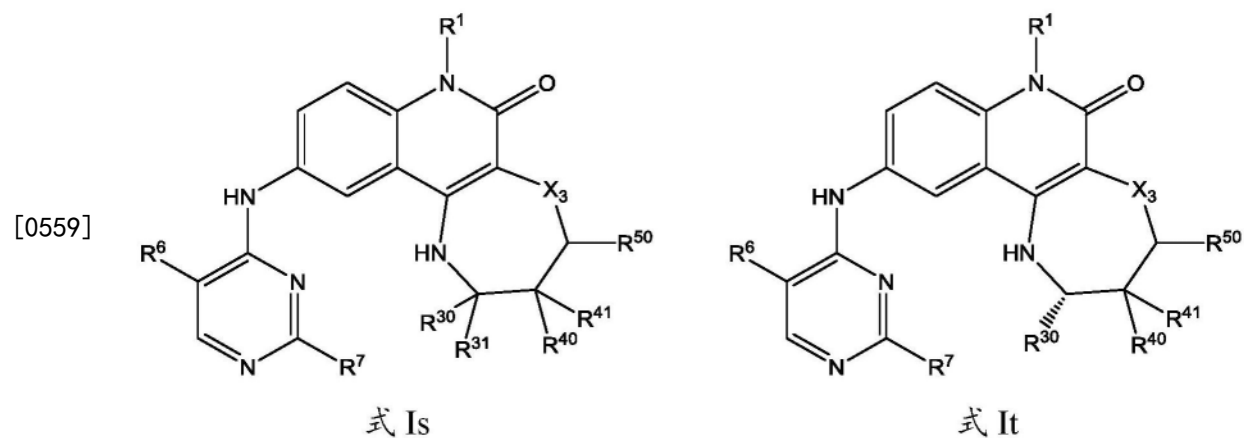
[0554] X_3 是O或S;

[0555] R^{40} 、 R^{41} 和 R^{50} 独立地选自氢、(1-2C) 烷基、(1-2C) 烷氧基、(1-2C) 卤代烷基、(3-6C) 环烷基、卤基或氰基; 并且

[0556] R^{51} 是氢; 或者

[0557] R^{40} 和 R^{41} 、和/或 R^{50} 和 R^{51} 连接, 使得它们与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环。

[0558] 在一组特定的本发明的化合物中, 这些化合物具有如下所示的结构式Is或It (式(I)的子定义) 或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:



[0560] 其中 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^{30} 和 R^{31} 中的每个是如上文所定义的, X_3 选自 CH_2 、O、S、 SO_2 或NH并且 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{50} 中的每个独立地选自氢、(1-2C) 烷基、(3-6C) 环烷基、卤基、(1-2C) 卤代烷基、(1-2C) 卤代烷氧基、(1-2C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基烷基、(1-2C) 氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基、 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{z1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z2})\text{R}^{z1}$ 、 $\text{NR}^{z2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{z1}$, 其中 R^{z1} 和 R^{z2} 中的每个独立地选自氢或(1-2C) 烷基; 或者

[0561] R^{40} 和 R^{41} 连接, 使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环或杂环。

[0562] 在具有式Is或It的化合物的实施例中:

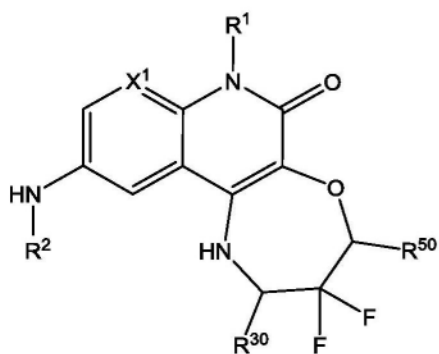
[0563] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的;

[0564] R^6 选自氯、氟或氰基;

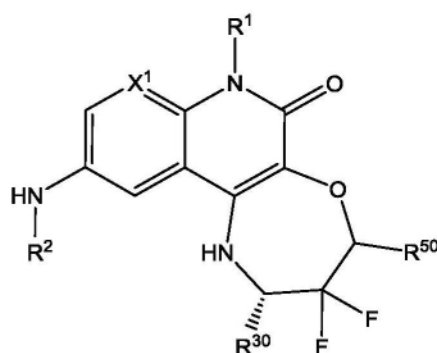
[0565] R^7 是如上文第(25)至(33)和(37)至(46)段中的任一段所定义的;

- [0566] R^{30} 是如上文第(47)至(53)或(60)至(61)段中的任一段所定义的;
- [0567] R^{31} 是如上文第(54)至(61)段中的任一段所定义的;
- [0568] X_3 选自O或S;并且
- [0569] R^{40} 、 R^{41} 和 R^{50} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、(1-2C)卤代烷基、(1-2C)卤代烷氧基、(1-2C)烷氧基、(1-4C)烷氧基烷基、(1-2C)氨基烷基、 NH_2 、氰基、硝基、OH、 $C(O)OR^{z1}$ 、 $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ 、 $NR^{z2}C(O)R^{z1}$,其中 R^{z1} 和 R^{z2} 各自独立地选自氢或(1-2C)烷基;或者
- [0570] R^{40} 和 R^{41} 连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成3-6元碳环。
- [0571] 在具有式Is或It的化合物的另一个实施例中:
- [0572] R^1 是如上文第(24)段所定义的;
- [0573] R^6 选自氯、氟或氰基;
- [0574] R^7 是如上文第(46)段所定义的;
- [0575] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的;
- [0576] R^{31} 是如上文第(59)段所定义的;
- [0577] X_3 选自O或S;并且
- [0578] R^{40} 、 R^{41} 和 R^{50} 独立地选自氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基、卤基、或羟基;或者
- [0579] R^{40} 和 R^{41} 连接,使得它们与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环。
- [0580] 在一组特定的本发明的化合物中,这些化合物具有以上所示的结构式Id至It中的任一个,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢和氟。
- [0581] 在另一个实施例中,这些化合物具有以上所示的结构式Id至It中的任一个,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中 R^{40} 和 R^{41} 均是氟。
- [0582] 在另一个实施例中,这些化合物具有以上所示的结构式Id至It中的任一个,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢和氟并且 R^{30} 是环丙基。
- [0583] 在另一个实施例中,这些化合物具有以上所示的结构式Id至It中的任一个,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自氢和氟并且 R^{30} 是环丙基并且 R^{31} 是氢。
- [0584] 在另一个实施例中,这些化合物具有以上所示的结构式Id至It中的任一个,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中 R^{40} 和 R^{41} 均是氟并且 R^{30} 是环丙基。
- [0585] 在另一个实施例中,这些化合物具有以上所示的结构式Id至It中的任一个,或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物,其中 R^{40} 和 R^{41} 均是氟并且 R^{30} 是环丙基并且 R^{31} 是氢。
- [0586] 在一组特定的本发明的化合物中,这些化合物具有如下所示的结构式Iu或Iv(式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:

[0587]



式 Iu



式 Iv

[0588] 其中 X^1 、 R^1 、 R^2 和 R^{30} 和 R^{50} 中的每个是如上文所定义的。

[0589] 在具有式Iu或式Iv的化合物的实施例中：

[0590] X^1 是如上文第(1)至(9)段中的任一段所定义的；

[0591] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的；

[0592] R^2 是如上文第(25)至(41)段中的任一段所定义的；

[0593] R^{30} 是如上文第(47)至(53)段中的任一段所定义的；并且

[0594] R^{50} 是氢、(1-2C)烷基、(3-6C)环烷基或卤基。

[0595] 在具有式Iu或Iv的化合物的另一个实施例中：

[0596] X^1 是如上文第(7)段所定义的；

[0597] R^1 如上文第(22)段所定义的；

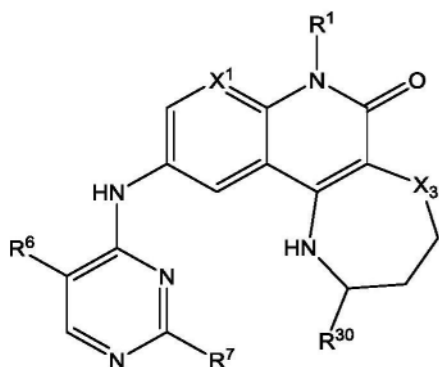
[0598] R^2 是如上文第(41)段所定义的；

[0599] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的；并且

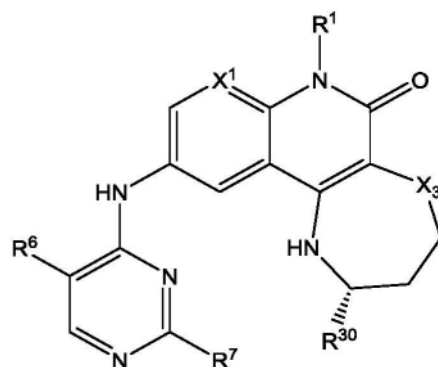
[0600] R^{50} 是氢。

[0601] 在一组特定的本发明的化合物中,这些化合物具有如下所示的结构式Iw或Ix (式(I)的子定义)或其药学上可接受的盐、水合物和/或溶剂化物:

[0602]



式 Iw



式 Ix

[0603] 其中 X^1 、 R^1 、 R^6 、 R^7 和 R^{30} 中的每个是如上文所定义的并且 X_3 选自 CH_2 、O、S、 SO_2 或NH。

[0604] 在具有式Iw或Ix的化合物的实施例中：

[0605] X^1 是如上文第(1)至(9)段中的任一段所定义的；

[0606] R^1 是如上文第(13)至(24)段中的任一段所定义的；

[0607] R^6 选自氯、氟或氰基；

- [0608] R^7 是如上文第(25)至(33)和(37)至(46)段中的任一段所定义的;
- [0609] R^{30} 是如上文第(47)至(53)段中的任一段所定义的;并且
- [0610] X_3 选自O或S。
- [0611] 在具有式Iw或Ix的化合物的另一个实施例中:
- [0612] X^1 是如上文第(7)段所定义的;
- [0613] R^1 是如上文第(22)段所定义的;
- [0614] R^6 是氯;
- [0615] R^7 是如上文第(46)段所定义的;
- [0616] R^{30} 是如上文第(53)段所定义的;并且
- [0617] X_3 是O。
- [0618] 本发明的具体化合物包括本申请中例举的任何化合物、或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:
- [0619] (S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0620] (R)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0621] 2-氯-4-((2-乙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0622] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0623] (S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0624] 2-氯-4-((2,2,7-三甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0625] 2-氯-4-((2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0626] 2-氯-4-((2,3,3,7-四甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0627] 2-氯-4-((2',7'-二甲基-6'-氧代-1',2',6',7'-四氢-4'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉]-10'-基)氨基)烟腈;
- [0628] 2-氯-4-(((2S,4S)-2,4,7-三甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0629] 2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;
- [0630] 2-氯-4-((2-乙基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;
- [0631] 2-氯-4-((2-环丙基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;

- [0632] 2-氯-4-((2-环丁基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;
- [0633] 2-氯-4-((7'-甲基-6'-氧代-3',4,4',5,6',7'-六氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉]-10'-基)氨基)烟腈;
- [0634] 2-氯-4-((2-(二氟甲基)-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0635] 2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0636] (R)-2-环丙基-10-((5,6-二氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0637] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0638] (S)-6-氯-5-氰基-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸;
- [0639] (R)-6-氯-5-氰基-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸;
- [0640] (S)-6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0641] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)-6-(3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)烟腈;
- [0642] (S)-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0643] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0644] (R)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0645] (R)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0646] 10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0647] (S)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0648] (S)-1-(5-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;
- [0649] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0650] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0651] (S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-

- 1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0652] (S)-10-((5-氯-2-(吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮);
- [0653] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0654] 10'-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7'-甲基-3',4,4',5-四氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉]-6'(7'H)-酮;
- [0655] (R)-10-((5-氯-2-(2,2,6,6-四甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0656] (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0657] (R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0658] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0659] (R)-10-((2-(2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0660] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0661] (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0662] (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0663] (R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;
- [0664] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;
- [0665] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0666] (S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0667] (S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0668] 2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0669] 2-氯-4-((2,3,7-三甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,

5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0670] (S)-10-((5-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0671] (S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0672] (2S)-10-((2-(8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0673] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0674] (S)-1-(5-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;

[0675] (S)-10-((5-氯-2-(2-甲基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0676] (2S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0677] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0678] (2S)-10-((2-(3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0679] (S)-10-((5-氯-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0680] (2S)-10-((2-(8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0681] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0682] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0683] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺;

[0684] (S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0685] 10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0686] 外消旋-(2S,3R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0687] 外消旋-(2S,3S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0688] (S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0689] (S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0690] 2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢苯并[h][1,6]萘啉-9-基)氨基)烟腈;

[0691] 2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]硫嗪并(thiazino)[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;

[0692] (S)-2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0693] 10-((5-氯-2-((1R,5S,7s)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0694] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0695] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啉-6(7H)-酮;

[0696] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0697] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0698] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0699] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0700] (R)-10-((5-氯-2-((1R,3R,5S)-3-羟基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0701] (R)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0702] (R)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0703] (R)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0704] (R)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0705] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

- [0706] (R)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0707] (R)-10-((5-氯-2-((3S,4R,5R)-4-氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0708] (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0709] (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0710] (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0711] (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0712] (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0713] (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0714] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,5-二氧化-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0715] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0716] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0717] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0718] (S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0719] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0720] (S)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0721] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0722] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0723] (S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0724] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-

7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0725] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0726] (S)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0727] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0728] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0729] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0730] 2-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧化-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-[1,4]二氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0731] (S)-10-((5-氯-2-(4-羟基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0732] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0733] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0734] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0735] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0736] (1R,5S,7S)-9-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;

[0737] (1R,5S,7R)-9-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;

[0738] (S)-10-((3-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0739] (S)-3-(4-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙腈;

[0740] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)

氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0741] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0742] (2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;或

[0743] (S)-10-((5-氯-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮。

[0744] 本发明的另外的化合物包括本申请中列举的任何化合物、或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:

[0745] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0746] 2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0747] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0748] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,5-二氧化-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0749] (S)-2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0750] (S)-6-氯-5-氰基-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸;

[0751] (R)-6-氯-5-氰基-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸;

[0752] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)-6-(3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)烟腈;

[0753] (S)-10-((3-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0754] (R)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0755] (S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0756] (R)-10-((5-氯-2-(2,2,6,6-四甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0757] (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0758] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

- [0759] (R)-10-((2-(2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0760] (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0761] (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0762] (R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;
- [0763] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0764] (S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧化-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;
- [0765] 10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0766] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;
- [0767] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0768] (S)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0769] (R)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0770] (R)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0771] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0772] (R)-10-((5-氯-2-((1R,3R,5S)-3-羟基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0773] (R)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0774] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0775] (R)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)

- 基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0776] (R)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0777] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0778] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0779] (S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0780] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0781] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0782] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0783] (S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0784] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0785] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0786] (S)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0787] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0788] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0789] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0790] (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0791] (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0792] (S)-10-((5-氯-2-(4-羟基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0793] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0794] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0795] (1R,5S,7S)-9-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;

[0796] (1R,5S,7R)-9-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;

[0797] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0798] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0799] (S)-3-(4-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙腈;

[0800] (S)-10-((5-氯-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0801] (2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0802] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0803] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0804] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0805] (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0806] (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0807] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
或

[0808] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6

(7H)-酮。

[0809] 本发明的另外的化合物包括本申请中列举的任何化合物、或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:

[0810] 2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0811] (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,5-二氧化-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0812] (S)-2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0813] (R)-6-氯-5-氰基-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸;

[0814] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0815] 10-((5-氯-2-((1R,5S,7s)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0816] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;

[0817] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0818] (S)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0819] (R)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0820] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0821] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0822] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[0823] (S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0824] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0825] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

- [0826] (S)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0827] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0828] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0829] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0830] (S)-10-((5-氯-2-(4-羟基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0831] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0832] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0833] (1R,5S,7S)-9-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;
- [0834] (1R,5S,7R)-9-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺;
- [0835] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0836] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0837] (S)-3-(4-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙腈;
- [0838] (S)-10-((5-氯-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0839] (2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0840] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;
- [0841] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-

环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;或
[0842] (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮。

[0843] 本发明的另外的化合物包括本申请中例举的任何化合物、或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,并且特别是以下任何一种:

[0844] (S)-2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0845] (R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮;

[0846] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0847] (S)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0848] (S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0849] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0850] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0851] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0852] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0853] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0854] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0855] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;或

[0856] (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮。

[0857] 典型地这样选择的构成具有式(I)和子式Ia至Ix的化合物的各种官能团和取代基,使得具有式(I)的化合物的分子量不超过1000。更通常地,该化合物的分子量将小于900,例如小于800、或小于750、或小于700、或小于650。更优选地,分子量小于600,并且例如为550或更小。

[0858] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是例如足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐,例如与例如无机酸或有机酸成的酸加成盐,该酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸、甲烷磺酸或马来酸。此外,足够酸性的本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐(例如钠或钾盐)、碱土金属盐(例如钙或镁盐)、铵盐、或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱成的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺成的盐)。

[0859] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。术语“立体异构体”是其原子在空间排列上不同的异构体。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且彼此是不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,该不对称中心键合到四个不同的基团时,可能有一对对映异构体。对映异构体以其不对称中心的绝对构型为特征并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则,或通过分子旋转偏振光的平面的方法被描述并指定作为右旋的或左旋的(即,分别作为(+)或(-) -异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有相等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

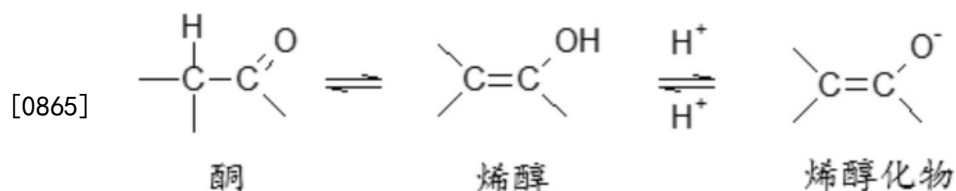
[0860] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心;因此,此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物生成。除非另有说明,否则说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名旨在包括单独的对映异构体及其外消旋混合物或其他混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是熟知的(参见“Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]”中第4章的讨论,第4版,J. March, 约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons), 纽约(New York), 2001), 例如通过从光学活性原材料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可以具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0861] 本发明还涵盖如本文所定义的包含一个或多个同位素取代的本发明的化合物。例如,H可呈任何同位素形式,包括¹H、²H(D)和³H(T);C可以呈任何同位素形式,包括¹²C、¹³C和¹⁴C;并且O可呈任何同位素形式,包括¹⁶O和¹⁸O;及如此类。

[0862] 还应当理解,具有式(I)或子式Ia至Ix的某些化合物能以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在,例如水合形式。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有这类溶剂化形式。

[0863] 还应当理解,具有式I或子式Ia至Ix的某些化合物可以表现出多态性,并且本发明涵盖具有抗增殖活性的所有此类形式。

[0864] 具有式I或子式Ia至Ix的化合物能以许多不同的互变异构形式存在,并且提及具有式I或子式Ia至Ix的化合物包括所有此类形式。为了避免疑问,当化合物能以若干种互变异构形式之一存在,并且只有一种被具体描述或显示时,式I或子式Ia至Ix仍然包含所有其他形式。互变异构体形式的实例包括酮、烯醇和烯醇化物形式,例如,在以下互变异构体对中那样:酮/烯醇(在下文中示出)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脘/脘、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸式硝基。



[0866] 含有胺官能团的具有式I或子式Ia至Ix的化合物还可以形成N-氧化物。本文提及含有胺官能团的具有式I或子式Ia至Ix的化合物还包括N-氧化物。当化合物含有若干个胺官能团时,可以将一个或多于一个氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是含氮杂环的叔胺或氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂如过氧化氢或过酸(例如,过氧羧酸)处理相应的胺来形成,参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学],由Jerry March编辑,第4版,威利国际科学出版社(Wiley Interscience),页。更具体地,N-氧化物可以通过L.W.Deady(Syn.Comm.[合成通讯]1977,7,509-514)中的程序来制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)反应,例如,在惰性溶剂诸如二氯甲烷中。

[0867] 具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物能以前药的形式施用,该前药在人或动物体内分解以释放本发明的化合物。可以使用前药来改变本发明化合物的物理特性和/或药代动力学特性。当本发明的化合物含有改性基团(property-modifying group)可以附接的合适的基团或取代基时,可以形成前药。前药的实例包括可以在具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物中的羧基基团或羟基基团处形成的可体内裂解的酯衍生物和可以在具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物中的羧基基团或氨基基团处形成的可体内裂解的酰胺衍生物。

[0868] 因此,本发明包括当可通过有机合成获得时以及当可通过裂解其前药的方式在人或动物体内获得时如上文所定义的具有式(I)或子式Ia至Ix的那些化合物。因此,本发明包括通过有机合成手段产生的那些具有式I或子式Ia至Ix的化合物,以及还有通过代谢前体化合物的方式在人或动物体中产生的此类化合物,即可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物的具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物。

[0869] 具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断适合于向人或动物体施用而没有不希望的药理学活性并且没有异常毒性的药学上可接受的前药。

[0870] 例如,在下列文献中,已经描述了各种形式的前药:-

[0871] a)Methods in Enzymology[酶学方法],第42卷,第309-396页,由K.Widder等人编辑(学术出版社(Academic Press),1985);

[0872] b)Design of Pro-drugs[前药设计],H.Bundgaard编辑(爱思唯尔公司(Elsevier),1985);

[0873] c)A Textbook of Drug Design and Development[药物设计与开发教科书],Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章,“Design and Application of Pro-drugs[前药的设计和应用]”,H.Bundgaard编辑,第113-191页(1991);

[0874] d)H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews[高级药物递送评论],8,1-38(1992);

[0875] e)H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences[药物科学杂志],77,285(1988);

[0876] f)N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.[化学与药学通报],32,692(1984);

[0877] g) T.Higuchi和V.Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems[前药作为新颖递送系统]", A.C.S.Symposium Series[A.C.S.研讨会系列], 第14卷; 并且

[0878] h) E.Roche(编辑), "Bioreversible Carriers in Drug Design[药物设计中的生物可逆性载体]", 培格曼出版社(Pergamon Press), 1987。

[0879] 具有式I或子式Ia至Ix的化合物的具有羧基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酯。具有式I或子式Ia至Ix的化合物的含有羧基基团的可在体内裂解的酯是例如在人或动物体内中裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷基酯(诸如甲基、乙基和叔丁基)、(1-6C)烷氧基甲基酯(诸如甲氧基甲基酯)、(1-6C)烷酰氧基甲基酯(诸如新戊酰氧基甲基酯)、3-酰基酯、(3-8C)环烷基羧基氧基-(1-6C)烷基酯(诸如环戊基羧基氧基甲基和1-环己基羧基氧基乙基酯)、2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯甲基酯(诸如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊二烯-4-基甲基酯)、以及(1-6C)烷氧基羧基氧基-(1-6C)烷基酯(诸如甲氧基羧基氧基甲基和1-甲氧基羧基氧基乙基酯)。

[0880] 具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物的具有羟基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酯或醚。具有式I或子式Ia至Ix的化合物的含有羟基基团的可在体内裂解的酯或醚是例如在人或动物体内中裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基基团的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯, 诸如磷酸酯(包括磷酸酯环酯)。羟基基团的另外的合适的药学上可接受的酯形成基团包括(1-10C)烷酰基基团如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团, (1-10C)烷氧基羧基基团如乙氧基羧基、N,N-(1-6C)₂氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。羟基基团的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基基团诸如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基基团。

[0881] 具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物的具有羧基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酰胺, 例如与胺如氨、(1-4C)烷基胺如甲胺、[(1-4C)烷基]₂胺如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺、(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基胺如2-甲氧基乙胺、苯基-(1-4C)烷基胺如苄胺、以及氨基酸如甘氨酸形成的酰胺或其酯。

[0882] 具有式I或子式Ia至Ix的化合物的具有氨基基团的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酰胺衍生物。来自氨基基团的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与(1-10C)酰基基团形成的酰胺, 诸如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基、和经取代的苯甲酰基和苯基乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。

[0883] 可以部分地通过一种或多种代谢物来发挥具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物的体内作用, 这些代谢物在施用具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物之后在人或动物体内形成。如上文所述, 还可以通过前体化合物(前药)的代谢的方式来发挥具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物的体内作用。

[0884] 尽管本发明可以涉及通过任选的、优选的或合适的特征的方式或另外就特定实施

例而言的在此所定义的任何化合物或特定的化合物组,但本发明还可以涉及特别排除所述任选的、优选的或合适的特征或具体实施例的任何化合物或特定的化合物组。

[0885] 合适地,本发明排除了不具有在此所定义的生物活性的任何单独的化合物。在下文实例部分中描述的HTRF测定中测试了以下化合物,但它们没有表现出所希望的活性,因为他们具有大于2.50 μ M的IC₅₀值:

[0886] (R)-2-环丙基-10-((2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

[0887] 2-氯-4-((2,4,4,7-四甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0888] 2-氯-4-((2,2,7-三甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0889] (2S)-10-((2-(7-乙酰基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮;

[0890] 2-氯-4-((2-异丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈;

[0891] 2-氯-4-((2-(环丙基甲基)-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈;和

[0892] 2-氯-4-((2-环丁基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈。

[0893] 在实施例中,本发明的化合物是如上文定义的具有式I的化合物,条件是该化合物不是前一段所列化合物之一。

[0894] 合成

[0895] 本发明的化合物可以通过本领域已知的任何合适的技术来制备。用于制备这些化合物的具体方法在所附实例中进一步描述。

[0896] 在本文所述的合成方法的描述中以及在用于制备起始材料的任何参考合成方法中,应当理解,本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件,包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择。

[0897] 有机合成领域的技术人员应当理解,存在于分子各部分上的官能团必须与所用试剂和反应条件相容。

[0898] 应当理解,在本文所定义的过程中合成本发明的化合物期间,或在某些起始材料的合成期间,可能需要保护某些取代基团以防止其不希望的反应。熟练的化学家将会理解,何时需要这种保护,以及怎样才能将此类保护基团置于合适的位置并且随后移除。

[0899] 关于保护基团的实例,参见关于该主题的许多一般文本之一,例如西奥多拉格林(Theodora Green)的“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”(出版者:约翰威立国际出版公司(John Wiley&Sons))。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的任何方便的、适合于去除所讨论的保护基团的方法除去,选择此类方法以便在分子中其他地方的基团的最小扰动的情况下实现保护基团的去除。

[0900] 因此,如果反应物包括例如基团,如氨基、羧基或羟基,则可能需要在本文提及的

一些反应中保护该基团。

[0901] 举例来说,氨基或烷基氨基基团的合适的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基)、烷氧基羰基基团(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基基团)、芳基甲氧基羰基基团(例如苄氧基羰基)、或芳酰基基团(例如苯甲酰基)。上述保护基团的脱保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)进行水解来除去酰基基团如烷酰基或烷氧基羰基基团或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸进行处理来去除酰基基团如叔丁氧基羰基基团,并且可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢,或通过用路易斯酸例如硼三(三氟乙酸盐)进行处理来除去芳基甲氧基羰基基团如苄氧基羰基基团。伯氨基基团的合适的可替代保护基团是例如邻苯二甲酰基基团,其可以通过用烷基胺(例如二甲氨基丙胺)或用肼进行处理而除去。

[0902] 羟基基团的合适的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基、芳酰基基团例如苯甲酰基)、或芳基甲基基团(例如苄基)。上述保护基团的脱保护条件将必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以例如通过用合适的碱(如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠,或氨)进行水解来除去酰基基团如烷酰基或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢来除去芳基甲基基团如苄基基团。

[0903] 羧基基团的合适的保护基团是例如酯化基团、例如甲基或乙基基团(其可以例如通过用碱如氢氧化钠进行水解而除去)、或例如叔丁基基团(其可以例如通过用酸例如有机酸如三氟乙酸进行处理而除去)、或例如苄基基团(其可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢而除去)。

[0904] 树脂也可以用作保护基团。

[0905] 用于合成具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物的方法将根据 X_1 、 X_2 、 R^1 、 R^2 、 R^{30} 、 R^{31} 、环A和与其相关的任何取代基基团的性质而变化。用于其制备的合适的方法在所附实例中进一步描述。

[0906] 一旦已经通过本文所定义的方法中的任何一种合成了具有式(I)或子式Ia至Ix的化合物,则这些方法可进一步包括以下额外的步骤:

[0907] (i) 除去存在的任何保护基团;

[0908] (ii) 将式(I)的化合物转化为另一种具有式(I)的化合物;

[0909] (iii) 形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物;和/或

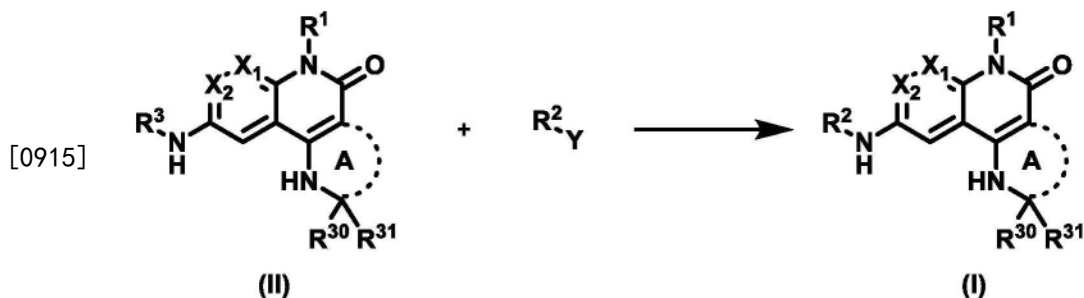
[0910] (iv) 形成其前药。

[0911] 上文(ii)的实例是当合成具有式(I)的化合物并且然后基团 X_1 、 X_2 、 R^1 、 R^2 、 R^{30} 、 R^{31} 、环A中的一个或多个可进一步进行反应以改变基团的性质并且提供具有式(I)的替代性化合物时。

[0912] 可以使用本领域所熟知的技术分离和纯化所得的具有式(I)或子式Ia至IxIx的化合物。

[0913] 具有式(I)的化合物可通过以下一般合成途径(方案1至10b)合成,其具体实例更详细地描述于实例中。

[0914] 方案1



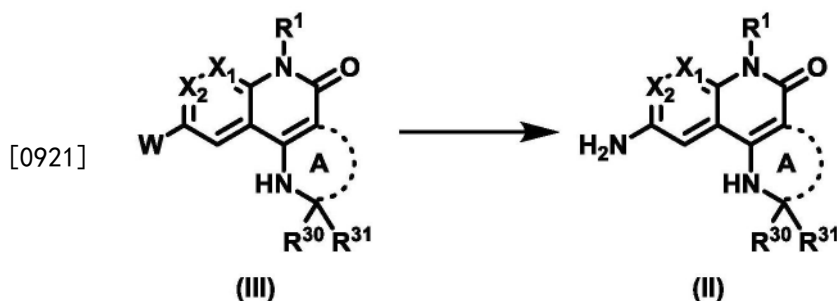
[0916] 其中Y是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTf、SOMe、或SO₂Me), R³是H或甲酰基,并且R¹、R²、R³⁰、R³¹、X₁、X₂和环A是选自先前所定义的那些的合适的基团。

[0917] 如方案1所示的,为了形成具有式(I)的化合物,芳族胺(II)和芳基卤化物(或等效物R²-Y)之间的反应可在升高的温度(例如60-180℃)下(使用常规或微波加热),在合适的溶剂或溶剂混合物(如NMP、DMA、DMF、或乙腈)中进行。反应在碱(如三乙胺或DIPEA)的存在下或无碱时进行。替代性反应条件包括使用合适的溶剂或溶剂混合物(如甲苯,或甲苯和DMF或NMP的混合物)的,在升高的温度下在碱如碳酸铯的存在下,与合适的配体如Xantphos结合的过渡金属催化剂如Pd₂(dba)₃的使用。当Y是SOMe或SO₂Me时,替代性反应条件包括在升高的温度(例如70℃)下,使用合适的溶剂(如三氟乙醇)的,酸如TFA的使用。当R³是甲酰基并且Y是SO₂Me时,替代性反应条件包括在升高的温度(例如60℃)下,使用合适的溶剂(如THF)的,碱如NaH的使用。

[0918] 化合物(II)可使用如方案2和3中所述的那些的方法制备。

[0919] 可通过本领域技术人员已知的方法将具有式(I)的化合物转化为另一种具有式(I)的化合物。

[0920] 方案2a



[0922] 其中W是NO₂或卤素如Cl、Br、I、或合适的替代物(如OTf),并且R¹、R³⁰、R³¹、X₁、X₂、环A是选自先前所定义的那些的合适的基团。

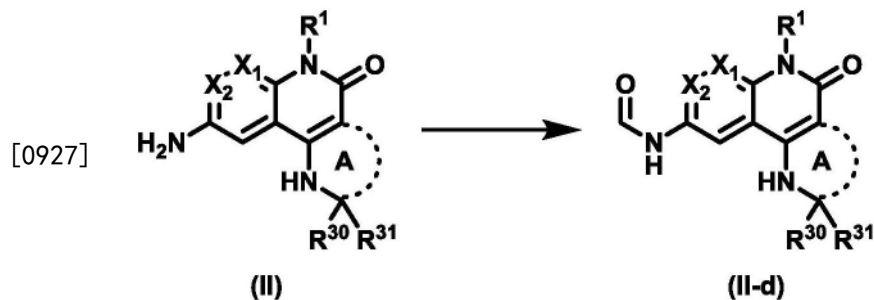
[0923] 硝基化合物(III, W=NO₂)至氨基化合物(II)的还原反应可通过本领域所熟知的许多方法进行。在适当的溶剂或溶剂(如乙醇、甲醇、乙酸乙酯、或乙醇/NMP)的混合物中,在环境温度或升高的温度下(如40℃-80℃)(使用常规或微波加热),在金属催化剂如钯(通常是钯碳的形式)的存在下进行氢化反应。在氢气氛下或可替代地通过使用试剂如甲酸铵或三乙基硅烷的“转移氢化反应”进行这些反应。可替代的方法使用氯化锡(II),在适当的溶剂或溶剂混合物(如乙醇和三氟乙醇)中,在升高的温度如120℃(使用常规或微波加热)下。其他方法是本领域已知的,如铁或锌金属介导的还原反应。

[0924] 卤基化合物(例如W=Cl)至芳族胺(II)的胺化反应可通过本领域熟知的方法进行。例如,使用金属来源和配体,可采用金属催化的胺化反应。这种反应的条件是文献中已

知的并且包括乙酸铯和二苯甲酮亚胺的使用,如Shen等人,Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2005,44,1371中所述。反应典型地使用碱(如叔丁醇钠)、在适当的溶剂或溶剂混合物(如1,2-二甲氧基乙烷)中、在升高的温度下进行。亚胺中间体的水解可在rt下用一锅法,伴随添加酸如HCl进行。芳族胺(II)也可由芳基卤化物(例如W=Br)通过在升高的温度(如140℃)下(使用常规或微波加热)在适当的溶剂如NMP中与氨水(例如,来自氢氧化铵溶液)反应形成。这些反应典型地使用金属催化剂如氧化亚铜(I)催化。

[0925] 化合物(III)可通过以下方法制备,这些方法包括方案4a-c、7a-7b、8、和9中所示的那些。

[0926] 方案2b

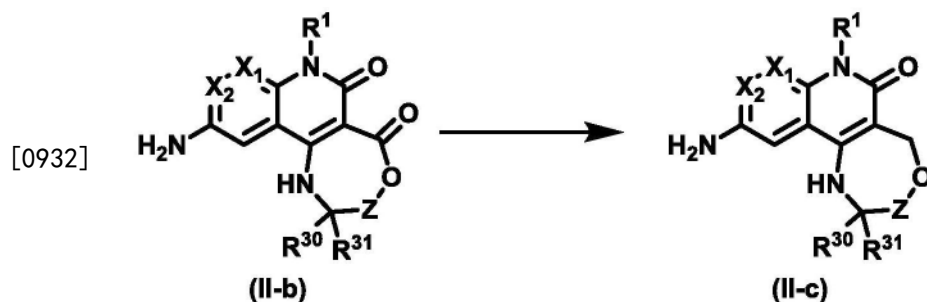


[0928] 其中R¹、R³⁰、R³¹、X¹、X²、环A是选自先前所定义的那些的合适的基团。

[0929] 甲酰胺化合物(II-d)的制备方法是本领域已知的。例如,在适当的溶剂如二氯甲烷中,在环境温度下,在甲酸苯酯存在下进行此方法。

[0930] 化合物(II)可通过方法制备,那些方法包括方案2a和3中所示的这些。

[0931] 方案3

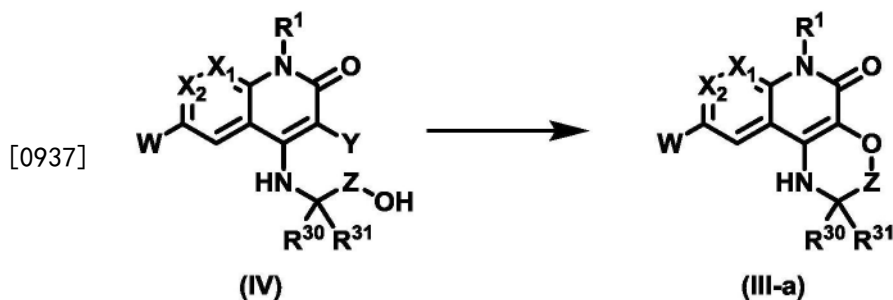


[0933] 其中R¹、R³⁰、R³¹、X₁、X₂是选自先前所定义的那些的合适的基团。Z是适当取代的亚甲基基团(-CR⁴⁰R⁴¹-),例如(-CH₂-)或(-CH(Me)-)。

[0934] 苯胺化合物(II-c)可通过化合物(II-b)的还原来制备。可在低温(如0℃)下,在合适的溶剂(如THF)中,与本领域已知的各种还原剂(如硼氢化钠)一起进行此反应。可使用各种添加剂如路易斯酸(例如三氟化硼乙醚络合物)。

[0935] 化合物(II-b)可如方案2所述制备。

[0936] 方案4a

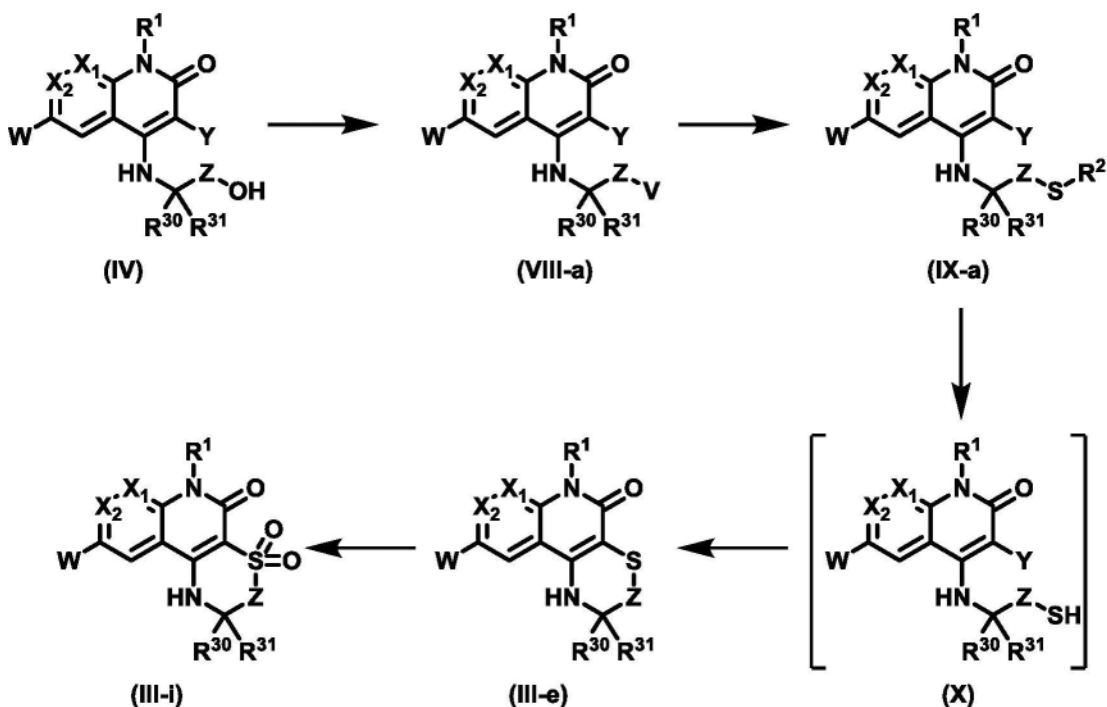


[0938] 其中W如先前所定义的,Y是卤素如Br或I,并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X^1 、 X^2 和Z是适当取代的(1-2C)亚烷基基团,例如 $(-\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{CF}_2\text{CH}_2-)$ 或 $(-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-)$ 。

[0939] 环化的化合物(III-a)可通过卤代化合物(IV)分子内环化制备。此反应可在升高的温度(如60°C)下,在合适的溶剂如DMSO、DMF、1,2-二氯乙烷(DCE)、1,2-二甲氧基乙烷(DME)、或THF(优选地在THF中)中,在碱(例如叔丁醇钾或叔丁醇锂(优选地叔丁醇锂))的存在下进行。替代性反应条件包括使用合适的溶剂(如NMP)的,在升高的温度下,在碱(如碳酸铯)的存在下,与合适的配体(如1,10-菲咯啉)结合的过渡金属催化剂(如碘化亚铜(I))的使用。

[0940] 卤代化合物(IV)可如方案5所示制备。

[0941] 方案4b

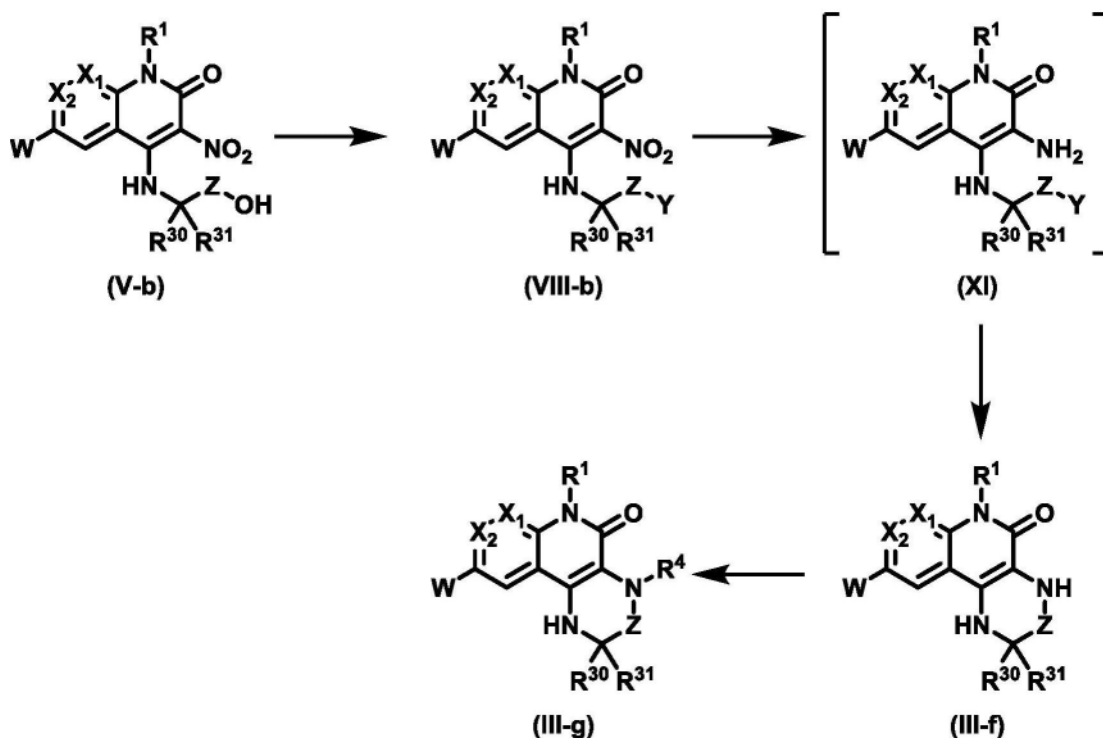


[0943] 其中V是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTs), R^2 是合适的保护基团如乙酸酯,Y是卤素如Br或I,并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X_1 、 X_2 是选自先前所定义的那些的合适的基团,并且Z是如先前所定义的适当取代的接头。

[0944] 硫化化合物(III-e)至砜化合物(III-i)的氧化反应可通过本领域所熟知的许多方法进行。例如,使用合适的氧化剂如mCPBA,在适当的溶剂或溶剂(如二氯甲烷/乙腈)混合物中,在低温(如0°C)或环境温度下进行。化合物(III-e)可通过IX-a的硫醇脱保护,随后在喹啉酮(X)的3位上的Y的原位置换来形成。此转化的合适的条件包括在适当的溶剂中(如甲

醇) 在环境温度下添加剂(如氢氧化钠)的使用。保护的硫醇(IX-a)可由离去基团V的置换形成。此转化的合适的条件包括在适当的溶剂中(如DMF)中升高的温度(如50℃)的使用。也可使用各种添加剂(如碘化钠)。烷化剂(VIII-a)可由相应的醇(IV)形成。醇的此活化的各种条件在本领域是已知的;合适的方法包括在环境温度下在吡啶中与甲苯磺酰氯的甲苯磺酰化。化合物(IV)可如方案5所述制备。

[0945] 方案4c

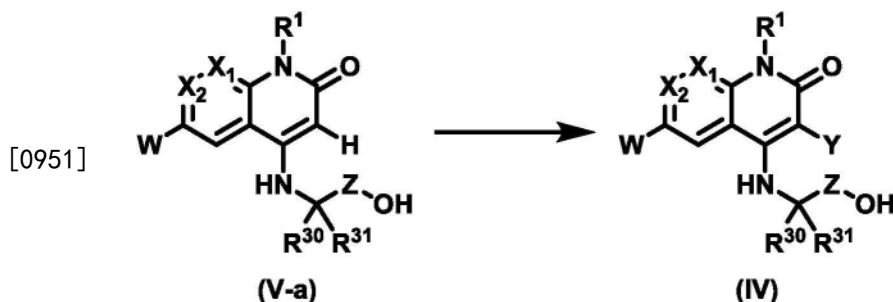


[0947] 其中W如先前所定义的,Y是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTs),并且R¹、R³⁰、R³¹、X₁、X₂是选自先前所定义的那些的合适的基团,R⁴是(1-2C)烷基、环丙基、或(1-2C)卤代烷基,并且Z是如先前所定义的适当取代的接头。

[0948] 硝基化合物(VIII-b)还原为中间体芳族胺(XI)可通过本领域所熟知的许多方法进行。在适当的溶剂或溶剂(如乙醇、甲醇、乙酸乙酯、或乙醇/NMP)的混合物中,在环境温度或升高的温度下(如60℃-75℃)(使用常规或微波加热),在金属催化剂如钯(通常是钯碳的形式)的存在下进行氢化反应。在氢气氛下或可替代地通过使用试剂如甲酸铵或三乙基硅烷的“转移氢化反应”进行这些反应。可替代的方法使用氯化锡(II),在适当的溶剂或溶剂混合物(如乙醇和三氟乙醇)中,在升高的温度如120℃(使用常规或微波加热)下。其他方法是本领域已知的,如铁或锌金属介导的还原反应。原位环化为化合物(III-f)可在还原反应步骤或在环境温度下伴随添加添加剂(如DIPEA)自发发生。硝基化合物(VIII-b)可由相应的醇(V-b)形成。醇的此活化的各种条件在本领域是已知的;合适的方法包括在环境温度下,使用合适的碱(如三乙胺),在DCM中与甲苯磺酰氯的甲苯磺酰化。也可使用各种添加剂(如DMAP)。C3-氮的进一步官能化可通过本领域所熟知的许多方法进行以制备化合物(III-g)。

[0949] 化合物(V-b)可如方案6b所述制备。

[0950] 方案5

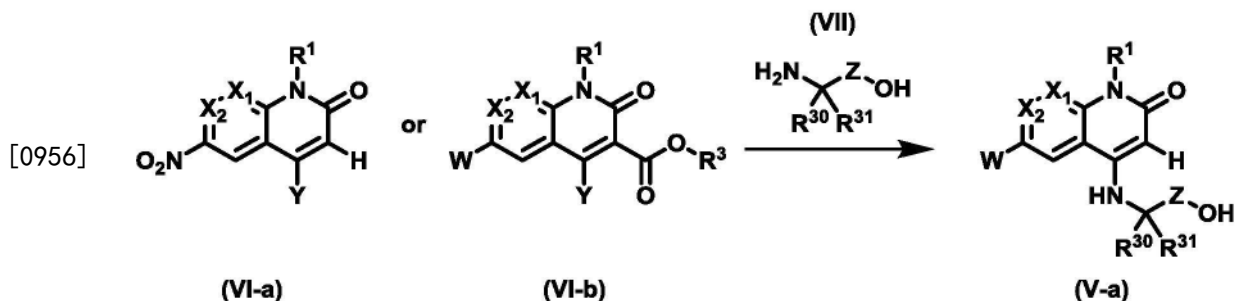


[0952] 其中W如先前所定义的, Y是卤素如Br或I, 并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X^1 、 X^2 、合适的基团选自先前所定义的那些并且Z是如先前所定义的适当取代的接头。

[0953] 化合物(IV)的制备可通过化合物(V-a)的卤化进行。可在温度范围内(如0℃、rt、或60℃), 在合适的溶剂或溶剂(如DCM、甲醇/水)混合物中, 与适当的卤化试剂(如N-溴代琥珀酰亚胺)一起进行此反应。可使用各种添加剂如酸(例如TFA)。

[0954] 化合物(V-a)可如方案6a所示制备。

[0955] 方案6a

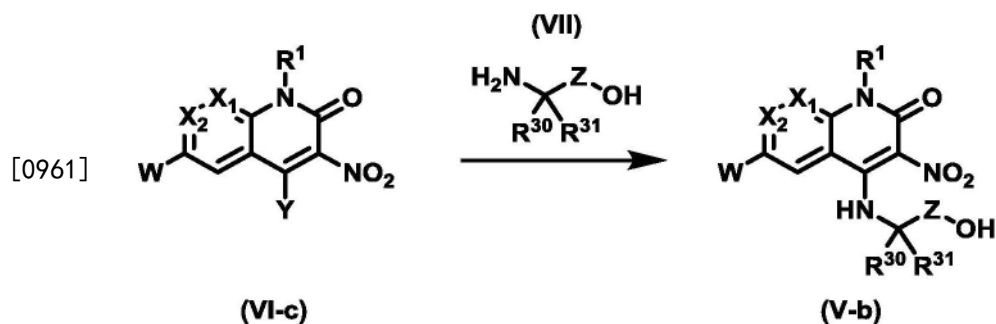


[0957] 其中Y是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTf), R^3 是小烷基(small alkyl)如甲基或乙基, 并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X_1 、 X_2 是选自先前所定义的那些的合适的基团, 并且Z是如先前所定义的适当取代的接头。

[0958] 硝基化合物(V)可通过氨基-醇(VII)与卤基-芳族或等效物(VI-a)的反应制备。可在升高的温度(如80℃-200℃)下在合适的溶剂或溶剂混合物(如NMP、NMP/THF)中、或使用胺作为溶剂进行此反应。可使用各种添加剂如碱(例如DIPEA、三乙胺)和亲核催化剂(例如DMAP)。对于亲核性较少和空间位阻较多的胺, 可能需要替代性条件。例如, 使用金属来源和配体, 可采用金属催化的胺化反应。这种反应的条件是文献中已知的并且包括乙酸钯和BINAP的使用, 如在Naik等人, J. Med. Chem. [医药化学杂志] 2014, 57, 5419中所述。反应典型地使用碱如碳酸铯, 在适当的溶剂或溶剂混合物(如甲苯中)再在升高的温度下进行。可替代地, 酯官能团(VI-b)的使用可被用于帮助卤素置换。在升高的温度(如90℃-160℃)下在合适的溶剂如NMP、MeCN、或THF中, 典型地使用碱如DIPEA, 进行用(VII)置换Y。酯基团的去除可通过已知的方法进行, 如将氯化锂或氢氧化钠添加至反应混合物中并且进一步加热(例如在90℃-160℃下)。微波或常规加热可被用于以上反应。

[0959] 氨基-醇(VII)获得自商业供应商或通过本领域已知的方法制备。化合物(VI-a)和(VI-b)可如方案10a-b所示制备。

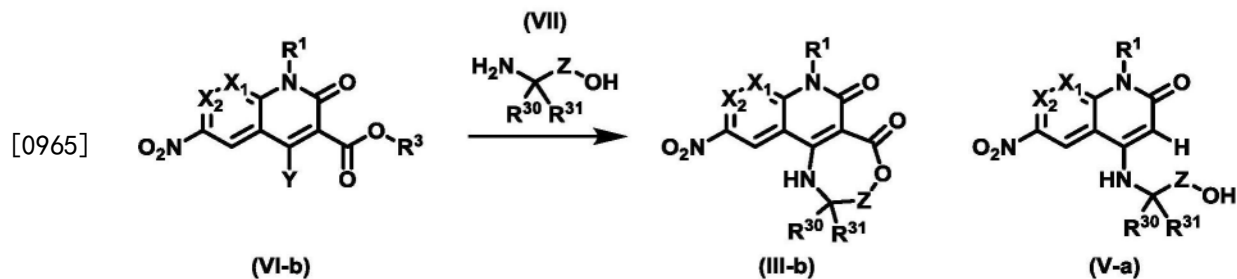
[0960] 方案6b



[0962] 其中W如先前所定义的,Y是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTf),并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X_1 、 X_2 是选自先前所定义的那些的合适的基团,并且Z是如先前所定义的适当取代的接头。

[0963] 化合物(V-b)可通过氨基-醇(VII)与卤基-芳族或等效物(VI-c)的反应制备。此反应可在升高的温度(如140°C)下在合适的溶剂(如NMP)中,伴随使用适当的碱(如DIPEA)进行。氨基-醇(VII)获得自商业供应商或通过本领域已知的方法制备。化合物(VI-c)可如方案10b所示制备。

[0964] 方案7a

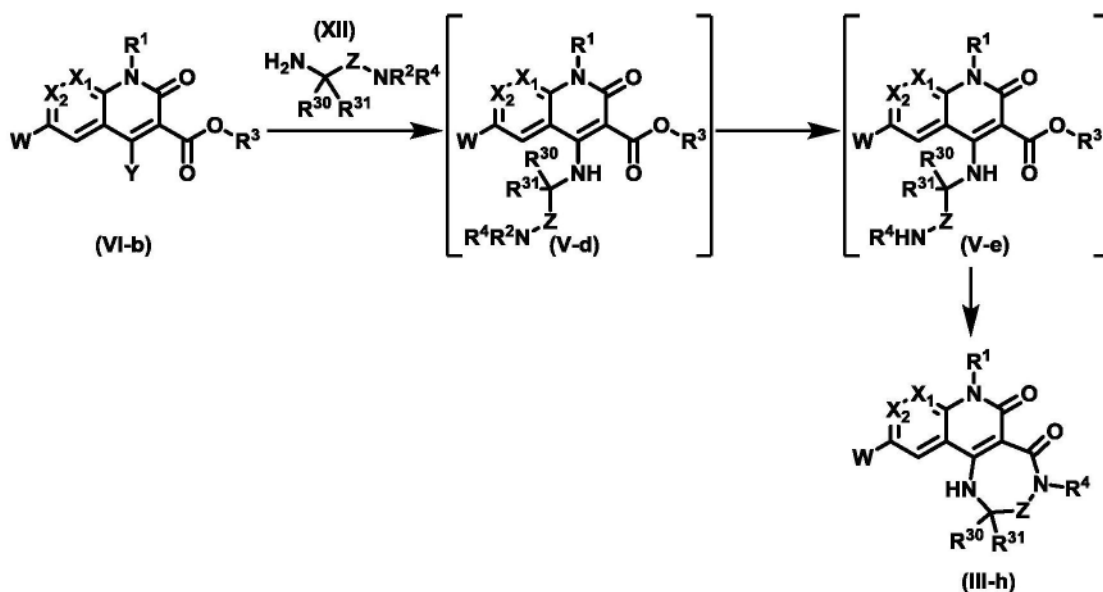


[0966] 其中Y是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTf), R^3 是小烷基如甲基或乙基,并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X_1 、 X_2 是选自先前所定义的那些的合适的基团,并且Z是如先前所定义的适当取代的接头。

[0967] 硝基化合物(III-b)可通过氨基-醇(VII)与化合物(VI-b)的反应制备。在升高的温度(如160°C)下在合适的溶剂如NMP中,典型地使用碱如DIPEA,进行用(VII)置换Y。可以用将添加剂(如氯化锂)添加至反应混合物中并且进一步加热(例如在160°C下)进行环化为内酯(III-b)。微波或常规加热可被用于以上反应。此程序可形成化合物(III-b)和(V-a)的混合物,该混合物可通过标准方法分离。

[0968] 氨基-醇(VII)获得自商业供应商或通过本领域已知的方法制备。化合物(VI-b)可如方案10b所示制备。

[0969] 方案7b



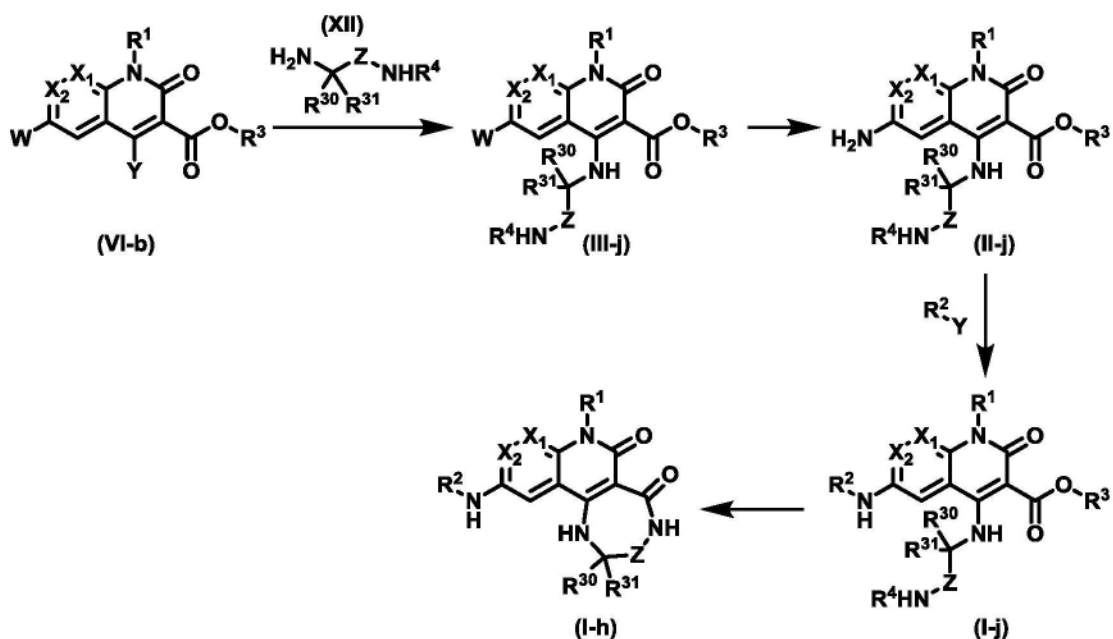
[0970]

[0971] 其中W是如先前所定义的,Y是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTf),R²是合适的保护基团如Boc,R³是小烷基如甲基或乙基,R⁴是H、(1-2C)烷基、环丙基、或(2C)卤代烷基,并且R¹、R³⁰、R³¹、X₁、X₂是选自先前所定义的那些的合适的基团,并且Z是如先前所定义的适当取代的亚甲基接头。

[0972] 环内酰胺化合物(III-h)可用一锅法从化合物(VI-b)制备。化合物(V-d)可通过合适地保护的二胺(XII)与卤基-芳族(或等效物)与酯官能团(VI-b)的反应制备。在升高的温度(如100℃)下在合适的溶剂如乙腈中,典型地使用碱如DIPEA,进行用二胺(XII)置换Y。原位胺脱保护可以用添加酸(如二噁烷中的HCl),在升高的温度下(如75℃)实现。然后可用添加过量的碱(如DIPEA)在升高的温度下(如75℃)实现环化。

[0973] 合适地保护的二胺(XII)获得自商业供应商或通过本领域已知的方法制备。化合物(VI-b)可如方案10b所示制备。

[0974] 方案7c



[0975]

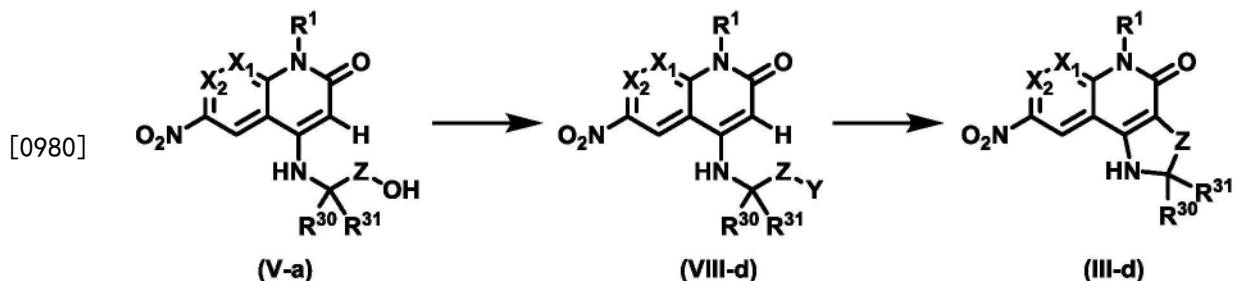
[0976] 其中W是如先前所定义的,Y是卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTf),R⁴是合

适的保护基团如Boc, R^3 是小烷基如甲基或乙基, 并且 R^1 、 R^2 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X_1 、 X_2 是选自先前所定义的那些的合适的基团, 并且 Z 是如先前所定义的适当取代的亚甲基接头。

[0977] 称为环内酰胺化合物 (I-h) 的替代的路径在方案7c中显示。可通过合适地保护的二胺 (XII) 与使用卤基-芳族 (或等效物 (VI-b)) 的反应制备化合物 (III-j)。在升高的温度 (如100℃) 下在合适的溶剂 (如THF) 中, 典型地使用碱如DIPEA, 可进行用二胺 (XII) 置换 Y 。(III-j) 至 (II-j) 的转化可使用先前所述的方案2a中的条件进行。(II-j) 至 (I-j) 的转化可使用先前所述的方案1中的条件进行。可用一锅法从化合物 (I-j) 实现环内酰胺化合物 (I-h) 的形成。可以在合适的溶剂 (如THF) 中, 伴随添加酸 (如在二噁烷中的HCl), 在升高的温度下 (如70℃) 实现胺脱保护。然后可用添加过量的碱 (如三乙胺) 在升高的温度下 (如70℃) 实现原位环化。

[0978] 合适地保护的二胺 (XII) 获得自商业供应商或通过本领域已知的方法制备。化合物 (VI-b) 可如方案10b所示制备。

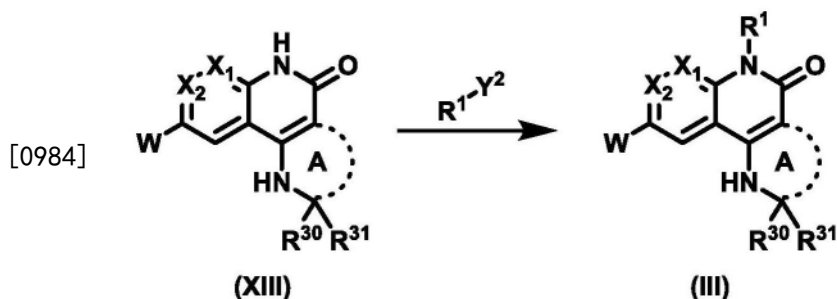
[0979] 方案8



[0981] 其中 Y 是卤素 (如Cl、Br、I) 或合适的替代物 (如OTs), 并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X_1 、 X_2 是选自先前所定义的那些的合适的基团, 并且 Z 是如先前所定义的适当取代的亚乙基接头。

[0982] 可以通过在喹啉酮的3位上的环化 (置换离去基团 Y) 形成化合物 (III-d)。此转化的合适的条件包括在适当的溶剂 (如NMP) 中, 伴随添加碱 (如DIPEA) 的, 升高的温度 (如160℃) 的使用。烷化剂 (VIII-d) 可由相应的醇 (V-a) 来形成。醇的此活化的各种条件在本领域是已知的; 合适的方法包括在环境温度下在吡啶/DCM中与甲苯磺酰氯的甲苯磺酰化。化合物 (V-a) 可如方案6a所述制备。

[0983] 方案9

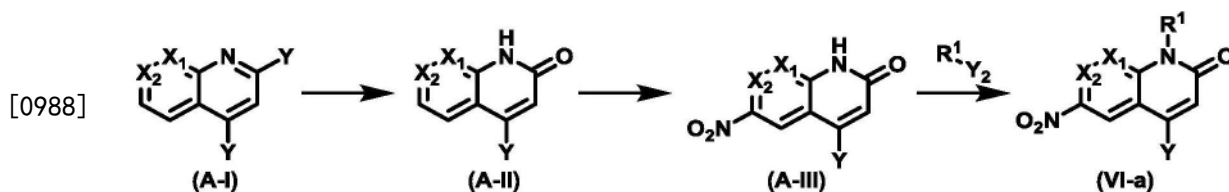


[0985] 其中 Y^2 是卤素 (如Cl、Br、I) 或合适的替代物 (如OTf), W 是如先前所定义的, 并且 R^1 、 R^{30} 、 R^{31} 、 X_1 、 X_2 、环A是选自先前所定义的那些的合适的基团。

[0986] R^1 基团向化合物 (XIII) 的后期引入可通过烷基化进行以形成化合物 (III)。烷基化条件是本领域所熟知的, 并且包括在适当的溶剂 (如DMF) 中, 在碱 (如氢化钠或碳酸铯) 的存在下, 在环境温度或升高的温度 (例如80℃) 下的烷基卤化物或等效物 (R^1-Y^2 , 如 $R^1=$

CH₂cPr的溴甲基环丙烷)的使用。烷基化可在氧上或氮上发生;反应条件的选择可调节选择性,并且这些区域异构体典型地可使用已知方法分离。化合物(XIII)可如方案4a-c和7a-b(其中R¹=H)中所述制备。通过已知方法的化合物(III)的进一步操作可被用于修饰R¹。

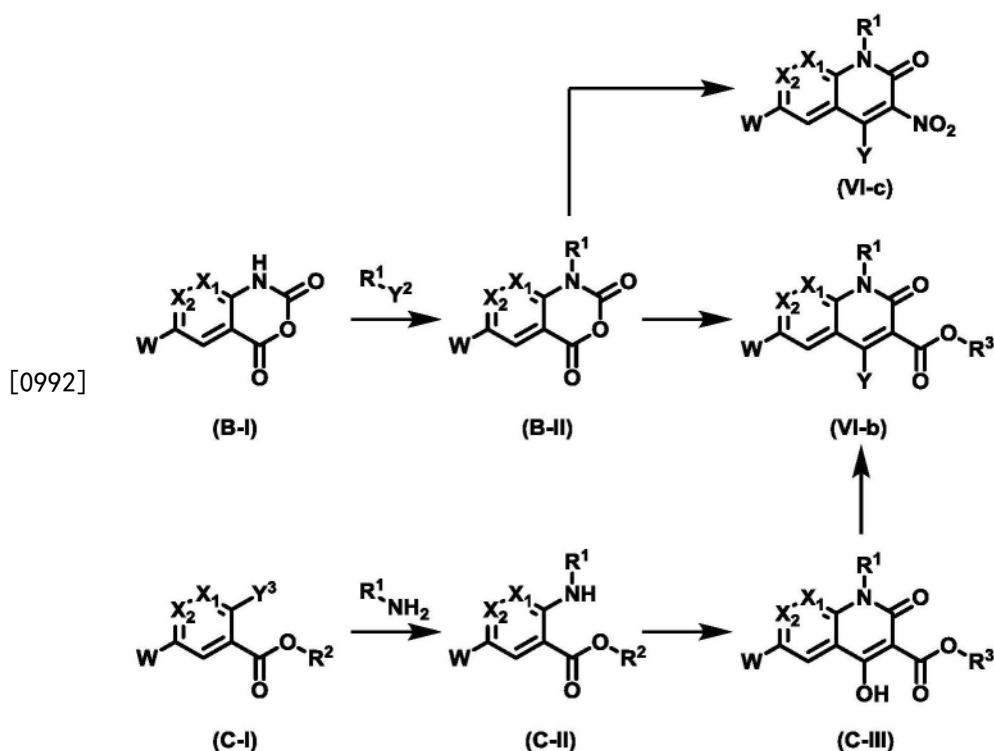
[0987] 方案10a



[0989] 其中Y是卤素如Cl,并且R¹、X₁、X₂是选自先前所定义的那些的合适的基团。

[0990] R¹基团向化合物(A-III)的引入可通过烷基化进行以形成化合物(VI-a)。烷基化条件是本领域所熟知的,并且包括在适当的溶剂(如DMF)中,在碱(如氢化钠或碳酸铯)的存在下,在环境温度或升高的温度(例如80℃)下的烷基卤化物或等效物(R¹-Y²,如R¹=Me的碘甲烷)的使用。烷基化可在氧上或氮上发生;反应条件的选择可调节选择性,并且这些区域异构体典型地可使用已知方法分离。化合物(A-III)是可商购的或可通过已知的方法制备,如使用包括在van Oeveren等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学通讯]2007,17,1527中所示的那些的化合物(A-II)的硝化。化合物(A-II)是可商购的或可通过已知的方法制备,如使用包括在Naik等人,J.Med.Chem.[医药化学杂志]2014,57,5419中所示的那些的二卤代衍生物(A-I)的水解。

[0991] 方案10b



[0993] 其中W是如先前定义的,Y和Y³独立地选自卤素(如F、Cl、Br、I)或合适的替代物(如OTf或OTs),Y²独立地选自卤素(如Cl、Br、I)或合适的替代(如OTf或OTs),R²和R³是小烷基如甲基或乙基,并且R¹、X₁、X₂是选自先前所定义的那些的合适的基团。

[0994] R¹基团向化合物(B-I)的引入可通过烷基化进行以形成化合物(B-II)。烷基化条

件是本领域所熟知的,并且包括在适当的溶剂(如DMF)中,在碱(如氢氧化钠或碳酸铯)的存在下,在环境温度或升高的温度(例如80℃)下的烷基卤化物或等效物(R^1-Y^2 ,如 $R^1=Me$ 的碘甲烷)的使用。烷基化可在氧上或氮上发生;反应条件的选择可调节选择性,并且这些区域异构体典型地可使用已知方法分离。化合物(VI-b)和(Vi-c)可通过从化合物(B-II)开始的多步方法,通过类似于以下文献中描述的方法制备(Coppola等人,Synthesis[合成]1981,391;Stadlbauer等人,J.Het.Chem.[杂环化学杂志]1998,35,627;Tomassoli等人,Eur.J.Med.Chem.[欧洲医药化学杂志]2011,46,1;Ohashi等人,Bioorg.Med.Chem.[生物有机与药物化学快报]2012,20,5496;Tomassoli等人,Monatsh.Chem.[化学月刊]2016,147,1069;Gaeta等人,W002/094203)。

[0995] 可替代地,将 R^1 基团引入化合物(C-I)可以通过用取代的胺置换 Y^3 基团进行。 S_NAr 条件是本领域所熟知的,并且包括在适当的溶剂(如THF)中,在环境温度或升高的温度(例如40℃)下的,取代的胺(R^1-NH_2 ,如 $R^1=Me$ 甲胺)的使用。化合物(C-III)可通过化合物(C-II)的一锅酰胺键形成/环化而形成。此转化合适的条件包括在适当的溶剂(如DCM)中,伴随添加碱(如三乙胺)和合适的酰化试剂(例如乙基3-氯-3-氧代丙酸乙酯)的,升高的温度(如60℃)的使用。使用本领域所熟知的并且包括在升高的温度(例如80℃)下 $POCl_3$ 的使用的条件,化合物(C-III)可被转化为相应的卤化物(VI-b)。

[0996] 生物活性

[0997] 本文实例部分中描述的生物测定可以用于测量本发明的化合物的药理学作用。

[0998] 尽管具有式I的化合物的药理学性质随结构变化而变化,但如所预期的,发现本发明的化合物在实例部分中描述的HTRF体外测定、NanoBRET细胞测定、和在一些情况下也在SUDHL4降解测定中具有活性。

[0999] 一般来讲,如通过表1中的实例化合物数据示出的,在实例部分中描述的HTRF中,本发明的化合物证明2.5 μM 或更少的 IC_{50} ,其对应5.6或更多的 pIC_{50} 。本发明的优选的化合物证明500nM或更少的 IC_{50} ,其对应6.3或更多的 pIC_{50} ;或250nM或更少的 IC_{50} ,其对应6.6或更多的 pIC_{50} 。本发明的更优选的化合物证明100nM或更少的 IC_{50} ,其对应7.0或更多的 pIC_{50} 。本发明的最优选的化合物证明10nM或更少的 IC_{50} ,其对应8.0或更多的 pIC_{50} 。

[1000] 在本文实例部分中所述的NanoBRET细胞测定中,如通过在表2中的实例化合物示出的,具有式I的化合物典型地证明5.0或更多的(优选地6.0或更多的) pIC_{50} 。本发明的最优选的化合物证明7.0或更多的 pIC_{50} 。

[1001] 在本文实例部分中所述的SUDHL4降解测定中,如通过在表3中的实例化合物示出的,具有式I的化合物也可证明6.0或更多的(优选地6.5或更多的) pDC_{50} 。

[1002] 对实例生成了以下数据:

[1003] 表1

[1004]

实例	HTRF 平均 pIC ₅₀ (1 nM)	实例	HTRF 平均 pIC ₅₀ (1 nM)
1a	6.89	8g	6.55
1b	5.97	8h	6.47
1c	6.32	8i	6.23
1d	7.41	8j	6.65
1e	6.07	8k	6.38
1f	6.24	8l	6.36
1g	6.30	8m	6.28
1h	5.99	8n	6.19
1i	5.97	8o	6.43
1j	6.67	8p	6.56
1k	5.91	8q	6.32
1l	6.22	9a	5.66
1m	6.20	9b	6.57
1n	5.70	10a	5.84
1o	6.14	11a	8.81
1p	5.67	11b	8.16
1q	8.35	11c	8.93

[1005]

1r	6.51	12a	8.82
1s	7.83	12b	7.80
1t	6.00	12c	8.01
1u	8.15	12d	7.74
1v	8.58	12e	6.93
2a	7.26	12f	7.96
2b	8.05	12g	7.54
3a	6.88	12h	7.93
3b	7.32	12i	7.81
4a	6.21	12j	7.78
4b	6.70	12k	7.04
4c	6.85	12l	6.99
4d	7.99	12m	6.84
5a	7.03	12n	7.94
5b	6.09	12o	7.74
5c	6.43	12p	8.34
5d	6.83	12q	8.65
5e	6.18	12r	8.49
5f	6.07	12s	8.47
5g	6.88	12t	8.46
5h	7.01	12u	8.58
5i	6.70	12v	8.86
5j	5.79	12w	8.73
5k	7.22	12x	8.20
5l	7.49	12y	7.73
5m	6.93	12z	7.52
5n	7.97	13a	8.68
5o	7.64	13b	8.59
5p	6.24	13c	8.75
5q	7.63	13d	8.70
5r	7.41	13e	8.60
5s	7.13	13f	8.66
5t	6.61	13g	8.50
5u	8.08	13h	8.43
6a	7.01	13i	8.45
6b	6.78	13j	8.60
6c	6.71	14a	6.74
6d	6.67	14b	6.98
7a	6.72	15a	8.12
8a	6.97	15b	7.51
8b	6.85	15c	7.55
8c	6.80	16a	7.17
8d	6.78	17a	7.15
8e	6.69	18a	6.58
8f	6.67		

[1006] 表2

[1007]

实例	NanoBRET 细胞 平均 pIC ₅₀	实例	NanoBRET 细胞 平均 pIC ₅₀
1a	5.62	5r	7.36
1b	5.26	5s	6.63
1c	5.06	5u	7.54
1d	6.69	7a	4.72
1f	5.29	8a	5.02
1g	5.60	8b	5.66
1h	5.32	8c	4.75
1j	5.57	8f	5.16
1q	7.52	8g	4.87
1r	5.99	8m	4.50
1s	7.20	8o	5.03
1u	5.51	8p	4.59
1v	7.83	9b	5.70
3a	5.32	11a	8.30
3b	6.19	11b	7.49
4a	5.31	11c	8.19
4b	5.48	12a	7.73
4c	6.15	12b	7.22
5a	6.21	12d	7.06
5c	5.33	12f	6.53
5d	5.85	12g	6.11
5e	5.28	12h	6.84
5f	5.21	12i	6.83
5g	5.69	12j	6.63
5h	5.76	12u	7.83
5k	6.95	12v	8.08
5l	6.92	12w	7.96
5n	7.44	12x	6.84
5o	7.05	15a	7.54
5q	7.01		

[1008] 表3

[1009]

实例	SUDHL4 平均 pDC ₅₀
5e	6.22
5f	6.63
5i	6.79
5m	6.84
5p	6.87
5t	6.54
8c	6.78
8g	6.50

[1010]

12c	7.83
-----	------

[1011] 药物组合物

[1012] 根据本发明的另一方面,提供了药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的如上文所定义的本发明化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[1013] 本发明的组合物可以为适于以下方式使用的形式:口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散性粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂),局部使用(例如作为霜剂、软膏剂、凝胶,或者水性或油性溶液剂或混悬剂),通过吸入施用(例如作为细粉或液体气溶胶剂),通过吹入施用(例如作为细粉)或肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液剂,或者作为用于直肠给药的栓剂)。

[1014] 本发明的组合物可以使用常规药物赋形剂,通过本领域熟知的常规程序获得。因此,旨在口服使用的组合物可以含有例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[1015] 用于在疗法中使用的本发明化合物的有效量是足以治疗或预防在此提及的增殖性病症、减缓其进展和/或减轻与该病症相关联的症状的量。

[1016] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必然将根据所治疗的个体和具体给予途径而变化。例如,旨在向人类口服施用的配制品将通常含有例如与适当且便利的量的赋形剂(按总组合物的重量计可以从约5%变化至约98%)配混的0.5mg至0.5g(更合适地0.5mg至100mg,例如1mg至30mg)的活性剂。

[1017] 根据熟知的医学原理,针对治疗或预防目的,具有化学式I的化合物的剂量大小将自然根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别以及给予途径而变化。

[1018] 在使用本发明化合物用于治疗或预防目的时,通常将其给予,这样使得如果需要分剂量,则接受例如0.1mg/kg至75mg/kg体重范围内的每日剂量。一般而言,当采用肠胃外途径时,将施用较低剂量。因此,例如,对于静脉内或腹膜内施用,通常将使用在例如0.1mg/kg至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地,对于通过吸入施用,将使用例如0.05mg/kg体重至25mg/kg体重范围内的剂量。口服施用也可以是合适的,特别是以片剂形式。典型地,单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

[1019] 治疗用途及应用

[1020] 本发明提供了用作BCL6活性的抑制剂的化合物。

[1021] 本发明因此提供了在体外或在体内抑制BCL6活性的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[1022] 本发明还提供了治疗需要这种治疗的患者中牵涉BCL6活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[1023] 本发明提供了在体外或在体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[1024] 本发明提供了治疗需要这种治疗的患者中的增殖性障碍的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[1025] 本发明提供了治疗需要这种治疗的患者中的癌症的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

或药物组合物。

[1026] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于在疗法中使用。

[1027] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于在治疗增殖性病症中使用。

[1028] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于在治疗癌症中使用。在特定的实施例中,该癌症为人类癌症。

[1029] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在抑制BCL6活性中(即BCL6转录阻遏和/或辅阻遏结合的抑制中)使用。

[1030] 已经发现本发明的某些化合物结合至BCL6并且引发BCL6的降解。因此,本发明还提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在BCL6的降解中使用。

[1031] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在治疗牵涉BCL6活性的疾病或障碍中使用。

[1032] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[1033] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。合适地,该药物用于在治疗人类癌症中使用。

[1034] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,在制造用于抑制BCL6活性(即BCL6转录阻遏和/或辅阻遏结合的抑制中)的药物中的用途。

[1035] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于降解BCL6的药物中的用途。

[1036] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗牵涉BCL6活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[1037] 术语“增殖性障碍”和“增殖性病症”在本文中可互换使用,涉及不希望出现的过量或异常细胞的不需要或不受控制的细胞增殖(无论是在体外还是在体内),诸如赘生性生长或增生性生长。增殖性病症的实例包括但不限于恶变前细胞增殖和恶性细胞增殖,包括但不限于恶性赘生物和肿瘤、癌症(包括乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和鳞状细胞癌(SCC)(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC)、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML))、淋巴瘤(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML))、牛皮癣、骨病、纤维增殖性障碍(例如,结缔组织的纤维增殖性障碍)、以及动脉粥样硬化。可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于淋巴系统、血管、肺、结肠、乳腺、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑、和皮肤。

[1038] 抗癌作用可以通过一种或多种机制产生,包括但不限于:调节细胞增殖、抑制血管生成(新血管形成)、抑制转移(肿瘤从其起源扩散)、抑制侵袭(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构中)、或促进细胞凋亡(程序性细胞死亡)。

[1039] 为BCL6抑制剂的,具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在各种BCL6介导的疾病状态中具有潜在的治疗用途。BCL6表达与多种淋巴瘤相关(Wagner等人,British J

Haematology[英国血液学杂志],2010,152,3-12)。BCL6参与弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中的染色体易位,并且据报道BCL6的抑制剂杀死DLBCL细胞(Cerchiatti等人,Cancer Cell[癌细胞],2010,17,400-411)、主要的低级别滤泡淋巴瘤细胞(Cardenas等人,Clin Cancer Res[临床癌症研究],2017,23(4),885-893)、和伯基特淋巴瘤细胞(Polo等人,Nat Med[自然医药],2004,10,1329-1335)。滤泡辅助T细胞的形成需要BCL6(Hatzi等人,J Exp Med[实验医学杂志],2015,212(4),539-553),其提出BCL6抑制剂可被用于治疗血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL)的可能性,其中BCL6被强烈表达(Cortes&Palomero,Curr Opin Hematol[血液学最新观点],2016,23,434-443)。

[1040] BCL6还牵涉具有对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)获得性抗性的白血病细胞。TKI典型地不能根除引发白血病的细胞,这可经常导致白血病在初始治疗后复发。BCL6已被鉴定为在Ph+急性淋巴细胞白血病(ALL)(Duy等人,Nature[自然],2011,473,384-388)和Ph+慢性髓细胞白血病(CML)(Hurtz等人,J Exp Med[实验医学杂志],2011,208(11),2163-2174)两者中的TKI耐药性路径的重要组分。因此,BCL6可与TKI结合用于治疗ALL和CML。

[1041] 另外的非弥散性实体瘤可用BCL6抑制剂治疗。BCL6在约50%的乳腺肿瘤中扩增并且在许多乳腺癌细胞系(包括三阴性乳腺癌细胞系)中表达(Walker等人,Oncogene[癌基因],2015,34,1073-1082)。BCL6对非小细胞肺癌(NSCLC)细胞的存活和增殖也是很重要的,主要是由于参与DNA损伤修复的基因的表达(Marullo等人,第107界AACR年会,2016,摘要nr1271和Deb等人,Cancer Res.[癌症研究],2017年4月4,doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-3052)。BCL6扩增在鳞状细胞癌(SCC)(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC)中也很普遍。此外,最近已报道,BCL6的抑制是胶质瘤和成胶质细胞瘤的合适治疗靶标(Xu等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A[美国国家图书馆院刊],2017,114(15),3981-3986)。

[1042] 根据说明书的另一方面,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,用于在血液学癌症如淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)和血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL)、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML))和多发性骨髓瘤、以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、和鳞状细胞癌(SCC)(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC))的治疗中使用。

[1043] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL、和AITL)的治疗中的使用的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1044] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在DLBCL和FL的治疗中的使用的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1045] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在白血病(包括ALL和CML)的治疗中的使用的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1046] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC、和SCC)的治疗中的使用的如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1047] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(如人)中治疗血液学癌症如淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL、和AITL)、白血病(包括ALL和CML)和多发性骨髓瘤、以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC、和SCC(包括头颈、食道、肺、和卵巢的

SCC)的方法,该方法包括施用有效量的如上文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1048] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(如人)中治疗淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL、和AITL)的方法,该方法包括施用有效量的如上文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1049] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(如人)中治疗DLBCL和FL的方法,该方法包括施用有效量的如上文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1050] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(如人)中治疗白血病(包括ALL和CML)的方法,该方法包括施用有效量的如上文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1051] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(如人)中治疗实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC、和SCC(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC))的方法,该方法包括施用有效量的如前文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1052] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗血液学癌症如淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL、和AITL)、白血病(包括ALL和CML)和多发性骨髓瘤、以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC、和SCC(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC))中使用的药物中的用途。

[1053] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL、和AITL)中使用的药物中的用途。

[1054] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗DLBCL和FL中使用的药物中的用途。

[1055] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗白血病(包括ALL和CML)中使用的药物中的用途。

[1056] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC、和SCC(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC))中使用的药物的中的用途。

[1057] 施用途径

[1058] 可以将本发明的化合物或包含这些化合物的药物组合物通过任何方便的施用途径(无论是全身、外周还是局部(即,在所希望作用的部位))施用至受试者。

[1059] 施用途径包括但不限于口服(例如通过咽下);经颊;舌下;经皮(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);经粘膜(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);鼻内(例如通过鼻喷剂);眼睛(例如,通过滴眼剂);肺部(例如,通过吸入或吹入疗法,使用例如经由气溶胶剂,例如通过嘴部或鼻部);直肠(例如,通过栓剂或灌肠);阴道(例如,通过子宫托);胃肠外,例如通过注射,包括皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、角质层下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入贮库或储库,例如皮下或肌肉内。

[1060] 组合疗法

[1061] 上文所定义的抗增殖治疗可以作为唯一疗法来应用,或者除本发明的化合物之外,还可以涉及常规的手术或放射疗法或化学疗法。这类化学疗法可以包括以下类别的抗肿瘤剂中的一种或多种:-

[1062] (i) 如在内科肿瘤学中使用的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,诸如烷基化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如吉西他滨以及抗叶酸剂诸如氟嘧啶(像5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷、和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,像阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(像长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)和紫杉烷(像紫杉醇和泰索帝)以及p130激酶抑制剂);以及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(像依托泊苷和替尼泊苷)、安吡啶、拓扑替康和喜树碱);

[1063] (ii) 细胞生长抑制剂,如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和吡咯昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、类固醇激素包括孕激素(例如醋酸甲地孕酮)和皮质类固醇(例如,地塞米松、泼尼松、和泼尼松龙)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)以及5 α -还原酶抑制剂(诸如非那雄胺);

[1064] (iii) 抗侵袭剂[例如c-Src激酶家族抑制剂像4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基]噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J. Med. Chem. [医药化学杂志], 2004, 47, 6658-6661)和博舒替尼(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂像马立马司他,尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂或乙酰肝素酶的抗体];

[1065] (iv) 生长因子功能的抑制剂:例如,这类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[HerceptinTM]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[爱必妥,C225]以及Stern等人披露的任何生长因子抗体或生长因子受体抗体(Critical reviews in oncology/haematology[肿瘤学/血液学关键评论], 2005, 第54卷, 第11-29页);这类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂诸如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼,OSI-774)和6-丙烯酰基酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂诸如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,诸如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂诸如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY 43-9006)、替吡法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶进行的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、P13激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、

MP529、VX-528和AX39459)以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂诸如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[1066] (v) 抗血管生成剂,诸如抑制血管内皮生长因子的作用的那些(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(AvastinTM)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂诸如凡德他尼(ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW786034)和4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实例240),化合物诸如国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中披露的那些等化合物以及通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管抑素));

[1067] (vi) 血管损伤剂诸如康普瑞汀A4和化合物以及国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、

[1068] WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中所披露的化合物;

[1069] (vii) 内皮素受体拮抗剂,例如齐泊腾坦(zibotentan)(ZD4054)或阿曲生坦(atrasentan);

[1070] (viii) 反义疗法,例如针对以上列出的靶标的那些,诸如ISIS 2503(一种抗ras反义疗法);

[1071] (ix) 基因治疗方法,包括例如替换异常基因的方法,诸如异常p53或异常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因定向酶前药治疗)方法,诸如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些和增加对于化学疗法或放射疗法患者耐受性的方法,诸如多抗药性基因疗法;以及

[1072] (x) 免疫治疗方法,包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法(诸如用细胞因子(诸如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)来转染),降低T-细胞失能的方法,使用转染的免疫细胞诸如细胞因子转染的树突状细胞的方法,使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法,以及使用抗独特型抗体的方法。

[1073] 在特定的实施例中,除了本发明的化合物之外,上文所定义的抗增殖治疗还可以涉及常规手术或放射疗法或化学疗法,其中化学疗法可以包括一种或多种抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂选自丙卡巴肼、卡莫司汀、洛莫司汀、伊立替康、替莫唑胺、顺铂、卡铂、甲氨蝶呤、依托泊苷、环磷酰胺、异环磷酰胺和长春新碱。

[1074] 在另一特定实施例中,前文所定义的抗增殖治疗除本发明的化合物之外,还可涉及常规的手术或放射疗法或化学疗法,其中化学疗法可包括一种或多种选自BCL-2家族抑制剂(例如维特克拉和/或纳威托克斯)、BTK抑制剂(例如依鲁替尼、阿库鲁替尼(Acalabrutinib)、特布替尼(Tirabrutinib)(ONO/GS-4059)、BGB-3111或斯培鲁替尼(Spebrutinib)(CC-292)、TNF抑制剂(例如那度胺)或EZH2抑制剂(例如他泽司他(Tazemetostat)、CPI-1205、PF-06821497、GSK126、GSK343或EPZ011989)的化学治疗剂。

[1075] 这种结合治疗可以通过同时、顺序或单独地将该治疗的各个组分给药的方式来实现。这类组合产品采用在上文所述的剂量范围内的本发明化合物,以及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。

[1076] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以

及另一种抗肿瘤剂。

[1077] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗增殖性病症诸如癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及上文列出的任何一种抗肿瘤剂。

[1078] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗癌症的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及酪氨酸激酶抑制剂。

[1079] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗白血病(如ALL和CML)的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及酪氨酸激酶抑制剂。

[1080] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗淋巴瘤的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及EZH2抑制剂。

[1081] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与另一种抗肿瘤剂组合用于治疗癌症,该另一种抗肿瘤剂任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂。

[1082] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与酪氨酸激酶抑制剂组合用于治疗癌症,该酪氨酸激酶抑制剂任选地选自上文列出的一种酪氨酸激酶抑制剂。

[1083] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与酪氨酸激酶抑制剂组合用于治疗白血病(如ALL和CML),该酪氨酸激酶抑制剂任选地选自上文列出的一种酪氨酸激酶抑制剂。

[1084] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与EZH2抑制剂组合用于治疗癌症,该EZH2抑制剂任选地选自上文列出的一种EZH2抑制剂。

[1085] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与EZH2抑制剂组合用于治疗淋巴瘤,该EZH2抑制剂任选地选自上文列出的一种EZH2抑制剂。

[1086] 在此,在使用术语“组合”的情况下,应当理解,这是指同时给予、单独给予或顺序给予。在本发明的一个方面,“组合”是指同时给予。在本发明的另一个方面,“组合”是指单独给予。在本发明的另一方面,“组合”是指顺序给予。在顺序给予或单独给予时,延迟给予第二组分不应当导致该组合的有益作用丧失。

[1087] 根据本发明的另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的与抗肿瘤剂(任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂)组合的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[1088] 实例

[1089] 缩写

[1090] APCI 大气压化学电离

[1091] aq. 水性

[1092] Ar 氩

[1093] br 宽峰(在NMR光谱中)

[1094]	conc.	浓缩的
[1095]	d	双峰 (在NMR光谱中)
[1096]	dba	二亚苄基丙酮
[1097]	DCM	二氯甲烷
[1098]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[1099]	DMA	二甲基乙酰胺
[1100]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[1101]	DMSO	二甲亚砷
[1102]	ESI	电喷雾电离
[1103]	Et ₂ O	乙醚
[1104]	EtOAc	乙酸乙酯
[1105]	EtOH	乙醇
[1106]	FID	自由感应衰减
[1107]	h	小时
[1108]	HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物
[1109]	HPLC	高效液相色谱
[1110]	HRMS	高分辨质谱法
[1111]	KP-Sil	拜泰齐公司(Biotage)KP-Sil (50uM不规则硅)
[1112]	LCMS	液相色谱和质谱法
[1113]	MeOH	甲醇
[1114]	MeCN	乙腈
[1115]	MS	质谱法
[1116]	Ms	甲磺酰基(mesyl、methanesulfonyl)
[1117]	m	多重峰 (在NMR光谱中)
[1118]	MHz	兆赫
[1119]	min	分钟
[1120]	mins	分钟
[1121]	mL	毫升
[1122]	m/z	质荷比
[1123]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[1124]	NMR	核磁共振
[1125]	Pd/C	活性炭上的钯
[1126]	ppm	百万分率
[1127]	q	四重峰 (在NMR光谱中)
[1128]	QToF	四极杆飞行时间
[1129]	quin.	五重峰 (在NMR光谱中)
[1130]	Rt, RT	保留时间 (在LCMS中)
[1131]	rt	室温

- [1132] s 单峰(在NMR光谱中)
- [1133] SCX-2 强阳离子交换(例如Isolute®SCX-2柱)
- [1134] sex. 六重峰(在NMR光谱中)
- [1135] t 三重峰(在NMR光谱中)
- [1136] Tf 三氟甲磺酸酯(triflate、trifluoromethane sulfonate)
- [1137] TFA 三氟乙酸
- [1138] THF 四氢呋喃
- [1139] T3P 丙基膦酸酐
- [1140] uL 微升
- [1141] UPLC 超高效液相色谱
- [1142] Xantphos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
- [1143] 分析方法:LCMS
- [1144] 方法T2
- [1145] 在Agilent 1200系列HPLC和与具有双多模APCI/ESI源的6210飞行时间质谱偶联的二极管阵列检测器上进行LC/MS和HRMS分析。分析分离在40℃下,在Merck Chromolith快速柱(RP-18e,25x 2mm)上(使用1.5mL/min的流速,在2分钟的梯度洗脱中,在254nm处检测)进行。移动相是甲醇(溶剂A)和水(溶剂B)(均含有0.1%甲酸)的混合物。梯度洗脱如下:经1.25min 5:95(A/B)至100:0(A/B),100:0(A/B)持续0.5min,并且然后经0.05min恢复回到5:95(A/B),最终5:95(A/B)持续0.2min。
- [1146] 方法T4
- [1147] 如方法T2,除了在30℃下,使用0.75mL/min的流速,在4分钟的梯度洗脱如下:经2.5min 5:95(A/B)至100:0(A/B),100:0(A/B)持续1min,并且然后经0.1min恢复回到5:95(A/B),最终5:95(A/B)持续0.4min。
- [1148] 方法X2
- [1149] LC/MS和HRMS分析在沃特斯Acquity UPLC和与配有多模式ESI/APCI源的沃特斯G2 QToF质谱偶联的二极管阵列检测器上进行。分析分离在30℃下,在Phenomenex Kinetex C18柱(30x 2.1mm,2.6u,100A)上(使用0.5mL/min的流速,在2分钟的梯度洗脱中,在254nm处检测)进行。移动相是甲醇(溶剂A)和水(溶剂B)(均含有0.1%甲酸)的混合物。梯度洗脱如下:经1.25min 10:90(A/B)至90:10(A/B),90:10(A/B)持续0.5min,并且然后经0.15min恢复回到10:90(A/B),最终10:90(A/B)持续0.1min。
- [1150] 方法X4
- [1151] 如方法X2,除了使用0.3mL/min的流速,在4分钟的梯度洗脱如下:经3min 10:90(A/B)至90:10(A/B),90:10(A/B)持续0.5min,并且然后经0.3min恢复回到10:90(A/B),最终10:90(A/B)持续0.2min。
- [1152] 分析方法:NMR
- [1153] 在配备5mm BB0/QNP探针的布鲁克Avance 500光谱仪或配备5mm TCI Cryo探针的布鲁克Avance Neo 600光谱仪上收集NMR数据。¹H和¹³C光谱参考内部氘溶剂。所有NMR数据在298K的温度下获得。所有数据使用布鲁克Topspin 2.1或布鲁克Topspin 4获得和加工。
- [1154] 使用具有16次扫描的布鲁克标准1D zg30脉冲序列获得¹H NMR光谱。扫描宽度

20.5ppm,并且FID含有64k时域数据点。

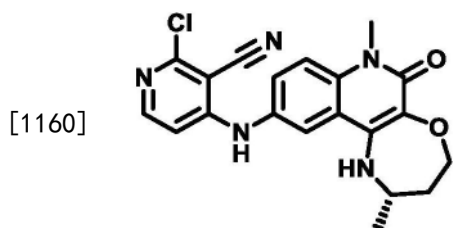
[1155] 纯化方法

[1156] 除非在文中另外说明,否则制备型HPLC纯化在安捷伦6120MS-Prep LC上使用ACE 5C18-PFP 250x 21.2mm(或30mm)柱使用15min梯度的水:甲醇(均用0.1%甲酸修饰)-例如90:10至0:100或60:40至0:100-以20mLmin⁻¹(或对30mm柱,40mLmin⁻¹)的流速进行。

[1157] 使用预填充的拜泰齐公司SNAP KP-Si1柱进行快速柱色谱法。使用如需要的拜泰齐公司SNAP超C-18 12g和30g柱进行反相色谱法。

[1158] 实例化合物

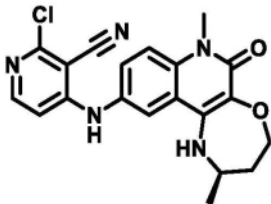
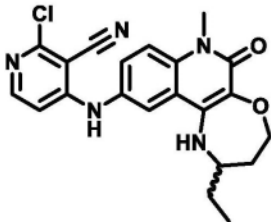
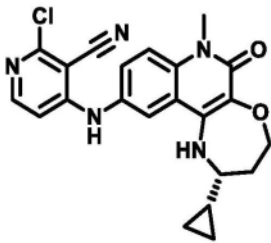
[1159] 实例1a: (S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘-2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈



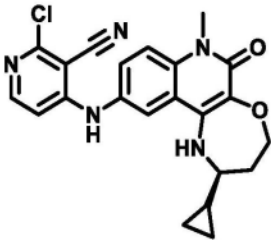
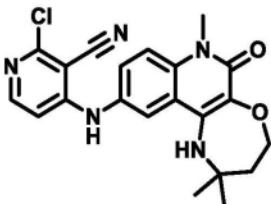
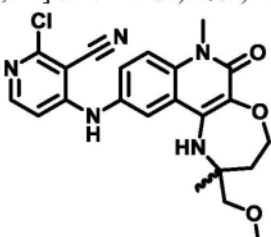
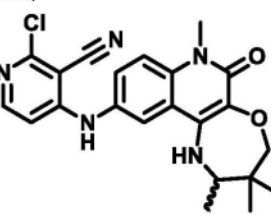
[1161] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1a,9mg,0.034mmol)和2,4-二氯吡啶-3-甲腈(9mg,0.054mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水NMP(0.6mL)随后添加三乙胺(14uL,0.10mmol)。将反应混合物在微波辐射下在160℃下加热90min。允许反应混合物冷却至室温,用DMSO(0.8mL)稀释并且使用反相色谱法(拜泰齐公司12g C-18;在H₂O中的10%至100%MeOH(均含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(7mg,53%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ7.98(d,J=6.2Hz,1H),7.94(d,J=1.9Hz,1H),7.61(d,J=8.9Hz,1H),7.50(dd,J=8.9,1.9Hz,1H),6.69(d,J=6.2Hz,1H),4.37-4.30(m,1H),4.28-4.22(m,1H),4.07-4.00(m,1H),3.73(s,3H),2.26-2.19(m,1H),1.92-1.84(m,1H),1.38(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(方法T4)RT 2.58min;m/z针对C₂₀H₁₉ClN₅O₂⁺[M+H]⁺的计算值:396.1222,实测值:396.1215。

[1162] 通过与用于制备实例1a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体开始)制备以下列表中的实例。对实例1c,使用DIPEA代替三乙胺并且通过HPLC进行纯化。对实例1t,通过制备型HPLC进行额外的纯化步骤。对实例1u,使用DIPEA代替三甲胺并且将反应在微波辐射下在140℃下加热4h。

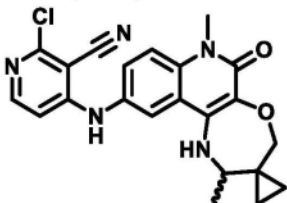
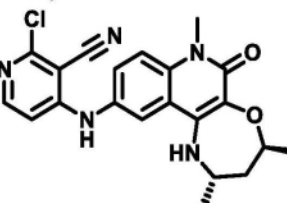
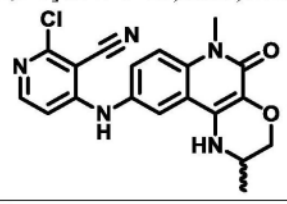
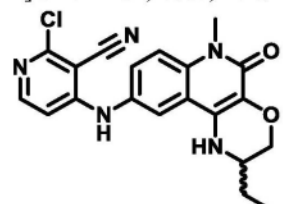
[1163]

实例	数据和备注	中间体
实例 1b: (R)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1 H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 4.37-4.30 (m, 1 H), 4.28-4.22 (m, 1 H), 4.07-4.00 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 1.92-1.84 (m, 1 H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.58 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₀ H ₁₉ ClN ₅ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 396.1222, 实测值: 396.1213。	中间体 A1b: (R)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 1c: 2-氯-4-((2-乙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 4.46-4.26 (m, 2 H), 3.84-3.77 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.34-2.25 (m, 1 H), 1.93-1.85 (m, 1 H), 1.85-1.80 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.69 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₁ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 410.1378, 实测值: 410.1372。	中间体 A1c: 10-氨基-2-乙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 1d: (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 4.41-4.35 (m, 1 H), 4.24-4.19 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.92 (td, <i>J</i> = 9.4, 3.7 Hz, 1 H), 2.37-2.29 (m, 1 H), 2.12-2.06 (m, 1 H), 1.24-1.16 (m, 1 H), 0.66-0.57 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 1 H), 0.32-0.28 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.73 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 422.1378, 实测值: 422.1360。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

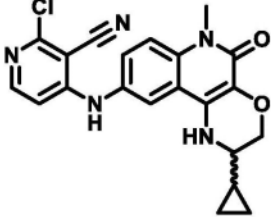
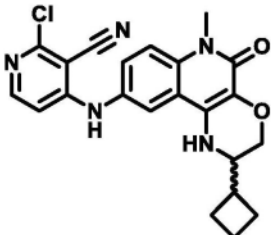
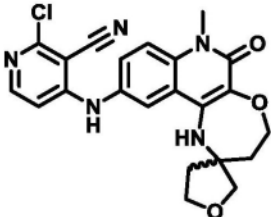
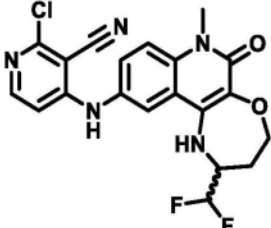
[1164]

实例 1e: (S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 4.41-4.35 (m, 1 H), 4.24-4.19 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.92 (td, <i>J</i> = 9.4, 3.7 Hz, 1 H), 2.37-2.29 (m, 1 H), 2.12-2.06 (m, 1 H), 1.24-1.16 (m, 1 H), 0.66-0.57 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 1 H), 0.32-0.28 (m, 1 H)。 LCMS (方法 T4) RT 2.73 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 422.1378, 实测值: 422.1369。	中间体 A1e: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮
实例 1f: 2-氯-4-((2,2,7-三甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 4.25 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.02 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 1.45 (s, 6 H); LCMS (方法 T4) RT 2.64 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₁ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 410.1378, 实测值: 410.1370。	中间体 A2a: 10-氨基-2,2,7-三甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮
实例 1g: 2-氯-4-((2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 4.30-4.21 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.48 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 3.46 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.10-2.04 (m, 1 H), 1.95-1.90 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.65 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₂ H ₂₃ ClN ₅ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 440.1484, 实测值: 440.1437	中间体 A2b: 10-氨基-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮
实例 1h: 2-氯-4-((2,3,3,7-四甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.09-8.07 (m, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.39-7.36 (m, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 6.94 (br s, 1 H), 6.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 4.07 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1 H), 4.05 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1 H), 3.87-3.81 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.62 (br s, 1 H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.80 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₂ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 424.1535, 实测值: 424.1510。	中间体 A1f: 10-氨基-2,3,3,7-四甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮
实例 1i: 2-氯-4-((2',7'-二甲基-6'-	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.98 (d,	中间体 A1g: 10'-

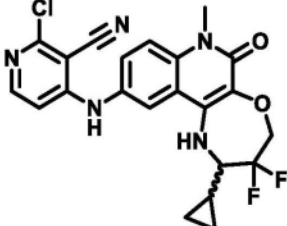
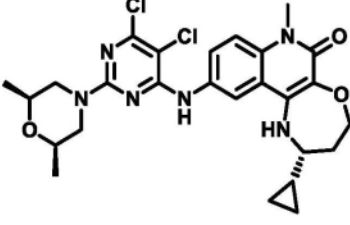
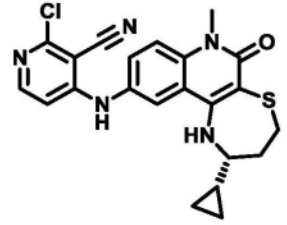
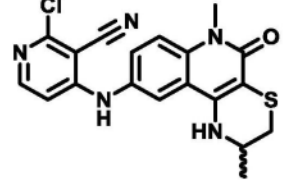
[1165]

氧代-1',2',6',7'-四氢-4'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉]-10'-基)氨基)烟腈 	$J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.90 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.62 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.51 (dd, $J = 9.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.70 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.35 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.67 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.32-3.30 (m, 1 H), 1.44 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H), 0.60-0.55 (m, 2 H), 0.49-0.45 (m, 1 H), 0.39-0.36 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.63 min; m/z 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 422.1378, 实测值: 422.1356。	氨基-2',7'-二甲基-1',2'-二氢-4'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉]-6'(7'H)-酮
实例 1j: 2-氯-4-(((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2,4,7-三甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.94 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.70 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.53-4.47 (m, 1 H), 4.23-4.17 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.06-2.00 (m, 1 H), 1.98-1.93 (m, 1 H), 1.41 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H), 1.36 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H); LCMS (方法 X4) RT 2.70 min; m/z 针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 410.1384, 实测值: 410.1389。	中间体 A1h: (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-10-氨基-2,4,7-三甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 1k: 2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.98 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.72 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H), 4.25 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.80-3.72 (m, 4 H), 3.70-3.64 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.51 min; m/z 针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 382.1065, 实测值: 382.1042。	中间体 A3: 9-氨基-2,6-二甲基-2,3-二氢-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-5(6<i>H</i>)-酮
实例 1l: 2-氯-4-((2-乙基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-9-基)氨基)烟腈 	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.84 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.9, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.72 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.19 (dd, $J = 10.6, 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 3.97 (dd, $J = 10.6, 5.2 \text{ Hz}$, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.50-3.45 (m, 1 H), 1.77-1.69 (m, 1 H), 1.66-1.58 (m, 1 H), 1.05 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.62 min; m/z 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 396.1222, 实测值: 396.1211。	中间体 A1i: 9-氨基-2-乙基-6-甲基-2,3-二氢-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-5(6<i>H</i>)-酮
实例 1m: 2-氯-4-((2-环丙基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.94 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.50 (dd, J	中间体 A1j: 9-氨基-2-环丙基-6-甲基-2,3-二氢

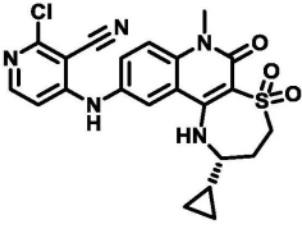
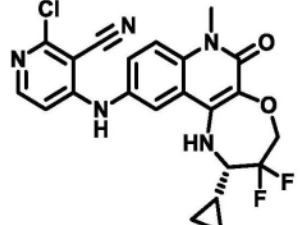
[1166]

[2,3-<i>c</i>]喹啉-9-基)氨基)烟腈 	= 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.30 (dd, $J = 10.5, 3.0$ Hz, 1 H), 4.08 (dd, $J = 10.5, 5.8$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.87-2.83 (m, 1 H), 1.02-0.95 (m, 1 H), 0.69-0.63 (m, 1 H), 0.62-0.56 (m, 1 H), 0.52-0.47 (m, 1 H), 0.43-0.37 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.65 min; m/z 针对 $C_{21}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 408.1222, 实测值: 408.1211。	-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并[2,3-<i>c</i>]喹啉-5(6<i>H</i>)-酮
实例 1n: 2-氯-4-((2-环丁基-6-甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并[2,3-<i>c</i>]喹啉-9-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.05-3.98 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.53-3.49 (m, 1 H), 2.60-2.50 (m, 1 H), 2.14-2.04 (m, 2 H), 2.03-1.84 (m, 4 H); LCMS (方法 T4) RT 2.78 min; m/z 针对 $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 422.1378, 实测值: 422.1264。	中间体 A1k: 9-氨基-2-环丁基-6-甲基-2,3-二氢-1<i>H</i>-[1,4]噁嗪并[2,3-<i>c</i>]喹啉-5(6<i>H</i>)-酮
实例 1o: 2-氯-4-((7'-甲基-6'-氧代-3',4,4',5,6',7'-六氢-1'<i>H</i>,2<i>H</i>-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉]-10'-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1 H), 8.07-7.96 (m, 2 H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 4.20-4.12 (m, 2 H), 3.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.86-3.80 (m, 1 H), 3.80-3.76 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 2.36-2.29 (m, 1 H), 2.19-2.09 (m, 2 H), 1.98-1.92 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.46 min; m/z 针对 $C_{22}H_{21}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 438.1327, 实测值: 438.1319。	中间体 A2c: 10'-氨基-7'-甲基-3',4,4',5-四氢-1'<i>H</i>,2<i>H</i>-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉]-6'(7'<i>H</i>)-酮
实例 1p: 2-氯-4-((2-(二氟甲基)-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.45-7.40 (m, 3 H), 6.94 (br s, 1 H), 6.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 6.04 (dt, $J = 55.8$ Hz (J_{H-F}), 4.8 Hz, 1 H), 4.53-4.44 (m, 2 H), 4.24 (br d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 4.14-4.05 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 2.25-2.18 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.56 min; m/z 针对 $C_{20}H_{17}ClF_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 432.1033, 实测值: 432.1027。	中间体 A2d: 10'-氨基-2-(二氟甲基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮

[1167]

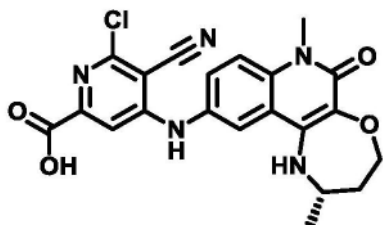
实例 1q: 2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 7.39 (br s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.65 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J = 16.3, 13.3 Hz, 1 H), 4.41 (ddd, J = 26.9, 13.3, 6.1 Hz, 1 H), 4.21-4.16 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.34 (ddt, J = 20.5, 10.0, 2.6 Hz, 1 H), 1.37-1.31 (m, 1 H), 0.91-0.86 (m, 1 H), 0.77-0.68 (m, 2 H), 0.33-0.28 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.76 min; $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458.1195, 实测值: 458.1189。	中间体 A11: 10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 1r: (<i>R</i>)-2-环丙基-10-((5,6-二氯-2-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.77 (m, 1 H), 7.60-7.54 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.49-4.40 (m, 3 H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.73 (s, 3 H), 3.64-3.56 (m, 2 H), 2.98 (td, J = 10.1, 3.7 Hz, 1 H), 2.64-2.55 (m, 2 H), 2.42-2.35 (m, 1 H), 2.05-1.98 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6 H), 1.14-1.08 (m, 1 H), 0.74-0.63 (m, 2 H), 0.40-0.29 (m, 2 H); LCMS (方法 T4) RT 3.65 min; m/z 针对 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 545.1835, 实测值: 545.1837。	中间体 A1d: (<i>R</i>)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮和中间体 11: (2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-二甲基-4-(4,5,6-三氯嘧啶-2-基)吗啉
实例 1s: (<i>R</i>)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.39 (s, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.32-4.29 (m, 1 H), 3.99-3.91 (m, 1 H), 3.75 (ddd, J = 14.6, 11.8, 5.6 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.94 (dd, J = 14.6, 6.2 Hz, 1 H), 2.25-2.16 (m, 1 H), 2.07-1.98 (m, 1 H), 1.06-0.99 (m, 1 H), 0.74-0.66 (m, 1 H), 0.63-0.56 (m, 1 H), 0.44-0.37 (m, 1 H), 0.30-0.23 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.81 min; m/z 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{OS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 438.1150, 实测值: 438.1142。	中间体 A8a: (<i>R</i>)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 1t: 2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-2,3,5,6-四氢-1<i>H</i>-[1,4]硫嗪并[2,3-<i>c</i>]喹啉-9-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.41-7.36 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.61 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 3.90-3.82 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.02 (dd, J = 12.6, 2.6 Hz, 1 H), 2.77 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1 H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.57 min; m/z 针对 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{OS}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值:	中间体 A8b: 9-氨基-2,6-二甲基-2,3-二氢-1<i>H</i>-[1,4]硫嗪并[2,3-<i>c</i>]喹啉-5(6<i>H</i>)-酮

[1168]

实例 1u: (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,5-二氧化-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	398.0838, 实测值: 398.0837。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.64 (br s, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1 H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1 H), 3.60-3.51 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 15.1, 6.2 Hz, 1 H), 3.05-3.00 (m, 1 H), 2.36-2.25 (m, 1 H), 2.10-2.04 (m, 1 H), 1.28-1.20 (m, 1 H), 0.67-0.58 (m, 1 H), 0.50-0.43 (m, 1 H), 0.23-0.21 (m, 2 H); LCMS (方法 T4) RT 2.49 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₂H₂₁ClN₅O₃S⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 470.1048, 实测值: 470.1044。	中间体 A9a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 5,5-二氧化物
实例 1v: (S)-2-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 7.38 (br s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.65 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 4.64 (dd, <i>J</i> = 16.3, 13.3 Hz, 1 H), 4.41 (ddd, <i>J</i> = 26.9, 13.3, 6.1 Hz, 1 H), 4.18-4.14 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 1.38-1.31 (m, 1 H), 0.91-0.86 (m, 1 H), 0.77-0.68 (m, 2 H), 0.33-0.28 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.77 min <i>m/z</i> 针对 C₂₂H₁₉ClF₂N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 458.1195, 实测值: 458.1194。	中间体 A1m: (S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1169] 实例2a: (S)-6-氯-5-氰基-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂-氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸

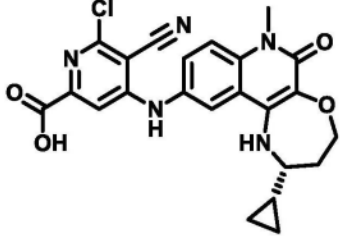
[1170]



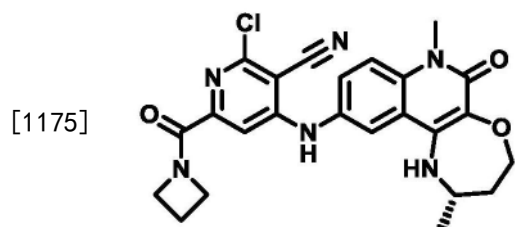
[1171] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1a, 13mg, 0.049mmol)和4,6-二氯-5-氰基吡啶甲酸(15mg, 0.071mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水NMP(0.5mL)并且将反应混合物在100℃下加热2h。将反应混合物冷却至rt,用DMSO(0.8mL)稀释并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的10%-100% MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈黄色固体的标题化合物(13mg, 61%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.67 (br s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.1Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.0, 2.1Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.6Hz, 3H); LCMS (方法T4) RT 2.46min; *m/z* 针对 C₂₁H₁₉ClN₅O₄⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 440.1120, 实测值: 440.1114。

[1172] 通过与用于制备实例2a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体开始)制备

以下列表中的实例。

实例	数据和备注	中间体
实例 2b: (R)-6-氯-5-氰基-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸 [1173] 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 7.97 (br s, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1 H), 7.56-7.51 (m, 1 H), 7.37 (br s, 1 H), 4.43-4.36 (m, 1 H), 4.25-4.18 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.37-2.28 (m, 1 H), 2.13-2.06 (m, 1 H), 1.23-1.17 (m, 1 H), 0.65-0.57 (m, 2 H), 0.41-0.34 (m, 1 H), 0.33-0.27 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.49 min; m/z 针对 C ₂₃ H ₂₁ ClN ₅ O ₄ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 466.1282, 实测值: 466.1295。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

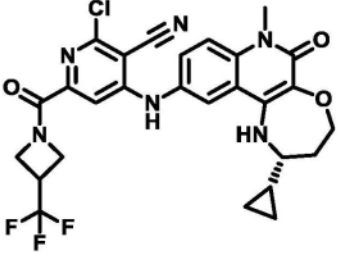
[1174] 实例3a: (S)-6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈



[1176] 在rt下,将DIPEA (14μL, 0.079mmol), 随后是T3P (EtOAc中的50wt%, 25mg, 0.040mmol) 和氮杂环丁烷 (2μL, 0.0282mmol) 依次添加至 (S)-6-氯-5-氰基-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸 (实例2a, 12mg, 0.026mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在rt下搅拌90min。添加水 (8滴) 以淬灭反应。将水性悬浮液溶解于DMSO (0.8mL) 中并且通过反相色谱法 (拜泰齐公司反相12g C-18柱; 在H₂O中的10%-100% MeOH (含有0.1% 甲酸)) 直接纯化, 提供呈黄色固体的标题化合物 (4mg, 29%)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.31 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.1Hz, 3H); LCMS (方法T4) RT 2.77min; m/z 针对 C₂₄H₂₄ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 479.1593, 实测值: 479.1578。

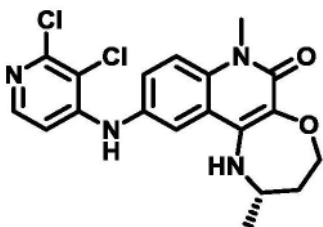
[1177] 通过与用于制备实例3a类似的方法 (从表中所示的一个或多个中间体和适当的胺开始) 制备以下列表中的实例。

[1178]

实例	数据和备注	一个或多个中间体
实例 3b: (R)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)-6-(3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.38-7.35 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 4.91 (dd, <i>J</i> = 11.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 11.5, 5.7 Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 1 H), 4.34-4.27 (m, 2 H), 4.24-4.17 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.38-3.29 (m, 1 H), 3.03-2.95 (m, 1 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.14-1.07 (m, 1 H), 0.72-0.61 (m, 2 H), 0.40-0.31 (m, 2 H); LCMS (方法 X4) RT 3.18 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₇ H ₂₅ ClF ₃ N ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 573.1628, 实测值: 573.1646。	实例 2b: (R)-6-氯-5-氰基-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)吡啶甲酸

[1179] 实例4a: (S)-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

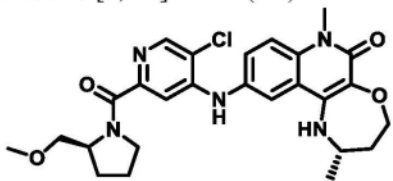
[1180]

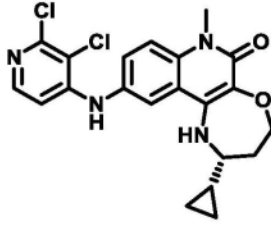
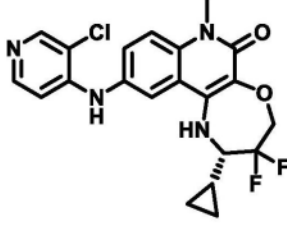


[1181] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1a, 7mg, 0.027mmol)、2,3-二氯-4-碘吡啶(9mg, 0.032mmol)、碳酸铯(71mg, 0.22mmol)、Pd₂(dba)₃(2.5mg, 0.003mmol)和Xantphos(9mg, 0.016mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗并且用盖密封。添加无水DMF(0.2mL)和甲苯(0.6mL)并且将Ar鼓泡通过反应混合物持续5min。将反应混合物在微波辐射下在80℃下加热1h。将反应混合物冷却至rt。添加水(10mL)并用EtOAc(3x 10mL)萃取水性混合物。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。将粗产物溶解于DMSO(1.2mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的10%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(5mg, 48%)。¹H NMR(600MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (d, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.9, 1.8Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.6Hz, 3H); LCMS(方法T4) RT 2.72min; *m/z* 针对 C₁₉H₁₉Cl₂N₄O₂⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 405.0880, 实测值: 405.0879。

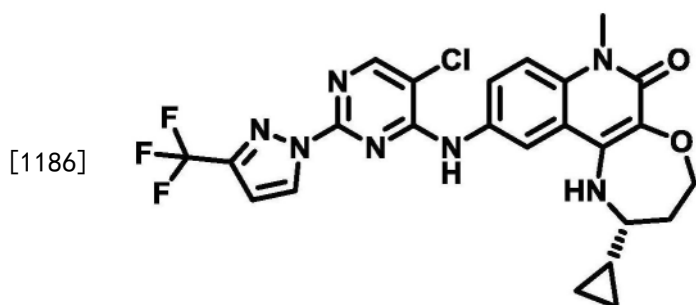
[1182] 通过与用于制备实例4a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体开始)制备以下列表中的实例。通过制备型HPLC纯化实例4b。对实例4d,将反应混合物在微波辐射下在80℃下加热4h。

[1183]

实例	数据和备注	一个或多个中间体
实例 4b: (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	化合物以旋转异构体的混合物存在: <u>旋转异构体 A:</u> ^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.67-7.59 (m, 1 H), 7.53 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1 H), 4.30-4.27 (m, 1 H), 4.10-4.03 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.65-3.58 (m, 2 H), 3.55-3.48 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H); <u>旋转异构体 B:</u> ^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1 H), 4.62-4.55 (m, 1 H),	中间体 A1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和 中间体 G1: (S)-(4,5-二氯吡啶-2-基)(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮

	4.40-4.33 (m, 1 H), 4.33-4.25 (m, 1 H), 4.10-4.03 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.65-3.58 (m, 2 H), 3.55-3.48 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 2.20-1.95 (m, 1 H), 2.08-1.85 (m, 4 H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H); LCMS (方法 X4) RT 2.59 min; m/z 针对 $C_{26}H_{31}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 512.2064, 实测值: 512.2062。	
实例 4c: (R)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.40-7.38 (m, 2 H), 7.38-7.36 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 1 H), 4.33-4.28 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.97 (dt, $J = 10.0$, 3.6 Hz, 1 H), 2.40-2.33 (m, 1 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.14-1.07 (m, 1 H), 0.73-0.62 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 1 H), 0.34-0.29 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.85 min; m/z 针对 $C_{21}H_{21}Cl_2N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 431.1036, 实测值: 431.1017	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮
实例 4d: (S)-10-((3-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (s, 1 H), 8.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J = 9.0$, 1.9 Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.53-4.36 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.32-3.24 (m, 1 H), 1.42-1.35 (m, 1 H), 0.81-0.73 (m, 1 H) 0.66-0.55 (m, 2 H), 0.35-0.28 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.06 min; m/z 针对 $C_{21}H_{20}ClF_2N_4O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 433.1233, 实测值: 433.1237。	中间体 A1m: (S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮

[1185] 实例5a: (R)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-*c*]喹啉-6(7H)-酮



[1187] 步骤1: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-

[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

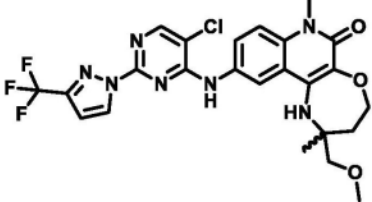
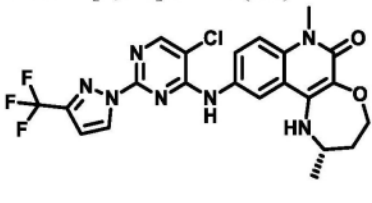
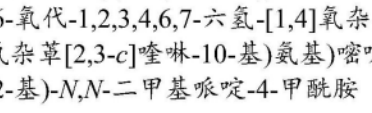
[1188] 向烘干的微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1d,19mg,0.065mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(20mg,0.110mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水NMP(0.65mL)随后添加DIPEA(45 μ L,0.26mmol)。将反应混合物在微波辐射下在140℃下加热1h。将反应混合物冷却至rt,用DMSO(0.8mL)稀释并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的10%-80%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈红色/棕色固体的(R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(24mg,84%)。LCMS(方法X2)RT 1.42min;m/z 432.1000[M+H]⁺。

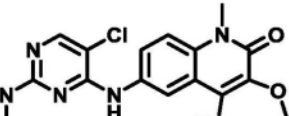
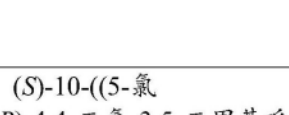
[1189] 步骤2: (R)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1190] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤1;9mg,0.021mmol)、3-(三氟甲基)-1H-吡唑(28mg,0.207mmol)、和碳酸铯(67mg,0.204mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水NMP(0.8mL)。将反应混合物在微波辐射下在180℃下加热1h。将反应混合物冷却至rt,用DMSO(0.8mL)稀释并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的10%-50%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈米色固体的标题化合物(7mg,62%)。¹H NMR(600MHz,CDC1₃) δ 8.48(br d,J=2.4Hz,1H),8.44(s,1H),8.03(d,J=1.9Hz,1H),7.64(dd,J=8.9,1.9Hz,1H),7.48(s,1H),7.39(d,J=8.9Hz,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),4.54-4.47(m,1H),4.37(br s,1H),4.35-4.29(m,1H),3.75(s,3H),2.96(dt,J=9.7,3.3Hz,1H),2.41-2.32(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.13-1.05(m,1H),0.66-0.59(m,1H),0.50-0.43(m,1H),0.35-0.28(m,1H),0.27-0.21(m,1H);LCMS(方法X4)RT 3.25min;m/z针对C₂₄H₂₂ClF₃N₇O₂⁺[M+H]⁺的计算值:532.1475,实测值:532.1500。

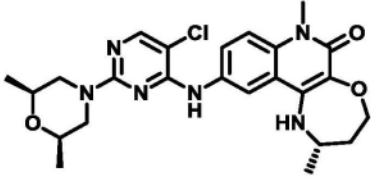
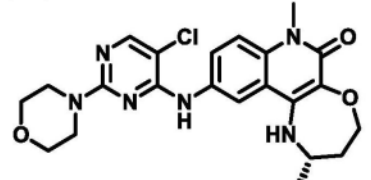
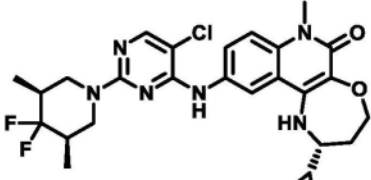
[1191] 通过与用于制备实例5a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体和适当的胺开始)制备以下列表中的实例。实例5b-5h、5k、和5p-5t中的步骤1中未进行纯化。在实例5d-5i和5k-5t中,DIPEA被用于替代碳酸铯。通过制备型HPLC纯化实例5c-5f。

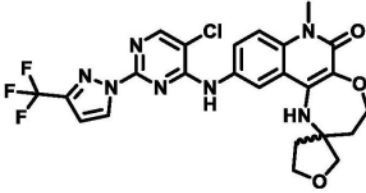
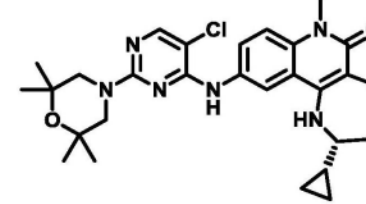
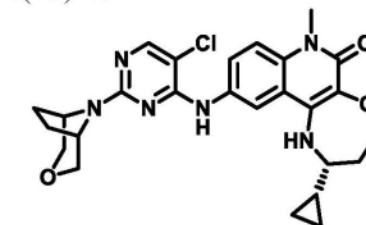
[1192]

实例	数据和备注	中间体
实例 5b: 10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1 H), 4.32-4.24 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.44 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.42 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.07-2.02 (m, 1 H), 1.94-1.88 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 3.02 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₄ H ₂₄ ClF ₃ N ₇ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 550.1576, 实测值: 550.1551。	中间体 A2b: 10-氨基-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮
实例 5c: (<i>S</i>)-10-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	¹ H NMR (600 MHz, DMF- <i>d</i> ₇) δ 9.83 (br s, 1 H), 8.75-8.63 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 5.60 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 4.34 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 7.8, 5.5 Hz, 1 H), 4.17 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 6.3, 5.5 Hz, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.19 (dddd, <i>J</i> = 13.9, 7.8, 6.3, 3.4 Hz, 1 H), 1.87 (ddt, <i>J</i> = 13.9, 9.8, 5.4 Hz, 1 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 3.01 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₂ H ₂₀ ClF ₃ N ₇ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 506.1314, 实测值: 506.1282。	中间体 A1a: (<i>S</i>)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮
实例 5d: (<i>S</i>)-1-(5-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)- <i>N,N</i> -二甲基哌啶-4-甲酰胺 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.0 Hz, 1 H), 4.60 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2 H), 4.41-4.30 (m, 1 H),	中间体 A1a: (<i>S</i>)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮

	4.27-4.18 (m, 1 H), 4.07-3.98 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.02-2.88 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.25-2.18 (m, 1 H), 1.94-1.82 (m, 1 H), 1.77-1.58 (m, 4 H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.37 min; m/z 针对 $C_{26}H_{33}ClN_7O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 526.2328, 实测值: 526.2297。	酮
实例 5e: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.86 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.56-4.50 (m, 2 H), 4.35 (ddd, J = 11.9, 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, J = 11.8, 6.6, 5.0 Hz, 1 H), 4.10-4.00 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.28 (ddd, J = 13.2, 11.5, 3.3 Hz, 2 H), 2.24-2.19 (m, 1 H), 1.89 (ddt, J = 13.8, 10.3, 5.3 Hz, 1 H), 1.85-1.78 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 2 H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.80 (q, J = 12.1 Hz, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.94 min; m/z 针对 $C_{25}H_{32}ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 483.2270, 实测值: 483.2358。	中间体 A1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮
实例 5f: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 9.5, 3.7 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1 H), 4.56-4.48 (m, 2 H), 4.40-4.30 (m, 1 H), 4.30-4.22 (m, 1 H), 4.10-4.00 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.75-2.62 (m, 2 H), 2.37-2.15 (m, 1 H), 2.05-1.82 (m, 3 H), 1.42 (t, J = 5.1 Hz, 3 H), 1.00 (t, J = 5.4 Hz, 6 H); LCMS (方法 T4) RT 3.19 min; m/z 针对 $C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 519.2081, 实测值: 519.2082。	中间体 A1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮

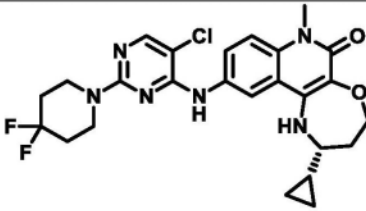
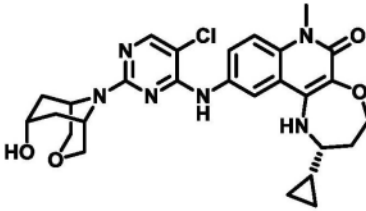
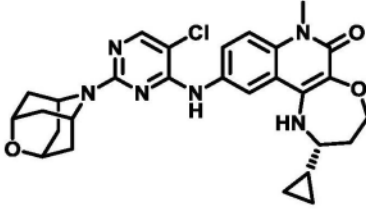
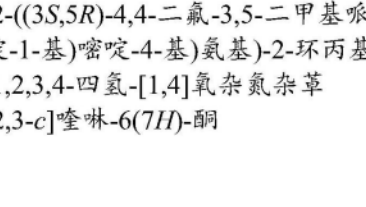
[1194]

实例 5g: (S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.11-8.07 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 4.38-4.31 (m, 3 H), 4.25-4.20 (m, 1 H), 4.06-3.99 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.60-3.54 (m, 2 H), 2.53-2.45 (m, 2 H), 2.25-2.19 (m, 1 H), 1.91-1.84 (m, 1 H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6 H); LCMS (方法 T4) RT 2.82 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₄H₃₀ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 485.2062, 实测值: 485.2047。	中间体 A1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 5h: (S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.07-8.03 (m, 1 H), 7.99-7.96 (m, 1 H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.53-7.48 (m, 1 H), 4.37-4.30 (m, 1 H), 4.24-4.19 (m, 1 H), 4.05-3.98 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.70-3.67 (m, 4 H), 3.67-3.62 (m, 4 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 1.92-1.85 (m, 1 H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H); LCMS (方法 X4) RT 2.62 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₂H₂₆ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 457.1755, 实测值: 457.1758。	中间体 A1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 5i: (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.66-4.58 (m, 2 H), 4.45 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 8.8, 5.3 Hz, 1 H), 4.37-4.20 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.00 (dt, <i>J</i> = 10.2, 3.7 Hz, 1 H), 2.79-2.70 (m, 2 H), 2.41-2.35 (m, 1 H), 2.06-1.91 (m, 3 H), 1.13-1.09 (m, 1 H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6 H), 0.73-0.68 (m, 1 H), 0.68-0.63 (m, 1 H), 0.40-0.35 (m, 1 H), 0.35-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 3.28 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₂⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 545.2238, 实测值: 545.2222。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 5j: 10'-((5-氯-2-(3-(三氟甲基)-1<i>H</i>-吡唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7'-甲基-3',4,4',5-四氢-1'<i>H</i>,2<i>H</i>-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉	¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.11-8.06 (m, 1 H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz,	中间体 A2c: 10'-氨基-7'-甲基-3',4,4',5-四氢-1'<i>H</i>,2<i>H</i>-螺[呋喃

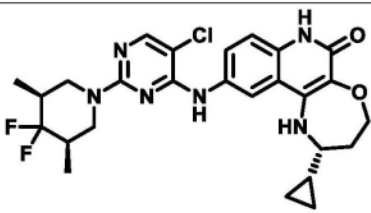
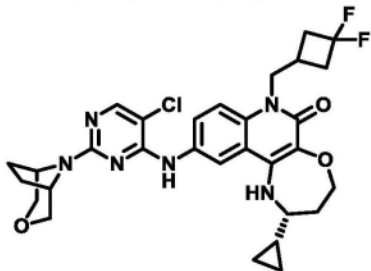
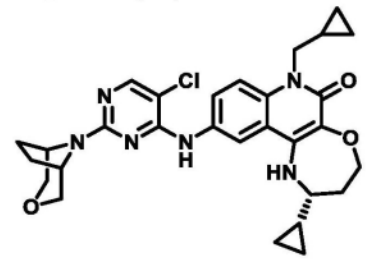
啉]-6'(7H)-酮 	1 H), 6.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 4.49 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.35 (s, 1 H), 3.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.63 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 2.44-2.38 (m, 1 H), 2.25 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 2.07-2.00 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.91 min; m/z 针对 $C_{24}H_{22}ClF_3N_7O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 548.1419, 实测值: 548.1404。	-3,2'-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]啉]-6'(7H)-酮
实例 5k: (R)-10-((5-氯-2-(2,2,6,6-四甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1 H), 7.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.49-4.43 (m, 1 H), 4.38-4.33 (m, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.63-3.57 (m, 4 H), 2.99 (dt, $J = 10.1, 3.7$ Hz, 1 H), 2.42-2.35 (m, 1 H), 2.05-1.97 (m, 1 H), 1.26 (s, 6 H), 1.23 (s, 6 H), 1.14-1.07 (m, 1 H), 0.73-0.67 (m, 1 H), 0.67-0.62 (m, 1 H), 0.39-0.34 (m, 1 H), 0.34-0.29 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 3.10 min; m/z 针对 $C_{28}H_{36}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 539.2532, 实测值: 539.2506。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]啉-6(7H)-酮
实例 5l: (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1 H), 7.73-7.66 (m, 2 H), 7.31 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.55 (br s, 2 H), 4.50-4.44 (m, 1 H), 4.34-4.29 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 3.80 (dd, $J = 10.5, 7.4$ Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.63 (app t, $J = 10.6$ Hz, 2 H), 2.96 (dt, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1 H), 2.41-2.34 (m, 1 H), 2.10-1.95 (m, 5 H), 1.13-1.06 (m, 1 H), 0.73-0.63 (m, 2 H), 0.39-0.30 (m, 2 H); LCMS (方法 X4) RT 2.77 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 509.2068, 实测值: 509.2059。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]啉-6(7H)-酮
实例 5m: (R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]啉-6(7H)-酮	^1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.92 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 4.26-4.21 (m, 1 H), 4.15-4.11 (m, 1 H), 3.76-3.70 (m, 4 H), 3.55 (s, 3 H),	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]啉-6(7H)-酮

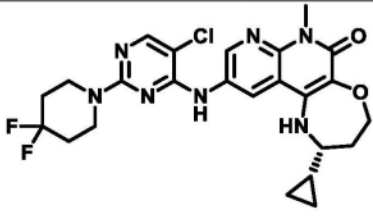
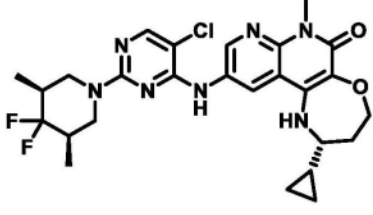
[1195]

[1196]

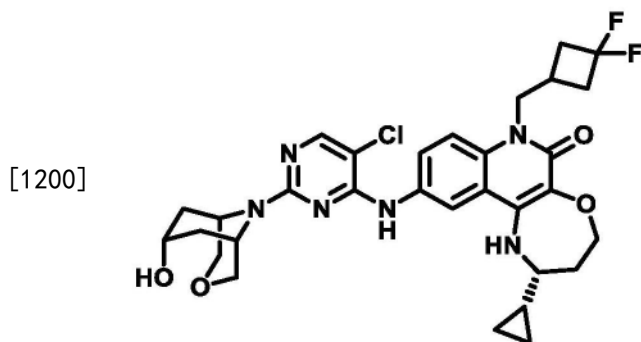
	2.89-2.84 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 2.02-1.90 (m, 4 H), 1.28-1.17 (m, 2 H), 0.58-0.48 (m, 2 H), 0.40-0.35 (m, 1 H), 0.29-0.24 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 3.07 min; m/z 针对 $C_{25}H_{28}F_2ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 517.1925, 实测值: 517.1924。	
实例 5n: (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.33-4.17 (m, 2 H), 4.15-4.10 (m, 1 H), 3.89-3.73 (m, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 3.64 (dt, J = 11.7, 3.5 Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.86 (tt, J = 7.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.25-1.90 (m, 4 H), 1.73-1.49 (m, 2 H), 1.26-1.20 (m, 1 H), 0.58-0.49 (m, 2 H), 0.40-0.35 (m, 1 H), 0.29-0.24 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.80 min; m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 539.2168, 实测值: 539.2187。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 5o: (R)-10-((2-(2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.70 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 5.70 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.28-4.21 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 4.10-4.05 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.88-2.82 (m, 1 H), 2.23-2.15 (m, 1 H), 2.03-1.93 (m, 2 H), 1.74-1.65 (m, 4 H), 1.30-1.18 (m, 4 H), 0.57-0.47 (m, 2 H), 0.40-0.34 (m, 1 H), 0.29-0.23 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.71 min; m/z 针对 $C_{28}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 535.2219, 实测值: 535.2209。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 5p: (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.74 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.43 (br s, 2 H), 4.24-4.20 (m, 1 H), 4.12-4.08 (m, 1 H), 2.88-2.84 (m, 1 H), 2.62-2.57 (m, 2 H),	中间体 A6a: (R)-10-氨基-2-环丙基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1197]

	2.26-2.21 (m, 1 H), 2.02-1.95 (m, 3 H), 1.26-1.20 (m, 1 H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H), 0.57-0.48 (m, 2 H), 0.39-0.35 (m, 1 H), 0.28-0.24 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.47 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 531.2087, 实测值: 531.2095。	
实例 5q: (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1 H), 7.73 (br s, 1 H), 7.67 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.64-4.50 (m, 3 H), 4.49-4.42 (m, 2 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.80 (dd, $J = 10.6, 7.4$ Hz, 2 H), 3.63 (app t, $J = 11.0$ Hz, 2 H), 2.98 (dt, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1 H), 2.71-2.56 (m, 5 H), 2.43-2.36 (m, 1 H), 2.11-2.06 (m, 2 H), 2.05-1.95 (m, 3 H), 1.13-1.05 (m, 1 H), 0.73-0.68 (m, 1 H), 0.68-0.63 (m, 1 H), 0.39-0.30 (m, 2 H); LCMS (方法 T4) RT 2.99 min; m/z 针对 $C_{30}H_{34}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 599.2343, 实测值: 599.2379。	中间体 A5b: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮
实例 5r: (R)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01-7.97 (m, 2 H), 7.94 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1 H), 4.52-4.46 (m, 2 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 4.28 (dt, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 2 H), 4.23-4.17 (m, 1 H), 3.76 (dd, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 2 H), 3.59 (dd, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 2 H), 2.99-2.92 (m, 1 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 2.15-2.06 (m, 1 H), 2.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.99-1.94 (m, 2 H), 1.35-1.19 (m, 2 H), 0.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 0.56-0.49 (m, 4 H), 0.45-0.40 (m, 1 H), 0.37-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.98 min; m/z 针对 $C_{29}H_{34}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 549.2375, 实测值: 549.2381。	中间体 A5a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7H)-酮
实例 5s: (R)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-<i>c</i>][1,8]萘啶-6(7H)-酮	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 4.25-4.19 (m, 1 H),	中间体 A7a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]

		3.85-3.80 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 2.96 (dt, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 2.15-2.08 (m, 1 H), 1.98-1.90 (m, 4 H), 1.25-1.18 (m, 1 H), 0.68-0.61 (m, 2 H), 0.43-0.38 (m, 1 H), 0.35-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 3.09 min; m/z 针对 $C_{24}H_{27}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 518.1877, 实测值: 518.1898。	氧杂氮杂萆 [2,3-<i>c</i>][1,8]萆啶 -6(7<i>H</i>)-酮
[1198]	实例 5t: (R)-10-((5-氯-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-<i>c</i>][1,8]萆啶-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 4.54-4.46 (m, 2 H), 4.44-4.37 (m, 1 H), 4.25-4.19 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.95 (dt, $J = 9.4, 3.7$ Hz, 1 H), 2.69 (dt, $J = 12.7, 6.8$ Hz, 2 H), 2.38-2.30 (m, 1 H), 2.15-2.07 (m, 1 H), 2.01-1.88 (m, 2 H), 1.25-1.18 (m, 1 H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 0.67-0.60 (m, 2 H), 0.42-0.38 (m, 1 H), 0.35-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.67 min; m/z 针对 $C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 546.2195, 实测值: 546.2197。	中间体 A7a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-<i>c</i>][1,8]萆啶-6(7<i>H</i>)-酮

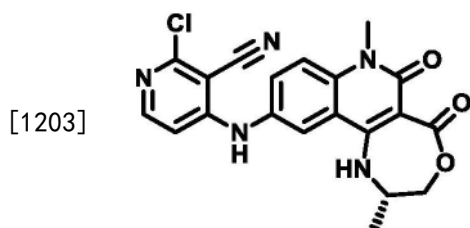
[1199] 实例5u: (R)-10-((5-氯-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-*c*]喹啉-6(7*H*)-酮



[1201] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(R)-10-氨基-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-*c*]喹啉-6(7*H*)-酮(中间体A5b;6.5mg, 0.017mmol)和DIPEA(12uL,0.069mmol)。然后添加(1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-氯-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇(中间体J1;7.0mg,0.022mmol)在异丙醇(0.7mL)中的溶液,并且将小瓶用Ar冲洗并且用盖密封。在加热块中将反应混合物在140℃下加热18h。此后,将反应混合物冷却至rt并且添加额外的DIPEA(20uL,0.11mmol)。将小瓶用盖再密封并且在加热块中在140℃下再加热6h。将反应混合物冷却至rt并在真空中浓缩。将反应混合物溶解于DMSO(1mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的60%-90%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供与杂质一起的所希望的产物。粗产物通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的50%至100%EtOAc,随后是EtOAc中的0%

至20%MeOH)进一步纯化,提供灰白色固体。将固体溶解于MeOH中并穿过SCX-2(1g)柱,用MeOH(15mL)随后是2N甲醇氨(20mL)洗脱。将碱性级分在真空中浓缩,提供呈灰白色固体的标题化合物(1.8mg,17%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.01(s,1H),7.94(d,J=2.3Hz,1H),7.86(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.54(d,J=9.1Hz,1H),4.56(dd,J=14.4,7.2Hz,2H),4.54(dd,J=14.4,6.9Hz,2H),4.41-4.36(m,1H),4.24-4.19(m,1H),3.94-3.86(m,3H),3.80-3.74(m,2H),2.96(dt,J=9.5,3.6Hz,1H),2.70-2.50(m,5H),2.38-2.30(m,1H),2.25-2.16(m,2H),2.13-2.06(m,1H),1.82-1.74(m,2H),1.25-1.19(m,1H),0.68-0.61(m,2H),0.44-0.37(m,1H),0.37-0.30(m,1H);LCMS(方法T4)RT 3.02min;m/z针对C₃₁H₃₆ClF₂N₆O₄⁺[M+H]⁺的计算值:629.2449,实测值:629.2436。

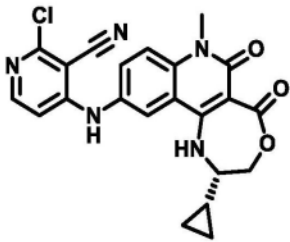
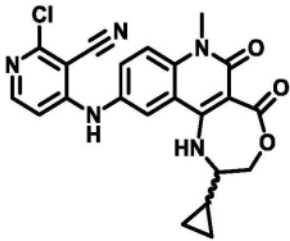
[1202] 实例6a: (S)-2-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈



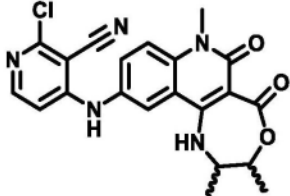
[1204] 将DIPEA(10uL,0.077mmol)、2,4-二氯吡啶-3-甲腈(6mg,0.036mmol)、和(S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮(中间体B1a,7mg,0.026mmol)在NMP(1.5mL)中的悬浮液在微波辐射下在160℃下搅拌1h。将粗反应混合物通过制备型HPLC(15min 60:40至0:100H₂O:MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速20mLmin⁻¹)直接纯化,提供呈浅棕色固体的标题化合物(1mg,10%),将该标题化合物随后用Et₂O洗涤并干燥。¹H NMR(500MHz,DMF-d₇) δ8.43(d,J=2.2Hz,1H),8.27(d,J=6.2Hz,1H),7.87(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.80(s,1H),7.78(d,J=9.0Hz,1H),7.03(d,J=6.2Hz,1H),4.81(dd,J=13.0,1.5Hz,1H),4.63(dd,J=13.0,5.5Hz,1H),4.24-4.30(m,1H),3.80(s,3H),1.52(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(方法T4)RT 2.35min;m/z针对C₂₀H₁₇ClN₅O₃⁺[M+H]⁺的计算值:410.1014,实测值:410.1007。

[1205] 通过与用于制备实例6a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体开始)制备以下列表中的实例。

[1206]

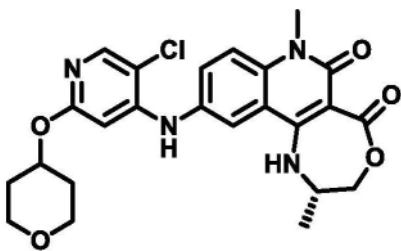
实例	数据和备注	中间体
实例 6b: (S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.70-7.65 (m, 2 H), 6.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.72 (dd, $J = 12.9, 1.5$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J = 12.9, 5.7$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.26 (ddd, $J = 8.7, 5.6, 1.5$ Hz, 1 H), 1.11 (qt, $J = 8.2, 4.9$ Hz, 1 H), 0.70 (tdd, $J = 8.2, 5.6, 4.4$ Hz, 1 H), 0.64 (tdd, $J = 8.7, 5.6, 4.4$ Hz, 1 H), 0.57 (dq, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1 H), 0.43 (ddd, $J = 10.4, 9.4, 5.0$ Hz, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.46 min; m/z 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 436.1171, 实测值: 436.1158。	中间体 B1b: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮
实例 6c: 2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.68-7.66 (m, 2 H), 6.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.73 (dd, $J = 12.9, 1.5$ Hz, 1 H), 4.66-4.55 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.29-3.23 (m, 1 H), 1.15-1.05 (m, 1 H), 0.75-0.65 (m, 1 H), 0.65-0.60 (m, 1 H), 0.60-0.52 (m, 1 H), 0.43 (ddd, $J = 10.4, 9.4, 5.0$ Hz, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.47 min; m/z 针对 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 436.1171, 实测值: 436.1157。	中间体 B1c: 10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮
实例 6d: 2-氯-4-((2,3,7-三甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈	化合物分离为非对映异构体的混合物 ($d.r.2:1$, 非对映异构体 A: 非对映异构体 B): 非对映异构体 A: ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.01	中间体 B1d: 10-氨基-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉

[1207]

	(d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.67-7.64 (m, 2 H), 6.74 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 5.13-5.07 (m, 1 H), 3.94-3.88 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); 非对映体 B: ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 8.02-8.01 (m, 1 H), 7.67-7.64 (m, 2 H), 6.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 3.94-3.88 (m, 1 H), 3.88-3.82 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.44 min; m/z 针对 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 424.1171, 实测值: 424.1158。	-5,6(1H,7H)-二酮
---	---	----------------

[1208] 实例7a: (S)-10-((5-氯-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮

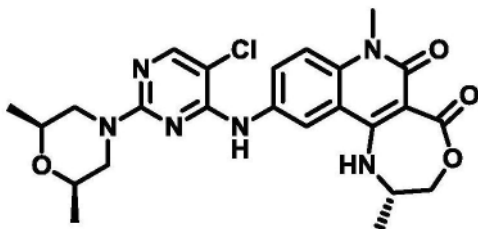
[1209]



[1210] 将碳酸铯 (95mg, 0.293mmol)、Xantphos (13mg, 0.022mmol)、(S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮(中间体B1a, 10mg, 0.037mmol)、5-氯-4-碘-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶(中间体H1, 12mg, 0.037mmol)、和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3mg, 0.004mmol)的混合物悬浮于甲苯(3mL)和DMF(0.5mL)的混合物中。将所得悬浮液在微波辐射下在140℃下搅拌1h。允许该反应混合物冷却至室温。过滤悬浮液,并且将滤液用水稀释以及用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩。通过制备型HPLC(15min 60:40至0:100 H_2O :MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速 20mLmin^{-1})纯化,提供呈浅黄色固体的标题化合物(4mg, 23%)。 ^1H NMR(600MHz, DMF-d_7) δ 8.50(s, 1H), 8.38(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.19(s, 1H), 7.85(dd, $J=8.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.75(br s, 1H), 6.20(s, 1H), 5.28(tt, $J=8.6, 4.1\text{Hz}$, 1H), 4.81(dd, $J=12.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.65(dd, $J=12.9, 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.23(m, 1H), 4.02(dt, $J=11.5, 4.4\text{Hz}$, 2H), 3.81(s, 3H), 3.67(ddd, $J=11.5, 9.4, 2.8\text{Hz}$, 2H), 2.21-2.07(m, 2H), 1.83-1.70(m, 2H), 1.54(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS(方法X4) RT 2.49min; m/z 针对 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_5^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值:485.1586, 实测值:485.1542。

[1211] 实例8a: (S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮

[1212]



[1213] 步骤1: (S)-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮

[1214] 将2,4,5-三氯嘧啶(12mg, 0.066mmol)、(S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮(中间体B1a, 20mg, 0.073mmol)、和DIPEA(20 μL , 0.110mmol)在NMP(1.5mL)中的悬浮液在微波辐射下在140℃下搅拌1h。将含有(S)-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮的反应混合物分为等分试样,将其不经进一步纯化用于下一步。LCMS(方法T2) RT 1.27min; m/z 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

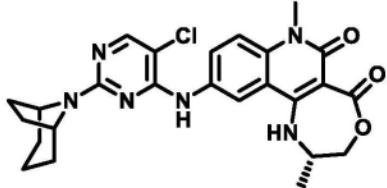
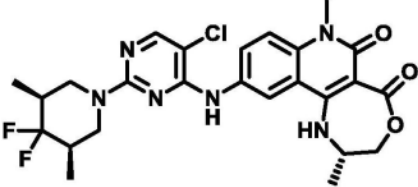
[1215] 步骤2: (S)-10-((5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮

[1216] 将粗(S)-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮

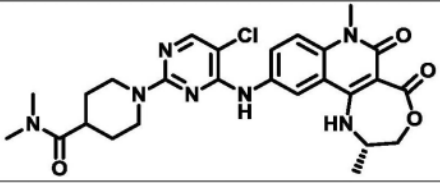
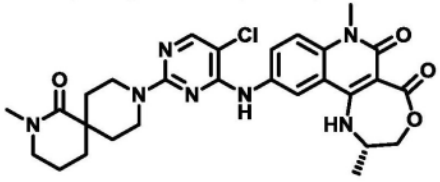
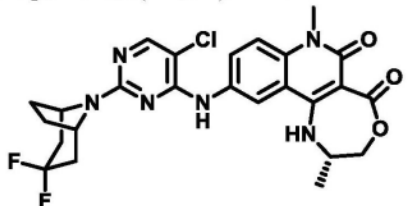
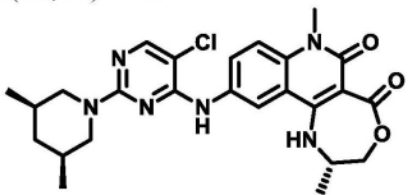
杂草[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮(来自步骤1;5mg,0.012mmol)、(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉(7mg,0.060mmol)、和DIPEA(6 μ L,0.036mmol)在NMP(1.5mL)中的混合物在微波辐射下在140℃下搅拌1h。将粗反应混合物通过制备型HPLC(3次;15min 60:40至0:100H₂O:MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速20mLmin⁻¹)直接纯化,提供呈棕色油状物的标题化合物(2mg,34%,经2个步骤)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.98(s,1H),7.88(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.54(d,J=9.0Hz,1H),4.66(d,J=12.8Hz,1H),4.44(dd,J=12.8,5.0Hz,1H),4.34(d,J=13.1Hz,2H),4.14-3.98(m,1H),3.67(s,3H),3.61-3.51(m,2H),2.49(dt,J=13.7,10.2Hz,2H),1.41(d,J=6.7Hz,3H),1.15(m,6H);LCMS(方法T4)RT 2.55min;m/z针对C₂₄H₂₈ClN₆O₄⁺[M+H]⁺的计算值:499.1855,实测值:499.1827。

[1217] 通过与用于制备实例8a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体和适当的胺开始)制备以下列表中的实例。

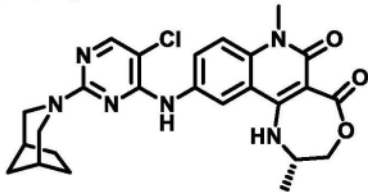
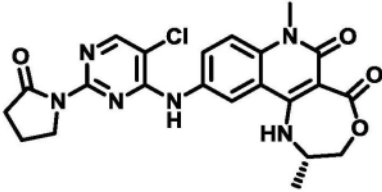
[1218]

实例	数据和备注	中间体
实例 8b: (2 <i>S</i>)-10-((2-(8-氯杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮 	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.18 (s, 1 H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.65 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 2 H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.2 Hz, 1 H), 4.10-4.02 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.05-1.98 (m, 2 H), 1.95-1.85 (m, 1 H), 1.85-1.75 (m, 5 H), 1.59-1.51 (m, 1 H), 1.48-1.42 (m, 1 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.30 min; m/z 针对 C ₂₅ H ₂₈ ClN ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 495.1906, 实测值: 495.1889。	中间体 B1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮
实例 8c: (S)-10-((5-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 4.66 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1 H), 4.55-4.47 (m, 2 H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.0 Hz, 1 H), 4.10-4.02 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.78-2.58 (m, 2 H), 2.01-1.83 (m, 2 H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.6, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.97 min; m/z 针对 C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ N ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 533.1874, 实测值: 533.1857。	中间体 B1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮
实例 8d: (S)-1-(5-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)- <i>N,N</i> -二甲基哌啶-4-甲酰胺	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1 H), 4.60-4.54 (m, 2 H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.0 Hz, 1 H), 4.10-4.02 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.02-2.94 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.91-2.87 (m, 1 H), 1.75-1.55 (m, 4 H), 1.38	中间体 B1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮

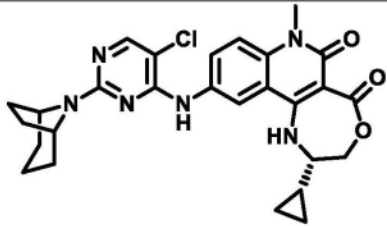
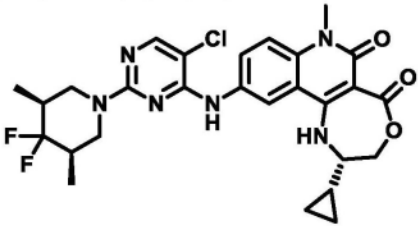
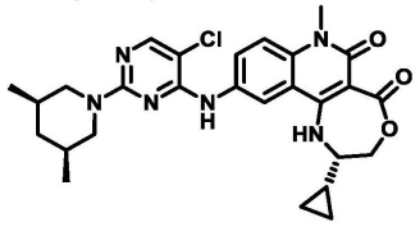
[1219]

	(d, $J = 6.7$ Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.15 min; m/z 针对 $C_{26}H_{31}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 540.2121, 实测值: 540.2098。	
实例 8e: (S)-10-((5-氯-2-(2-甲基-1-氧代-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂革[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮 	^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.62 (dd, $J = 12.9, 1.4$ Hz, 1 H), 4.40 (dd, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1 H), 4.25-4.18 (m, 2 H), 4.07-4.00 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.35 (app. t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.38-3.34 (m, 2 H), 3.24-3.16 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.37 (app. t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 2.13-1.97 (m, 2 H), 1.95-1.80 (m, 2 H), 1.52-1.42 (m, 2 H), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.28 min; m/z 针对 $C_{28}H_{33}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 566.2277, 实测值: 566.2258。	中间体 B1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂革[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮
实例 8f: (2S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂革[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.95 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 4.62-4.55 (m, 2 H), 4.45 (dd, $J = 13.0, 5.2$ Hz, 1 H), 4.10-4.02 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.24-1.95 (m, 8 H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.71 min; m/z 针对 $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 531.1717, 实测值: 531.1694。	中间体 B1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂革[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮
实例 8g: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂革[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮 	^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 12.9, 1.4$ Hz, 1 H), 4.52-4.44 (m, 2 H), 4.41 (dd, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1 H), 4.13-4.00 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 2.25 (ddd, $J = 13.0, 11.3, 8.2$ Hz, 2 H), 1.86-1.73 (m, 1 H), 1.58-1.45 (m, 2 H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.86 (d, $J =$	中间体 B1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂革[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮

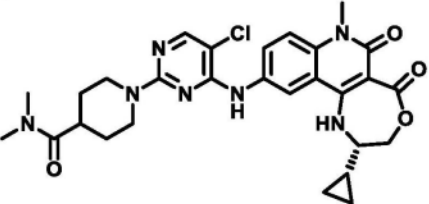
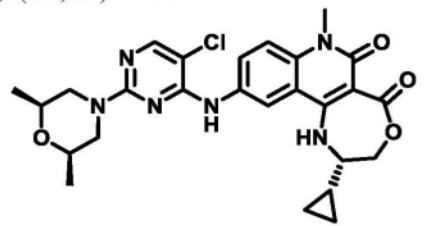
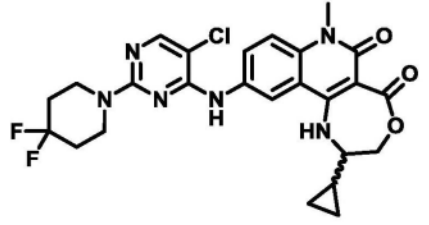
[1220]

	6.6 Hz, 3 H), 0.85 (d, $J = 6.6$, 3 H), 0.78 (q, $J = 12.1$ Hz, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.67 min; m/z 针对 $C_{25}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 497.2062, 实测值: 497.2080。	
实例 8h: (2 <i>S</i>)-10-((2-(3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J = 9.0$, 2.2 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 13.0$, 1.4 Hz, 1 H), 4.45 (dd, $J = 13.0$, 5.2 Hz, 1 H), 4.19-4.12 (m, 2 H), 4.07 (ddd, $J = 6.8$, 5.2, 1.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.91 (tt, $J = 13.6$, 1.7 Hz, 2 H), 2.30-2.22 (m, 2 H), 1.79-1.65 (m, 2 H), 1.64-1.61 (m, 2 H), 1.56-1.48 (m, 2 H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.47 min; m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 495.1906, 实测值: 495.1885。	中间体 B1a: (<i>S</i>)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮
实例 8i: (<i>S</i>)-10-((5-氯-2-(2-氧代吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮 	¹ H NMR (500 MHz, DMF- <i>d</i> ₇) δ 9.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 9.40 (br s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.26 (dd, $J = 9.1$, 2.4 Hz, 1 H), 7.96-7.94 (br s, 1 H), 7.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.93 (dd, $J = 12.9$, 1.4 Hz, 1 H), 4.57 (dd, $J = 12.9$, 4.5 Hz, 1 H), 4.46-4.34 (m, 1 H), 4.30-4.21 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 2.39-2.27 (m, 2 H), 2.16-2.04 (m, 1 H), 1.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.62min; m/z 针对 $C_{22}H_{22}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 469.1386, 实测值: 469.1383。	中间体 B1a: (<i>S</i>)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮
实例 8j: (2 <i>S</i>)-10-((2-(8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.14-8.11 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.72 (dd, $J = 12.9$, 1.4 Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J = 12.9$, 5.5 Hz, 1 H), 4.52-4.43 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.28-3.22 (m, 1 H), 2.04-1.98 (m, 2 H), 1.96-1.88 (m, 1 H), 1.88-1.78 (m, 4 H), 1.61-1.50 (m, 1 H),	中间体 B1b: (<i>S</i>)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮

[1221]

	1.50-1.37 (m, 2 H), 1.20-1.07 (m, 1 H), 0.76-0.70 (m, 1 H), 0.69-0.62 (m, 1 H), 0.62-0.55 (m, 1 H), 0.47-0.42 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.44 min; m/z 针对 $C_{27}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 521.2062, 实测值: 521.2046。	
实例 8k: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1 H), 7.93 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.74 (dd, $J = 12.9, 1.4$ Hz, 1 H), 4.59 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1 H), 4.55-4.47 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.27-3.16 (m, 1 H), 2.75-2.65 (m, 2 H), 2.06-1.84 (m, 2 H), 1.20-1.12 (m, 1 H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 0.77-0.70 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.64-0.57 (m, 1 H), 0.50-0.40 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 3.06 min; m/z 针对 $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 559.2030, 实测值: 559.2012。	中间体 B1b: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮
实例 8l: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.73 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 4.62-4.56 (m, 2 H), 4.57-4.45 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.25-3.14 (m, 1 H), 2.32-2.20 (m, 2 H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1 H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.86 (d, $J = 6.6, 3$ H), 0.79 (q, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 0.75-0.70 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.64-0.58 (m, 1 H), 0.48-0.42 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.80 min; m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 523.2219, 实测值: 523.2200。	中间体 B1b: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮
实例 8m: (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-5,6-二氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 8.00-7.95 (m, 2 H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.71 (d, $J = 12.8$ Hz,	中间体 B1b: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基

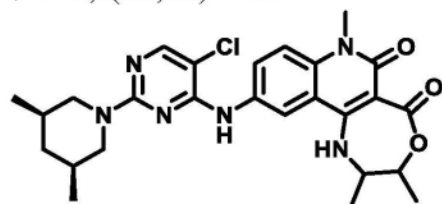
[1222]

基)-<i>N,N</i>-二甲基哌啶-4-甲酰胺 	1 H), 4.62-4.53 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.30-3.20 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.02-2.86 (m, 3 H), overlapping with 2.93 (s, 3 H), 1.77-1.54 (m, 4 H), 1.16-1.07 (m, 1 H), 0.76-0.70 (m, 1 H), 0.69-0.62 (m, 1 H), 0.62-0.58 (m, 1 H), 0.48-0.42 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.29 min; m/z 针对 C₂₈H₃₃ClN₇O₄⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 566.2277, 实测值: 566.2263。	-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-<i>c</i>]喹啉-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-二酮
实例 8n: (S)-10-((5-氯-2-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-<i>c</i>]喹啉-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-二酮 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 13.0, 1.4 Hz, 1 H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 12.9, 5.2 Hz, 2 H), 4.35 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.62-3.52 (m, 2 H), 3.27-3.18 (m, 1 H), 2.51 (ddd, <i>J</i> = 24.3, 13.2, 10.6 Hz, 2 H), 1.15 (m, 6 H), 0.77-0.72 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.64-0.57 (m, 1 H), 0.48-0.43 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.68 min; m/z 针对 C₂₆H₃₀ClN₆O₄⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 525.2012, 实测值: 525.1997。	中间体 B1b: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-<i>c</i>]喹啉-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-二酮
实例 8o: 10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-<i>c</i>]喹啉-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-二酮 	¹H NMR (500 MHz, DMF-<i>d</i>₇) δ 9.25 (s, 1 H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.77 (br d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.96 (dd, <i>J</i> = 12.9, 1.2 Hz, 1 H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 12.9, 4.7 Hz, 1 H), 4.06-3.96 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H), 3.46 (dt, <i>J</i> = 9.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.25-2.12 (m, 4 H), 1.40-1.26 (m, 1 H), 0.86-0.78 (m, 2 H), 0.76-0.70 (m, 1 H), 0.66-0.60 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.82 min; m/z 针对 C₂₅H₂₆ClF₂N₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 531.1717, 实测值: 531.1702。	中间体 B1c: 10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-<i>c</i>]喹啉-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-二酮

[1223] 通过与用于制备实例8a类似的方法制备以下列表的实例。实例8p和实例8q表示一对非对映异构体,在氧杂氮杂草环上其中一个是顺式并且一个是反式。该化合物通过制备型HPLC(15min 60:40至0:100H₂O:MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速20mLmin⁻¹)分离,首先用实例8p随后添加实例8q洗脱。尚未明确确定哪一个是顺式结构和哪一个是反式结构。两个化合物都是外消旋。

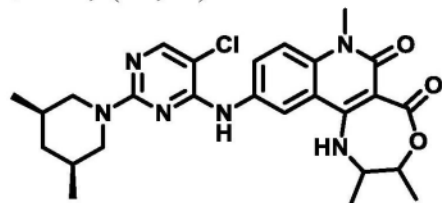
[1224]

实例	数据和备注	中间体
实例 8p: 外消旋-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-10-((5-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮或外消旋-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-10-((5-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 2 H), 3.87-3.81 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.25 (q, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2 H), 1.85-1.75 (m, 1 H), 1.60-1.48 (m, 2 H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.85 (d, <i>J</i> = 6.6, Hz, 3 H), 0.84 (d, <i>J</i> = 6.6, Hz, 3 H), 0.83-0.74 (m, 1 H); LCMS(方法 T4)RT 2.72 min; m/z 针对 C ₂₆ H ₃₂ ClN ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 511.2219, 实测值: 511.2208。	中间体 B1d: 10-氨基-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮



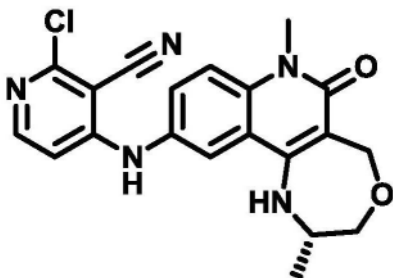
[1225]

实例 8q: 外消旋-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-10-((5-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮或外消旋-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-10-((5-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.55-4.41 (m, 2 H), 3.94-3.86 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.30-2.22 (m, 2 H), 1.85-1.78 (m, 1 H), 1.61-1.47 (m, 2 H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.84-0.75 (m, 1 H); LCMS(方法 T4)RT 2.81 min; m/z 针对 C ₂₆ H ₃₂ ClN ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 511.2219, 实测值: 511.2225。	中间体 B1d: 10-氨基-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5- <i>c</i>]喹啉-5,6(1 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-二酮
---	--	---



[1226] 实例9a: (S) -2-氯-4-((2,7-二甲基-6-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[6,5-*c*]喹啉-10-基)氨基)烟腈

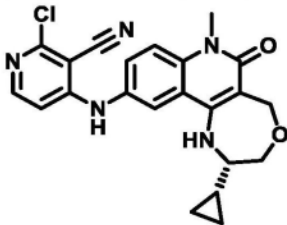
[1227]



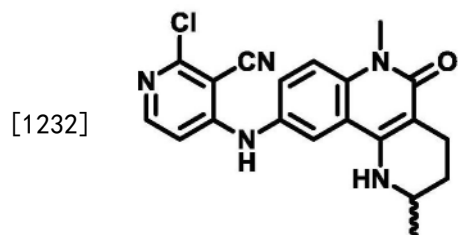
[1228] 将DIPEA (7μL, 0.041mmol)、2,4-二氯吡啶-3-甲腈 (3mg, 0.019mmol)、和(S) -10-氨

基-2,7-二甲基-2,3,5,7-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-6(1H)-酮(中间体B2a,4mg,0.014mmol)在NMP(1.5mL)中的悬浮液在微波辐射下在160℃下搅拌1h。将粗反应混合物通过制备型HPLC(15min 60:40至0:100H₂O:MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速20mLmin⁻¹)直接纯化,提供呈黄色固体的标题化合物(1mg,19%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=6.2Hz,1H),7.65(d,J=8.9Hz,1H),7.58(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),6.71(d,J=6.2Hz,1H),4.94(d,J=14.4Hz,1H),4.84(d,J=14.4Hz,1H),3.96(ddd,J=9.2,6.5,3.0Hz,1H),3.93(dd,J=11.1,3.0Hz,1H),3.72(s,3H),3.64(dd,J=11.1,8.9Hz,1H),1.27(d,J=6.6Hz,3H)。LCMS(方法T4)RT 2.53min;m/z针对C₂₀H₁₉ClN₅O₂⁺[M+H]⁺的计算值:396.1222,实测值:396.1214。

[1229] 通过与用于制备实例9a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体和适当的胺开始)制备以下列表中的实例。

实例	数据和备注	中间体
实例 9b: (S)-2-氯-4-((2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,5,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.89-4.88 (m, 2 H; underneath H ₂ O peak) 4.00 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1 H), 3.86 (dd, J = 11.4, 8.1 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.80 (ddd, J = 10.0, 8.1, 3.1 Hz, 1 H), 1.12-1.02 (m, 1 H), 0.70-0.50 (m, 2 H), 0.46-0.28 (m, 2 H); LCMS (方法 T4) RT 2.67 min; m/z 针对 C ₂₂ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 422.1378, 实测值: 422.1367。	中间体 B2b: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3,5,7-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-6(1H)-酮

[1231] 实例10a:2-氯-4-((2,6-二甲基-5-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢苯并[h][1,6]-萘啶-9-基)氨基)烟腈

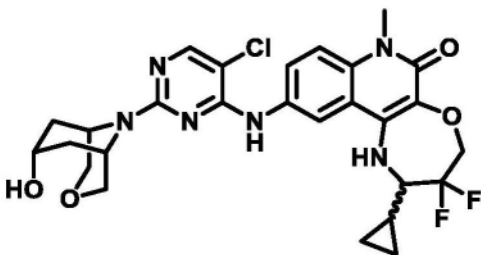


[1233] 向含有9-氨基-2,6-二甲基-2,3,4,6-四氢苯并[h][1,6]萘啶-5(1H)-酮(中间体C1;12mg,0.05mmol)的微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中添加2,4-二氯吡啶-3-甲腈(11mg,0.06mmol)、NMP(0.51mL)和三乙胺(14μL,0.10mmol)。将小瓶密封并用氩气吹扫5min。然后将小瓶在微波辐射下在160℃下加热1h。允许该反应混合物冷却至室温。将反应混合物用MeCN稀释并且通过制备型HPLC(15min 60:40至0:100H₂O:MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速20mLmin⁻¹)直接纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(10mg,51%)。¹H NMR(500MHz,CDC1₃) δ8.04(d,J=6.1Hz,1H),7.44-7.37(m,3H),6.92(s,1H),6.59(d,J=6.1Hz,1H),4.51(s,1H),3.70(s,3H),3.58-3.47(m,1H),2.86(ddd,J=17.6,5.3,3.9Hz,1H),2.60(ddd,J=17.6,10.5,5.9Hz,1H),2.09-2.00(m,1H),1.69-1.52(m,1H),1.34(d,J=6.4Hz,3H);LCMS(方法X4)RT 2.60min;m/z针对C₂₀H₁₉ClN₅O⁺[M+H]⁺的计算值:380.1278,实测值:

380.1280。

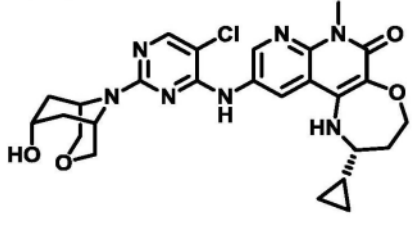
[1234] 实例11a:10-((5-氯-2-((1R,5S,7s)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1235]

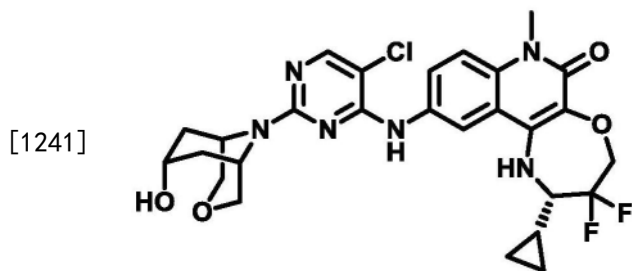


[1236] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A11;15mg,0.047mmol)和(1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲基磺酰基)-嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇(中间体J2;17mg,0.050mmol)。添加2,2,2-三氟乙醇(1.0mL),随后添加三氟乙酸(4.00μL,0.052mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗并且用盖密封。在加热块中将反应混合物在70℃下加热18h。将反应混合物冷却至rt并在真空中浓缩。将残余物再溶解于DMSO(1mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g-C-18柱;在H₂O中的10%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(7mg,27%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.02-7.99(m,2H),7.88(dd,J=9.1,1.7Hz,1H),7.54(d,J=9.1Hz,1H),4.62-4.37(m,4H),3.94-3.84(m,3H),3.79-3.73(m,2H),3.71(s,3H),3.30-3.26(m,1H),2.24-2.14(m,2H),1.83-1.73(m,2H),1.43-1.36(m,1H),0.82-0.76(m,1H),0.69-0.63(m,1H),0.63-0.57(m,1H),0.37-0.31(m,1H);LCMS(方法X4)RT 2.95min;m/z针对C₂₇H₃₀ClF₂N₆O₄⁺[M+H]⁺的计算值:575.1985,实测值:575.1973。

[1237] 通过与用于制备实例11a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体和适当的胺开始)制备以下列表中的实例。

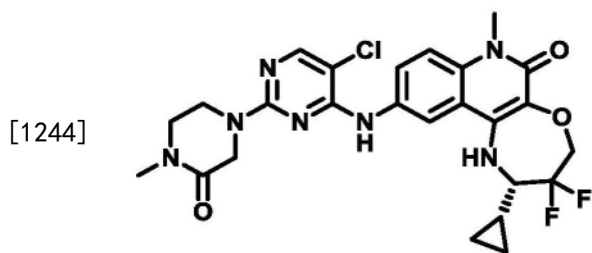
实例	数据和备注	中间体
[1238] 实例 11b: (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂 ~~革~~ [2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 4.68-4.33 (m, 3 H), 4.25-4.19 (m, 1 H), 3.94-3.85 (m, 3 H), 3.79-3.72 (m, 5 H), 2.95 (dt, J = 9.4, 3.5 Hz, 1 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 2.23-2.15 (m, 2 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.83-1.73 (m, 2 H), 1.25-1.18 (m, 1 H), 0.68-0.61 (m, 2 H), 0.44-0.38 (m, 1 H), 0.35-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.94 min; m/z 针对 C ₂₆ H ₃₁ ClN ₇ O ₄ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 540.2126, 实测值: 540.2137。	中间体 A7a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂 ~~革~~ [2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和 中间体 J2: (1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇
[1239] 		

[1240] 实例11c: (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1242] 向微波小瓶(2-5mL的体积)中装入(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1m;29mg,0.09mmol)和(1R,5S,7S)-9-(5-氯-4-(甲基磺酰基)-嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇(中间体J2;36mg,0.11mmol)。添加三氟乙醇(1.0mL),随后添加三氟乙酸(7.7uL,0.10mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗并且用盖密封。在加热块中将反应混合物在70℃下加热20h。将反应混合物冷却至rt并在真空中浓缩。将残余物再溶解于DMSO(1mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g-C-18柱;在H₂O中的10%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化。将含有产物的级分穿过SCX-2(2g)柱,用MeOH(15mL)随后是2N甲醇氨(30mL)洗脱。将碱性级分在真空中浓缩,提供呈灰白色固体的标题化合物(16mg,31%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.02-7.99(m, 2H), 7.88(dd, J=9.1, 1.7Hz, 1H), 7.54(d, J=9.1Hz, 1H), 4.62-4.37(m, 4H), 3.94-3.84(m, 3H), 3.79-3.73(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.30-3.26(m, 1H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.83-1.73(m, 2H), 1.43-1.36(m, 1H), 0.82-0.76(m, 1H), 0.69-0.63(m, 1H), 0.63-0.57(m, 1H), 0.37-0.31(m, 1H);LCMS(方法X4)RT 2.98min;m/z针对C₂₇H₃₀ClF₂N₆O₄⁺[M+H]⁺的计算值:575.1985,实测值:575.1987。

[1243] 实例12a: (S)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

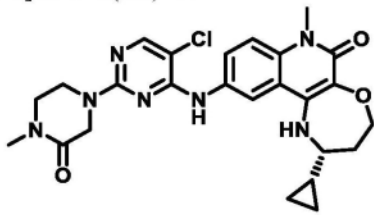


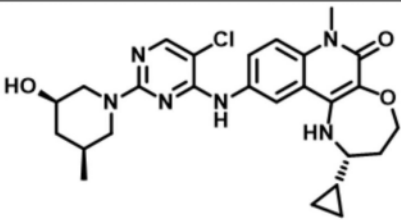
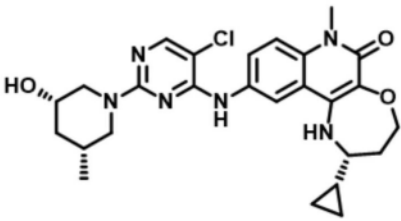
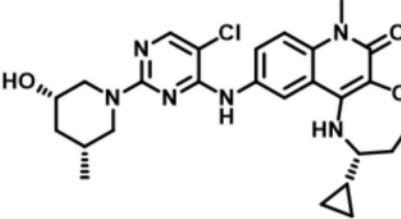
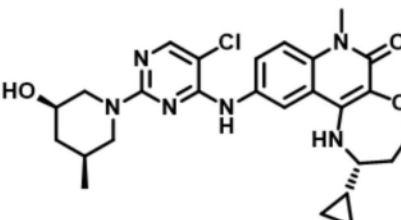
[1245] 向烘干的微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A10a;7mg,0.015mmol)、1-甲基哌嗪-2-酮(4mg,0.037mmol)、和DIPEA(13uL,0.075mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗并且用盖密封。添加NMP(0.65mL)并且将反应混合物在微波辐射下在140℃下加热1h。将反应混合物溶解于DMSO(0.8mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的10%-60%-80%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化。将含有产物的级分合并,穿过SCX-2(1g),使额外的MeOH(10mL)穿过,并且将产物用2N甲醇氨(25mL)洗脱。在真空中除去溶剂,提供呈灰白色固体的标题化合物(5mg,57%)。¹H

NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.04 (d, $J=2.2$ Hz, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 7.92 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H) , 7.57 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) , 4.53-4.38 (m, 2H) , 4.24 (d, $J=18.2$ Hz, 1H) , 4.18 (d, $J=18.2$ Hz, 1H) , 3.98-3.92 (m, 1H) , 3.92-3.87 (m, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 3.47-3.39 (m, 2H) , 3.35-3.28 (m, 1H) , 2.98 (s, 3H) , 1.42-1.37 (m, 1H) , 0.82-0.75 (m, 1H) 0.68-0.57 (m, 2H) , 0.37-0.31 (m, 1H) ; LCMS (方法X4) RT 2.85min; m/z 针对 $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_3^+[M+H]^+$ 的计算值: 546.1832, 实测值: 546.18342。

[1246] 通过与用于制备实例12a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体和适当的胺开始)制备以下列表中的实例。对实例12c、实例12d、实例12e、和实例12u,将反应在加热块中在140℃下加热2-3h。对实例12f、实例12i、实例12p、实例12s、实例12t、和实例12x,将反应在微波辐射下在140℃下加热90min-3h。对实例12n和实例12o,将反应在微波辐射下在140℃下加热1h,随后是在加热块中在140℃下加热4h。对实例12v,将反应在加热块中在140℃下加热6h。对实例12h,将反应在加热块中在160℃下加热过夜。对实例12j和实例12w,将反应在微波辐射下在160℃下加热10-12h。对实例12c和实例12d,不进行SCX-2纯化步骤。实例12h和实例12x需要额外的通过正相色谱的纯化步骤。

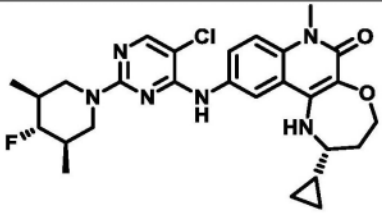
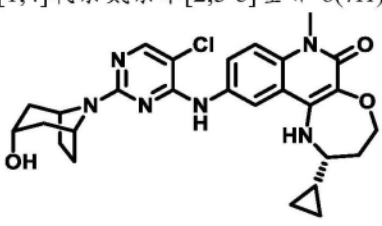
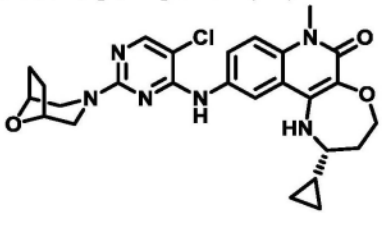
[1247]

实例	数据和备注	中间体
实例 12b: (R)-10-((5-氯-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.00 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 4.27-4.15 (m, 3 H), 3.98-3.88 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.94 (dt, <i>J</i> = 9.5, 3.5 Hz, 1 H), 2.36-2.29 (m, 1 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.25-1.19 (m, 1 H), 0.67-0.60 (m, 2 H), 0.42-0.37 (m, 1 H), 0.35-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.78 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₅ H ₂₉ ClN ₇ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 510.2020, 实测值: 510.2023。	中间体 A10b: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮
实例 12c: (R)-10-((5-氯-2-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮或(R)-10-((5-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮: 甲酸 (1:2)	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.13 (s, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.99-7.90 (m, 2 H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 12.5, 4.8 Hz, 1 H), 4.53-4.47 (m, 1 H), 4.43-4.37 (m, 1 H), 4.22-4.16 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.57-3.50 (m, 1 H), 2.96 (td, <i>J</i> = 9.6, 3.4 Hz, 1 H), 2.47 (dd, <i>J</i> = 12.5, 10.5 Hz, 1 H), 2.39-2.27 (m, 2 H), 2.16-2.05 (m, 2 H), 1.62 (ddt, <i>J</i> = 15.0, 11.6, 5.2 Hz, 1 H), 1.24 (dtd, <i>J</i> = 17.3, 8.3, 7.8, 3.7 Hz, 1 H), 1.08 (q, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1 H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.68-0.63 (m, 2 H), 0.46-0.41 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.70 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₆ H ₃₂ ClN ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 511.2219, 实测值: 511.2219。	中间体 A10b: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮和 中间体 M2a: (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-甲基哌啶-3-醇或(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-甲基哌啶-3-醇

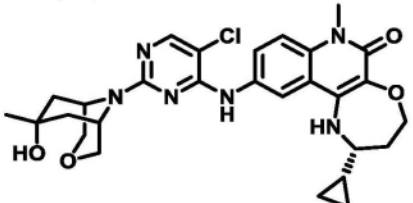
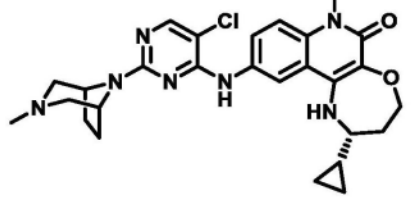
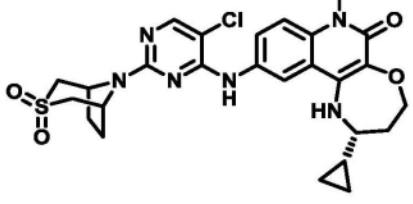
 或 		
实例 12d: (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(R)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮: 甲酸 (1:1)  或 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.18 (s, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.98-7.92 (m, 2 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 4.76-4.69 (m, 1 H), 4.51-4.46 (m, 1 H), 4.43-4.37 (m, 1 H), 4.22-4.15 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.53 (tt, <i>J</i> = 10.9, 4.6 Hz, 1 H), 2.95 (td, <i>J</i> = 9.6, 3.5 Hz, 1 H), 2.47 (dd, <i>J</i> = 12.4, 10.5 Hz, 1 H), 2.40-2.24 (m, 2 H), 2.15-2.03 (m, 2 H), 1.67-1.57 (m, 1 H), 1.28-1.20 (m, 1 H), 1.07 (q, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1 H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.69-0.62 (m, 2 H), 0.45-0.40 (m, 1 H), 0.34 (dd, <i>J</i> = 9.9, 4.4 Hz, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.70 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₆H₃₂ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 511.2219, 实测值: 511.2230。	中间体 A10b: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和中间体 M2b: (3S,5R)-5-甲基哌啶-3-醇或(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇
实例 12e: (R)-10-((5-氯-2-((3S,4R,5R)-4-氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.58-4.50 (m, 2 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 4.23-4.17 (m, 1 H), 3.84 (dt, <i>J</i> = 49.9, 9.9 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.96 (td, <i>J</i> = 9.5, 3.6 Hz, 1 H), 2.57-2.48 (m, 2 H),	中间体 A10b: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和中间

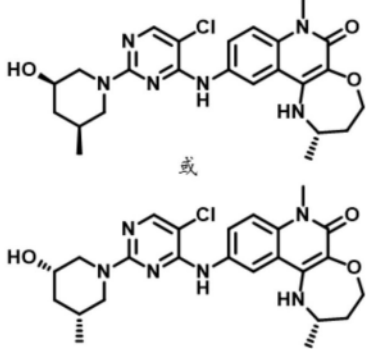
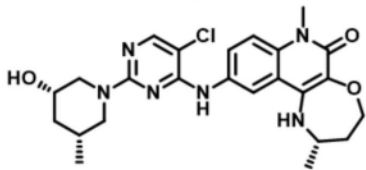
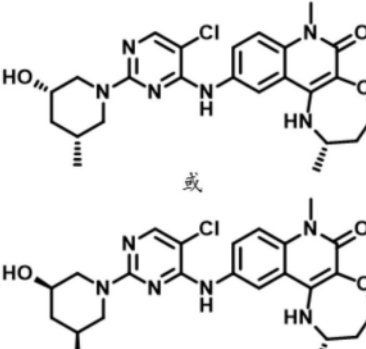
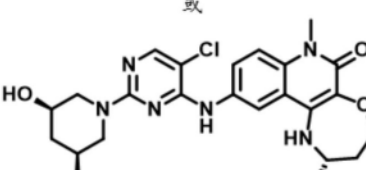
[1248]

[1249]

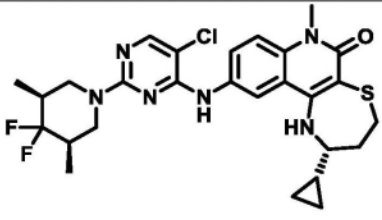
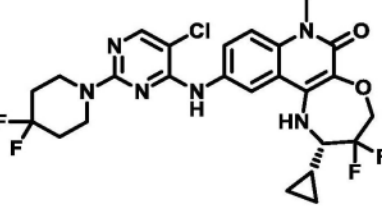
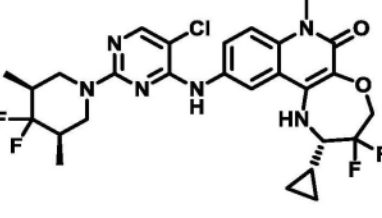
	2.38-2.31 (m, 1 H), 2.15-2.08 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 2 H), 1.28-1.20 (m, 1 H), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 0.69-0.63 (m, 2 H), 0.45-0.40 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 3.13 min; m/z 针对 $C_{27}H_{33}ClFN_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 527.2332, 实测值: 527.2320。	体 O1: (3<i>S</i>,4<i>r</i>,5<i>R</i>)-4-氟-3,5-二甲基哌啶盐酸盐
实例 12f: (R)-10-((5-氯-2-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01 (br s, 1 H), 7.98 (dd, $J = 9.1$, 2.2 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.51-4.44 (m, 2 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 4.21-4.15 (m, 1 H), 4.01-3.98 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.93 (dt, $J = 9.5$, 3.4 Hz, 1 H), 2.36-2.25 (m, 3 H), 2.14-2.06 (m, 3 H), 1.98-1.91 (m, 2 H), 1.72 (dd, $J = 14.4$, 6.2 Hz, 2 H), 1.24-1.18 (m, 1 H), 0.68-0.62 (m, 2 H), 0.43-0.38 (m, 1 H), 0.38-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.43 min; m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 523.2224, 实测值: 523.2228。	中间体 A10b: (<i>R</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12g: (R)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J = 9.1$, 2.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.41-4.36 (m, 3 H), 4.22-4.16 (m, 1 H), 4.07 (dd, $J = 12.8$, 6.3 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.12-3.05 (m, 2 H), 2.95 (dt, $J = 9.6$, 3.5 Hz, 1 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.14-2.06 (m, 1 H), 1.92-1.85 (m, 2 H), 1.79-1.72 (m, 2 H), 1.25-1.19 (m, 1 H), 0.69-0.62 (m, 2 H), 0.44-0.39 (m, 1 H), 0.36-0.31 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.93 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 509.2068, 实测值: 509.2073。	中间体 A10b: (<i>R</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12h: (R)-10-((5-氯-2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-7-羟基-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]辛烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (s, 1 H), 7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.88-7.85 (m, 1 H), 7.50 (d,	中间体 A10b: (<i>R</i>)-2-环丙基

[1250]

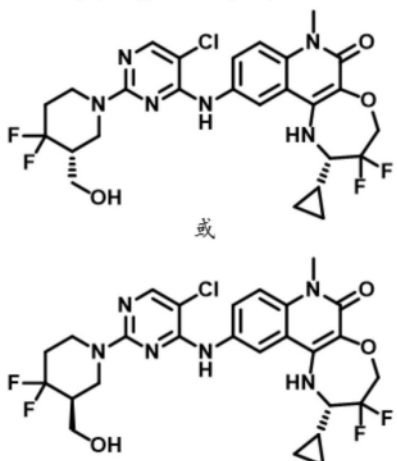
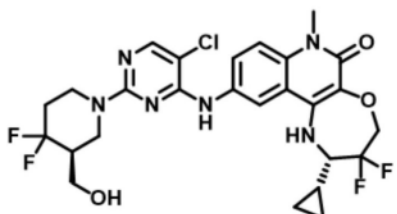
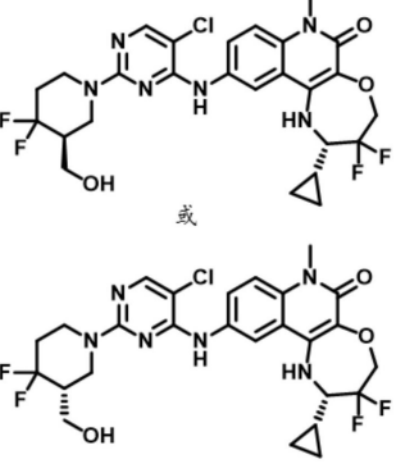
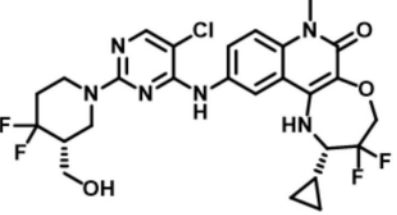
壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	$J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.55 (br s, 2 H), 4.41-4.35 (m, 1 H), 4.22-4.16 (m, 1 H), 3.96-3.90 (m, 2 H), 3.81-3.76 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.92 (td, $J = 9.5, 3.6$ Hz, 1 H), 2.36-2.28 (m, 1 H), 2.12-2.05 (m, 1 H), 2.03-1.95 (m, 2 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.25-1.17 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H), 0.67-0.60 (m, 2 H), 0.42-0.37 (m, 1 H), 0.34-0.28 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.90 min; m/z 针对 $C_{28}H_{34}ClN_6O_4^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 553.2325, 实测值: 553.2332。	-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮和中间体 P1: (1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇
实例 12i: (<i>R</i>)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 7.99-7.94 (m, 3 H), 7.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.56-4.49 (m, 2 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 4.22-4.15 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.93 (dt, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1 H), 2.73-2.67 (m, 2 H), 2.37-2.29 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.13-2.06 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 4 H), 1.25-1.19 (m, 1 H), 0.68-0.62 (m, 2 H), 0.44-0.38 (m, 1 H), 0.36-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.43 min; m/z 针对 $C_{27}H_{33}ClN_7O_2^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 522.2379, 实测值: 522.2360。	中间体 A10b: (<i>R</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12j: (<i>R</i>)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.07 (s, 1 H), 7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.86 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.92-4.87 (m, 1 H), 4.84-4.82 (m, 1 H; under H₂O peak), 4.42-4.36 (m, 1 H), 4.23-4.18 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.45 (dt, $J = 13.8, 3.3$ Hz, 2 H), 3.19 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H), 2.95 (dt, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1 H), 2.45-2.38 (m, 2 H), 2.36-2.30 (m, 1 H), 2.19-2.14 (m, 2 H), 2.13-2.07 (m, 1 H), 1.27-1.20 (m, 1 H), 0.68-0.61 (m, 2 H), 0.42-0.38 (m, 1 H), 0.34-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.82 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClN_6O_4S^+$	中间体 A10b: (<i>R</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮

		[M+H] ⁺ 的计算值: 557.1732, 实测值: 557.1729。	
	实例 12k: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮  或 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.74 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 4.36 (br s, 1 H), 4.18-4.06 (m, 2 H), 3.93-3.88 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.34 (tt, <i>J</i> = 10.5, 4.6 Hz, 1 H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 12.3, 10.5 Hz, 1 H), 2.18 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1 H), 2.14-2.02 (m, 1 H), 1.95-1.88 (m, 1 H), 1.79-1.75 (m, 1 H), 1.53-1.45 (m, 1 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H), 0.95 (q, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1 H), 0.83 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.53 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₄H₃₀ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 485.2062, 实测值: 485.2056。	中间体 A10d: (S)-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和中间体 M2a: (3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇或(3S,5R)-5-甲基哌啶-3-醇
[1251]	实例 12l: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮  或 	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.73 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 5.47 (br s, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 4.23-4.03 (m, 2 H), 3.93-3.86 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 12.3, 10.4 Hz, 1 H), 2.19 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1 H), 2.14-2.05 (m, 1 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 1.80-1.75 (m, 1 H), 1.59-1.46 (m, 1 H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H), 0.96 (q, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1 H), 0.84 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3 H); LCMS (方法 T4) RT 2.53 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₄H₃₀ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 485.2062, 实测值: 485.2064。	中间体 A10d: (S)-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和中间体 M2b: (3S,5R)-5-甲基哌啶-3-醇或(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇
	实例 12m: (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1 H), 7.76-7.64 (m, 2 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.65-4.56 (m, 2 H), 4.39 (s, 1 H), 3.98-3.90 (m, 1 H), 3.77-3.66 (m, 4 H), 2.98-2.89 (m,	中间体 A10c: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四

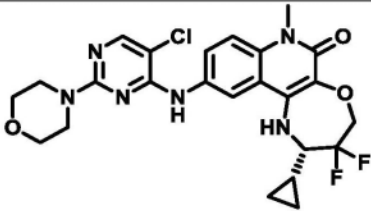
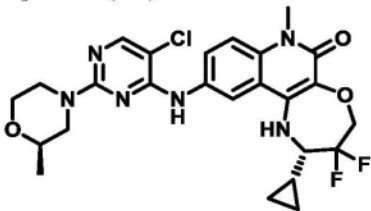
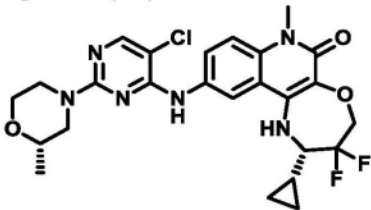
[1252]

	1 H), 2.79-2.68 (m, 2 H), 2.26-2.15 (m, 1 H), 2.06-1.87 (m, 3 H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H), 1.05-0.95 (m, 1 H), 0.73-0.64 (m, 1 H), 0.62-0.53 (m, 1 H), 0.43-0.35 (m, 1 H), 0.30-0.21 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 3.35 min; m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6OS^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 561.2009, 实测值: 561.1998。	氢-[1,4]硫杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12n: (S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J = 9.2, 2.1$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.56-4.46 (m, 1 H), 4.46-4.37 (m, 1 H), 3.85-3.80 (m, 4 H), 3.72 (s, 3 H), 3.34-3.28 (m, 1 H), 1.98-1.90 (m, 4 H), 1.42-1.36 (m, 1 H), 0.82-0.76 (m, 1 H), 0.69-0.63 (m, 1 H), 0.63-0.58 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.33 min; m/z 针对 $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 553.1742, 实测值: 553.1738。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12o: (S)-10-((5-氯-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-二氟-3,5-二甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.88 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.53-4.36 (m, 4 H), 3.72 (s, 3 H), 3.33-3.27 (m, 1 H), 2.72-2.65 (m, 2 H), 1.98-1.88 (m, 2 H), 1.43-1.37 (m, 1 H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.82-0.76 (m, 1 H), 0.68-0.57 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.61 min; m/z 针对 $C_{27}H_{30}ClF_4N_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 581.2055, 实测值: 581.2065。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12p: (S)-10-((5-氯-2-((<i>R</i>)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮或(S)-10-((5-氯-2-((<i>S</i>)-4,4-二氟-3-(羟基	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07-8.00 (m, 3 H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.58-4.39 (m, 3 H), 4.30 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 3.91 (dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.52-3.46 (m, 1 H),	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-

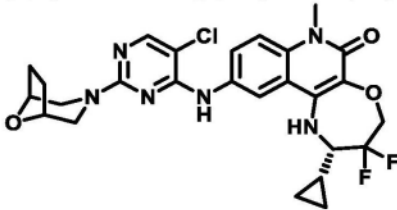
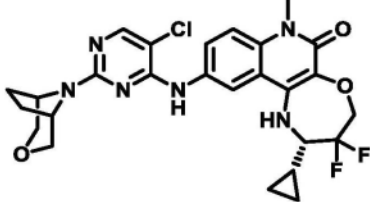
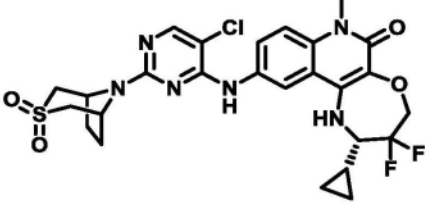
[1253]

甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮  或 	3.46-3.40 (m, 1 H), 3.32-3.25 (m, 2 H), 2.18-2.08 (m, 1 H), 2.08-1.97 (m, 1 H), 1.97-1.84 (m, 1 H), 1.46-1.37 (m, 1 H), 0.85-0.78 (m, 1 H), 0.72-0.66 (m, 1 H), 0.65-0.59 (m, 1 H), 0.40-0.33 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.96 min; m/z 针对 $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_3^+$ [M+H]⁺的计算值: 583.1842, 实测值: 583.1832。	甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮和中间体 N2a: (R)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇或(S)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇
实例 12q: (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮或(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮  或 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.08-8.00 (m, 3 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 4.55-4.40 (m, 3 H), 4.27 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1 H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.53-3.44 (m, 2 H), 3.31-3.27 (m, 2 H), 2.19-2.07 (m, 1 H), 2.06-1.97 (m, 1 H), 1.97-1.84 (m, 1 H), 1.48-1.38 (m, 1 H), 0.85-0.77 (m, 1 H), 0.71-0.59 (m, 2 H), 0.40-0.33 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.96 min; m/z 针对 $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_3^+$ [M+H]⁺的计算值: 583.1842, 实测值: 583.1835。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮和中间体 N2b: (S)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇或(R)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇
实例 12r: (S)-10-((5-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.52-4.36 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.69-3.66 (m, 4 H), 3.65-3.62 (m,	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-

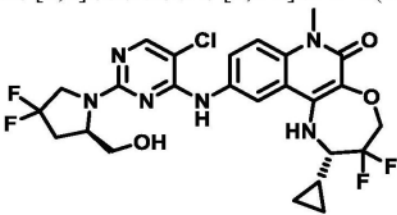
[1254]

	4 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 1.44-1.37 (m, 1 H), 0.83-0.75 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.64-0.58 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.84 min; m/z 针对 $C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 519.1717, 实测值: 517.1720。	甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 12s: (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.52-4.36 (m, 2 H), 4.34 (app. d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 4.26 (app. d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J = 11.6, 2.5$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.57-3.49 (m, 2 H), 3.34-3.27 (m, 1 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.59 (dd, $J = 13.0, 10.5$ Hz, 1 H), 1.44-1.36 (m, 1 H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 0.82-0.76 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.63-0.58 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.95 min; m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 533.1874, 实测值: 533.1874。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 12t: (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.52-4.37 (m, 2 H), 4.33 (app. d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 4.27 (app. d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 3.88 (dd, $J = 11.5, 2.7$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.58-3.50 (m, 2 H), 3.31-3.26 (m, 1 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.58 (dd, $J = 13.1, 10.5$ Hz, 1 H), 1.44-1.37 (m, 1 H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3 H), 0.83-0.76 (m, 1 H), 0.69-0.63 (m, 1 H), 0.63-0.57 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.95 min; m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 533.1874, 实测值: 533.1879。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 12u: (S)-10-((2-(8-氧杂-3-氮杂二环	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ	中间体 A10a:

[1255]

[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	8.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.53-4.39 (m, 2 H), 4.39-4.35 (m, 2 H), 4.09-4.03 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 3.10-3.05 (m, 2 H), 1.92-1.85 (m, 2 H), 1.78-1.72 (m, 2 H), 1.43-1.36 (m, 1 H), 0.83-0.76 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.63-0.57 (m, 1 H), 0.39-0.33 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.87 min; m/z 针对 $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 545.1874, 实测值: 545.1874。	(<i>S</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12v: (<i>S</i>)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.93 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.52-4.36 (m, 4 H), 3.74-3.70 (m, 5 H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 1 H), 2.04-1.97 (m, 2 H), 1.97-1.91 (m, 2 H), 1.43-1.35 (m, 1 H), 0.82-0.76 (m, 1 H), 0.69-0.63 (m, 1 H), 0.63-0.57 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.80 min; m/z 针对 $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 545.1874, 实测值: 545.1880。	中间体 A10a: (<i>S</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 12w: (<i>S</i>)-10-((5-氯-2-(3,3-二氧化-3-硫杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (s, 1 H, Ar-H), 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.87 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.92-4.83 (m, 2 H), 4.53-4.38 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.45 (dt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 2 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 3.21-3.15 (m, 2 H), 2.44-2.37 (m, 2 H), 2.20-2.13 (m, 2 H), 1.44-1.37 (m, 1 H), 0.82-0.75 (m, 1 H), 0.69-0.63 (m, 1 H), 0.63-0.57 (m, 1 H), 0.38-0.31 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.90 min; m/z 针对 $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_4S^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 593.1544, 实	中间体 A10a: (<i>S</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮

[1256]

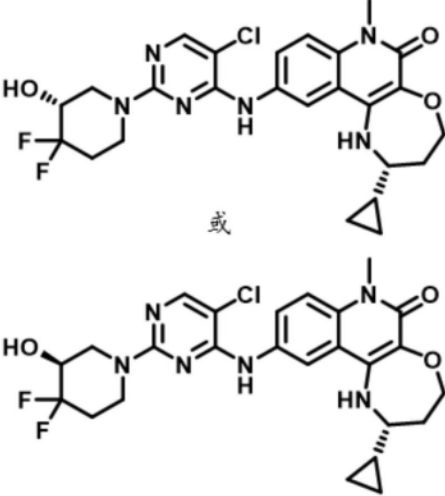
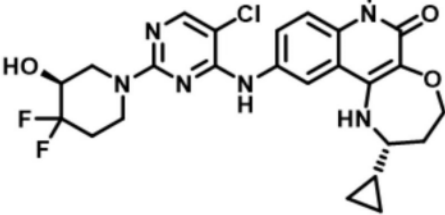
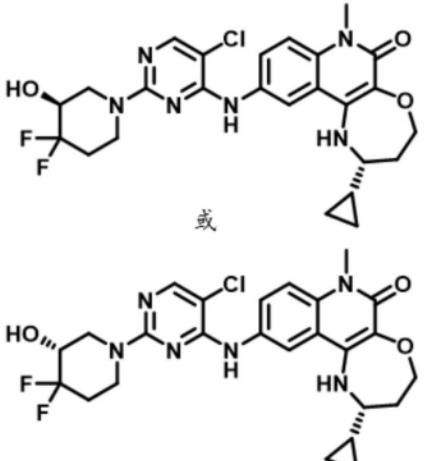
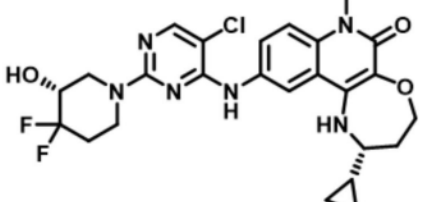
实例 12x: (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	测值: 593.1543。 ¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.94 (app. d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53-4.37 (m, 2 H), 4.38-4.31 (m, 1 H), 4.03 (app. q, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1 H), 3.80-3.73 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, 2 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 2.60-2.43 (m, 2 H), 1.45-1.37 (m, 1 H), 0.81-0.75 (m, 1 H), 0.69-0.63 (m, 1 H), 0.63-0.57 (m, 1 H), 0.37-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.95 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₅ H ₂₆ ClF ₂ N ₆ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 569.1686, 实测值: 569.1679。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
--	---	--

[1257] 通过与用于制备实例12a类似的方法 (从中间体A10b: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂-氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和外消旋-4,4-二氟哌啶-3-醇盐酸盐开始) 制备以下列表的实例。实例12y和实例12z表示一对对映异构体, 其中一个是 (R)-哌啶醇并且另一个是 (S)-哌啶醇。尚未确定哪一个是 (R)-对映异构体并且哪一个是 (S)-对映异构体。使用以下方法, 通过制备型手性SFC分离化合物。在EtOH:CH₂Cl₂ (5:4) 中将外消旋混合物溶解至9mg/mL并且然后通过SFC (Lux A1 (21.2mm x 250mm, 5μm), 40:60EtOH:CO₂ (0.2% v/v NH₃); 流速50mLmin⁻¹) 纯化。将较早洗脱的对映异构体确认为实例12y并且将较晚洗脱的对映异构体确认为实例12z。然后将合并的各级分在真空中浓缩, 然后储存在35℃和5mbar的真空中烘箱, 提供呈白色固体的实例12y (19mg) 和实例12z (17mg)。通过SFC (Amy-C (4.6mm x 250mm, 5μm), 40:60EtOH:CO₂ (0.2% v/v NH₃); 流速4mLmin⁻¹) 确认手性纯度分析。

[1258]

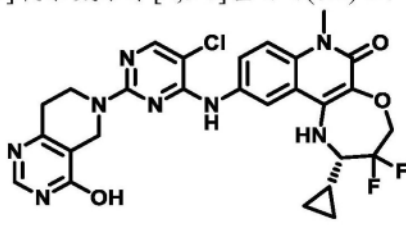
实例	数据和备注
实例 12y: (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 4.23-4.17 (m, 1 H), 3.95-3.89 (m, 1 H), 3.84-3.78 (m, 3 H), 3.77-3.73 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.95 (dt, <i>J</i> =

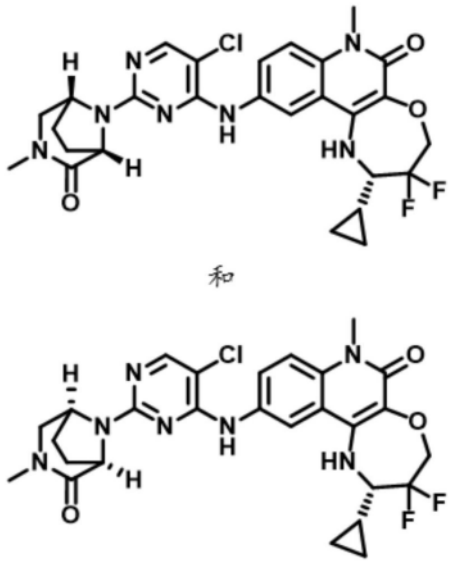
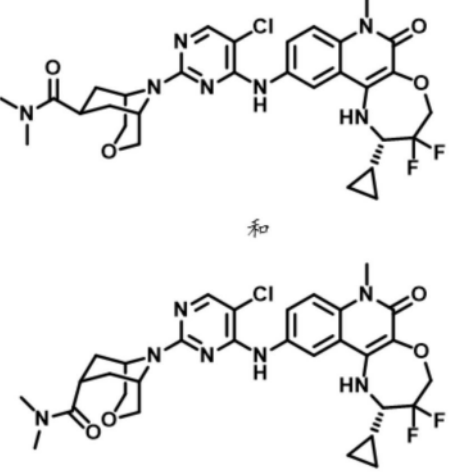
[1259]

甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮  或 	9.4, 3.4 Hz, 1 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.24-2.14 (m, 1 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.93-1.83 (m, 1 H), 1.26-1.19 (m, 1 H), 0.68-0.61 (m, 2 H), 0.45-0.38 (m, 1 H), 0.37-0.29 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.84 min; m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 533.1874, 实测值: 533.1877; $ee = 99.6\%$; RT 3.19 min。
实例 12z: (<i>R</i>)-10-((5-氯-2-((<i>S</i>)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮或(<i>R</i>)-10-((5-氯-2-((<i>R</i>)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮  或 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J = 9.1$, 2.2 Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 4.23-4.17 (m, 1 H), 3.99-3.92 (m, 1 H), 3.87-3.81 (m, 1 H), 3.80-3.73 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 2.95 (dt, $J = 9.5$, 3.5 Hz, 1 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.22-2.07 (m, 2 H), 1.93-1.83 (m, 1 H), 1.26-1.21 (m, 1 H), 0.68-0.61 (m, 2 H), 0.44-0.38 (m, 1 H), 0.36-0.31 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.85 min; m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 533.1874, 实测值: 533.1861; $ee = 99.4\%$; RT 3.75 min。

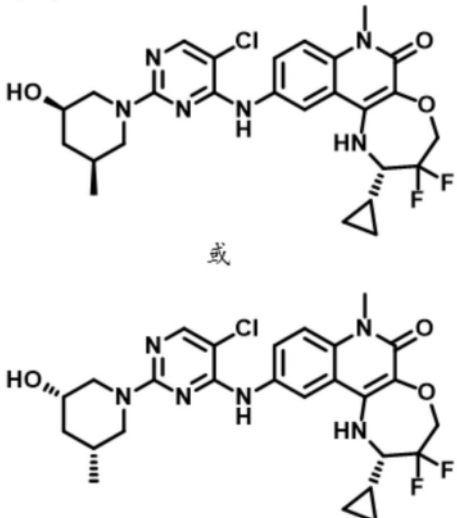
[1260] 通过与用于制备实例12a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体和适当的胺开始)制备以下列表中的实例。对实例13a,将反应在微波辐射下在140℃下加热8h。对实例13b和实例13c,将反应在微波辐射下在160℃下各自加热8h和12h。对实例13f,将反应在微波辐射下在120℃下加热1h。对实例13g和实例13h,乙腈被用于替代NMP并且将反应在加热块中在80℃下各自加热1h和12h。对实例13i,将反应在微波辐射下在140℃下加热10h。对实例13j,将反应在加热块中在140℃下加热46h。对实例13a-实例13c,使用制备型HPLC进行纯化。实例13b分离为非对映异构体的混合物。实例13c分离为内切异构体和外切异构体的混合物。对实例13g和实例13h,不进行SCX-2纯化步骤。

[1261]

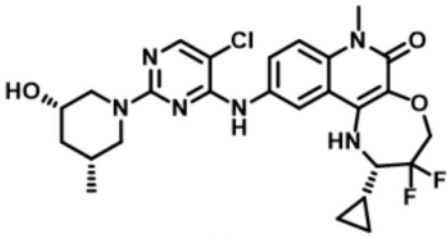
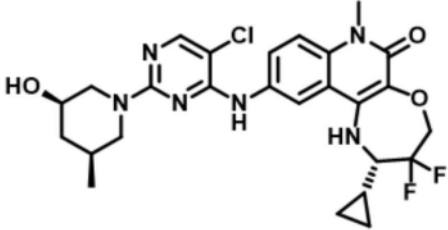
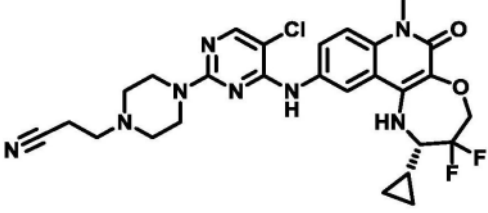
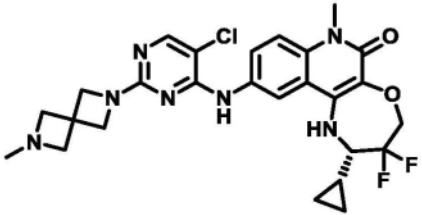
实例	数据和备注	中间体
实例 13a: (S)-10-((5-氯-2-(4-羟基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.08-8.06 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.52-4.45 (m, 2 H), 4.04-3.94 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.32-2.28 (m, 1 H), 2.78-2.71 (m, 2 H), 1.43-1.35 (m, 1 H), 0.82-0.73 (m, 1 H), 0.68-0.56 (m, 2 H), 0.38-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 2.91 min; m/z 针对 C ₂₇ H ₂₆ ClF ₂ N ₈ O ₃ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 583.1784, 实测值: 583.1786。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 13b: (S)-10-((5-氯-2-((1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 and (S)-10-((5-氯-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-甲基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	化合物分离为非对映异构体的混合物 (<i>d.r.</i> 1:1, 非对映异构体 <i>A</i> : 非对映异构体 <i>B</i>): 非对映异构体 <i>A</i> : ¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.08-8.03 (m, 2 H), 7.92-7.84 (m, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.68 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 H), 4.49-4.45 (m, 1 H), 3.79-3.76 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.32-3.27 (m, 1 H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.1 Hz, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.26-2.19 (m, 2 H), 2.00-1.92 (m, 2 H), 1.55-1.42 (m, 1 H), 0.85-0.76 (m, 1 H), 0.69-0.56 (m, 2 H), 0.40-0.32 (m, 1 H); 非对映异构体 <i>B</i> : ¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.23 (br s, 1 H), 8.08-8.03 (m, 1 H),	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 和 中间体 P2: 外消旋-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-酮

 和	7.92-7.84 (m, 1 H), 7.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.76-4.71 (m, 3 H), 4.49-4.45 (m, 1 H), 3.82-3.79 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.32-3.27 (m, 1 H), 3.08 (dd, $J = 12.0, 2.1$ Hz, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.36-2.27 (m, 2 H), 2.10-2.03 (m, 2 H), 1.55-1.42 (m, 1 H), 0.85-0.76 (m, 1 H), 0.69-0.56 (m, 2 H), 0.47-0.40 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.29 min; m/z 针对 $C_{27}H_{29}ClF_2N_7O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 572.1989, 实测值: 572.1986。	
实例 13c: (1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-9-(5-氯-4-(((<i>S</i>)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-<i>N,N</i>-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺和(1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>R</i>)-9-(5-氯-4-(((<i>S</i>)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-<i>N,N</i>-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺  和	化合物分离为内切-和外切的异构体的混合物 (比 1.0:1.3, 内切-: 外切-): <u>内切-异构体:</u> ^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06 (br s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.60-4.54 (m, 1 H), 4.54-4.56 (m, 1 H), 4.46-4.33 (m, 2 H), 4.27-4.17 (m, 1 H), 4.05-3.98 (m, 1 H), 3.98-3.88 (m, 1 H), 3.85-3.77 (m, 2 H), 3.76-3.72 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 2.11-1.92 (m, 2 H), 1.87-1.75 (m, 2 H), 1.47-1.39 (m, 1 H), 0.83-0.73 (m, 1 H), 0.72-0.55 (m, 2 H), 0.40-0.28 (m, 1H); <u>外切-异构体:</u> ^1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.15 (br s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.60-4.54 (m, 1 H), 4.54-4.56 (m, 1 H), 4.46-4.33 (m, 2 H), 4.27-4.17 (m, 1 H), 4.05-3.98 (m, 1 H), 3.98-3.88 (m, 1 H), 3.85-3.77 (m, 2 H), 3.76-3.72 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 2.11-1.92 (m, 2 H), 1.87-1.75	中间体 A10a: (<i>S</i>)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-<i>c</i>]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮和中间体 P3: (1<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N,N</i>-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺

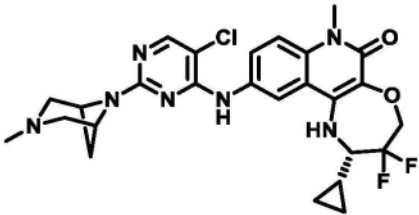
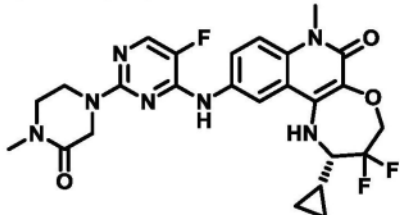
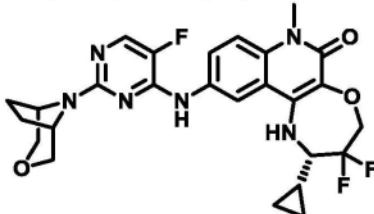
[1262]

	(m, 2 H), 1.39-1.28 (m, 1 H), 0.83-0.73 (m, 1 H), 0.72-0.55 (m, 2 H), 0.40-0.28 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.00 min; m/z 针对 $C_{30}H_{35}ClF_2N_7O_4^+$ [M+H] ⁺ 的计算值: 630.2407, 实测值: 630.2404。	
实例 13d: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮  或	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.80 (s, 1 H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 6.20 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 4.49-4.30 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.36-3.18 (m, 2 H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 12.4, 10.4 Hz, 1 H), 2.18 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1 H), 1.91 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.37-1.29 (m, 1 H), 0.95 (q, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1 H), 0.83 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.75-0.68 (m, 1 H), 0.55-0.47 (m, 2 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.77 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 547.2030, 实测值: 547.2004。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
实例 13e: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.78 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1 H), 6.20 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1 H), 4.88-4.80 (m, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 4.50-4.25 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.36-3.18 (m, 2 H), 2.32 (dd, <i>J</i> = 12.3, 10.4 Hz, 1 H), 2.18 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1 H), 1.91 (q, <i>J</i> = 5.7, 5.0 Hz, 1 H), 1.55-1.44 (m, 1 H), 1.36-1.28 (m, 1 H), 0.94 (q, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1 H), 0.81 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3 H), 0.74-0.67 (m, 1 H), 0.56-0.47 (m, 2 H), 0.38-0.30	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1263]

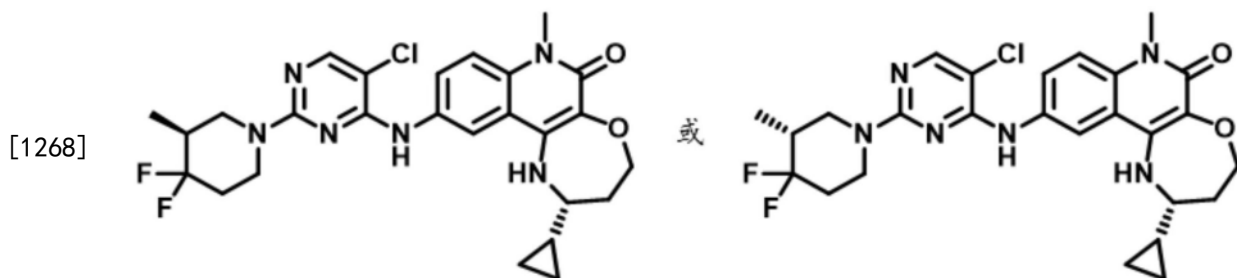
 或 	(m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.77 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 547.2030, 实测值: 547.2014。	
实例 13f: (S)-3-(4-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙腈 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53-4.37 (m, 2 H), 3.73-3.68 (m, 7 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 2.70-2.66 (m, 2 H), 2.66-2.62 (m, 2 H), 2.54-2.50 (m, 4 H), 1.44-1.36 (m, 1 H), 0.83-0.76 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.64-0.57 (m, 1 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.51 min; m/z 针对 $C_{27}H_{30}ClF_2N_8O_2^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 571.2143, 实测值: 571.2129。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮
实例 13g: (S)-10-((5-氯-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮: 甲酸 (1:2) 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.49 (br s, 2 H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.54-4.38 (m, 2 H), 4.25-4.16 (m, 8 H), 3.72 (s, 3 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 2.82 (s, 3 H), 1.45-1.38 (m, 1 H), 0.84-0.77 (m, 1 H), 0.71-0.65 (m, 1 H), 0.65-0.59 (m, 1 H), 0.39-0.33 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.25 min; m/z 针对 $C_{26}H_{29}ClF_2N_7O_2^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 544.2034, 实测值: 544.2020。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7<i>H</i>)-酮

[1264]

	实例 13h: (2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-3,6-二氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮: 甲酸 (1:1) 	¹H NMR (600 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.39 (br s, 1 H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53-4.37 (m, 2 H), 4.36-4.30 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.41-3.36 (m, 2 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 3.30-3.25 (m, 2 H), 2.74-2.68 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 1.43-1.35 (m, 1 H), 0.84-0.77 (m, 1 H), 0.71-0.65 (m, 1 H), 0.65-0.58 (m, 1 H), 0.39-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.43 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₆H₂₉ClF₂N₇O₂⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 544.2034, 实测值: 544.2018。	中间体 A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
[1265]	实例 13i: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53-4.38 (m, 2 H), 4.25 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 1 H), 4.19 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 1 H), 3.98-3.93 (m, 1 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.45 (app. t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.36-3.28 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 1.45-1.37 (m, 1 H), 0.81-0.76 (m, 1 H), 0.67-0.57 (m, 2 H), 0.38-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 T4) RT 2.64 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₅H₂₇F₃N₇O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 530.2122, 实测值: 530.2107。	中间体 A10e: (S)-10-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	实例 13j: (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	¹H NMR (600 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53-4.37 (m, 4 H), 3.75 (app.d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.59-3.55 (m, 2 H), 3.34-3.27 (m, 1 H), 2.04-1.98 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H), 1.42-1.36 (m, 1 H), 0.83-0.76 (m, 1 H), 0.69-0.58 (m, 2 H), 0.39-0.33 (m, 1 H);	中间体 A10e: (S)-10-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
[1266]		LCMS (方法 T4) RT 2.58 min; <i>m/z</i> 针对 C₂₆H₂₈F₃N₆O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 529.2169, 实测值: 529.2151。	

[1267] 实例14a: (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基

基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂^{2,3-c}喹啉-6(7H)-酮或(R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂^{2,3-c}喹啉-6(7H)-酮



[1269] 将含有在NMP(0.56mL)中的(S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶(中间体L2a;10mg,0.035mmol)、DIPEA(20uL,0.089mmol)、和(R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂^{2,3-c}喹啉-6(7H)-酮(中间体A1d;10mg,0.035mmol)的小瓶在微波辐射下在140℃加热3h。将反应混合物通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的45%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化。向所得混合物添加(R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂-^{2,3-c}喹啉-6(7H)-酮(中间体A1d;10mg,0.035mmol)、NMP(0.56mL)、和3M水性HCl(0.1mL),并且将反应在加热块中在80℃下加热22h。将反应混合物通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的45%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰色固体的标题化合物(4mg,21%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.34(s,1H),8.18(s,1H),7.91(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),7.84(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),4.52-4.44(m,1H),4.41-4.34(m,1H),4.20(d,J=13.9Hz,1H),4.10(d,J=13.0Hz,1H),3.89(d,J=1.5Hz,3H),3.47-3.39(m,1H),3.20-3.13(m,2H),2.48-2.40(m,1H),2.29-2.14(m,3H),2.13-2.01(m,1H),1.37-1.29(m,1H),1.04(d,J=6.7Hz,3H),0.73-0.64(m,2H),0.51-0.45(m,1H),0.40-0.34(m,1H);LCMS(方法X4)RT 3.47min;m/z针对C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₂⁺[M+H]⁺的计算值:531.2087,实测值:531.2091。

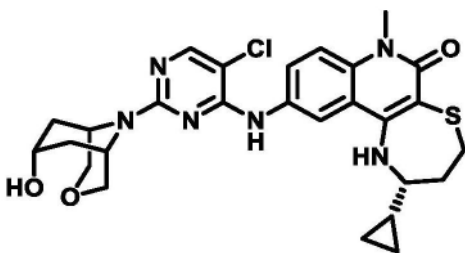
[1270] 通过与用于制备实例14a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体开始)制备以下列表中的实例。

[1271]

实例	数据和备注	中间体
实例 14b: (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	¹ H NMR (600 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 4.45-4.38 (m, 1 H), 4.31-4.21 (m, 2 H), 4.17 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.38 (td, <i>J</i> = 12.8, 11.5, 3.1 Hz, 1 H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 13.7, 10.6 Hz, 1 H), 2.98 (td, <i>J</i> = 9.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.40-2.31 (m, 1 H), 2.19-2.08 (m, 3 H), 2.03-1.90 (m, 1 H), 1.28-1.20 (m, 1 H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2 H), 0.44-0.39 (m, 1 H), 0.37-0.32 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.47 min; <i>m/z</i> 针对 C ₂₆ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值: 531.2087, 实测值: 531.2084。	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和 中间体 L2b: (R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶

[1272] 实例15a: (R)-10-((5-氯-2-((1R,5S,7S)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1273]



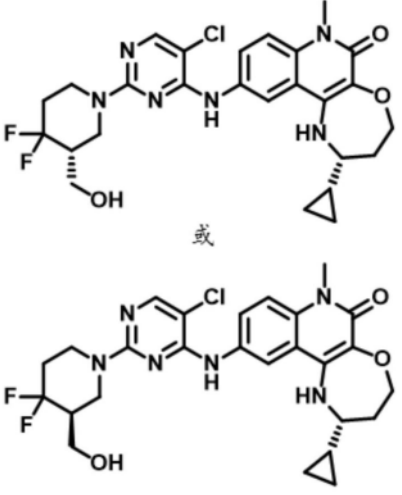
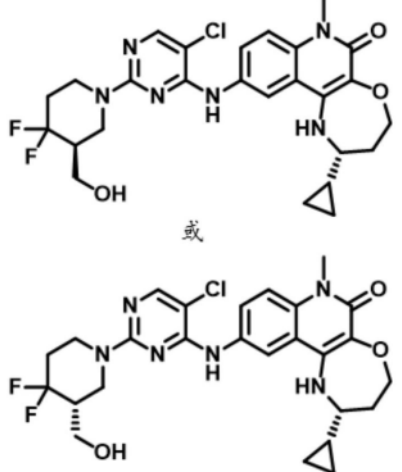
[1274] 向(R)-N-(2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基)甲酰胺(中间体A8c;5mg,0.015mmol)在THF(0.30mL)中的溶液中添加氢化钠(在矿物油中的60%分散体;10mg,0.25mmol)。将混合物搅拌15min然后冷却至0℃并且添加(1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬-7-醇(中间体J2;15mg,0.045mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。进一步添加THF(0.3mL)和氢化钠(在矿物油中的60%分散体;10mg,0.25mmol)并且将混合物温热至rt并搅拌过夜。然后在密封小瓶中在60℃下加热混合物3h。将反应混合物冷却至rt,小心地向混合物中添加水,然后将其浓缩以除去THF。将残余物用DMSO(1.2mL)稀释并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的10%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化。将含有产物的级分合并,穿过SCX-2(2g),并且用2N甲醇氨洗脱产物。在真空中除去溶剂,提供呈浅黄色固体的标题化合物(3mg,36%)。¹H NMR(600MHz,CDC1₃) δ 8.03(s,1H),7.74-7.61(m,1H),7.56(s,1H),7.30(d,*J*=9.0Hz,1H),7.06(s,1H),5.67-5.53(m,1H),4.74-4.65(m,1H),4.54-4.46(m,1H),4.33-4.29(m,1H),3.98-3.89(m,4H),3.83-3.78(m,2H),3.75-3.69(m,1H),3.69(s,3H),2.95(dd,*J*=14.6,6.2Hz,1H),2.27-2.15(m,3H),2.06-1.98(m,1H),1.92-1.83(m,

2H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.75-0.66 (m, 1H), 0.62-0.54 (m, 1H), 0.44-0.37 (m, 1H), 0.31-0.22 (m, 1H)。LCMS (方法T4) RT 2.93min; m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClN_6O_3S^+[M+H]^+$ 的计算值: 555.1940, 实测值: 555.1931。

[1275] 通过与用于制备实例15a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体和适当的取代的嘧啶开始)制备以下列表中的实例。对实例15b和实例15c,在添加砒之后,将反应立即在60℃下搅拌。另外,由于砒起始材料在反应条件下的水解,依次添加了额外的砒的等效物,以实现向所需产物的更高转化率。

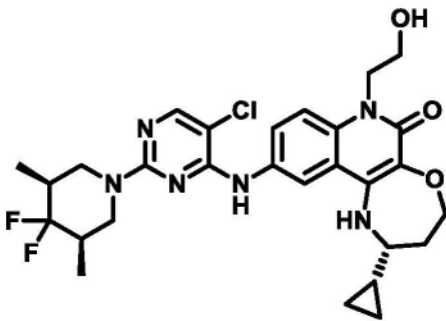
实例	数据和备注	中间体
实例 15b: (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或 (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.03 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.59-4.53 (m, 1 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 4.34-4.29 (m, 1 H), 4.22-4.16 (m, 1 H), 3.90 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.52-3.47 (m, 1 H), 3.42-3.36 (m, 1 H), 3.24 (dd, $J = 13.5, 10.0$ Hz, 1 H), 2.95 (dt, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.16-2.06 (m, 2 H), 2.05-1.96 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1 H), 1.26-1.18 (m, 1 H), 0.69-0.61 (m, 2 H), 0.44-0.38 (m, 1 H),	中间体 A11a: (R)-N-(2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)甲酰胺和 中间体 K2b: (R)-(1-(5-氯-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇或(S)-(1-(5-氯-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-

[1277]

	0.37-0.31 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.08 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ [M+H]⁺的计算值: 547.2036, 实测值: 547.2029。	基)-4,4-二氟吡啶-3-基)甲醇
实例 15c: (R)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或 (R)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-(羟基甲基)吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.04 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.55-4.49 (m, 1 H), 4.42-4.37 (m, 1 H), 4.32-4.26 (m, 1 H), 4.21-4.16 (m, 1 H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.51-3.47 (m, 1 H), 3.45-3.40 (m, 1 H), 3.29-3.25 (m, 1 H), 2.94 (dt, <i>J</i> = 9.4, 3.6 Hz, 1 H), 2.37-2.29 (m, 1 H), 2.16-2.08 (m, 2 H), 2.05-1.96 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1 H), 1.26-1.19 (m, 1 H), 0.69-0.61 (m, 2 H), 0.45-0.39 (m, 1 H), 0.36-0.30 (m, 1 H); LCMS (方法 X4) RT 3.08 min; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ [M+H]⁺的计算值: 547.2036, 实测值: 547.2042。	中间体 A11a: (R)-N-(2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)甲酰胺和 中间体 K2a: (S)-(1-(5-氯-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟吡啶-3-基)甲醇或(R)-(1-(5-氯-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟吡啶-3-基)甲醇

[1278] 实例16a: (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

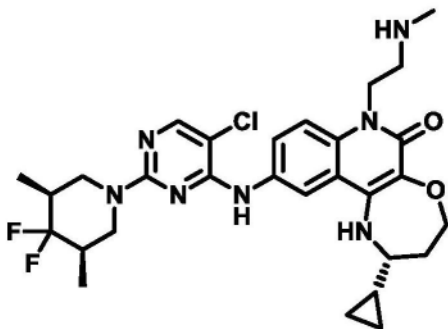
[1279]



[1280] 在0℃下在Ar下,将硼氢化钠(1.4mg,0.037mmol)添加至2-((R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-6-氧代-1,3,4,6-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-7(2H)-基)乙醛(中间体A12a;5.4mg,0.009mmol)在无水甲醇(0.5mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用饱和和水性NaHCO₃(0.1mL)淬灭并搅拌15min。添加DMSO(0.5mL)并将反应混合物在真空中浓缩以除去MeOH。将在DMSO(额外的0.6mL的DMSO用于洗净小瓶)中的粗反应混合物通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的10%-30%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(4mg,76%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.01(d,J=2.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.82(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),7.64(d,J=9.1Hz,1H),4.58-4.49(m,2H),4.46(t,J=6.3Hz,2H),4.42-4.37(m,1H),4.24-4.18(m,1H),3.85(t,J=6.3Hz,2H),2.95(dt,J=9.5,3.5Hz,1H),2.74-2.65(m,2H),2.37-2.30(m,1H),2.14-2.06(m,1H),2.01-1.88(m,2H),1.25-1.19(m,1H),1.00(d,J=6.7Hz,6H),0.68-0.60(m,2H),0.43-0.37(m,1H),0.35-0.29(m,1H);LCMS(方法X4)RT 3.46min;m/z针对C₂₈H₃₄ClF₂N₆O₃⁺[M+H]⁺的计算值:575.2349,实测值:575.2351。

[1281] 实例17a: (R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-7-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

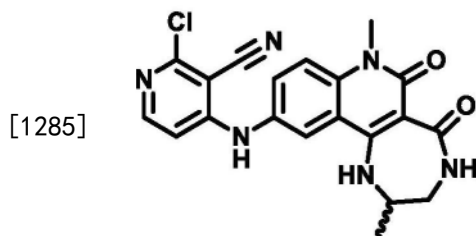
[1282]



[1283] 在Ar下,将甲胺(2M,在THF中;0.20mL,0.400mmol)添加至2-((R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-6-氧代-1,3,4,6-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-7(2H)-基)乙醛(中间体A12a;6.5mg,0.011mmol)在THF(0.2mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在rt下搅拌5min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.0mg,0.028mmol)并且将反应混合物在25℃下搅拌3d。此后,添加DCE(0.5mL)以及额外的甲胺(THF中的2M;1.5mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(22mg,0.1mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌额外的18h。此后,添加额外的甲胺(THF中的2M;0.5mL)随后添加乙酸钠(12mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(19mg)。将反应混合物在45℃下搅拌24h。此后,添加几滴水并且将反应混合物在真空中浓缩。将粗反应混合物再溶解于DMSO(0.8mL)中,并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的10%-30%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供产物的混合物。将含有产物的级分合并,在真空中浓缩并通过快速色谱法(移液管柱,在CH₂Cl₂中的0%-5%-10%-25%MeOH)再纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(1mg,13%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.11(d,J=2.1Hz,1H),8.00(s,1H),7.86(dd,J=9.2,2.1Hz,1H),7.53(d,J=9.2Hz,1H),4.63-4.59(m,2H),4.56-4.51(m,2H),4.44-4.38(m,1H),4.27-4.22

(m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.99 (dt, $J=9.4, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.66 (m, 5H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 1H), 0.36-0.31 (m, 1H); LCMS (方法T4) RT 2.85min; m/z 针对 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 588.2660, 实测值: 588.2671。

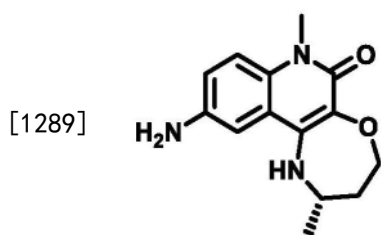
[1284] 实例18a: 2-氯-4-((2,7-二甲基-5,6-二氧化-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-[1,4]二氮杂萘[6,5-c]喹啉-10-基)氨基)烟腈



[1286] 向乙基4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-6-((2-氯-3-氰基吡啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(中间体B3a; 62mg, 0.11mmol)在THF (2mL)中的溶液中添加二噁烷中的4M HCl (279uL, 1.12mmol)并且将反应混合物加热至70℃持续15min。进一步添加二噁烷中的4M HCl (279uL, 1.12mmol)并且继续加热90min。用三乙胺 (389uL, 2.79mmol)淬灭酸性反应混合物并且在70℃下加热过夜。将反应混合物冷却至rt,并且用水稀释。在真空中取出有机溶剂并且将反应混合物通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的5%-50%MeOH(含有0.1%甲酸))纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(9mg, 18%)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.03-8.01 (m, 1H), 8.00 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.61 (m, 2H), 6.71 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, $J=13.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (方法X4) RT 2.01min; m/z 针对 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_6\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值: 409.1180, 实测值: 409.1088。

[1287] 中间体化合物

[1288] 中间体A1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1290] 步骤1: (S)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1291] 向烘干的微波小瓶(10-20mL的体积)中装入4-氯-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(中间体F1; 800mg, 3.4mmol)和(S)-3-氨基丁-1-醇(446mg, 5.0mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水NMP(10mL)随后添加DIPEA(1.2mL, 6.9mmol)。在加热块中将反应混合物在160℃下加热20h。允许该反应混合物冷却至室温。将反应混合物用水(100mL)稀释并且用EtOAc(100mL)萃取水性混合物。用水(2x 25mL)洗涤有机萃取物。将水性洗涤液合并并且进一步用EtOAc(3x 50mL)萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩。将粗反应混合物干式加载到二氧化硅上并且通过快速色谱法

(50g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈黄色固体的(S)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(547mg,56%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.11(d,J=2.5Hz,1H),8.37(dd,J=9.4,2.5Hz,1H),7.60(d,J=9.4Hz,1H),7.11(d,J=7.9Hz,1H),5.59(s,1H),4.57(t,J=5.0Hz,1H),3.80-3.71(m,1H),3.55(s,3H),3.53-3.48(m,2H),1.94-1.87(m,1H),1.67-1.60(m,1H),1.23(d,J=6.4Hz,3H)。

[1292] 步骤2: (S)-3-溴-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1293] 在0℃下在Ar下,将三氟乙酸(0.72mL,9.4mmol)添加至N-溴代琥珀酰亚胺(509mg,2.9mmol)和(S)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤1;547mg,1.9mmol)在无水CH₂Cl₂(10mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌10min然后在rt下搅拌30min。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并且用水(30mL)随后是饱和水性NaHCO₃(3x 30mL)洗涤。将水性洗涤液合并并且进一步用EtOAc(30mL)萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。将粗反应混合物干式加载到二氧化硅上并且通过快速色谱法(25g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈黄色固体的(S)-3-溴-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(532mg,77%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.89(d,J=2.6Hz,1H),8.42(dd,J=9.4,2.6Hz,1H),7.72(d,J=9.4Hz,1H),5.82(d,J=9.8Hz,1H),4.51(t,J=4.7Hz,1H),4.28-4.19(m,1H),3.69(s,3H),3.51-3.46(m,2H),1.90-1.82(m,1H),1.79-1.71(m,1H),1.29(d,J=6.5Hz,3H)。

[1294] 步骤3: (S)-2,7-二甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

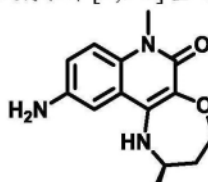
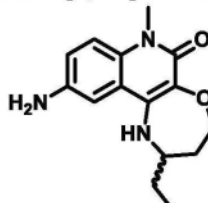
[1295] 向烘干的微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入(S)-3-溴-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤2;111mg,0.30mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水DMSO(4mL),随后添加叔丁醇钾(THF中的1M;0.54mL,0.54mmol)。将反应混合物在微波辐射下在60℃下加热50min。允许该反应混合物冷却至室温。添加水(10mL)随后添加EtOAc(10mL)。将各层分离并且将水层用EtOAc进一步萃取(10mL)。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将粗产物溶解于DMSO(1.2mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的45%-75%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈深黄色固体的(S)-2,7-二甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(36mg,41%)。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ8.93(d,J=2.1Hz,1H),8.33(dd,J=9.2,2.1Hz,1H),7.40(d,J=9.2Hz,1H),4.49-4.38(m,2H),4.14-4.08(m,1H),4.01(br s,1H),3.76(s,3H),2.23-2.26(m,1H),1.91-1.84(m,1H),1.47(d,J=6.3Hz,3H)。

[1296] 步骤4: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1297] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(S)-2,7-二甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤3;356mg,0.12mmol)、Pd/C(10wt%,6.3mg)、和甲酸铵(53mg,0.85mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水甲醇(1.2mL)。将反应混合物在80℃下搅拌20min。将反应混合物冷却至rt,去除盖并且添加额外的甲酸铵(33mg,0.52mmol)和Pd/C(10wt%,2.6mg)。将反应小瓶再密封并且在80℃下再加热10min。允许将反应混合物冷却至rt,通过Celite™过滤,并且将固体用

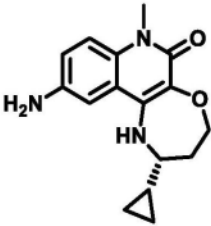
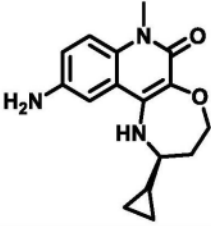
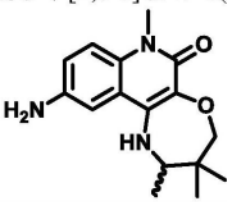
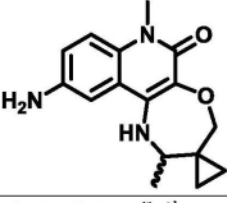
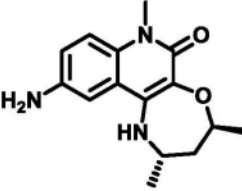
MeOH (40mL) 洗涤。将滤液在真空中浓缩,再溶解于MeOH中并且穿过SCX-2 (2g) 柱,用MeOH (40mL) 随后是2N甲醇氨 (40mL) 洗脱。将甲醇氨级分在真空中浓缩,提供呈暗黄色固体的标题化合物 (22mg, 67%), 将该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS (方法T2) RT 0.41min; m/z 260.1382 [M+H]⁺。

[1298] 通过与用于制备中间体A1a类似的方法 (从表中所示的氨基醇开始) 制备以下列表中的实例。为制备中间体A11进行步骤1的替代程序。此程序的细节如下对于制备中间体A1d 所述。

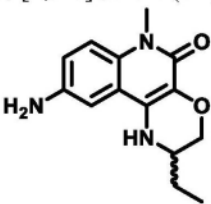
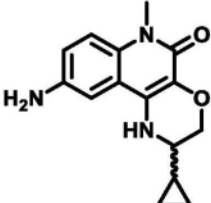
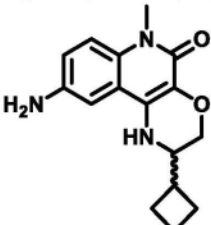
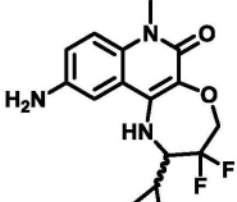
中间体	数据和备注	氨基-醇/中间体
中间体 A1b: (R)-10-氨基-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂茛[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.41 min; m/z 260.1362 [M+H] ⁺ 。	(R)-3-氨基丁-1-醇
中间体 A1c: 10-氨基-2-乙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂茛[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.84 min; m/z 274.2 [M+H] ⁺ 。	3-氨基戊-1-醇

[1299]

[1300]

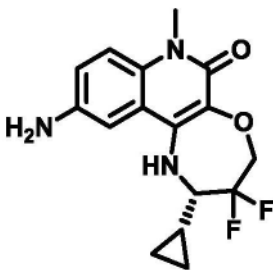
中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.92 min; m/z 286.1516 [M+H] ⁺ .	中间体 D1a: (R)-3-氨基-3-环丙基丙-1-醇
中间体 A1e: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.92 min; m/z 286.1510 [M+H] ⁺ .	中间体 D1b: (S)-3-氨基-3-环丙基丙-1-醇
中间体 A1f: 10-氨基-2,3,3,7-四甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.96 min; m/z 288.1674 [M+H] ⁺ .	3-氨基-2,2-二甲基丁-1-醇
中间体 A1g: 10'-氨基-2',7'-二甲基-1',2'-二氢-4'H-螺[环丙烷-1,3'-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉]-6'(7'H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.74 min; m/z 286.1518 [M+H] ⁺ .	(1-(1-氨基乙基)环丙基)甲醇
中间体 A1h: (2S,4S)-10-氨基-2,4,7-三甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.79 min; m/z 274.1519 [M+H] ⁺ .	中间体 E1: (2S,4S)-4-氨基戊-2-醇

[1301]

中间体 A1i: 9-氨基-2-乙基-6-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -[1,4]噁嗪并[2,3- <i>c</i>]喹啉-5(6 <i>H</i>)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.44 min; <i>m/z</i> 260.1362 [M+H] ⁺ .	2-氨基丁-1-醇
中间体 A1j: 9-氨基-2-环丙基-6-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -[1,4]噁嗪并[2,3- <i>c</i>]喹啉-5(6 <i>H</i>)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.57 min; <i>m/z</i> 272.1359 [M+H] ⁺ .	2-氨基-2-环丙基乙-1-醇
中间体 A1k: 9-氨基-2-环丁基-6-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -[1,4]噁嗪并[2,3- <i>c</i>]喹啉-5(6 <i>H</i>)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.95 min; <i>m/z</i> 286.1514 [M+H] ⁺ .	2-氨基-2-环丁基乙-1-醇
中间体 A1l: 10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3- <i>c</i>]喹啉-6(7 <i>H</i>)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 1.00 min; <i>m/z</i> 322.1454 [M+H] ⁺ .	3-氨基-3-环丙基-2,2-二氟丙-1-醇

[1302] 中间体A1m: (S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-*c*]喹啉-6(7*H*)-酮

[1303]



[1304] 步骤1: (S)-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1*H*)-酮

[1305] 向烘干的微波小瓶(10-20mL的体积)中装入(S)-3-氨基-3-环丙基-2,2-二氟丙烷-1-醇盐酸盐(1.02g, 5.43mmol)和乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(中间体F2; 1.41g, 4.52mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗并且用盖密封。添加无水乙腈

(15mL)随后添加DIPEA (2mL, 11.48mmol)。将反应混合物在微波辐射下在160℃下加热12h。将反应混合物转移到烧瓶中,并且添加2M氢氧化钠(13.5mL, 27mmol)。连接回流冷凝器并且将反应混合物在85℃下加热2h。将反应混合物冷却至rt。添加水(40mL)并且将反应混合物用3M HCl酸化至pH 5。过滤所得沉淀物,用H₂O (150mL)洗涤,并且干燥,提供呈灰白色固体的(S)-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.41g, 88%),将其未经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.31(d, J=2.5Hz, 1H), 8.40(dd, J=9.4, 2.5Hz, 1H), 7.62(d, J=9.4Hz, 1H), 7.48(d, J=8.7Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 5.60(t, J=6.1Hz, 1H), 3.90-3.71(m, 2H), 3.57-3.45(m, 4H), 1.38-1.29(m, 1H), 0.71-0.64(m, 1H), 0.63-0.56(m, 1H), 0.53-0.46(m, 1H), 0.27-0.20(m, 1H); LCMS(方法X2) RT 1.15min; m/z 354.1270[M+H]⁺。

[1306] 步骤2: (S)-3-溴-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1307] 在0℃下在Ar下,将三氟乙酸(1.2mL, 15.67mmol)添加至(S)-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤1; 1.14g, 3.21mmol)和新鲜重结晶的N-溴代琥珀酰亚胺(572mg, 3.21mmol)在无水CH₂Cl₂ (21mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌15min。将反应混合物用CH₂Cl₂ (60mL)稀释并且用饱和水性NaHCO₃ (3x 30mL)洗涤。用CH₂Cl₂ (60mL)进一步萃取水性洗涤液。将有机萃取物合并,用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩,提供呈黄色固体的(S)-3-溴-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.39g, 100%),其未经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.95(d, J=2.5Hz, 1H), 8.43(dd, J=9.4, 2.5Hz, 1H), 7.75(d, J=9.4Hz, 1H), 5.86(d, J=11.1Hz, 1H), 5.63(t, J=5.9Hz, 1H), 4.05-3.95(m, 1H), 3.89-3.74(m, 2H), 3.71(s, 3H), 1.29-1.21(m, 1H), 0.68-0.62(m, 1H), 0.62-0.51(m, 2H), 0.50-0.44(m, 1H); LCMS(方法X2) RT 1.31min; m/z 432.0369[M+H]⁺。

[1308] 步骤3: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

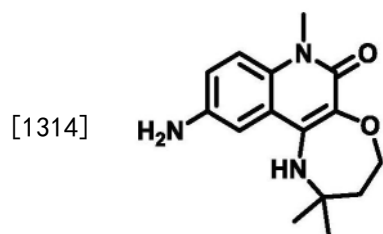
[1309] 在Ar下,将叔丁醇锂(THF中的1M; 5.14mL, 5.14mmol)添加至(S)-3-溴-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤2; 1.39g, 3.21mmol)在THF (32mL)中的悬浮液中。配备回流冷凝器和Ar气球,并且将反应混合物在60℃下加热15min。将反应混合物冷却至rt。添加水(40mL)并用CH₂Cl₂ (3x 40mL)萃取水性混合物。将有机萃取物合并,用盐水(2x 40mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩,提供呈黄色固体的(S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(1.08g, 96%),其未经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.12(d, J=2.5Hz, 1H), 8.35(dd, J=9.4, 2.5Hz, 1H), 7.66(d, J=9.4Hz, 1H), 7.01(d, J=4.4Hz, 1H), 4.54-4.37(m, 2H), 3.62(s, 3H, NCH₃), 3.29-3.22(m, 1H), 1.39-1.31(m, 1H), 0.76-0.69(m, 1H), 0.58-0.49(m, 2H), 0.37-0.30(m, 1H); LCMS(方法X2) RT 1.29min; m/z 352.1105[M+H]⁺。

[1310] 步骤4: (S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1311] 向100mL烧瓶中装入(S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤3;1.08g,3.09mmol)和10wt % Pd/C (108mg)。将反应小瓶用Ar冲洗并且添加乙醇(15mL)。将反应混合物在60℃在H₂气氛下搅拌1h。允许该反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOH(60mL)洗涤固体。将滤液在真空中浓缩,提供呈橙色固体的标题化合物(1.03g,100%),将该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS(方法X2)RT 0.89min;m/z322.1370[M+H]⁺。

[1312] 此替代性合成也已被用于中间体A1a和中间体A1d的大规模合成。

[1313] 中间体A2a:10-氨基-2,2,7-三甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1315] 步骤1:4-((4-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1316] 向烘干的微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(中间体F2;310mg,1.0mmol)和3-氨基-3-甲基丁-1-醇(178mg,1.7mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水NMP(3.5mL)随后添加DIPEA(0.52mL,2.9855mmol)。将反应混合物在微波辐射下在160℃下加热1h。允许该反应冷却至室温。去除盖并且添加氯化锂(239mg,5.6mmol)。将反应小瓶用盖再密封并且在加热块中在160℃下加热3h。允许该反应混合物冷却至室温。然后将反应混合物滴加至水(25mL)中。将水性混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。将粗产物溶解于DMSO(1.5mL)中并且通过反相色谱法(2轮;拜泰齐公司反相12g超C-18柱;在H₂O中的10%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化。合并含有不纯产物的级分并在真空中浓缩,以及溶解于DMF(1.5mL)中。将DMF混合物滴加至搅拌水(10mL)中。将水性混合物搅拌30min。过滤所得悬浮液,并且将固体用水(50mL)洗涤并干燥,提供呈奶油色固体的4-((4-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(29mg,10%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.83(d,J=2.5Hz,1H),8.37(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.61(d,J=9.3Hz,1H),7.07(s,1H),5.74(s,1H),5.12(t,J=4.5Hz,1H),3.66-3.62(m,2H),3.55(s,3H),1.93(t,J=6.3Hz,2H),1.44(s,6H)。

[1317] 步骤2:3-溴-4-((4-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1318] 在0℃下在Ar下,将三氟乙酸(15μL,0.20mmol)添加至N-溴代琥珀酰亚胺(22mg,0.13mmol)和4-((4-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤1;29mg,0.10mmol)在无水CH₂Cl₂(0.5mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌20min。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用饱和水性NaHCO₃(2x 20mL)洗涤。将水性洗涤液合并并且用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。将粗反应混合物干式加载到二氧化硅上并且通过快速色谱法(10g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈黄色固体的3-溴-4-((4-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝

基喹啉-2(1H)-酮(20mg, 53%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.86 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.42 (dd, J=9.4, 2.7Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.4Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.90 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)。

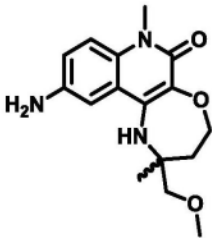
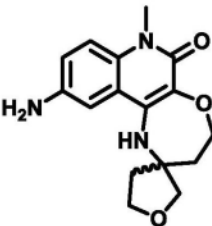
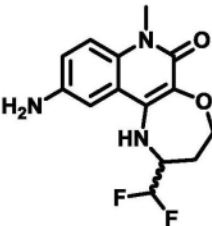
[1319] 步骤3: 2,2,7-三甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1320] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入3-溴-4-((4-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤2; 20mg, 0.05mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗, 用盖密封, 并且进一步用Ar冲洗。添加无水DMSO (0.68mL), 随后添加叔丁醇钾 (THF中的1M; 92μL, 0.09mmol)。将反应混合物在微波辐射下在60℃下加热50min。允许该反应混合物冷却至室温。添加水(10mL) 随后添加EtOAc (10mL)。将各层分离, 并且将水层用EtOAc (2x 10mL) 进一步萃取。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将粗产物溶解于DMSO (1mL) 中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱; 在H₂O中的45%-65% MeOH (含有0.1% 甲酸)) 直接纯化, 提供呈黄色固体的2,2,7-三甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(5mg, 29%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.99 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.31 (dd, J=9.3, 2.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.13 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.92 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.41 (s, 6H)。

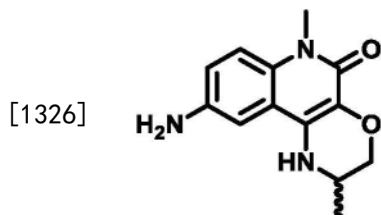
[1321] 步骤4: 10-氨基-2,2,7-三甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1322] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入2,2,7-三甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤3; 5mg, 0.015mmol)、Pd/C (10wt%, 0.5mg)、和甲酸铵(8mg, 0.13mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗, 用盖密封, 并且进一步用Ar冲洗。添加无水甲醇(0.5mL)。将反应混合物在80℃下搅拌10min。将反应混合物冷却至rt, 去除盖并且添加额外的甲酸铵(5mg, 0.08mmol) 和Pd/C (10wt%, 0.5mg)。将反应小瓶用盖再密封并且在80℃下再加热10min。允许将反应混合物冷却至rt, 通过CeliteTM过滤, 并且将固体用MeOH (30mL) 洗涤。将滤液在真空中浓缩, 再溶解于MeOH中并且穿过SCX-2 (1g) 柱, 用MeOH (20mL) 随后是2N甲醇氨(30mL) 洗脱。将甲醇氨级分在真空中浓缩, 提供呈黄色固体的标题化合物(4mg, 99%), 将该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS (方法T2) RT 0.72min; m/z 274.1538 [M+H]⁺。

[1323] 通过与用于制备中间体A2a类似的方法(从表中所示的氨基醇开始) 制备以下列表中的实例。

中间体	数据和备注	氨基-醇
中间体 A2b: 10-氨基-2-(甲氧基甲基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂茛[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.81 min; m/z 304.1625 [M+H] ⁺ 。	3-氨基-4-甲氧基-3-甲基丁-1-醇
中间体 A2c: 10'-氨基-7'-甲基-3',4,4',5-四氢-1'H,2H-螺[呋喃-3,2'-[1,4]氧杂氮杂茛[2,3-c]喹啉]-6'(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.34 min; m/z 302.1487 [M+H] ⁺ 。	2-(3-氨基四-氢呋喃-3-基)乙-1-醇
中间体 A2d: 10-氨基-2-(二氟甲基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂茛[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 X2) RT 0.61 min; m/z 296.1224 [M+H] ⁺ 。	3-氨基-4,4-二氟丁-1-醇

[1324] 中间体A3: 9-氨基-2,6-二甲基-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮



[1327] 步骤1: 4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1328] 将4-氯-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(中间体F1; 250mg, 1.05mmol)、2-氨基丙-1-醇(236mg, 3.14mmol)、和DIPEA(0.36mL, 2.10mmol)在NMP(4.19mL)中的悬浮液在加热块中在160℃下加热24h。允许该反应混合物冷却至室温。将水(3mL)添加至反应混合物中,并且5min后形成黄色沉淀物。将水性混合物添加至水(20mL)中。15min后,过滤沉淀物,用水(100mL)洗涤,并且干燥,提供呈黄色固体的4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.37 (dd, J=9.4, 2.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.82 (t, J=5.8Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 5H), 3.43-3.36 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[1329] 步骤2:4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-3-碘-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1330] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤1;52mg,0.19mmol)和碘(145mg,0.57mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水甲醇(1.2mL)并且将反应混合物在微波辐射下在60℃下加热30min。添加水(0.6mL),将反应混合物在微波辐射下在60℃下再加热90min。允许该反应混合物冷却至室温,用MeOH稀释,并且直接干式加载到硅胶上。通过快速色谱法(10g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至15%MeOH)纯化,提供呈黄色固体的4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-3-碘-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(29mg,38%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.92(d,J=2.6Hz,1H),8.40(dd,J=9.3,2.6Hz,1H),7.46(d,J=9.3Hz,1H),4.62(d,J=10.6Hz,1H),3.99-3.90(m,1H),3.86-3.76(m,5H),3.71(dd,J=11.2,5.9Hz,1H),1.37(d,J=6.6Hz,3H)。

[1331] 步骤3:2,6-二甲基-9-硝基-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮

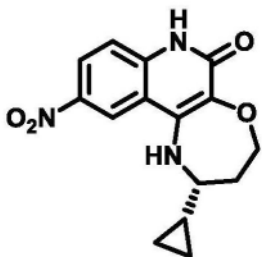
[1332] 向微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-3-碘-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤2;29mg,0.07mmol)、1,10-菲咯啉(6mg,0.03mmol)、碘化铜(I)(3mg,0.02mmol)和碳酸铯(46mg,0.14mmol)。将反应小瓶在减压下抽真空30min。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水NMP(2.4mL)。将反应混合物在微波辐射下在120℃下加热1h。将反应混合物冷却至rt。添加水(5mL)并用CH₂Cl₂(3x 15mL)萃取水性混合物。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至15%MeOH)纯化粗产物。将含有产物的级分合并,在真空中浓缩,并且穿过SCX-2柱(5g),用MeOH(50mL)随后是2N甲醇氨(50mL)洗脱。收集MeOH级分并在真空中浓缩。将不纯产物用DMSO(0.8mL)稀释并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的10%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))纯化,提供呈黄色固体的2,6-二甲基-9-硝基-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮(8mg,41%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.45(d,J=2.2Hz,1H),8.32(dd,J=9.3,2.2Hz,1H),7.43(d,J=9.3Hz,1H),4.43(br s,1H),4.39(dd,J=10.5,2.7Hz,1H),3.82(dd,J=10.5,7.3Hz,1H),3.79(s,3H),3.76-3.72(m,1H),1.39(d,J=6.4Hz,3H)。

[1333] 步骤4:9-氨基-2,6-二甲基-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮

[1334] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入2,6-二甲基-9-硝基-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮(来自步骤3;11mg,0.0392mmol)、Pd/C(10wt%,2mg)和甲酸铵(13mg,0.20mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水甲醇(0.4mL)并且将反应混合物在80℃下搅拌90min。允许将反应混合物冷却至rt,通过Celite™过滤,并且将固体用MeOH(20mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,再溶解于MeOH中,并穿过SCX-2(2g)柱,用MeOH(30mL)随后是2N甲醇氨(30mL)洗脱。将甲醇氨级分在真空中浓缩,提供呈灰白色固体的标题化合物(8mg,81%),将该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T2)RT 0.21min;m/z 246.1253[M+H]⁺。

[1335] 中间体A4: (R)-2-环丙基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1336]



[1337] 步骤1: (R)-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1338] 将乙基4-氯-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(中间体F3; 2.0g, 6.74mmol)、(R)-3-氨基-3-环丙基丙-1-醇(中间体D1a; 1.09g; 9.44mmol)、和DIPEA (2.94mL, 16.9mmol)在乙腈(13.5mL)中的混合物在80℃下加热过夜。将反应混合物冷却至rt,并且添加2M氢氧化钠(16.9mL, 33.7mmol),以及将反应混合物在80℃下搅拌13h。添加额外的2M氢氧化钠(16.9mL, 33.7mmol),并且在80℃下继续再搅拌16h。在真空中去除有机溶剂并且使用2M水性HCl将水性混合物酸化至pH4。然后用EtOAc (10x 200mL)洗涤水性悬浮液。在真空下去除溶剂并且将粗产物通过快速色谱法(25g KP-sil; EtOAc中的0%-20% MeOH)纯化以提供呈黄色固体的粗产物(1.7g)。将粗产物在水中悬浮并过滤,进一步用100mL的水洗涤,并且在空气中干燥过夜,提供呈黄色固体的(R)-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.14g, 56%)。LCMS(方法T2) RT 1.19min; m/z 304.13 [M+H]⁺。

[1339] 步骤2: (R)-3-溴-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1340] 在0℃下,将三氟乙酸(1.44mL, 18.74mmol)添加至N-溴代琥珀酰亚胺(1.01g, 5.67mmol)和(R)-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤1; 1.14g, 3.76mmol)在无水CH₂Cl₂ (38mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌10min。将反应混合物在EtOAc (50mL)和水(75mL)之间分配。将水层用EtOAc (50mL)萃取两次,并且将有机物合并,用饱和水性NaHCO₃洗涤,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩,提供呈深绿色固体的含有琥珀酰亚胺的0.5当量(通过NMR)的(R)-3-溴-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.69g),将其不经进一步纯化即使用。LCMS(方法T2) RT 1.33min; m/z 384.04 [M+H]⁺。

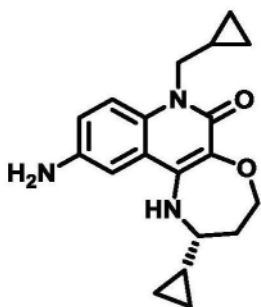
[1341] 步骤3: (R)-2-环丙基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~苯~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1342] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(R)-3-溴-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(100mg, 0.26mmol)和DMSO (1.0mL),抽真空并且用氩回填。然后添加叔丁醇钾(THF中的1M; 0.47mL, 0.47mmol)并且将反应混合物在微波辐射下加热至65℃持续1h。

[1343] 如上重复4批。一个批次使用67mg的(R)-3-溴-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮和0.32mL的叔丁醇钾(THF中的1M)以及1.00mL的DMSO进行。合并所有批次以纯化。通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱; 在H₂O中的30%-70% MeOH(含有0.1%甲酸))纯化,提供呈棕色固体的标题化合物(110mg, 38%, 经2个步骤)。LCMS(方法T2) RT 1.28min; m/z 302.12 [M+H]⁺。

[1344] 中间体A5a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-1,2,3,4-四氢[1,4]氧杂氮杂~~苯~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1345]



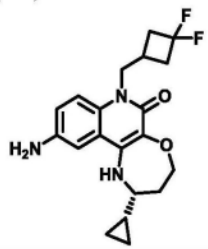
[1346] 步骤1: (R)-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1347] 在氩气下,将(R)-2-环丙基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A4)(46mg,0.15mmol)和碳酸铯(74mg,0.23mmol)在DMF(1.4mL)中的悬浮液在rt下搅拌15min。向其添加溴甲基环丙烷(29 μ L,0.30mmol)并且将反应混合物在rt下搅拌过夜。添加水并用EtOAc(4x 10mL)萃取水性混合物。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层并在真空中浓缩。快速色谱法(10g,KP-Sil,在环己烷中的30%-80%EtOAc)纯化,提供呈黄色油状物的(R)-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(30mg,56%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 8.50(d,J=2.4Hz,1H),8.33(dd,J=9.3,2.4Hz,1H),7.55(d,J=9.4Hz,1H),4.49(ddd,J=12.0,8.8,5.3Hz,1H),4.38-4.32(m,1H),4.27(dd,J=6.9,4.5Hz,2H),3.09-2.99(m,1H),2.40(ddt,J=19.6,6.8,3.8Hz,1H),1.43(s,5H),1.23-1.11(m,2H),0.80-0.69(m,2H),0.64-0.48(m,4H),0.42-0.34(m,2H);LCMS(方法T2)RT 1.50min; m/z 356[M+H] $^+$ 。

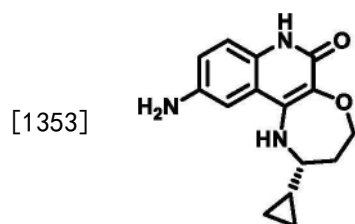
[1348] 步骤2: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-(环丙基甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1349] 向(R)-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤1;30mg,0.08mmol)在乙醇(8.0mL)中的悬浮液中添加甲酸铵(53mg,0.84mmol)和Pd/C(10wt%,9mg)。用氮气冲洗烧瓶并加热至80 $^\circ\text{C}$ 持续30min。将产物直接加载到SCX-2(2g)柱上并且用甲醇洗涤。将产物用2M甲醇氨洗脱并在真空中浓缩,提供呈棕色固体的标题化合物(12mg,42%)。 ^1H NMR(500MHz,甲醇- d_4) δ 7.43(d,J=9.0Hz,1H),7.14(d,J=2.4Hz,1H),7.04(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),4.38(ddd,J=11.8,7.5,5.4Hz,1H),4.21(dd,J=6.9,1.4Hz,2H),4.13(dt,J=11.8,5.9Hz,1H),2.86(td,J=9.6,3.6Hz,1H),2.31(dddd,J=13.6,7.5,5.9,3.6Hz,1H),2.08(ddt,J=13.8,9.6,5.6Hz,1H),1.32-1.17(m,2H),0.70-0.61(m,2H),0.52-0.45(m,4H),0.45-0.36(m,1H),0.36-0.31(m,1H);LCMS(方法T2)RT 1.09min; m/z 326[M+H] $^+$ 。

[1350] 通过与用于制备中间体A5a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体开始)制备以下列表中的实例。对中间体A5b,在还原反应步骤后进行反相色谱法。

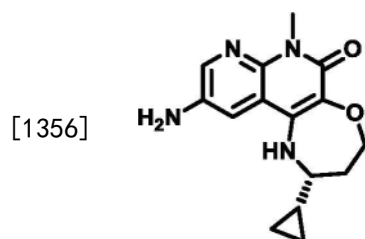
中间体	数据和备注	中间体
[1351] 中间体 A5b: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 1.21 min; m/z 376.1937 [M+H] ⁺ 。	中间体 A4: (R)-2-环丙基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和3-(溴甲基)-1,1-二氟环丁烷

[1352] 中间体A6a: (R)-10-氨基-2-环丙基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1354] 将(R)-2-环丙基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A4;12mg,0.04mmol)和氯化锡(II)(30mg,0.16mmol)的混合物悬浮在乙醇(0.23mL)和三氟乙醇(0.08mL)中并且在微波辐射下在120℃下加热1h。该粗混合物无需任何纯化而继续使用。LCMS(方法T2)RT 0.50min;m/z 272.14[M+H]⁺。

[1355] 中间体A7a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂-草[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮



[1357] 步骤1: (R)-6-氯-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

[1358] 向微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入(R)-3-氨基-3-环丙基丙-1-醇(中间体D1a;139mg,1.2mmol)、乙基4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯(中间体F4;201mg,0.67mmol)、DIPEA(0.30mL,1.7mmol)、和MeCN(2.7mL)。将反应小瓶用Ar冲洗并且用盖密封。将反应混合物在微波辐射下在90℃下加热2h。将反应混合物转移到烧瓶中,并且添加2M氢氧化钠(2.0mL,4.0mmol)。将反应混合物在95℃下加热1h。将反应混合物冷却至rt并且将所得沉淀物过滤,用水(10mL)洗涤,并且干燥,提供呈灰白色固体的(R)-6-氯-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(136mg,66%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.75(d, J=2.3Hz, 1H), 8.62(d, J=2.3Hz, 1H), 6.77(d, J=8.3Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 4.49(t, J=4.9Hz, 1H), 3.57-3.50(m, 4H), 3.50-3.44(m, 1H), 3.27-3.20(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.82-1.73(m, 1H), 1.08-1.00(m, 1H), 0.52-0.47(m, 1H), 0.41-0.36(m, 1H),

0.28-0.21(m, 2H); LCMS (方法T2) RT 1.40min; m/z 308.116 [M+H]⁺

[1359] 步骤2: (R)-3-溴-6-氯-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-1,8-萘啶-2(1H)-酮

[1360] 在0℃下在Ar下,将三氟乙酸(0.17mL, 2.2mmol)添加添加至N-溴代琥珀酰亚胺(117mg, 0.66mmol)和(R)-6-氯-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(来自步骤1; 135mg, 0.44mmol)在无水CH₂Cl₂(3.0mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌25min。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用饱和水性NaHCO₃(2x 10mL)洗涤。将水性洗涤液合并并且用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil; 在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈灰白色固体的(R)-3-溴-6-氯-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(137mg, 81%)。 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.57 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.62 (dd, J=5.1, 4.3Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.44-0.36 (m, 1H), 0.31-0.24 (m, 1H), 0.19-0.11 (m, 1H), -0.01--0.07 (m, 1H); LCMS (方法T2) RT 1.45min; m/z 386.025 [M+H]⁺

[1361] 步骤3: (R)-10-氯-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]-萘啶-6(7H)-酮

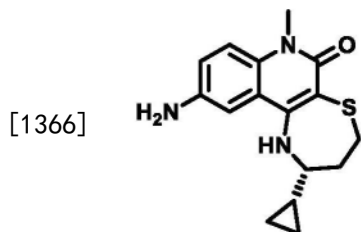
[1362] 向微波小瓶(2-5mL的体积)中装入(R)-3-溴-6-氯-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-1,8-萘啶-2(1H)-酮(来自步骤2; 137mg, 0.35mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水DMSO(4.71mL),随后添加叔丁醇钾(THF中的1M; 0.64mL, 0.64mmol)。将反应混合物在微波辐射下在60℃下加热80分钟。允许该反应混合物冷却至室温。添加水(20mL)随后添加EtOAc(20mL)。将各层分离,并且将水层用EtOAc(2x 20mL)进一步萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤并在真空中浓缩。将粗产物溶解于DMSO(1mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱; 在H₂O中的60%-84% MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的(R)-10-氯-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(41mg, 38%)。 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.22 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.38-0.33 (m, 1H), 0.29-0.23 (m, 1H); LCMS (方法T2) RT 1.45min; m/z 306.117 [M+H]⁺

[1363] 步骤4: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]-萘啶-6(7H)-酮

[1364] 向烘干的微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(R)-10-氯-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(来自步骤3; 32mg, 0.10mmol)、二苯基酮亚胺(27mg, 0.15mmol)、叔丁醇钠(15mg, 0.15mmol)、乙酸钡(II)(2.3mg, 0.010mmol)和Josiphos(5.7mg, 0.010mmol)。添加无水1,2-二甲氧基乙烷(0.40mL),并且将小瓶用盖密封并且将Ar鼓泡通过反应混合物。在加热块中将反应混合物在70℃下加热2h。将反应混合物冷却至rt并且添加3M HCl(0.9mL)用于亚胺水解。将混合物在rt下搅拌2h。将反应混合物

直接穿过SCX-2 (2g) 柱,用水 (10mL)、MeOH (20mL) 和2N甲醇氨 (20mL) 洗脱。将碱性级分在真空中浓缩,提供呈暗黄色固体的标题化合物 (30mg, 99%, 0.12mmol), 将该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS (方法T2) RT 1.10min; m/z 287.139 [M+H]⁺。

[1365] 中间体A8a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢[1,4]硫杂氮杂-~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1367] 步骤1: (R)-3-((3-溴-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)-3-环丙基丙基4-甲基苯磺酸酯

[1368] 起始材料T: 如针对中间体A1d所示的,使用步骤1-2制备 (R)-3-溴-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮。

[1369] 向冷却至0℃的 (R)-3-溴-4-((1-环丙基-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 (200mg, 0.50mmol) 在吡啶 (5.0mL) 中的溶液中添加甲苯磺酰氯 (289mg, 1.51mmol)。将混合物搅拌加热至rt持续2h。添加额外的甲苯磺酰氯 (289mg, 1.51mmol) 并且在rt下搅拌混合物过夜。将反应混合物倒入5%水性HCl, 然后用CH₂Cl₂萃取。将有机萃取物合并, 用5%水性HCl洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法 (25g KP-sil; 在环己烷中的20%-75% EtOAc) 纯化, 提供呈黄色固体的 (R)-3-((3-溴-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)-3-环丙基丙基4-甲基苯磺酸酯 (127mg, 46%)。LCMS (方法T2) RT 1.56min; m/z 550.06 [M+H]⁺。

[1370] 步骤2: (R)-S-(3-((3-溴-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)-3-环丙基丙基)乙烷硫代酸酯 (ethanethioate)

[1371] 向 (R)-3-((3-溴-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)-3-环丙基丙基4-甲基苯磺酸酯 (来自步骤1; 60mg, 0.11mmol) 在DMF (1.1mL) 中的溶液中添加硫代乙酸钾 (25mg, 0.22mmol), 随后添加碘化钠 (1.6mg, 0.01mmol)。将溶液加热至50℃并搅拌4h。将混合物冷却至rt并且通过添加水淬灭。将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在真空中浓缩。使用反相快速色谱法 (拜泰齐公司12g SNAP超C-18, 在H₂O中的30-100% MeOH (含有0.1% 甲酸)) 纯化残余物 (在DMSO (1mL) 中稀释), 提供呈棕色油状物的 (R)-S-(3-((3-溴-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)-3-环丙基丙基)乙烷硫代酸酯 (38mg, 77%)。LCMS (方法T2) RT 1.56min; m/z 456.04 [M+H]⁺。

[1372] 步骤3: (R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂-~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

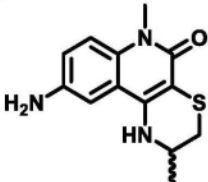
[1373] 在空气气氛下向冷却至0℃的 (R)-S-(3-((3-溴-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)-3-环丙基丙基)乙烷硫代酸酯 (来自步骤2; 38mg, 0.084mmol) 在甲醇 (0.84mL) 中的悬浮液中添加15%水性NaOH (0.50mL, 0.084mmol)。继续搅拌, 并升温至rt过夜。将混合物在真空中浓缩以去除甲醇。然后添加DMSO (1.5mL) 和几滴水。使用反相快速色

谱法(拜泰齐公司)12g SNAP超C-18,在H₂O中的30-100%MeOH(含有0.1%甲酸))纯化溶液,提供呈黄色油状物的(R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(17mg,61%)。LCMS(方法T2)RT 1.45min;m/z 332.11[M+H]⁺。

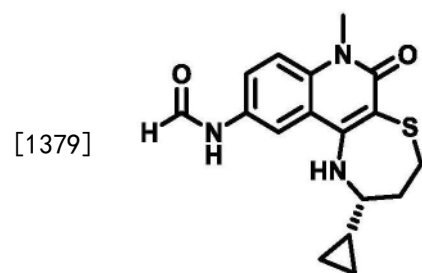
[1374] 步骤4: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1375] 向(R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤3;17mg,0.051mmol)乙醇(1.0mL)中的悬浮液添加甲酸铵(32mg,0.51mmol)和Pd/C(10wt%,10)。将小瓶密封并且抽真空,然后用氩气再填充3次。然后将小瓶放入预热至60℃的drysyn块中,并且搅拌1小时。将反应混合物直接穿过SCX-2(2g)柱,并且用甲醇氨洗脱标题化合物产物。获得呈黄色固体的(R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(6mg,39%)。LCMS(方法T2)RT 1.07min;m/z 302.13[M+H]⁺。

[1376] 通过与用于制备中间体A8a类似的方法(从表中所示的氨基醇开始)制备以下列表中的实例。

中间体	数据和备注	氨基-醇
[1377] 中间体 A8b: 9-氨基-2,6-二甲基-2,3-二氢-1H-[1,4]硫杂萘并[2,3-c]喹啉-5(6H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 0.48 min; m/z 262.1034 [M+H] ⁺ 。	2-氨基丙-1-醇

[1378] 中间体A8c: (R)-N-(2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)甲酰胺



[1380] 步骤1类似于用于制备中间体A8a的方法。

[1381] 步骤2: (R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

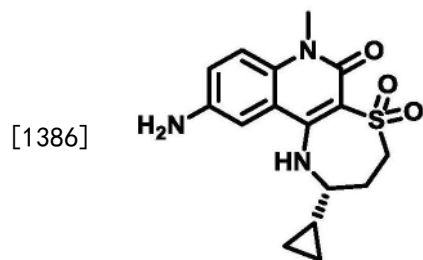
[1382] 向(R)-3-((3-溴-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)-3-环丙基丙基4-甲基苯磺酸酯(来自步骤1;176mg,0.32mmol)DMF(3.2mL)中的溶液中添加硫代乙酸钾(73mg,0.64mmol),随后添加碘化钠(5mg,0.032mmol)。将溶液加热至50℃并搅拌3h。一旦冷却至rt,经由注射器添加15%水性氢氧化钠(1.00mL,0.32mmol)。允许混合物在rt下搅拌过夜。将水(5mL)添加至混合物中,形成沉淀物,将该沉淀物在真空过滤下收集,并且用水进

一步洗涤以及真空干燥,提供(R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮,将其未经进一步纯化而使用。LCMS(方法X2) RT 1.35min; m/z 354.09[M+H]⁺。

[1383] 步骤3: (R)-N-(2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)甲酰胺

[1384] 向(R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤2; 106mg, 0.32mmol)在乙醇(3.2mL)中的悬浮液中添加甲酸铵(202mg, 3.20mmol)和10wt% Pd/C(34mg)。将小瓶密封并且抽真空,然后用氩气再填充3次。然后将小瓶放入预热至60℃的drysyn块中。在搅拌1h后,添加额外的Pd/C和甲酸铵(如上相同量)并且继续在60℃下进一步搅拌2h。将混合物通过硅藻土垫过滤并在真空中浓缩。将残余物吸收于乙醇(4mL)中并且添加氯化锡(II)(243mg, 1.28mmol)。将混合物在微波辐射下在120℃下总共加热9h 30min。将反应混合物冷却至rt,并且添加15%水性NaOH(2mL)以及将反应混合物在60℃下搅拌过夜。一旦冷却,即浓缩混合物,然后将残余物吸收于CH₂Cl₂中并且用水洗涤。将有机萃取物干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。通过快速色谱法(拜泰齐公司 KP-Sil 25g; 在CH₂Cl₂中0-10% MeOH)纯化。将含有产物的级分合并,在真空中浓缩并通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱; 在H₂O中的10%-100% MeOH(含有0.1%甲酸))进一步纯化,提供呈黄色油状物的标题化合物(5mg, 5%, 经2个步骤)。LCMS(方法T2) RT 1.31min; m/z 330.12[M+H]⁺。N.B. 中间体A8a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(13mg, 13%, 经2个步骤)也在此反应中被分离。

[1385] 中间体A9a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮5,5-二氧化物



[1387] 步骤1-3类似于用于在制备中间体A8a的方法。

[1388] 步骤4: (R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮5,5-二氧化物

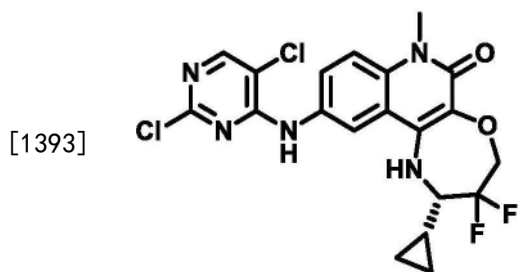
[1389] 将3-氯过氧苯甲酸(126mg, 0.56mmol)分批添加至冷却至0℃的(R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(62mg, 0.19mmol)在CH₂Cl₂(1.87mL)和乙腈(1.87mL)的混合物中的溶液中。15min后,允许将该混合物加温至rt并且搅拌24h。通过添加10%水性NaHCO₃和饱和水性Na₂S₂O₃淬灭混合物。然后将混合物用EtOAc萃取3次。将合并的有机萃取物用10%水性Na₂CO₃、盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩,提供呈黄色固体的(R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂

葎[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮5,5-二氧化物(45mg,66%),将其未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T2)RT 1.20min;m/z 364.0943[M+H]⁺。

[1390] 步骤5: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂葎[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮5,5-二氧化物

[1391] 将(R)-2-环丙基-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂葎-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮5,5-二氧化物(来自步骤4;20mg,0.055mmol)和氯化锡(II)(42mg,0.22mmol)在乙醇(0.67mL)和三氟乙醇(0.22mL)中的混合物在70℃下加热1h。将反应混合物加载到在1:1 1M HCl:MeOH中的SCX-2筒柱上,用MeOH洗脱,然后用在MeOH中的2M NH₃洗脱,提供呈黄色玻璃状的标题化合物(16mg,87%),将该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS(方法X2);RT 1.54min;m/z 334.1224[M+H]⁺。

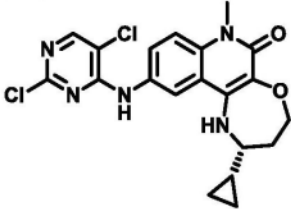
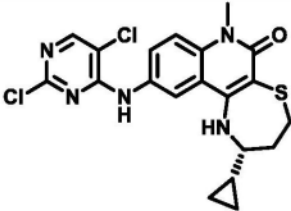
[1392] 中间体A10a: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂葎[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



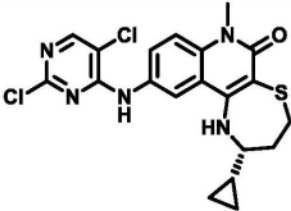
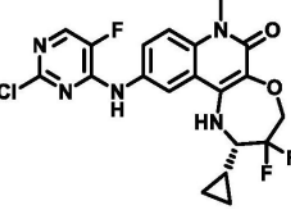
[1394] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂葎[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1m;800mg,2.49mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(531mg,2.89mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加NMP(3mL)随后添加DIPEA(1.7mL,9.76mmol)。将反应混合物在微波辐射下在140℃下加热1h。将反应混合物冷却至rt。将反应混合物添加至水(10mL)中并且形成米色沉淀物。添加额外的水(10mL)并且将水性混合物搅拌5min。过滤沉淀物,用水(25mL)洗涤,并且干燥,提供呈米色固体的标题化合物(1.16g,100%),将该化合物未经进一步纯化而使用。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ9.74(s,1H),8.39(s,1H),8.15(d,J=2.1Hz,1H),7.61(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.50(d,J=9.0Hz,1H),6.25(d,J=2.7Hz,1H),4.52-4.44(m,1H),4.43-4.34(m,1H),3.58(s,3H),3.28-3.23(m,1H),1.35-1.27(m,1H),0.77-0.67(m,1H),0.56-0.49(m,2H),0.36-0.30(m,1H);LCMS(方法X2);RT 1.60min;m/z 468.0796[M+H]⁺。

[1395] 通过与用于制备中间体A10a类似的方法(从表中所示的一个或多个中间体开始)制备以下列表中的实例。对中间体A10b和中间体A10c;使用表中所示的条件,通过反相色谱法直接纯化粗反应混合物而不是沉淀物,以提供标题化合物。对中间体A10d;使用表中所示的条件,通过制备型HPLC直接纯化粗反应混合物,而不是沉淀物。

[1396]

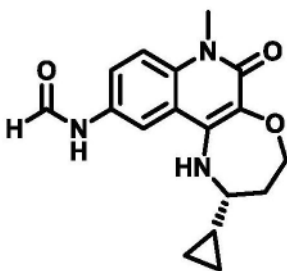
中间体	数据和备注	中间体	纯化条件
中间体 A10b: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 X2) RT 1.39 min; m/z 432.1075 [M+H] ⁺ .	中间体 A1d: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	拜泰齐公司 30 g C-18 柱; H ₂ O 中的 20%-90% MeOH (含有 0.1% 甲酸)
中间体 A10c: (R)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]硫杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 T2) RT 1.57 min; m/z 448.0739 [M+H] ⁺ .	中间体 A8a: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢[1,4]硫杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	拜泰齐公司 12 g C-18 柱; H ₂ O 中的 10%-100% MeOH (含有 0.1% 甲酸)

[1397]

			
中间体 A10d: (S)-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 X2) RT 1.32 min; m/z 406.0842 [M+H] ⁺ .	中间体 A1a: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	15 min, 60 : 40 至 0 : 100 H ₂ O: MeOH (均用 0.1% 甲酸修饰) 的梯度; 流速 20 mLmin ⁻¹
中间体 A10e: (S)-10-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 X2) RT 1.59 min; m/z 452.1104 [M+H] ⁺ .	中间体 A1m: (S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	n/a

[1398] 中间体A11a: (R) -N- (2-环丙基-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-10-基) 甲酰胺

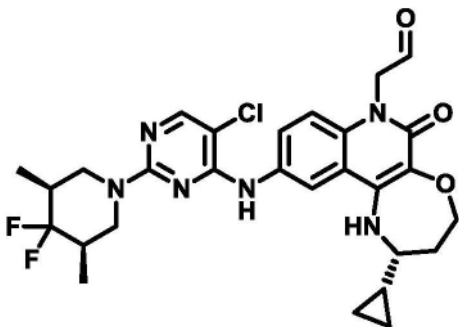
[1399]



[1400] 将(R)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1d;61mg,0.21mmol)和甲酸苯酯(25uL,0.23mmol)在无水CH₂Cl₂(0.60mL)中的混合物在rt下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈黄色固体的标题化合物(32mg,48%)。LCMS(方法X2)RT 1.00min;m/z 314.1499[M+H]⁺

[1401] 中间体A12a:2-((R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-6-氧代-1,3,4,6-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-7(2H)-基)乙醛

[1402]



[1403] 步骤1: (R)-2-环丙基-7-(2,2-二甲氧基乙基)-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1404] 向微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入(R)-2-环丙基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A4;69mg,0.23mmol)和碳酸铯(82mg,0.25mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加DMF(1.5mL)并且将混合物在rt下搅拌30min。添加2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(82uL,0.69mmol)并且将反应混合物在100℃下加热3h。此后,添加额外的2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(40uL,0.34mmol),并且将反应混合物在100℃下再加热2h。将反应混合物冷却至rt,用EtOAc(15mL)稀释并且添加水(10mL)。将各层分离并且将水性混合物用EtOAc(2x 15mL)萃取。将有机萃取物合并、用盐水(10mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的60%至100%EtOAc(5CV)随后是EtOAc中的0%至3%MeOH(10CV))纯化,提供呈暗黄色固体的(R)-2-环丙基-7-(2,2-二甲氧基乙基)-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(42mg,47%)。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ8.96(d,J=2.5Hz,1H),8.34(dd,J=9.5,2.5Hz,1H),7.84(d,J=9.5Hz,1H),4.69(t,J=5.3Hz,1H),4.54-4.45(m,2H),4.45-4.38(m,1H),4.33-4.26(m,1H),3.41(s,3H),3.40(s,3H),3.02(dt,J=9.1,3.9Hz,1H),2.41-2.33(m,1H),2.20-2.11(m,1H),1.34-1.28(m,1H),0.77-0.63(m,2H),0.48-0.43(m,1H),0.36-0.31(m,1H);LCMS(方法X2)RT 1.34min;m/z 358.1378[M-MeOH+H]⁺

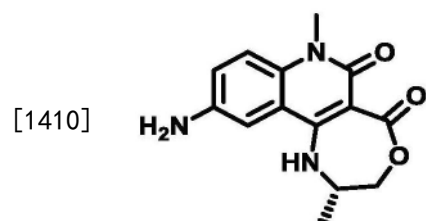
[1405] 步骤2: (R)-10-氨基-2-环丙基-7-(2,2-二甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1406] 向微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入(R)-2-环丙基-7-(2,2-二甲氧基乙基)-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤1;42mg, 0.11mmol)和10wt%Pd/C(5mg)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加乙醇(1mL)。将反应混合物在60℃下在H₂气氛下搅拌1h。允许该反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用EtOH(25mL)洗涤固体。将滤液在真空中浓缩,提供呈黄色固体的(R)-10-氨基-2-环丙基-7-(2,2-二甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(38mg, 99%),将其未经进一步纯化而使用。LCMS(方法X2)RT 0.89min;m/z 328.1776[M-MeOH+H]⁺。

[1407] 步骤3: 2-((R)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-6-氧代-1,3,4,6-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-7(2H)-基)乙醛

[1408] 向微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)中装入(R)-10-氨基-2-环丙基-7-(2,2-二甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(来自步骤2;36mg, 0.10mmol)和5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶(中间体J3;70mg, 0.21mmol)。添加三氟乙醇(1mL),随后添加三氟乙酸(8.4uL, 0.11mmol)。用Ar冲洗反应小瓶,用Ar鼓泡通过反应混合物,并且用盖密封。将反应混合物在加热块中在60℃下加热2h 30min。此后,去掉盖并且添加额外的5-氯-2-((3S,5R)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶(中间体J3;41mg, 0.12mmol)和三氟乙酸(8.4uL, 0.11mmol)。将小瓶再密封并且在60℃下加热额外的16h。将反应混合物冷却至rt,并且将所得沉淀物过滤并用Et₂O洗涤。沉淀物确认为水解的中间体J3。使用甲醇将滤液转移至微波小瓶(0.5-2.0mL的体积)。添加三氟乙酸(0.3mL)和水(0.5mL)以促进缩醛脱保护。将反应小瓶用盖再密封并且在加热块中在60℃下加热1h,随后是在80℃下加热1h。将反应混合物冷却至rt,并在真空中浓缩。将粗水性混合物用DMSO(0.8mL)稀释并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g-C-18柱;在H₂O中的10%-30%-100%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(7mg, 11%)。LCMS(方法X2)RT 1.62min;m/z 605.2466[M+MeOH+H]⁺。

[1409] 中间体B1a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮



[1411] 步骤1: (S)-2,7-二甲基-10-硝基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂~~萘~~[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮

[1412] 将在NMP(1.5mL)中的乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(中间体F2;132mg,0.43mmol), (S)-2-氨基丙-1-醇(64mg,0.85mmol)、和DIPEA(0.15mL,0.85mmol)的悬浮液在微波辐射下在160℃下搅拌1h。允许该反应混合物冷却至室温。去除盖并且然后添加氯化锂(108mg,2.55mmol)。将反应小瓶用盖再密封,并且将混合物在微波辐射下在160℃下进一步搅拌1h。将粗反应混合物通过制备型HPLC(15min 60:40至0:100H₂O:MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速20mLmin⁻¹)纯化,提供呈浅棕色固体的(S)-2,7-二甲基-10-硝基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮(48mg,37%)。¹H NMR(500MHz,DMF-d₇) δ9.20(d,J=2.4Hz,1H),8.48(dd,J=9.4,2.4Hz,1H),8.20(br s,1H),7.72(d,J=9.4Hz,1H),4.72(dd,J=13.0,1.2Hz,1H),4.49(dd,J=13.0,5.1Hz,1H),4.20(q,J=6.4Hz,1H),3.66(s,3H),1.42(d,J=6.4Hz,3H)。

[1413] 步骤2: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮

[1414] 在Ar下,将(S)-2,7-二甲基-10-硝基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萆[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮(来自步骤1;48mg,0.16mmol)和Pd/C(10wt%,3mg)悬浮于EtOH(4mL)中。将混合物抽真空并用H₂填充3次。将反应混合物在H₂气氛下搅拌16h。将反应混合物通过CeliteTM过滤并将固体用MeOH洗涤。将滤液在真空中浓缩,提供呈黄色油状物的标题化合物(40mg,92%),将该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T2)RT 0.19min;m/z 274.1[M+H]⁺。

[1415] 通过与用于制备中间体B1a类似的方法(从表中所示的氨基醇开始)制备以下列表中的实例。

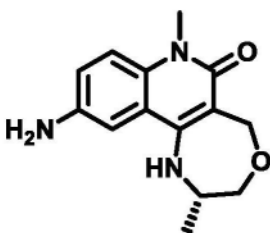
[1416]	中间体	数据和备注	氨基-醇
--------	-----	-------	------

[1417]

中间体 B1b: (S)-10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮	LCMS (方法 T2) RT 0.53 min; m/z 300.1 [M+H] ⁺ 。	(S)-2-氨基-2-环丙基乙-1-醇 盐酸盐
中间体 B1c: 10-氨基-2-环丙基-7-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮	LCMS (方法 T2) RT 0.53 min; m/z 300.1 [M+H] ⁺ 。	2-氨基-2-环丙基乙-1-醇 盐酸盐
中间体 B1d: 10-氨基-2,3,7-三甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮	LCMS (方法 T2) RT 0.52 min; m/z 288.1 [M+H] ⁺ 。	3-氨基丁-2-醇

[1418] 中间体B2a: (S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3,5,7-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-6(1H)-酮

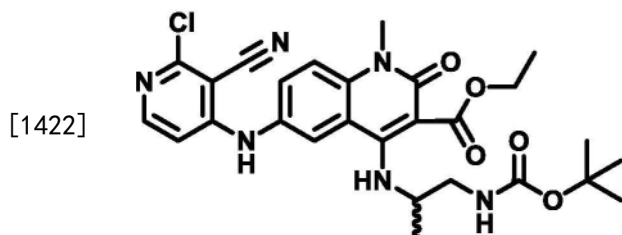
[1419]



[1420] 在0℃下,将三氟化硼二乙醚(约50%BF₃;0.1mL,0.41mmol)添加至(S)-10-氨基-2,7-二甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂萘[6,5-c]喹啉-5,6(1H,7H)-二酮(中间体B1a; 12mg,0.042mmol)在THF(4mL)中的搅拌悬浮液中。将反应混合物在0℃下搅拌15min,然后添加硼氢化钠(5mg,0.127mmol)。将反应混合物在0℃下再搅拌2h。将该反应用添加甲醇淬灭。将反应混合物在真空中浓缩。将盐水添加至残余物中并且将水性混合物用EtOAc萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;EtOAc中的5%MeOH)纯化,提供呈黄色固体的标题化合物(4mg,32%)。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ7.34(dd,J=9.0,1.4Hz,1H),7.23(dd,J=2.4,1.4Hz,1H),7.10(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),4.96(d,J=14.4Hz,1H),4.77(d,J=14.4Hz,1H),3.92(dt,J=11.2,2.9Hz,1H),3.86(ddt,J=12.1,6.6,

3.0Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.60 (ddd, J=11.2, 8.8, 2.0Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1421] 中间体B3a:乙基4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-6-((2-氯-3-氰基吡啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯



[1423] 步骤1:乙基4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

[1424] 将乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(中间体F2;325mg, 1.05mmol)、叔丁基(2-氨基丙基)氨基甲酸酯(200mg, 1.15mmol)、和DIPEA(0.2mL, 1.15mmol)在微波小瓶中合并,并且溶解于THF(5.2mL)中。然后将反应混合物加热至100℃持续16h。将过量胺添加进1mL的THF中,随后添加DIPEA(50uL),并且连续加热2h。将反应混合物冷却至rt,在EtOAc(25mL)和水(25mL)之间分配。用EtOAc(25mL)进一步萃取水层并且将有机萃取物合并,用盐水洗涤(50mL),干燥(MgSO₄),以及在真空中浓缩,提供呈黄色固体的乙基4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(606mg, 129%),将其未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T4);RT 2.87min;m/z 449.2078[M+H]⁺。注:LCMS显示所希望的产物和胺起始材料的混合物。假设100%的转化率,此混合物继续使用。

[1425] 步骤2:乙基6-氨基-4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

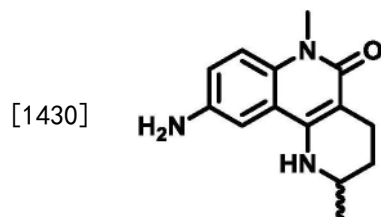
[1426] 将乙基4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(来自步骤1;50mg, 0.11mmol)、Pd/C(10wt%; 1.2mg)和甲酸铵(70mg, 1.11mmol)在微波小瓶中合并,将该微波小瓶密封并且通过交替真空和氩气三次置于氩气氛下。然后添加乙醇(0.64mL)并且将反应混合物加热至70℃持续2h。将反应混合物通过硅藻土过滤并且在真空中去除溶剂。将粗产物在EtOAc(20mL)和水(20mL)之间分配。将有机层用额外的水洗涤(2x 20mL),然后干燥(MgSO₄)并且通过疏水性玻璃料过滤。在真空中去除溶剂,提供呈绿色油状物的乙基6-氨基-4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(44mg, 94%),将其未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T2);RT 1.23min;m/z 419.2728[M+H]⁺。

[1427] 步骤3:乙基4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-6-((2-氯-3-氰基吡啶-4-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

[1428] 将乙基6-氨基-4-((1-((叔丁氧基羰基)氨基)丙-2-基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(来自步骤2;50mg, 0.12mmol)、2,4-二氯烟腈(21mg, 0.12mmol)和DIPEA(62uL, 0.36mmol)在微波小瓶中合并,并且溶解于NMP(1mL)中。将反应混合物在微波辐射下在110℃下加热90min,随后在加热块中在110℃下再加热8h。将反应混合物冷却至rt,并且添加三氟乙酸(183uL, 2.39mmol)以及将反应混合物在70℃下搅拌30min。将反应混合物冷却至rt,并且添加DIPEA(0.5mL)。将反应混合物在70℃下搅拌4h。将反应混合物冷却

至rt,并且在EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 之间分配。将水层用EtOAc (20mL) 萃取一次并且将有机萃取物合并,用盐水洗涤两次,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩,提供呈棕色油状物的标题化合物(62mg, 94%),将其未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T4); RT 2.91min; m/z 555.211 [M+H]⁺。

[1429] 中间体C1:9-氨基-2,6-二甲基-2,3,4,6-四氢苯并[h][1,6]萘啶-5(1H)-酮



[1431] 步骤1:4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1432] 将4-氯-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(中间体F1;250mg,1.05mmol)和3-氨基丁-1-醇(280mg,3.14mmol)和DIPEA(0.36mL,2.10mmol)在NMP(1.9mL)中的混合物在160℃下搅拌20h。允许该反应混合物冷却至室温。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(50g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(200mg,66%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.48(d,J=2.5Hz,1H),8.36(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.38(d,J=9.3Hz,1H),6.05(d,J=6.6Hz,1H),5.80(s,1H),4.10-3.97(m,1H),3.96-3.82(m,2H),3.68(s,3H),2.08-1.95(m,2H),1.89(dtd,J=14.8,6.3,3.5Hz,1H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS(方法T2)RT 1.21min,m/z 292.13[M+H]⁺。

[1433] 步骤2:3-((1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)丁基4-甲基苯-磺酸酯

[1434] 在0℃下,将甲苯磺酰氯(61mg,0.32mmol)添加至4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮(来自步骤1;100mg,0.34mmol)和吡啶(3mL,37.2mmol)在CH₂Cl₂(3.43mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物温热至rt并且在此温度下搅拌20h。将混合物用水稀释并用CH₂Cl₂萃取。将有机萃取物合并,用10%柠檬酸溶液洗涤,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。通过快速色谱法(25g KP-sil;在环己烷中的60%至80%EtOAc)纯化,提供呈黄色固体的3-((1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)氨基)丁基4-甲基苯磺酸酯(68mg,44%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.43(d,J=2.4Hz,1H),8.39(dd,J=9.3,2.4Hz,1H),7.77(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=9.3Hz,1H),7.28(d,J=8.2Hz,2H),5.74(s,1H),4.77(d,J=7.8Hz,1H),4.22(t,J=5.9Hz,2H),3.77(app.hept,J=6.7Hz,1H),3.69(s,3H),2.38(s,3H),2.09-2.02(m,2H),1.32(d,J=6.5Hz,3H)。LCMS(方法T2)RT 1.42min,m/z 446.14[M+H]⁺。

[1435] 步骤3:2,6-二甲基-9-硝基-2,3,4,6-四氢苯并[h][1,6]萘啶-5(1H)-酮

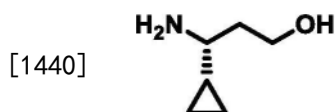
[1436] 将3-[(1-甲基-6-硝基-2-氧代-4-喹啉基)氨基]丁基4-甲基苯-磺酸酯(来自步骤2;34mg,0.076mmol)和DIPEA(40uL,0.23mmol)在NMP(0.76mL)中的混合物在微波辐射下在160℃下加热1h。允许该反应混合物冷却至室温。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将有机萃取物合并,用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈橙色固体的2,6-二甲基-9-硝基-2,3,4,

6-四氢苯并[h][1,6]萘啶-5(1H)-酮(14mg, 67%)。LCMS(方法T2)RT 1.36min, m/z 274.12 [M+H]⁺。

[1437] 步骤4: 9-氨基-2,6-二甲基-2,3,4,6-四氢苯并[h][1,6]萘啶-5(1H)-酮

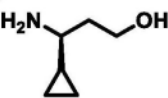
[1438] 向在0.5-2.0mL微波小瓶中的2,6-二甲基-9-硝基-2,3,4,6-四氢苯并[h][1,6]萘啶-5(1H)-酮(来自步骤3; 14mg, 0.051mmol)在乙醇(1mL)和NMP(0.2mL)中的溶液中添加Pd/C(10wt%, 2.7mg)随后添加甲酸铵(32mg, 0.51mmol)。将小瓶用盖密封并且抽真空, 然后用Ar再填充3次。在将反应混合物加热块中在60°C下加热30min。允许反应混合物冷却至室温, 通过CeliteTM过滤, 加载到SCX-2(2g)柱, 用MeOH(20mL)随后是2N甲醇氨(20mL)洗脱。将甲醇氨级分在真空中浓缩, 提供呈黄色油状物的标题化合物(16mg, 100%) (存在一些残余NMP)。LCMS(方法T2)RT 0.62min, m/z 244.1443 [M+H]⁺。

[1439] 中间体D1a: (R)-3-氨基-3-环丙基丙-1-醇

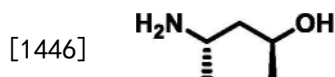


[1441] 在0°C下在Ar下, 将氢化铝锂(THF中的1M; 18.6mL, 18.6mmol)滴加至(R)-3-氨基-3-环丙基丙酸酯盐酸盐(3.00g, 15.5mmol)在乙醚(50mL)中的搅拌悬浮液中。将反应混合物在0°C下搅拌90min。将反应混合物通过添加水(0.7mL)随后添加15%水性氢氧化钠(0.7mL)和水(2.1mL)进行淬灭。将淬灭的反应混合物在rt下搅拌1h。将所得铝沉淀物通过CeliteTM过滤, 并且用Et₂O(200mL)洗涤固体。将滤液在真空中浓缩, 提供呈黄色油状物的标题化合物(1.78g, 100%), 将该化合物未经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ 3.75-3.66(m, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.73-1.65(m, 1H), 0.79-0.71(m, 1H), 0.53-0.44(m, 2H), 0.25-0.18(m, 2H)。

[1442] 通过与用于制备中间体D1a类似的方法(从表中所示的胺开始)制备以下列表中的实例。

中间体	数据和备注	胺
[1443] 中间体 D1b: (S)-3-氨基-3-环丙基丙-1-醇		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
[1444]	3.56-3.50 (m, 2 H), 3.32 (br s, 2 H), 2.09-2.04 (m, 1 H), 1.62-1.56 (m, 2 H), 1.50-1.42 (m, 1 H), 0.70-0.64 (m, 1 H), 0.37-0.29 (m, 2 H), 0.15-0.10 (m, 2 H)。	乙基 (S)-3-氨基-3-环丙基丙酸酯 盐酸盐

[1445] 中间体E1: (2S,4S)-4-氨基戊-2-醇



[1447] 步骤1: 叔丁基(S)-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯

[1448] 在Ar下, 将DIPEA(0.76mL, 4.36mmol)随后是T3P(EtOAc中的50wt%, 1.17g, 1.845mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(214mg, 2.20mmol)依次添加至Boc-L-β-高丙氨酸(296mg, 1.45mmol)在DMF中的溶液中。将反应混合物在rt下搅拌68h。添加水(20mL)并且将水性混合物搅拌1h, 然后用EtOAc(3x 5mL)萃取。将有机萃取物合并, 干燥(Na₂SO₄), 并在真空中浓缩。通过快速色谱法(25g KP-sil; 在环己烷中的10%至80%EtOAc)纯化, 提供呈浅

黄色油状物的叔丁基(S)-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(341mg, 95%)。R_f=0.24(在环己烷中的50%EtOAc);¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ5.32(br s, 1H), 4.10-4.02(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.18(s, 3H), 2.71(dd, J=15.6, 4.8Hz, 1H), 2.55(dd, J=15.6, 4.4Hz, 1H), 1.44(s, 9H), 1.25(d, J=6.7Hz, 3H)。

[1449] 步骤2:叔丁基(S)-(4-氧代戊-2-基)氨基甲酸酯

[1450] 在-15℃下在Ar下,将甲基溴化镁(Et₂O中的3M;0.46mL, 1.38mmol)滴加至叔丁基(S)-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-4-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(来自步骤1;341mg, 1.38mmol)在THF(4.5mL)中的搅拌溶液中。在此温度下搅拌15min后,在-15℃下,将额外的甲基溴化镁(Et₂O中的3M;0.57mL, 1.71mmol)滴加至反应混合物中。然后允许反应混合物温热至rt,并且在该温度下搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃并且添加饱和的水性NH₄Cl(10mL)。将水性混合物用EtOAc(3x 15mL)萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的0%至70%EtOAc)纯化,提供呈白色固体的叔丁基(S)-(4-氧代戊-2-基)氨基甲酸酯(149mg, 54%)。R_f=0.58(环己烷中的70%EtOAc);¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ4.84(br s, 1H), 4.07-3.97(m, 1H), 2.70(dd, J=16.5, 5.3Hz, 1H), 2.57(dd, J=16.5, 6.3Hz, 1H), 2.16(s, 3H), 1.44(s, 9H), 1.20(d, J=6.7Hz, 3H)。

[1451] 步骤3:叔丁基((2S,4S)-4-羟基戊-2-基)氨基甲酸酯和叔丁基((2S,4R)-4-羟基戊-2-基)

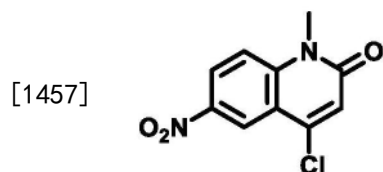
[1452] 氨基甲酸酯

[1453] 在0℃下在Ar下,将硼氢化钠(36mg, 0.96mmol)分批添加至叔丁基(S)-(4-氧代戊-2-基)氨基甲酸酯(来自步骤2;149mg, 0.74mmol)在无水乙醇(5mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌5min,然后温热至rt并且搅拌2h。添加额外的硼氢化钠(40mg, 1.06mmol),并且将该反应混合物在rt下再搅拌20min。添加饱和和水性NH₄Cl(10mL)。将水性混合物用EtOAc(3x 15mL)萃取。将有机萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。将粗反应混合物干式加载到二氧化硅上并且通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的30%至80%EtOAc)纯化,提供呈白色结晶固体的叔丁基((2S,4S)-4-羟基戊-2-基)氨基甲酸酯(82mg, 55%)随后是呈白色结晶固体的叔丁基((2S,4R)-4-羟基戊-2-基)氨基甲酸酯(68mg, 45%)。((2S,4S)-4-羟基戊-2-基)氨基甲酸酯:R_f=0.66(在环己烷中的70%EtOAc);¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ4.51(br s, 1H), 3.92(br s, 1H), 3.86-3.75(m, 1H), 3.74-3.40(br s, 1H), 1.57-1.50(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.35-1.28(m, 1H), 1.19(d, J=6.0Hz, 3H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H);叔丁基((2S,4R)-4-羟基戊-2-基)氨基甲酸酯:R_f=0.51(环己烷中的70%EtOAc)¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ3.96-3.88(m, 1H), 3.82-3.72(m, 1H), 1.63-1.57(m, 1H), 1.55-1.49(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.22(d, J=6.3Hz, 3H), 1.18(d, J=6.6Hz, 3H)。

[1454] 步骤4:(2S,4S)-4-氨基戊-2-醇

[1455] 在0℃下在Ar下,将三氟乙酸(1mL, 13mmol)滴加至叔丁基((2S,4S)-4-羟基戊-2-基)氨基甲酸酯(来自步骤3;82mg, 0.40mmol)在无水CH₂Cl₂(4mL)中的溶液中。使反应混合物经2h温热至rt。将反应混合物在真空中浓缩并且将所得残余物用CH₂Cl₂(10mL)稀释并在真空中浓缩。将粗产物穿过SCX-2柱(2g),用MeOH(20mL)随后是2M甲醇氨(30mL)洗脱。收集氨级分并在真空中浓缩,提供呈淡黄色油状物的标题化合物(31mg, 74%),该化合物未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T4)RT 0.20min;m/z 104.1080[M+H]⁺。

[1456] 中间体F1:4-氯-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮



[1458] 步骤1:4-氯喹啉-2(1H)-酮

[1459] 向2,4-二氯喹啉 (24.9g, 126mmol) 在1,4-二噁烷 (126mL) 中的搅拌溶液中滴加浓HCl (83.8mL, 1.01mol)。将反应混合物回流18h。将混合物冷却至室温, 倒入过量的冰水中, 并且允许搅拌1h。将沉淀物过滤并且真空干燥, 以提供呈灰白色固体的4-氯喹啉-2(1H)-酮 (19.2g, 85%)。LCMS (方法T2) RT 1.25min; m/z 180.03 [M+H]⁺。

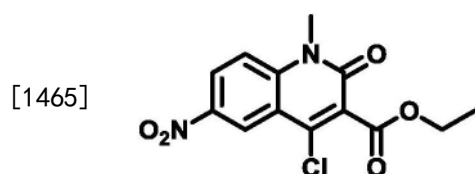
[1460] 步骤2:4-氯-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1461] 将硫酸 (52.7mL, 989mmol) 中的4-氯-1H-喹啉-2-酮 (来自步骤1; 17.8g, 98.9mmol) 的混合物冷却至0℃。滴加硝酸 (70%) (9.9mL, 109mmol)。将溶液在0℃下搅拌1h并且然后倒入冰水中。将形成的黄色沉淀物过滤并且用水、甲醇、乙酸乙酯、和二乙醚洗涤, 然后在120℃下真空搅拌约10min, 提供呈浅黄色固体的4-氯-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 (21.5g, 97%)。LCMS (方法T2) RT 1.27min; m/z 225.01 [M+H]⁺。

[1462] 步骤3:4-氯-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1463] 在0℃下, 将氢化钠 (在矿物油中60%; 2.6g, 63.9mmol) 分批添加至4-氯-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 (来自步骤2; 7.1g, 31.7mmol) 在DMF (60mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌10min, 然后滴加碘甲烷 (3mL, 48.2mmol)。将反应混合物在rt下搅拌75min。添加水 (80mL) 并且将水性混合物搅拌20min。将所得的黄色沉淀物过滤, 用水 (2x 100mL), Et₂O (2x 50mL) 洗涤并且干燥, 提供呈黄色固体的标题化合物 (6.1g, 81%)。LCMS (方法T2) RT 1.30min; m/z 239.02 [M+H]⁺。

[1464] 中间体F2:乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯



[1466] 步骤1:1-甲基-6-硝基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮

[1467] 在rt下, 向5-硝基-靛红酸酐 (25.1g, 120.6mmol) 的在DMF (241mL) 中的溶液中添加氢化钠 (在矿物油中60%; 7.24g, 180.9mmol)。允许将溶液搅拌15min, 同时温热至RT。添加碘甲烷 (18.8mL, 301.5mmol), 并且将混合物在rt下搅拌4小时。将反应混合物倒入冰中, 将所得沉淀物过滤并且用水 (5升) 洗涤。收集固体并且真空干燥过夜, 提供呈橙色粉末的1-甲基-6-硝基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮 (19.7g, 73%)。LCMS (方法T2) RT 1.35min, m/z 211.069 [M+MeOH-CO₂]⁺。

[1468] 步骤2:乙基4-羟基-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

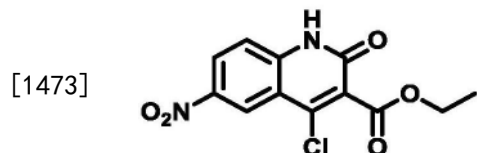
[1469] 向1-甲基-6-硝基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮 (来自步骤1; 19.6g, 88.2mmol) 在DMF (177mL) 中的溶液中添加丙二酸二乙酯 (40.4mL, 264.7mmol)。将溶液冷却至0℃, 然后将氢化钠 (在矿物油中60%) (7.06g, 176.46mmol) 经30min分4部分添加。然后允

许将溶液温热至rt,并且在该温度下搅拌3h。小心地将水添加至反应混合物中,随后添加10%水性HCl,直到混合物的pH值为约pH5。将所得沉淀物通过烧结漏斗过滤并且用水(5升)洗涤。将所得固体转移至圆底烧瓶中,并且真空干燥,提供呈淡黄色固体的乙基4-羟基-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(24.2g,94%)。LCMS(方法T2)RT 1.45min;m/z 293.074[M+H]⁺。

[1470] 步骤3:乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

[1471] 将三氯氧磷(250mL,2700mmol)添加至含有乙基4-羟基-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(24.1g,82.5mmol)的烧瓶中。该烧瓶配备有螺纹塞和氩气球,然后在搅拌下加热至80℃持续2.5小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。通过快速色谱法(340g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供深橙色固体的标题化合物(14.5g,57%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.95(d,J=2.5Hz,1H),8.50(dd,J=9.3,2.5Hz,1H),7.53(d,J=9.3Hz,1H),4.48(q,J=7.1Hz,2H),3.78(s,3H),1.42(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(方法T2)RT 1.42min;m/z 311.043[M+H]⁺。

[1472] 中间体F3:乙基4-氯-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯



[1474] 步骤1:乙基4-羟基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

[1475] 在0℃下在Ar下,将氢化钠(在矿物油中60wt%;1.93g,48.2mmol)经30min分3部分添加至丙二酸二乙酯(11.0mL,72.5mmol)和5-硝基-靛红酸酐(5.03g,24.2mmol)在DMF(80.0mL)中的溶液中。允许将反应混合物温热至25℃并且搅拌3d。将反应混合物冷却至0℃并且添加水(150mL)。将水性混合物使用10%HCl中和至pH 7并且将所得混合物在rt下搅拌30min。将所得的黄色沉淀物滤出并且用水(200mL)洗涤。使用10%HCl将滤液进一步酸化至pH 5并且形成更多的沉淀物。将额外的黄色沉淀物过滤并且真空干燥,提供呈浅黄色固体的乙基4-羟基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(6.29g,93%)。LCMS(方法T2)RT 1.42min;m/z 279.061[M+H]⁺。

[1476] 步骤2:乙基2,4-二氯-6-硝基喹啉-3-甲酸酯

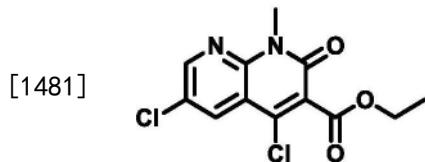
[1477] 将三氯氧磷(50mL,534.8mmol)添加至含有乙基4-羟基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(来自步骤1;6.29g,22.6mmol)的烧瓶中。该烧瓶配备有回流冷凝器、螺纹塞、和氩气球,然后在搅拌下加热至80℃持续4小时。将反应混合物冷却至rt并在真空中浓缩。将粗反应混合物溶解于EtOAc(100mL)中并且用水(2x 50mL)和饱和水性NaHCO₃(50mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩,提供呈黄色固体的乙基2,4-二氯-6-硝基喹啉-3-甲酸酯(5.12g,72%),将其未经进一步纯化而使用。LCMS(方法T2)RT 1.58min;m/z 314.995[M+H]⁺。

[1478] 步骤3:乙基4-氯-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

[1479] 将乙基2,4-二氯-6-硝基喹啉-3-甲酸酯(来自步骤2;5.12g,16.3mmol)和乙酸钠(1.48g,18.0mmol)在乙酸(30mL)中的混合物在120℃下加热8h。将反应混合物冷却至rt并

且添加水(100mL)。过滤沉淀物,用水(200mL)洗涤,并且干燥,提供呈淡黄色固体的标题化合物(4.02g,83%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ13.00(s,1H),8.67(d,J=2.5Hz,1H),8.50(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),1.32(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(方法T2)RT 1.42min;m/z297.027[M+H]⁺。

[1480] 中间体F4:乙基4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯



[1482] 步骤1:甲基5-氯-2-(甲基氨基)烟酸酯

[1483] 向微波小瓶(10-20mL的体积)中装入甲基5-氯-2-氟烟酸酯(404mg,2.1mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水THF(6mL),随后添加甲胺(THF中的2M;5mL,10mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌5h。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用水(10mL)稀释并用EtOAc萃取(2x 15mL)。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的0%至30% EtOAc)纯化,提供呈白色固体的甲基5-氯-2-(甲基氨基)烟酸酯(378mg,88%)。¹H NMR(500MHz,CDC1₃) δ8.25(d,J=2.7Hz,1H),8.07(d,J=2.7Hz,1H),7.87(br s,1H),3.88(s,3H),3.05(d,J=4.9Hz,3H);LCMS(方法T2)RT 1.40min;m/z 201.052[M+H]⁺。

[1484] 步骤2:乙基6-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯

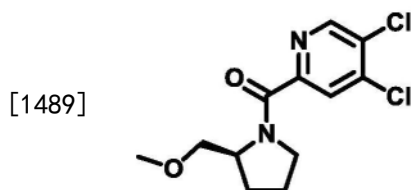
[1485] 向微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入甲基5-氯-2-(甲基氨基)烟酸酯(来自步骤1;378mg,1.9mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加无水CH₂Cl₂(7mL),随后添加乙基3-氯-3-氧代丙酸乙酯(0.37mL,2.9mmol)和三乙胺(0.53mL,3.8mmol)。将反应混合物在加热块中在60℃下加热2h。添加额外的乙基3-氯-3-氧代-丙酸乙酯(0.37mL,2.9mmol)和三乙胺(0.53mL,3.8mmol)并且将反应混合物在60℃下再搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩。添加水(20mL)随后添加10%水性HCl(10mL)。将水性混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10% MeOH)纯化,提供呈浅黄色固体的乙基6-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯(378mg,71%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.77(d,J=2.5Hz,1H),8.42(d,J=2.5Hz,1H),4.30(q,J=7.1Hz,2H),3.58(s,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(方法T2)RT 1.53min;m/z 283.057[M+H]⁺。

[1486] 步骤3:乙基4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯

[1487] 将三氯氧磷(4mL,42.8mmol)添加至含有乙基6-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯(来自步骤2;378mg,1.3mmol)的烧瓶中。该烧瓶配备有回流冷凝器、螺纹塞、和氩气球,然后在搅拌下加热至80℃持续1小时。将反应混合物冷却至rt并在真空中浓缩。将粗反应混合物溶解于EtOAc(20mL)中并且用水(2x 10mL)和饱和水性NaHCO₃(10mL)洗涤。将水性洗涤液合并并且用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。尝试通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的20-80% EtOAc)纯化,提供呈黄色固体的标题化合物(207mg,51%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.87(d,J=2.5Hz,1H),8.46(d,J=2.5Hz,1H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,

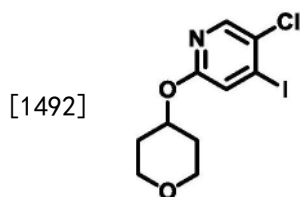
3H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS (方法T2) RT 1.48min; m/z 302.020 [M+H]⁺

[1488] 中间体G1: (S) - (4,5-二氯吡啶-2-基) (2- (甲氧基甲基) 吡咯烷-1-基) - 甲酮



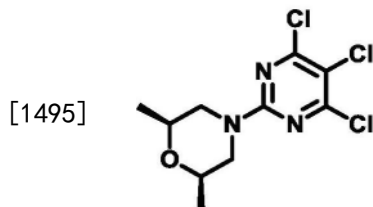
[1490] 将HATU (155mg, 0.41mmol)、4,5-二氯吡啶甲酸 (39mg, 0.20mmol)、和 (S) - 2- (甲氧基甲基) 吡咯烷 (117mg, 1.02mmol) 的混合物在25℃下搅拌16h。将粗反应混合物通过制备型HPLC (15min 60:40至0:100H₂O:MeOH (均用0.1%甲酸修饰) 梯度; 流速20mLmin⁻¹) 直接纯化, 提供呈无色油状物的标题化合物 (39mg, 66%), 该化合物以旋转异构体的混合物存在。旋转异构体A: ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.14-1.96 (m, 5H)。旋转异构体B: ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.69 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.94-1.80 (m, 1H)。LCMS (方法T2) Rt=1.39min; m/z 289.1 [M+H]⁺。

[1491] 中间体H1: 5-氯-4-碘-2- ((四氢-2H-吡喃-4-基) 氧基) 吡啶



[1493] 在0℃下, 将氢化钠 (在矿物油中60%; 103mg, 2.56mmol) 添加至四氢-2H-吡喃-4-醇 (262mg, 2.56mmol) 在THF (10mL) 中的悬浮液中。将反应混合物在0℃下搅拌10min, 然后在rt下搅拌15min, 然后添加5-氯-2-氟-4-碘吡啶 (550.0mg, 2.137mmol)。将所得溶液在rt下搅拌16h。将粗反应混合物在真空中浓缩, 并且将一份这种产物通过制备型HPLC (15min 60:40至0:100H₂O:MeOH (均用0.1%甲酸修饰) 梯度; 流速20mLmin⁻¹) 纯化, 提供呈白色结晶固体的标题化合物 (63mg)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.13 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.18 (tt, J=8.5, 4.0Hz, 1H), 3.95 (dt, J=11.8, 4.6Hz, 2H), 3.60 (ddd, J=11.8, 9.0, 3.0Hz, 2H), 2.22-1.97 (m, 2H), 1.74 (dtd, J=13.0, 8.5, 4.0Hz, 2H)。LCMS (方法T2) RT 1.60min; m/z 340.0 [M+H]⁺。

[1494] 中间体I1: (2S, 6R) - 2,6-二甲基-4- (4,5,6-三氯嘧啶-2-基) 吗啉



[1496] 步骤1: (2S, 6R) - 4- (5-氯-4,6-二甲氧基嘧啶-2-基) - 2,6-二甲基吗啉

[1497] 将2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶 (1.05g, 6.0mmol)、(2S, 6R) - 2,6-二甲基吗啉 (0.78mL, 6.3mmol)、和三乙胺 (0.84mL, 6.0mmol) 在NMP (12.0mL) 中的混合物在小瓶中密封, 然后在微

波辐射下在140℃下加热2h。将反应混合物冷却至rt,并且添加N-氯琥珀酰亚胺(1.60g, 12.0mmol)以及将混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物倒入水中形成棕色沉淀物,将该沉淀物在真空过滤下收集。将水性滤液用EtOAc萃取并且与较早获得的固体合并。将混合物加载到二氧化硅上并且通过快速色谱法(50g KP-sil;在环己烷中的10%-30%EtOAc)纯化,提供呈白色固体的(2S,6R)-4-(5-氯-4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(916mg, 53%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ4.47-4.43(m, 2H), 3.95(s, 6H), 3.62(dqd, J=10.6, 6.2, 2.5Hz, 2H), 2.55(dd, J=13.3, 10.6Hz, 2H), 1.25(d, J=6.2Hz, 6H); LCMS(方法T2) RT 1.62min; m/z 288.32[M+H]⁺。

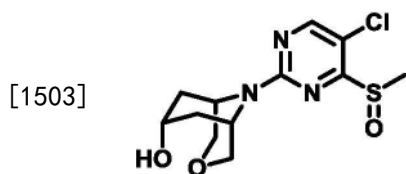
[1498] 步骤2: 5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4,6-二醇

[1499] 将(2S,6R)-4-(5-氯-4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(来自步骤1; 624mg, 2.2mmol)和HCl(32%水溶液; 10.0mL, 2.2mmol)的混合物在60℃下搅拌过夜。将悬浮液用水稀释并过滤。在滤液中形成沉淀物,因此再次穿过滤垫,提供呈白色固体的5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4,6-二醇(475mg, 84%)。LCMS(方法T2) RT 0.76min; m/z 260.0848[M+H]⁺。

[1500] 步骤3: (2S,6R)-2,6-二甲基-4-(4,5,6-三氯嘧啶-2-基)吗啉

[1501] 将三氯氧磷(2.0mL, 21.4mmol)添加至5-氯-2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-4,6-二醇(来自步骤2; 200mg, 0.77mmol)中。将小瓶密封并且加热至90℃持续2h。真空去除过量的POCl₃直到固体析出。添加水,形成白色沉淀,将该沉淀在真空过滤下收集,用水洗涤,并且干燥,提供呈白色固体的标题化合物(126mg, 55%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ4.47-4.40(m, 2H), 3.64-3.56(m, 2H), 2.62(dd, J=13.3, 10.7Hz, 2H), 1.25(d, J=6.2Hz, 6H); LCMS(方法T2) RT 1.72min; m/z 296.01[M+H]⁺。

[1502] 中间体J1: (1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇



[1504] 步骤1: 2,5-二氯-4-(甲硫基)嘧啶

[1505] 将2,4,5-三氯嘧啶(3.27mL, 28.54mmol)溶解于THF(29mL)和水(29mL)中并且冷冻至0℃。向此混合物添加甲硫醇钠(2.00g, 28.54mmol)并且允许反应混合物温热至室温以及搅拌4h。添加EtOAc(50mL)和水(50mL)并且分离各层。用另外的50mL的EtOAc萃取水层并且将有机层合并,干燥,并且浓缩以提供透明油状物,将该油状物快速结晶以给出呈白色固体的2,5-二氯-4-甲基硫烷基-嘧啶(5.5g, 99%)。LCMS(方法X2); RT 1.35min; m/z 194.9542[M+H]⁺

[1506] 步骤2: (1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇

[1507] 向烘干的微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入2,5-二氯-4-(甲硫基)嘧啶(来自步骤1; 234mg, 1.20mmol)、内切-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷盐酸盐(238mg, 1.32mmol)和DIPEA(0.84mL, 4.82mmol)。添加异丙醇(3.4mL),将反应小瓶用盖密封并且将

反应混合物在加热块中在120℃下加热24h。将反应混合物冷却至rt并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的0%至70%EtOAc)纯化,提供呈无色油状物的(1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇(221mg,61%),当在4℃下储存时,其固化为灰白色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.97(s,1H),5.63(d,J=12.6Hz,1H),4.80-4.65(m,2H),4.00-3.92(m,3H),3.87-3.82(m,2H),2.48(s,3H),2.26-2.15(m,2H),1.89(d,J=15.0Hz,2H);LCMS(2min);RT 1.49min;m/z 284.0726[M-H₂O+H]⁺

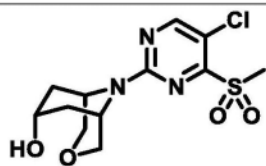
[1508] 步骤3: (1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬-7-醇

[1509] 将(1R,5S,7s)-9-(5-氯-4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬-7-醇(来自步骤2;68mg,0.22mmol)溶解于CH₂Cl₂(1.1mL)和MeCN(1.1mL)中。添加3-氯过氧苯甲酸(53mg,0.24mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌1h。添加CH₂Cl₂(20mL)并且将反应混合物用饱和水性NaHCO₃(20mL)萃取。将水层用CH₂Cl₂(20mL)萃取,并且将有机物合并,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈白色固体的标题化合物(48mg,67%)。LCMS(方法X2);RT 0.98min;m/z300.0593[M-H₂O+H]⁺。

[1510] 通过与用于制备中间体J1类似的方法制备以下列表中的实例。步骤2中使用的胺如表中所示。对中间体J2和中间体J3;在步骤3中,2.5当量的3-氯过氧苯甲酸(mCPBA)被用于将硫化物完全氧化为砜。

中间体	数据和备注	胺
中间体 J2: (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i>)-9-(5-氯-4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬-7-醇	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1 H), 4.83-4.77 (m, 1 H), 4.69-4.64 (m, 1 H), 4.01-3.99 (m, 1 H), 3.99-3.96 (m, 1 H), 3.94-3.89 (m, 1 H), 3.87-3.80 (m,	内切-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬烷盐酸盐

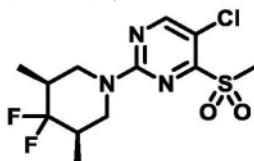
[1511]



2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.30-2.18 (m, 2 H), 1.94-1.86 (m, 2 H)。LCMS (方法 X2) RT 1.00; m/z 316.0537 [M-H₂O+H]⁺。

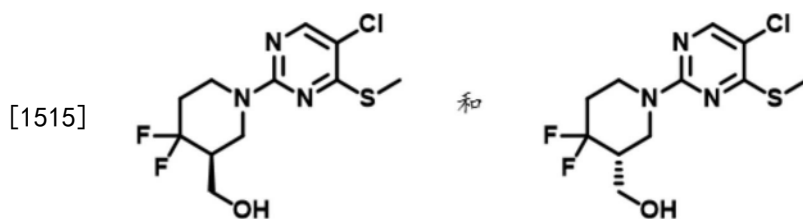
中间体 J3: 5-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-4-(甲基磺酰基)嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 1 H), 4.61 (br s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.86 (app t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2 H), 2.08-1.93 (m, 2 H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H); LCMS (方法 X2) RT 1.41 min; m/z 340.0818 [M+H] ⁺ 。	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶盐酸盐
---	---	---

[1512]



[1513] 中间体K1a和中间体K1b表示一对对映异构体,其中一个是(R)-并且另一个是(S)-(哌啶-3-基)甲醇。尚未确定哪一个是(R)-对映异构体并且哪一个是(S)-对映异构体。使用以下所述的方法,在步骤3中,通过制备型手性SFC分离化合物。

[1514] 中间体K1a和中间体K1b: (S)-(1-(5-氯-4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇和(R)-(1-(5-氯-4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇



[1516] 步骤1类似于用于制备中间体J1方法。

[1517] 步骤2:外消旋- (1- (5-氯-4- (甲基磺酰基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇

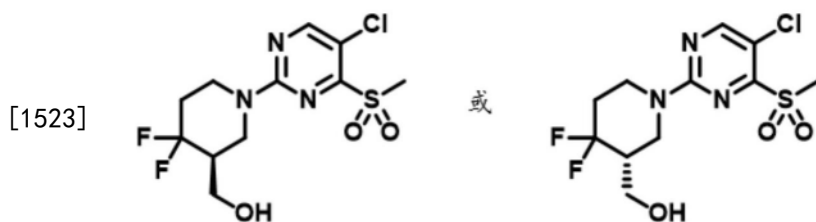
[1518] 将外消旋- (1-苄基-4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇 (400mg, 1.66mmol) 和氢氧化钡 (10mg, 0.08mmol) 在EtOH (3.3mL) 中的混合物在rt下在H₂气气球下搅拌16h。(注意:LCMS和NMR分析显示产物:起始材料的比约3:1)。将反应混合物在真空中浓缩,提供287mg材料。向微波小瓶 (2.0-5.0mL的体积) 中装入此粗制混合物、2,5-二氯-4-甲基硫烷基-嘧啶 (217mg, 1.11mmol)、和DIPEA (0.58mL, 3.34mmol)。添加异丙醇 (3.4mL), 将反应小瓶用盖密封并且将反应混合物在120℃下加热4h。将反应混合物在真空中浓缩,并且将粗产物加载到二氧化硅上,以及通过正相色谱 (拜泰齐公司25g KP-sil; 在环己烷中的0%至50% EtOAc) 纯化,以提供呈透明油状物的外消旋- (1- (5-氯-4- (甲基磺酰基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇 (316mg, 78%), 将其在静置缓慢结晶。LCMS (方法T2); RT 1.54min; m/z 310.0594 [M+H]⁺。

[1519] 步骤3: (S) - (1- (5-氯-4- (甲基磺酰基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇和 (R) - (1- (5-氯-4- (甲基磺酰基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇

[1520] 将外消旋- (1- (5-氯-4- (甲基磺酰基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇 (来自步骤2; 256mg) 在1:1异丙醇:CH₂Cl₂中溶解至25mg/mL并且然后通过SFC (Lux C4 (21.2mm x 250mm, 5μm), 10:90异丙醇:CO₂; 流速50mLmin⁻¹) 纯化。将较早洗脱的对映异构体确认为中间体K1a并且将较晚洗脱的对映异构体确认为中间体K1b。然后将合并的各级分在真空中浓缩,然后在35℃和5mbar的真空烘箱中储存,提供呈无色胶状物的中间体K1a (101mg) 和中间体K1b (105mg)。

[1521] 通过SFC (Lux C4 (4.6mm x 250mm, 5μm), 15:85异丙醇:CO₂; 流速4mLmin⁻¹) 确认手性纯度分析。中间体K1a: ee=98.4%; RT 2.17min。中间体K1b: ee=98.4%; RT 2.52min。

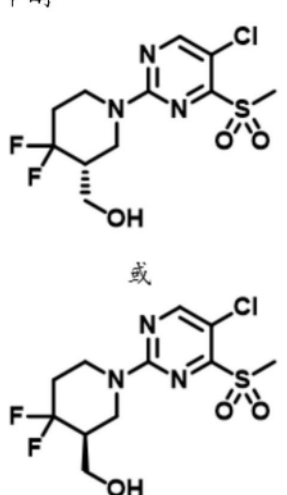
[1522] 中间体K2a: (S) - (1- (5-氯-4- (甲基磺酰基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇或 (R) - (1- (5-氯-4- (甲基磺酰基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇



[1524] 在0℃下,向 (S) - (1- (5-氯-4- (甲硫基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) 甲醇或 (R) - (1- (5-氯-4- (甲硫基) 嘧啶-2-基) -4,4-二氟吡啶-3-基) -甲醇 (中间体K1a; 50mg, 0.16mmol) 在CH₂Cl₂ (0.85mL) 和MeCN (0.85mL) 中的溶液中分批添加3-氯过氧苯甲酸 (73mg, 0.33mmol)。然后将反应混合物温热至室温并且搅拌16h。将反应混合物用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释并且将反应混合物用饱和水性硫代硫酸钠和饱和水性NaHCO₃ (20mL) 洗涤。将有机层分离,干燥 (MgSO₄), 并在真空中浓缩。在0℃下,向 (S) - (1- (5-氯-4- (甲硫基) 嘧啶-2-基) -4,4-二

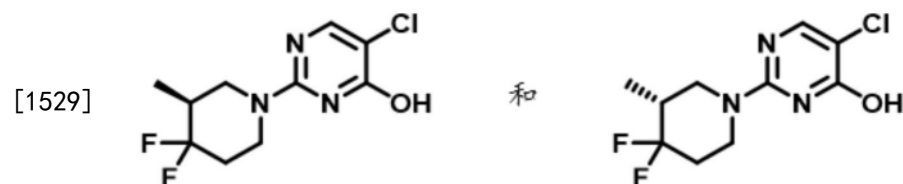
氟哌啶-3-基) 甲醇或(R)-(1-(5-氯-4-(甲硫基) 嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基) 甲醇(中间体K1a; 50mg, 0.16mmol) 在CH₂Cl₂ (0.85mL) 和MeCN (0.85mL) 中的溶液中分批添加3-氯过氧苯甲酸 (73mg, 0.33mmol)。然后将反应混合物温热至室温并且搅拌16h。将反应混合物用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释并且将反应混合物用饱和水性硫代硫酸钠和饱和水性NaHCO₃ (20mL) 洗涤。将有机层分离, 干燥 (MgSO₄), 并在真空中浓缩。将残余物通过正相色谱 (拜泰齐公司10g KP-Si1; 在CH₂Cl₂ 中的0% 至5% MeOH) 纯化, 提供呈灰白色固体的标题化合物 (40mg, 73%)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.98 (dd, J=11.4, 4.5Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.60 (dd, J=11.4, 8.8Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 1H); OH未观察到; LCMS (方法T2); RT 1.20min; m/z 342.04 [M+H]⁺。

[1525] 通过与用于制备中间体K2a类似的方法 (从表中所示的硫化芳基开始) 制备以下列表中的实例。

中间体	数据和备注	硫化芳基
中间体 K2b: (R)-(1-(5-氯-4-(甲基磺酰基) 嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基) 甲醇或(S)-(1-(5-氯-4-(甲基磺酰基) 嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基) 甲醇 	LCMS (方法 T2); RT 1.25 min; m/z 342.0442 [M+H] ⁺ 。	中间体 K1b: (R)-(1-(5-氯-4-(甲硫基) 嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基) 甲醇或(S)-(1-(5-氯-4-(甲硫基) 嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基) 甲醇

[1527] 中间体L1a和中间体L1b表示一对对映异构体, 其中一个是(R)-并且另一个是(S)-甲基-哌啶。尚未确定哪一个是(R)-对映异构体并且哪一个是(S)-对映异构体。使用以下所述的方法, 在步骤3中, 通过制备型手性SFC分离化合物。

[1528] 中间体L1a和中间体L1b: (S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基) 嘧啶-4-醇和(R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基) 嘧啶-4-醇



[1530] 步骤1: 2,5-二氯嘧啶-4-醇

[1531] 将2M氢氧化钠(6mL, 12mmol)添加至2,4,5-三氯嘧啶(1.29g, 7.0mmol)在THF(4mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在rt下搅拌24h。将反应混合物在真空中浓缩并且用3M HCl中和该水性混合物。将水性混合物用Et₂O(2x 10mL)随后是EtOAc(2x 10mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩,提供呈黄色固体的2,5-二氯嘧啶-4-醇(923mg, 80%),将其未经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.26(s, 1H); LCMS(方法T2) RT 0.19min; m/z 164.9602[M+H]⁺

[1532] 步骤2: 外消旋-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇

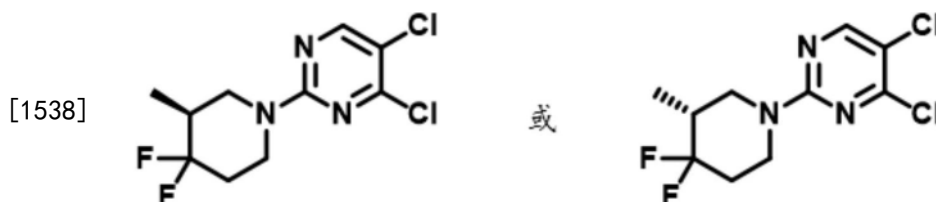
[1533] 向微波小瓶(10-20mL的体积)中装入2,5-二氯嘧啶-4-醇(来自步骤1; 502mg, 3.0mmol)和外消旋-4,4-二氟-3-甲基哌啶盐酸盐(522mg, 3.0mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加乙醇(5mL)随后添加DIPEA(1.4mL, 8.0mmol)。将反应混合物在加热块中在80℃下加热10h。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DMSO(1mL)中并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱; 在H₂O中的25%-80% MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的外消旋-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇(264mg, 33%)。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ12.18(br s, 1H), 7.89(s, 1H), 4.49-4.41(m, 1H), 4.34-4.27(m, 1H), 3.37-3.30(m, 1H), 3.08(dd, J=13.8, 10.9Hz, 1H), 2.26-2.17(m, 1H), 2.17-2.08(m, 1H), 2.02-1.89(m, 1H), 1.16(d, J=6.8Hz, 3H); LCMS(方法T2) RT 1.21min; m/z 264.0675[M+H]⁺

[1534] 步骤3: (S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇和(R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇

[1535] 将外消旋-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇(250mg)在MeOH:CH₂Cl₂(4:1)(1% v/v NH₃)中溶解至25mg/mL并且然后通过SFC(Amy-C(20mm x 250mm, 5μm) 10:90MeOH:CO₂(0.2% v/v NH₃); 流速50mLmin⁻¹)纯化。将较早洗脱的对映异构体确认为中间体L1a并且将较晚洗脱的对映异构体确认为中间体L1b。将合并的中间体L1a的级分在真空中浓缩然后在35℃和5mbar的真空烘箱中储存,提供呈白色固体的中间体L1a(85mg)。将合并的中间体L1b的级分在真空中浓缩并且预纯化以及如上分离,以提供呈白色固体的中间体L1b(68mg)。

[1536] 通过SFC(Amy-C(4.6mm x 250mm, 5μm), 10:90MeOH:CO₂(0.2% v/v NH₃); 流速4mLmin⁻¹)确认手性纯度分析。中间体L1a: ee=99.2%; RT 3.58min。中间体L1b: ee=99.0%; RT 3.83min。

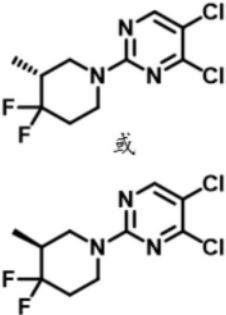
[1537] 中间体L2a: (S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶



[1539] 向含有(S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇或(R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇(中间体L1a; 43mg, 0.16mmol)的小瓶添加POCl₃(0.6mL, 6.4mmol),以及将小瓶密封并且加热至90℃持续3h。真空去除过量的POCl₃并且将

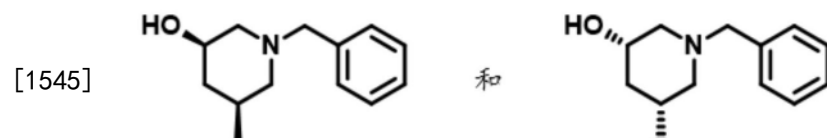
残余物在水和EtOAc之间分配。将层分离,并且将有机层干燥(MgSO₄),以及在真空中浓缩以给出呈无色油状物的标题化合物(41mg,89%),将该化合物未经进一步纯化而使用。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ 8.22 (s,1H), 4.56-4.50 (m,1H), 4.47-4.41 (m,1H), 3.40-3.33 (m,1H), 3.11-3.04 (m,1H), 2.21-2.11 (m,1H), 2.11-1.98 (m,1H), 1.96-1.82 (m,1H), 1.09 (d, J=6.8Hz,3H); LCMS (方法T2); RT 1.71min; m/z 282 [M+H]⁺。

[1540] 通过与用于制备中间体L2a类似的方法(从表中所示的硫化芳基开始)制备以下列表中的实例。

[1541]	中间体	数据和备注	嘧啶-4-醇
[1542]	中间体 L2b: (R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶 	LCMS (方法 T2); RT 1.71 min; m/z 282 [M+H]⁺。	中间体 L1b: (R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇或(S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇

[1543] 中间体M1a和中间体M1b表示一对对映异构体,其中一个是(3R,5S)-并且另一个是(3S,5R)-哌啶醇。尚未确定哪一个(3R,5S)-对映异构体并且哪一个(3S,5R)-对映异构体。使用以下所述的方法,通过制备型手性分离化合物。

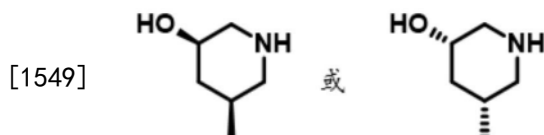
[1544] 中间体M1a和中间体M1b: (3R,5S)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇和(3S,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇



[1546] 将可商购的外消旋-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇(1g)在MeOH中溶解至50mg/mL并且然后通过SFC(Lux A1(21.2mm x 250mm,5μm),15:85MeOH:CO₂(0.2% v/v DEA;流速50mlmin⁻¹)纯化。将较早洗脱的对映异构体确认为中间体M1a并且将较晚洗脱的对映异构体确认为中间体M1b。将合并的中间体M1a的级分在真空中浓缩,然后在35℃和5mbar的真空烘箱中储存,提供呈白色固体的中间体M1a(369mg)。将合并的中间体M1b的级分在真空中浓缩并且预纯化以及如上分离,以提供呈白色固体的中间体M1b(315mg)。

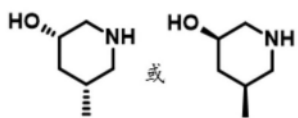
[1547] 通过SFC(Amy-C(4.6mm x 250mm,5μm),15:85MeOH:CO₂(0.2% v/v DEA);流速4mlmin⁻¹)确认手性纯度分析。中间体M1a:ee=98.4%;RT 1.47min。中间体M1b:ee=99.4%;RT 1.84min。

[1548] 中间体M2a: (3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇或(3S,5R)-5-甲基哌啶-3-醇



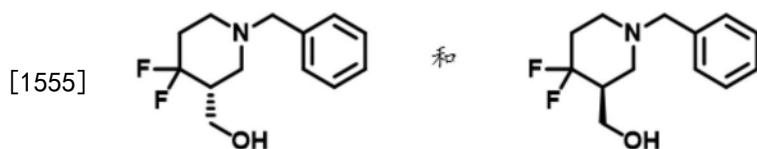
[1550] 将含有在乙醇(10mL)中的(3R,5S)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇或(3S,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇(中间体M1a;200mg,0.97mmol)的烧瓶用氩气脱气5min。添加Pd/C(10wt%;104mg)并且将悬浮液用氩气再脱气10min。将烧瓶抽真空并且用氢回填两次,然后在室温下在氢气球下搅拌2h。将反应通过硅藻土(洗脱液甲醇)过滤并且将滤液在真空中浓缩以给出呈白色固体的标题化合物(110mg,98%),将该化合物未经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ3.59-3.51(m,1H),3.11-3.04(m,1H),2.90-2.81(m,1H),2.20(dd,J=11.8,10.4Hz,1H),2.07-1.98(m,2H),1.67-1.54(m,1H),1.01-0.86(m,4H)。

[1551] 通过与用于制备中间体M2a类似的方法(从表中所示的胺开始)制备以下列表中的实例。

中间体	数据和备注	哌啶-4-醇
[1552] 中间体 M2b: (3S,5R)-5-甲基哌啶-3-醇或(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 4.49 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 3.32-3.25 (m, 1 H), 2.90 (dddd, J = 11.4, 4.6, 2.1, 1.0 Hz, 1 H), 2.76-2.67 (m, 1 H), 2.19-2.03 (m, 1 H), 1.99 (dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1 H), 1.88-1.78 (m, 2 H), 1.48-1.35 (m, 1 H), 0.84-0.73 (m, 4 H)。	中间体 M1b: (3S,5R)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇或(3R,5S)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇

[1553] 中间体N1a和中间体N1b表示一对对映异构体,其中一个是(S)-并且另一个是(R)-(哌啶-3-基)甲醇。尚未确定哪一个是(S)-对映异构体并且哪一个是(R)-对映异构体。使用以下所述的方法,通过制备型手性分离化合物。

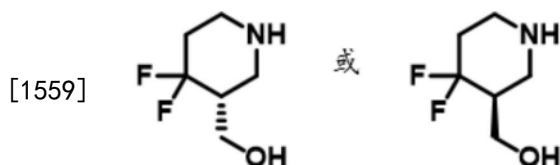
[1554] 中间体N1a和中间体N1b:(R)-(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇和(S)-(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇



[1556] 将可商购的外消旋-(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇(254mg)在异丙醇中溶解至50mg/mL并且然后通过SFC(Lux iC5(21.2mm x 250mm,5μm),10:90异丙醇:CO₂(0.2%v/v NH₃;流速21mlmin⁻¹)纯化。将较早洗脱的对映异构体确认为中间体N1a并且将较晚洗脱的对映异构体确认为中间体N1b。然后将合并的各级分在真空中浓缩,然后在35℃和5mbar的真空烘箱中储存,提供呈透明胶状物的中间体N1a(102mg)和中间体N1b(100mg)。

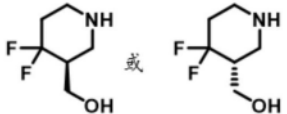
[1557] 通过SFC(Lux iC5(4.6mm x 250mm,5μm),10:90异丙醇:CO₂(0.2%v/v DEA);流速4mlmin⁻¹)确认手性纯度分析。中间体N1a:ee=96.6%;RT 1.70min。中间体N1b:ee=97.8%;RT 1.91min。

[1558] 中间体N2a:(R)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇或(S)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇

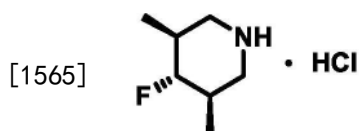


[1560] 将含有在乙醇(8mL)中的(R)-(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇或(S)-(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇(中间体N1a;102mg,0.42mmol)的烧瓶用氩气脱气2min。添加Pd/C(10wt%;45mg)并且将悬浮液用氩气再脱气10min。将烧瓶抽真空并且用氢回填两次,然后在rt下在氢气球下搅拌3h。将反应通过硅藻土(洗脱液甲醇)过滤并且将滤液通过棉羊毛进一步过滤。将滤液在真空中浓缩,提供呈无色油状物的标题化合物(64mg,100%),该化合物在静置结晶。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ3.92(dd,J=11.2,4.0Hz,1H),3.51(dd,J=11.2,8.6Hz,1H),3.27-3.21(m,1H),3.07-3.00(m,1H),2.82-2.74(m,1H),2.61(t,J=12.7,10.3,1.7Hz,1H),2.12-1.96(m,2H),1.92-1.78(m,1H)。

[1561] 通过与用于制备中间体N2a类似的方法(从表中所示的胺开始)制备以下列表中的实例。

中间体	数据和备注	哌啶-4-醇
[1562] 中间体 N2b: (S)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇或(R)-(4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇	¹ H NMR(500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 3.92 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.51 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 1 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 3.07-3.00 (m, 1 H), 2.82-2.74 (m, 1 H), 2.61 (t, J = 12.6, 10.2, 1.7 Hz, 1 H), 2.12-1.96 (m, 2 H), 1.92-1.78 (m, 1 H)。	中间体 N1b: (S)-(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇或(R)-(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇
[1563] 	H), 2.12-1.96 (m, 2 H), 1.92-1.78 (m, 1 H)。	-3-基)甲醇

[1564] 中间体01: (3R,4r,5S)-4-氟-3,5-二甲基哌啶盐酸盐



[1566] 步骤1: (3R,4r,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌啶-4-醇和(3R,4s,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌啶-4-醇

[1567] 在5℃下,向(3R,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌啶-4-酮(100mg,0.46mmol)在甲醇(1.0mL)中的溶液分两部分添加硼氢化钠(21mg,0.55mmol)。使反应温热至室温,并且搅拌16h。将反应在真空中浓缩,并且将残余物在水和EtOAc之间分配。将有机层分离,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩以给出呈无色油状物的(3R,4r,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌啶-4-醇和(3R,4s,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌啶-4-醇的1:1混合物(98mg,97%)。¹H NMR(500MHz,CDC1₃) δ7.36-7.31(m,8H),7.30-7.25(m,2H),3.60-3.56(m,1H),3.52(s,2H),3.49(s,2H),2.87-2.79(m,2H),2.72-2.66(m,1H),2.56-2.49(m,2H),1.98(t,J=11.4Hz,2H),1.94-1.83(m,2H),1.75-1.65(m,4H),0.97(d,J=6.1Hz,6H),0.94(d,J=6.8Hz,6H); OH未观察到。

[1568] 步骤2: (3R,4r,5S)-1-苄基-4-氟-3,5-二甲基哌啶

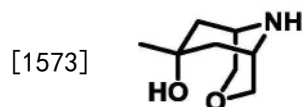
[1569] 在-78℃下,向(3R,4r,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌啶-4-醇和(3R,4s,5S)-1-苄基-

3,5-二甲基哌啶-4-醇(来自步骤1;50mg,0.23mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中添加DAST(60μL,0.46mmol),并且允许反应温热至室温以及搅拌16h。向反应混合物添加饱和和水性NaHCO₃并且将水层用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩,以给出呈黄色油状物的(3R,4r,5S)-1-苄基-4-氟-3,5-二甲基哌啶(47mg,88%)。¹H NMR分析指示单个非对映异构体被分离。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.39-7.26(m,5H),3.64(dt,J=50.2,9.9Hz,1H),3.51(s,2H),2.86(dtd,J=11.2,4.5,3.8,2.0Hz,2H),2.04-1.91(m,2H),1.74(td,J=11.7,1.3Hz,2H),0.99(d,J=6.5Hz,6H)。

[1570] 步骤3: (3R,4r,5S)-4-氟-3,5-二甲基哌啶盐酸盐

[1571] 将含有在乙醇(4mL)中的(3R,4r,5S)-1-苄基-4-氟-3,5-二甲基哌啶(来自步骤2;47mg,0.21mmol)的烧瓶用氩气脱气5min。添加Pd/C(10wt%;23mg)并且将悬浮液用氩气再脱气10min。将烧瓶抽真空并且用氢回填两次,然后在室温下在氢气球下搅拌5h。再添加Pd/C(10wt%;23mg)的样品并且将烧瓶抽真空并且用氢回填两次,然后在室温下在氢气球下搅拌16h。将反应通过硅藻土(洗脱液甲醇)过滤,并且将滤液在100mbar压力下浓缩。在减压浓缩前,将1,4-二噁烷(0.6mL)中的3M HCl的溶液添加至此残余物中并且将溶液搅拌10min,以给出呈白色固体的标题化合物(31mg,87%)。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ3.98(dtd,J=48.8,10.0,1.6Hz,1H),3.42-3.30(m,2H),2.81(t,J=12.8Hz,2H),2.14-2.02(m,2H),1.11(d,J=6.6Hz,6H);LCMS(方法T4);RT 0.16min;m/z 132[M+H]⁺。

[1572] 中间体P1: (1R,5S,7s)-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇



[1574] 步骤1: (1R,5S,7s)-9-苄基-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇

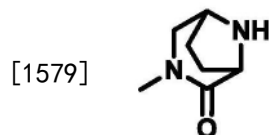
[1575] 在rt下,将甲基溴化镁(在Et₂O中的3.0M溶液;0.72mL,2.16mmol)滴加至9-苄基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-酮(100mg,0.43mmol)在THF(4.32mL)中的溶液中。然后将溶液在60℃下搅拌过夜。此后,将反应混合物冷却至rt并且添加额外的甲基溴化镁(在Et₂O中的3.0M溶液;0.72mL,2.16mmol)和THF(5mL)。将反应混合物在60℃下再搅拌3d。通过小心缓慢的添加水来淬灭混合物。将混合物用EtOAc萃取并且将有机萃取物用盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。将残余物通过正相色谱(拜泰齐公司10g KP-Si1;在环己烷中的20%至100%EtOAc)纯化,提供呈棕色油状物的(1R,5S,7s)-9-苄基-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇(77mg,72%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.40-7.33(m,2H),7.36-7.28(m,2H),7.29-7.22(m,1H),6.21(s,1H),3.97-3.93(m,2H),3.81-3.77(m,2H),3.76(s,2H),2.75-2.69(m,2H),2.18(dd,J=14.7,5.4Hz,2H),1.60(d,J=14.9Hz,2H),1.32(d,J=1.3Hz,3H)。观察到单个非对映异构体。因此,其被指定为添加自外切面的甲基。NOESY NMR显示甲基和相邻CH₂质子(轴向和等位质子两者)之间的交叉峰,因此暗示甲基已从顶面添加,因为此结果对甲基反式至轴向CH₂质子是是不可能的。

[1576] 步骤2: (1R,5S,7s)-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇

[1577] 将Pd/C(10wt%)(25.00mg,0.0235mmol)添加至(1R,5S,7s)-9-苄基-7-甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬-7-醇(来自步骤1;61mg,0.23mmol)在乙醇(2.3mL)中的溶液中然后放置在氢气氛下并且在30℃下搅拌过夜。将混合物通过在SCX-2柱上的硅藻土垫过滤并

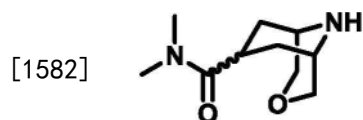
且用乙醇洗涤。然后用2M甲醇氨洗脱产物。将溶剂在真空中浓缩,提供呈浅褐色固体的标题化合物(35mg,87%)。¹H NMR (600MHz,CDCl₃) δ7.02 (br s,1H),5.83 (s,1H),4.18 (d,J=12.4Hz,2H),3.95 (d,J=12.4Hz,2H),3.44-3.39 (m,2H),2.37 (dd,J=15.2,5.4Hz,2H),2.00 (d,J=15.2Hz,2H),1.33 (s,3H)。

[1578] 中间体P2:外消旋-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-酮



[1580] 将在DMF (6mL) 中的氢化钠 (60%分散在矿物油中;33mg,0.82mmol) 和外消旋-叔丁基2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(124mg,0.55mmol) 的混合物在25℃下搅拌15min。然后添加碘甲烷 (0.20mL,3.29mmol)。将所得溶液在此温度下搅拌16h。添加盐水并且用EtOAc萃取溶液。将合并的有机层用盐水和水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩,提供呈深黄色固体的Boc保护的中间体 (78mg)。将固体溶解于CH₂Cl₂ (8mL) 中并且添加TFA (0.60mL,0.55mmol)。将所得溶液在rt下搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩并且将残余物通过SCX-2 (2g) 柱纯化,提供呈无色油状物的标题化合物 (40mg,52%), 该化合物未经进一步纯化而使用。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ3.74 (ddt, J=6.3,3.3,1.0Hz,1H),3.69-3.64 (m,1H),3.52 (ddd, J=11.6,4.3,1.1Hz,1H),3.04 (dd, J=11.6,1.0Hz,1H),2.85 (s,3H),2.13-1.95 (m,3H),1.86-1.72 (m,1H)。

[1581] 中间体P3: (1R,5S) -N,N-二甲基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酰胺



[1583] 将二甲胺 (在THF中的2M;0.8mL,1.59mmol) 添加至 (1R,5S) -9-(叔丁氧基羰基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酸 (72mg,0.27mmol) 和HATU (121mg,0.32mmol) 在DMF (4mL) 中的搅拌溶液中。将所得溶液在25℃下搅拌16h。添加盐水并且用EtOAc萃取溶液。将合并的有机层用盐水和水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中浓缩,提供呈黄色蜡状物的Boc保护的中间体 (67mg)。然后将粗产物溶解于CH₂Cl₂ (8mL) 中并且添加TFA (0.60mL,0.67mmol)。将所得溶液在rt下搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过SCX-2 (2g) 柱纯化,提供呈白色固体的标题化合物 (38mg,72% mmol), 将该化合物未经进一步纯化而使用。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ4.16-4.08 (m,1H),3.98-3.86 (m,4H),3.16 (s,3H),3.00-2.96 (m,2H),2.95 (s,3H),2.10-2.02 (m,2H),1.93-1.85 (m,2H)。

[1584] 生物学测定

[1585] HTRF测定

[1586] 在384孔黑色Proxiplate (珀金埃尔默 (Perkin Elmer)) 中,在测定缓冲 (25mM Hepes pH8,100mM NaCl,0.05%吐温20,0.5mM TCEP,0.05%牛血清白蛋白) 中,每15μL HTRF反应含有1nM Trx-6xHis-BCL6 (内部生产,覆盖氨基酸序列5-129的人类BCL6 BTB结构域)、300nM BCOR-AF633肽 (RSEIISTAPSSWVPGP-Cys-AlexaFluor 633-酰胺,剑桥研究生化 (Cambridge Research Biochemical))、和0.5nM抗6xHis-Terbium穴状物 (CisBio生物测定,法国)。将在DMSO中的测试化合物或单独的DMSO添加至使用ECHO550声分器 (Labcyte

公司)的孔中以给出合适的测试浓度(最终0.7% v/v DMSO)。在室温下孵育2小时后,在具有337nm激光激发、第一发射滤光片APC 665nm、和第二发射滤光片铕615nm的Envision读板器(珀金埃尔默公司)上读取该板。通过将FRET比率归一化为适当的高(具有所有试剂的DMSO)和低(无BCL6的DMSO)对照来计算每个浓度下的%抑制。使用GraphPad Prism 6.0或Dotmatics(彼索普斯托福公司(Bishops Stortford),英国)软件,通过将标准化数据拟合到S型四参数罗吉特拟合方程中来确定化合物IC₅₀。

[1587] 此测定的结果示于上表1中。

[1588] NanoBRET测定

[1589] 使用细胞纳米生物发光共振能量转移(nanoBRET)测定(普洛麦格公司(Promega) NanoBRET Nano-Glo检测系统,目录号N1662)来检测对BCL6-NCOR2(SMRT)辅阻遏蛋白与蛋白质相互作用的抑制作用。将编码全长BCL6和NCOR2的DNA插入pFC32K.NanoLuc和pFC14K.HaloTag载体(普洛麦格公司)中,以分别产生C末端标记的融合蛋白BCL6-nanoLuc和NCOR2-HaloTag。将HEK293T细胞(8×10^5)接种到6孔板的每个孔中,并且在24小时后与Fugene 6(普洛麦格目录号E2691)试剂和2.2 μ g编码BCL6-nanoLuc(为供体)和NCOR2-HaloTag(为受体)(在1:25的供体:受体DNA比例下)的总DNA质粒共转染。转染后20小时,收集细胞,用PBS洗涤,并且交换到不含有酚红的OptiMEM+4% FBS(生命技术公司(Life Technology))的培养基中。将细胞密度调节至 5×10^5 个细胞/ml,并且在384孔NUNC白色测定板(赛默飞世尔科技公司(ThermoScientific)NUNC目录号10080681)的每个孔中接种含有在DMSO中的测试化合物或仅DMSO 20 μ L,以给出0-100 μ M以0.5% v/v DMSO的最终浓度加上0.5 μ g/ml NanoBRET 618荧光配体。将细胞在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下孵育6小时,然后添加NanoBRET furimazine底物(普洛麦格公司)以给出10 μ M的最终浓度。短暂离心后,在配备LUM/D600双镜,Lum 450/40nm带通和D605 nm长通滤光片的Envision(珀金埃尔默)读板器上读取板(0.1秒读取)以确定BRET比率。通过将BRET比率归一化为适当的高和低对照来计算每个测试浓度下的%抑制。使用GraphPad Prism 6.0或Dotmatics软件通过将标准化数据拟合到S型四参数罗吉特拟合方程中来确定化合物IC₅₀。

[1590] 使用此测定获得的结果示于上表2中。

[1591] 基于免疫荧光的BCL6降解测定

[1592] 使用InCell12200高内涵成像系统(通用电气医疗集团(GE Healthcare))在基于免疫荧光的测定中,在SUDHL-4细胞(美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection))中确定DC₅₀值(50%的内源性BCL6蛋白降解下的化合物浓度)。简而言之,将在RPMI 1640-10%FBS(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)或PAN Biotech UK Ltd)中培养的40 μ L淋巴瘤悬浮细胞接种在纤连蛋白(西格玛目录F1141)包被的384孔Cell Carrier Ultra板(珀金埃尔默目录6057300)上(1.2×10^4 个细胞/孔)。在37 $^{\circ}$ C/CO₂培养箱中细胞培养20小时后,使用ECHO550声分发器(Labcyte公司),在0.67%的最终DMSO浓度中以8点浓度响应(从5nM到10 μ M的范围),将化合物分配至细胞培养板中。将细胞与化合物在37 $^{\circ}$ C/CO₂培养箱中孵育2小时,随后是在室温下4.5%甲醛(37%甲醛溶液,西格玛目录F8775)中固定15min。固定后,使用Power Washer 384(特肯集团有限公司(Tecan Group Ltd))在1xTBS(Tris缓冲盐水)中洗涤细胞。通过将固定的细胞在室温下在1xTBS、5% BSA、1% Triton X100中孵育1小时来进行封闭和细胞渗透,随后在PW384板洗涤器上洗涤3次。在1xTBS、1%

BSA、0.2% Triton X100中制备一抗和二抗。通过将细胞与BCL6兔多克隆抗体(西格玛目录HPA004899)以1:250, 0.8 μ g/ml孵育1h30, 随后在鸡抗兔Alexa 488偶联抗体(生命技术公司(Life Technology))中以1:500孵育1小时, 来检测BCL6表达。在每种抗体中孵育后, 将细胞在PW384板洗涤器上的1xTBS-0.05%吐温中洗涤四次。最后, 将细胞与在1xTBS中的核染色RedDot2染料(Biotium)以0.5x的储备液浓度孵育60min。在不存在或存在化合物时, BCL6表达在配备20x物镜的InCell12200上检测, 并且在InCell分析仪3.7.2工作站(通用电气医疗集团)上定量。通过将在化合物存在下的BCL6表达归一化为适当的高(DMSO)和低(DMSO, 具有7 μ M对照化合物(5-((5-氯-2-((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮))对照, 计算每个浓度下的%响应。使用GraphPad Prism 6.0或Dotmatics(彼索普斯托福公司, 英国)软件通过将标准化数据拟合到S型四参数罗吉特拟合方程中来确定化合物DC₅₀值。

[1593] 使用此测定获得的结果显示在上表3中。

[1594] 虽然本文已经出于参考和说明的目的描述了本发明的特定实施例, 但是在不脱离由所附权利要求限定的本发明的范围的情况下, 各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的。