



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119095840 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 06

(21) 申请号 202380036165.1

(72) 发明人 李菁 许文清 王志伟

(22) 申请日 2023.04.28

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桢

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/090344 2022.04.29 CN

PCT/CN2022/105964 2022.07.15 CN

PCT/CN2023/085071 2023.03.30 CN

(51) Int. Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/091483 2023.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/208173 EN 2023.11.02

(71) 申请人 百济神州有限公司

地址 英属开曼群岛大开曼岛卡玛纳海湾索
纳瑞斯大道94号

权利要求书34页 说明书116页

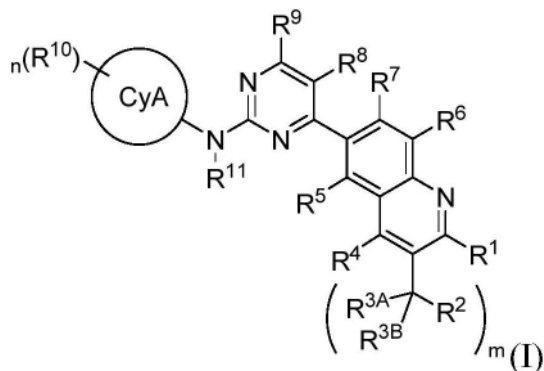
(54) 发明名称

作为周期蛋白依赖性激酶抑制剂的经取代
的6-(嘧啶-4-基)喹啉化合物

(57) 摘要

本披露提供了含有6-(嘧啶-4-基)喹啉结构
的化合物,其用于选择性抑制CDK4活性的用途,
以及可治疗包括癌症在内的各种疾病的、包含这
些化合物的药物组合物。

1. 一种具有式(I)的化合物:



或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其氧化的类似物、或其前药,

其中:

环CyA是3至8元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员;所述环任选地被至少一个取代基 R^{10} 取代;

n是0、1、2、3、4或5;

m是0或1;条件是当m=0时,该 $\begin{matrix} \text{R}^{3A} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{R}^{3B} \end{matrix} \text{R}^2$ 部分作为整体被H替代;

R^1 是H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$ 或 $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{1d} 取代;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{1f} 取代;

R^{1d} 和 R^{1f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

R^2 是氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2a}$ 、 $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 、或 $-NR^{2a}SO_2R^{2b}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代;

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;或

(R^{2a}和R^{2b})、(R^{2b}和R^{2c})或(R^{2a}和R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3至12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基R^{2f}取代;

R^{2d}和R^{2f}各自独立地选自氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ、或-NR^{2g}SO₂R^{2h};其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、氧代、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;或

(两个R^{2d})或(两个R^{2f})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3至12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、氧代、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

R^{2g}、R^{2h}和R²ⁱ各自独立地选自氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

R^{3A}和R^{3B}各自独立地是氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-CN;其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基R^{3c}取代;或

R^{3A}和R^{3B}与它们所附接的原子一起形成酰基(-C(=O)-)或3至12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基R^{3c}取代;

每个R^{3c}独立地选自氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}、或-NR^{3d}SO₂R^{3e};其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

R^{3d}、R^{3e}和R^{3f}各自独立地选自氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

R⁴是氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基或杂环基;其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基或杂环基中的每个任选地被至少一个取代基R^{4a}取代;

每个 R^{4a} 独立地选自氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}COR^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 或 $-NR^{4b}SO_2R^{4c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代；

R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 或 $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代；

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5f} 取代；

R^{5d} 和 R^{5f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代；

R^{10} 选自H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 或 $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代；

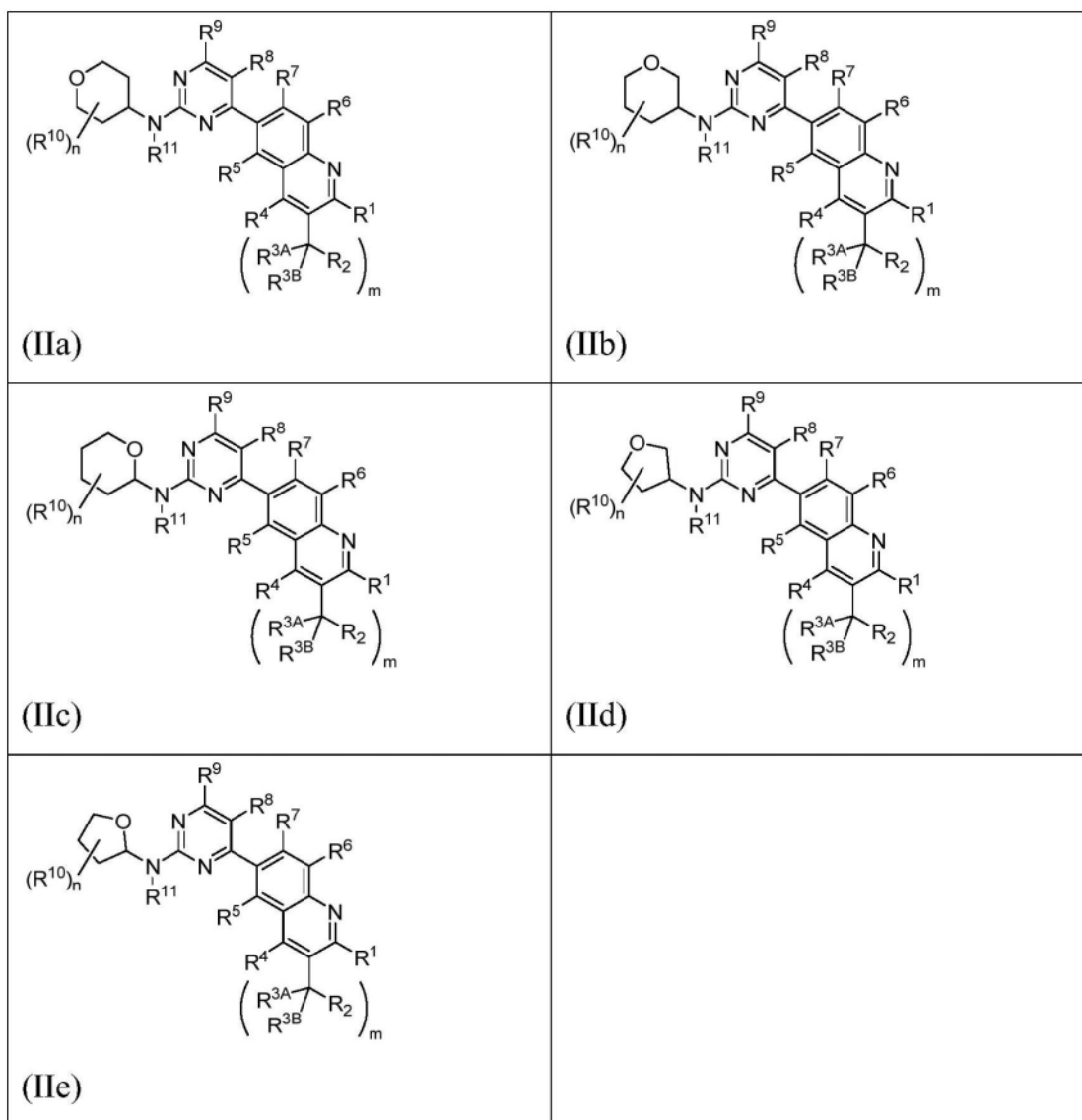
R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代；

R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或卤代杂芳基；

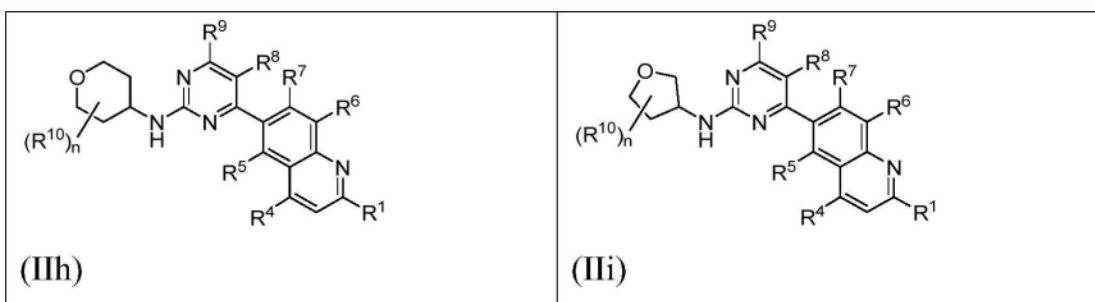
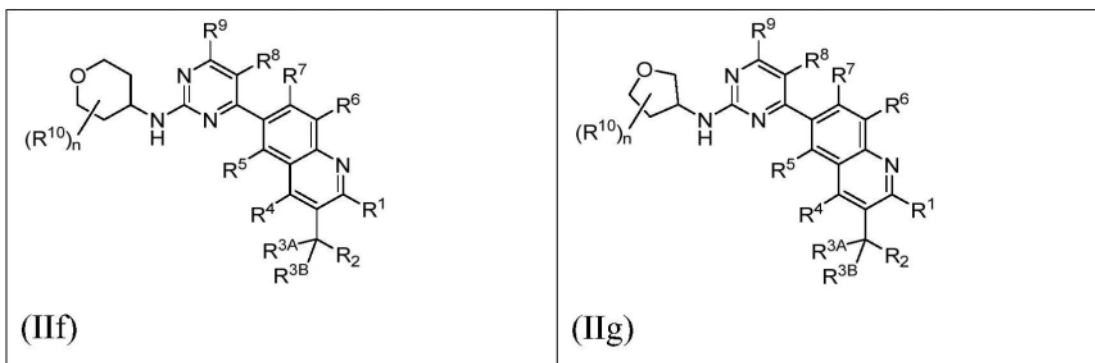
R^{11} 选自H、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基或 $-C_{2-8}$ 炔基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{11a} 取代；

R^{11a} 选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基。

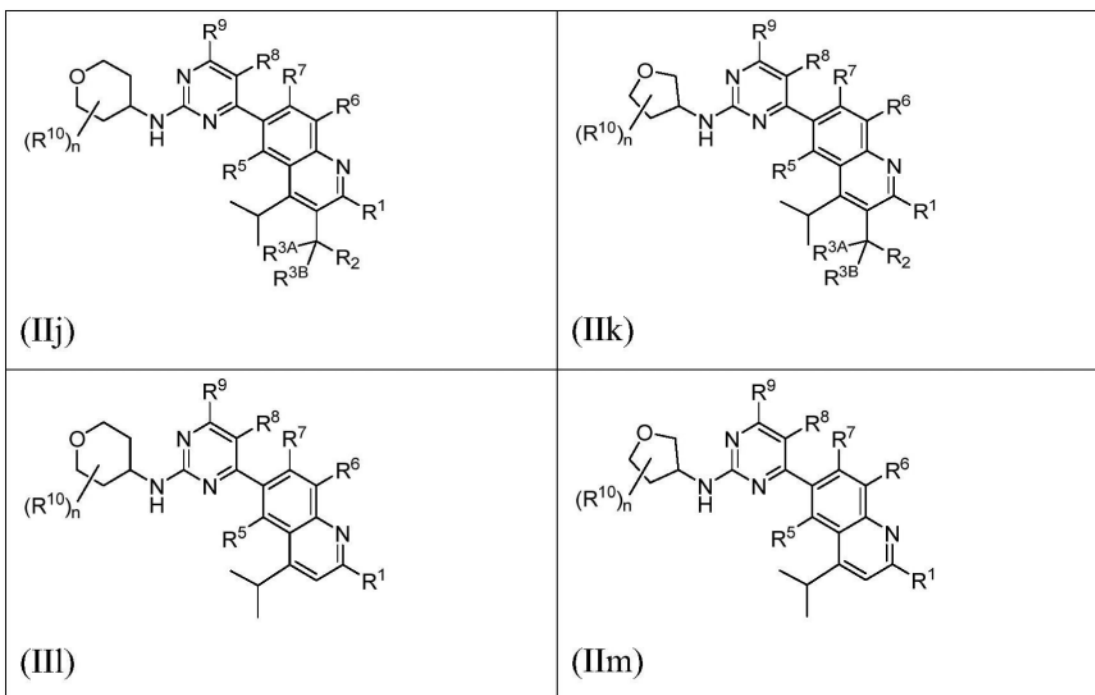
2. 如权利要求1所述的化合物，其中该化合物选自式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe)：



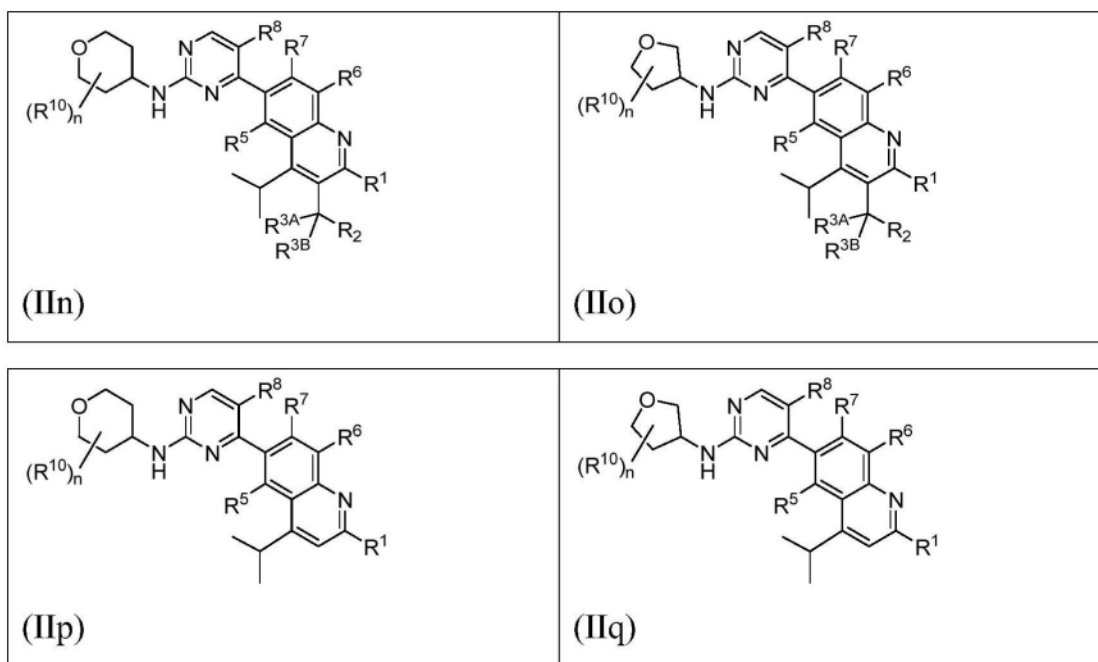
其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 和 n 各自如权利要求1所定义；优选地，该化合物选自式 (IIf)、(IIg)、(IIh) 或 (IIi)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如权利要求1所定义；
更优选地，该化合物选自式(IIj)、(IIk)、(IIl)或(IIm)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如权利要求1所定义；
甚至更优选地，该化合物选自式(IIIn)、(IIIo)、(IIIp)或(IIIq)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 m 和 n 各自如权利要求1所定义。

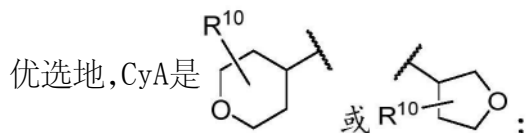
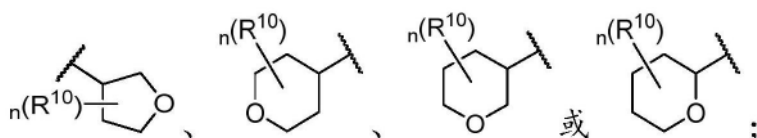
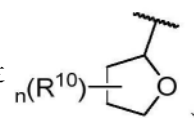
3. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中环CyA是3、4、5、6、7或8元环, 所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员; 所述环任选地被0、1、2、3、4或5个 R^{10} 取代; 所述环是饱和的或不饱和的环;

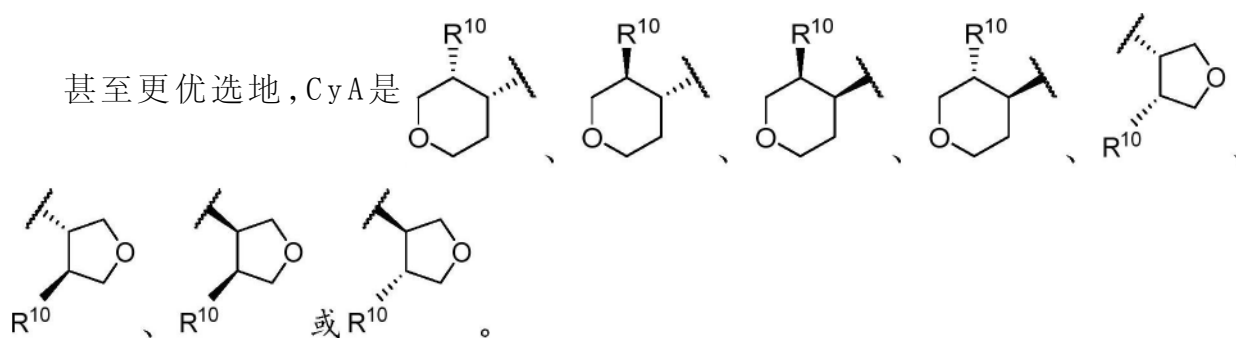
优选地, CyA是3、4、5、6、7或8元饱和的环, 所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;

更优选地, CyA是5、6或7元饱和的环, 所述环包含独立地选自氮或氧的1或2个杂原子作为一个或多个环成员; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;

甚至更优选地, CyA是选自四氢呋喃基或四氢吡喃基的环; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代。

4. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中环CyA是





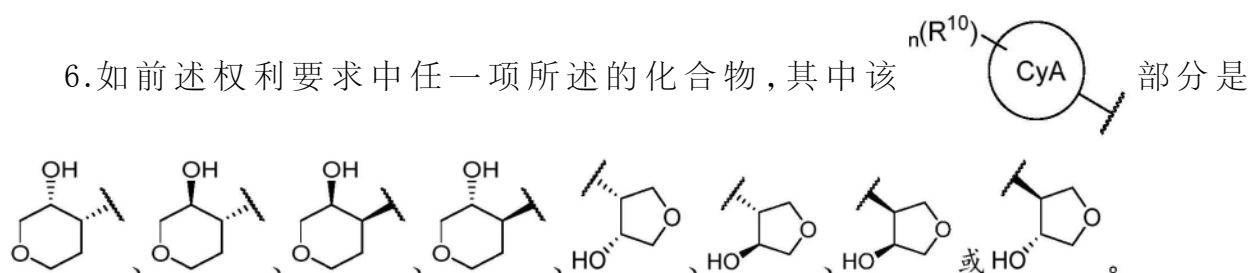
5. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R^{10} 选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{10a}、-COR^{10a}、-CO₂R^{10a}、-CONR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}COR^{10b}、-NR^{10a}CO₂R^{10b}或-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}; 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代;

R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代;

R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

优选地, R^{10} 选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OH或-NH₂;

更优选地, R^{10} 是-OH。



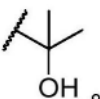
7. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^1 是H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b}或-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基或杂环基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{1d} 取代;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{1f} 取代;

R^{1d} 和 R^{1f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

优选地, R^1 是H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基或-CN;

更优选地, R^1 是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

优选地, R^1 是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基或.

8. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-SO₂R^{2a}、-SO₂NR^{2a}R^{2b}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}、-NR^{2a}CO₂R^{2b}、-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}或-NR^{2a}SO₂R^{2b};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代;

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子

作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;

R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ、或-NR^{2g}SO₂R^{2h};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;或

当相邻或偕位时,(两个 R^{2d})或(两个 R^{2f})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

9.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶

基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含独立地选自氮或氧的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员，所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}或-NR^{2g}COR^{2h}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑

基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；或

当相邻或偕位时，(两个R^{2d})或(两个R^{2f})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员，所述环任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；

R^{2g}、R^{2h}和R²ⁱ各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

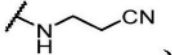
10. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R²是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、-OR^{2a}、-NR^{2a}R^{2b}或-NR^{2a}COR^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基R^{2d}取代；

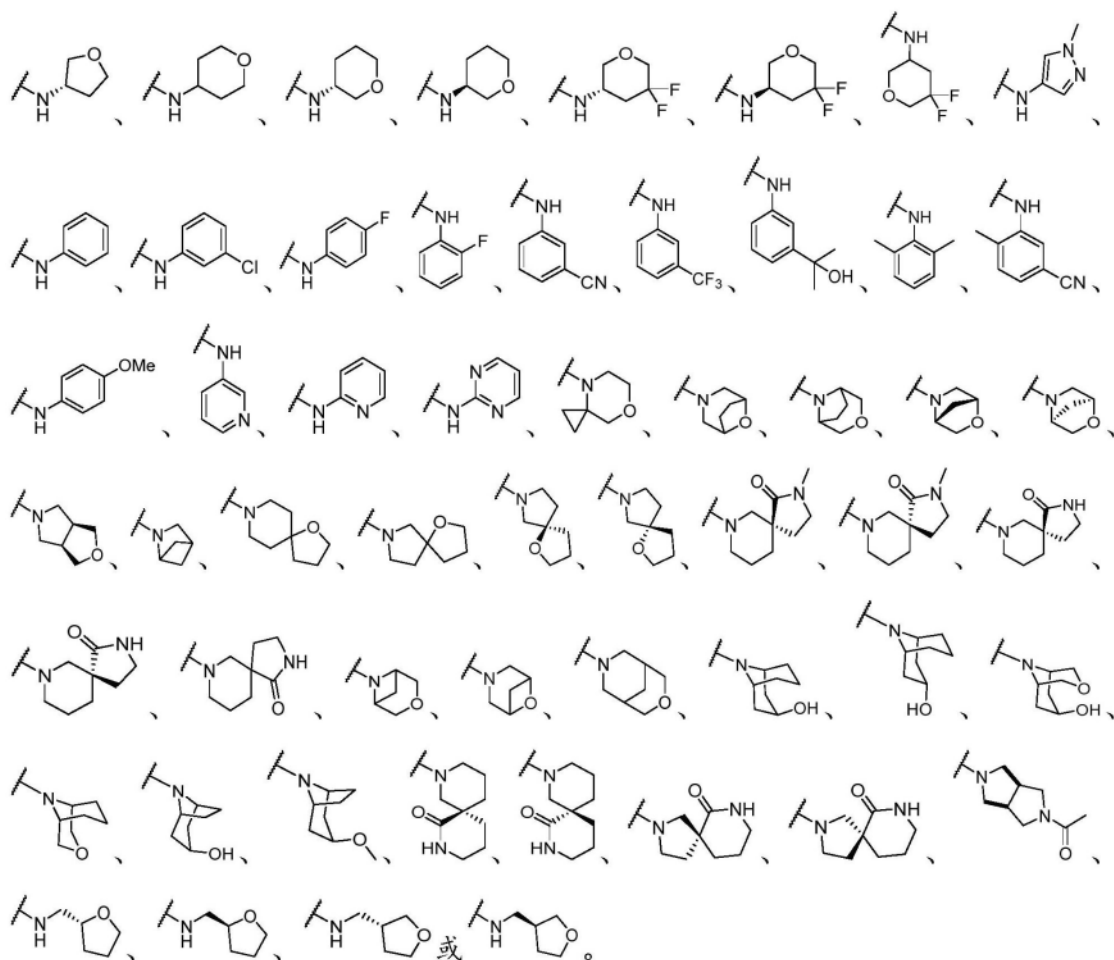
R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)、丁基(正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基)、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]

癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮或氧的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;

R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂C₃H₇、-COMe、-COEt、-COC₃H₇、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-NHC₃H₇、-NHC₄H₉、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHC₂H₅、-CONHC₃H₇、-CONHC₄H₉。

11.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 是-H、-Me、-OMe、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₃、-NHC(=O)CH₃、、



12. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基或-CN;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;或

R^{3A} 和 R^{3B} 与它们所附接的原子一起形成酰基(-C(=O)-)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环是单环、螺环、稠合环或桥接环,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;

每个 R^{3c} 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}、或-NR^{3d}SO₂R^{3e};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯

基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

优选地, R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基或-CN;或

R^{3A} 和 R^{3B} 与它们所附接的原子一起形成酰基(-C(=O)-)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环是单环、螺环、稠合环或桥接环,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;

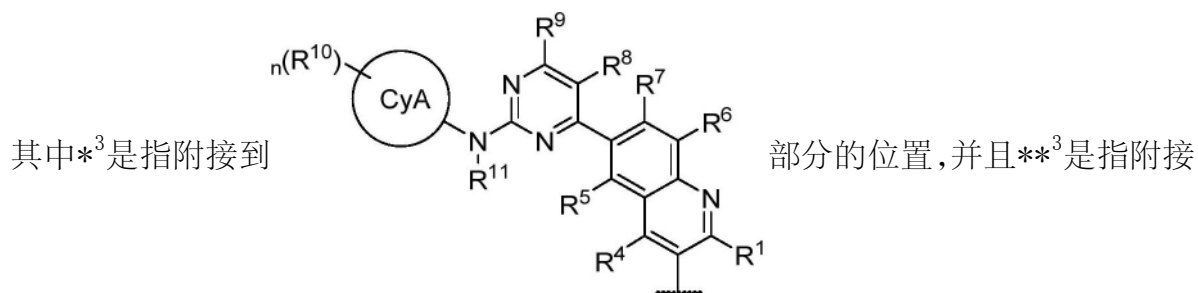
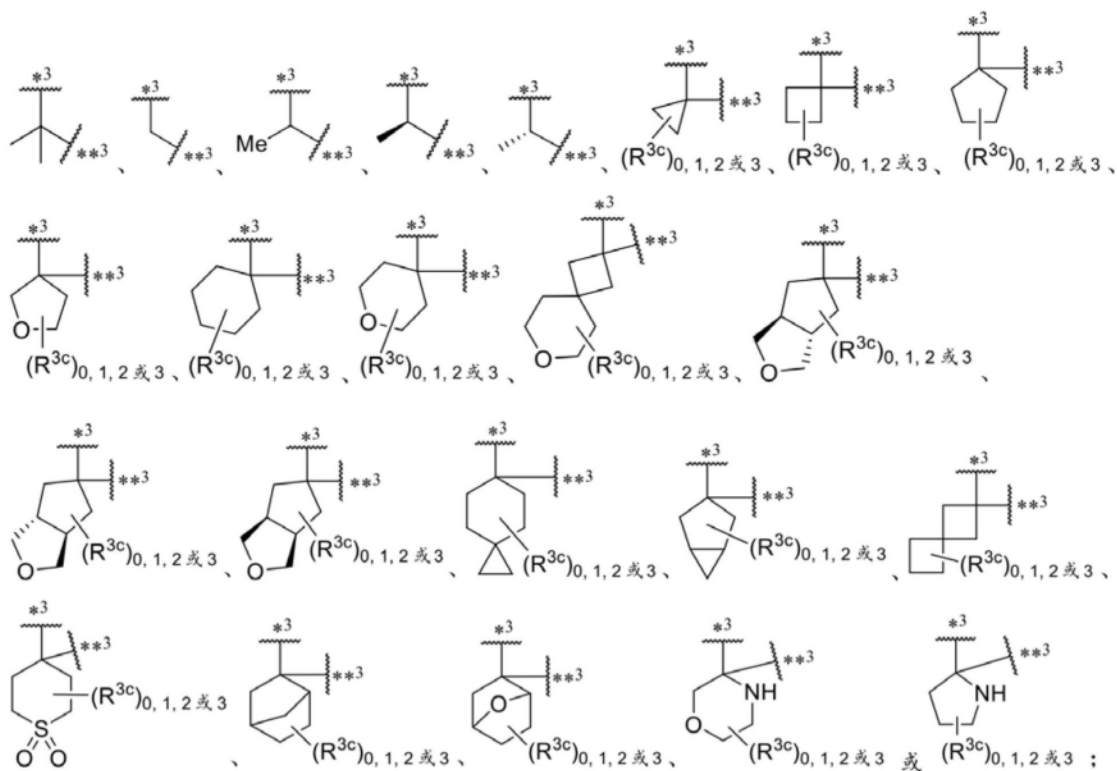
每个R^{3c}独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}或-SO₂R^{3d}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；

R^{3d} 和 R^{3e} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

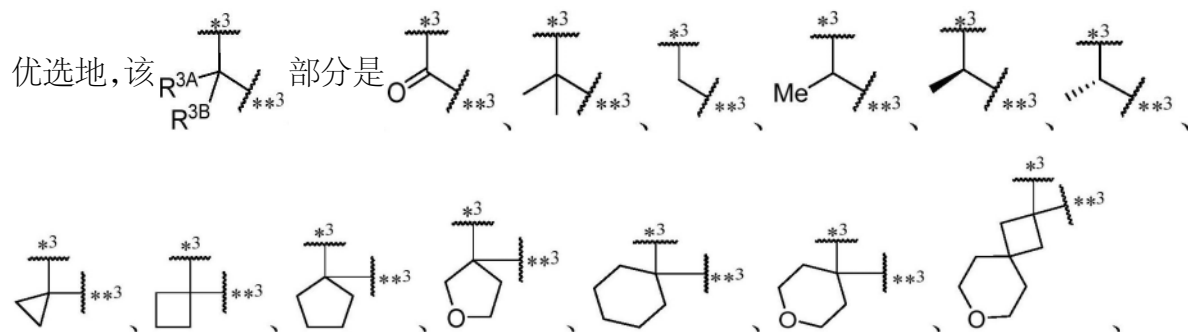
更优选地, R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基;或

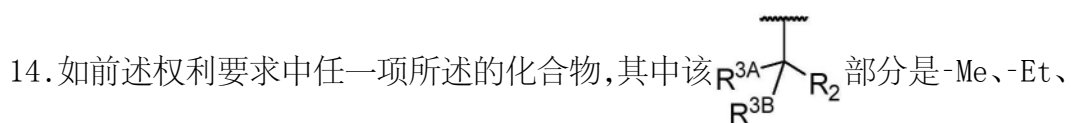
R^{3A} 和 R^{3B} 与它们所附接的原子一起形成酰基(-C(=O)-)或3、4、5、6、7或8元环,所述环包含独立地选自氮、氧或氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环是单环、螺环、稠合环或桥接环,所述环任选地被选自氢、-F、甲基、乙基、丙基、丁基、-CF₃、氧代或-CN的至少一个取代基取代。

13. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中该  部分是 

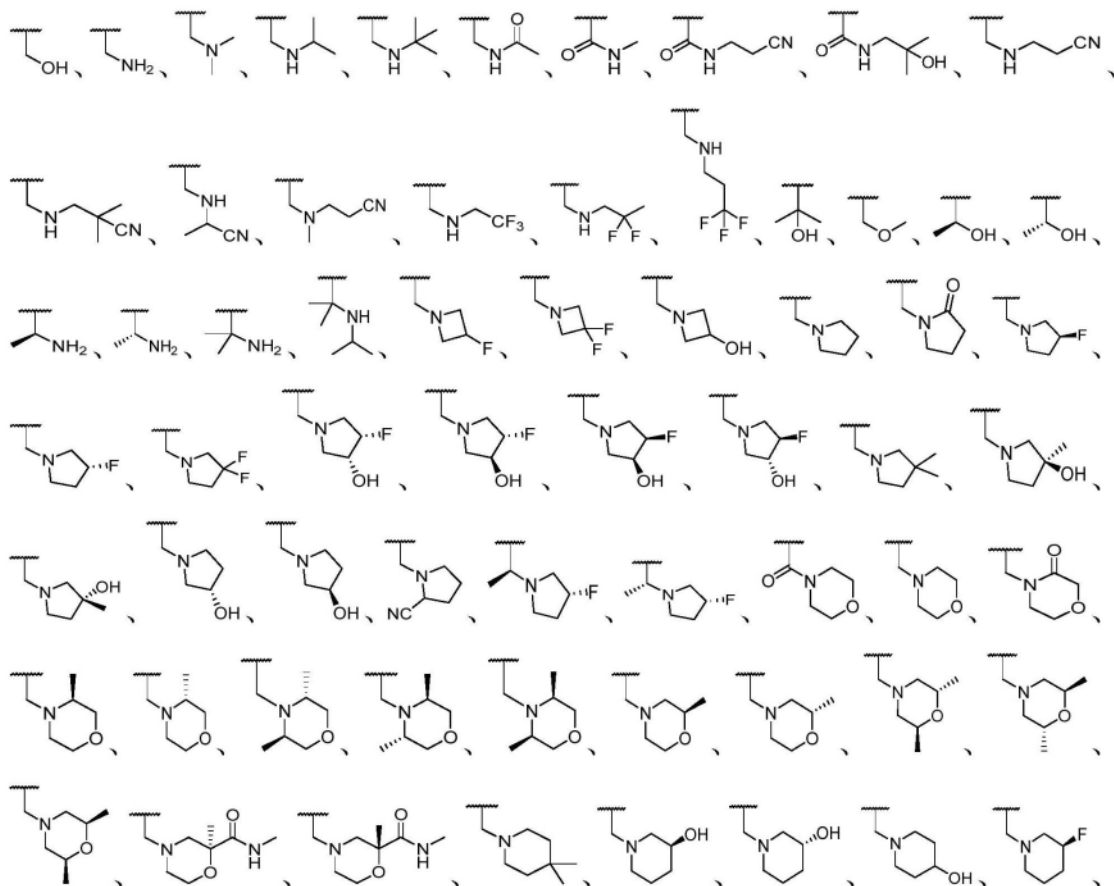


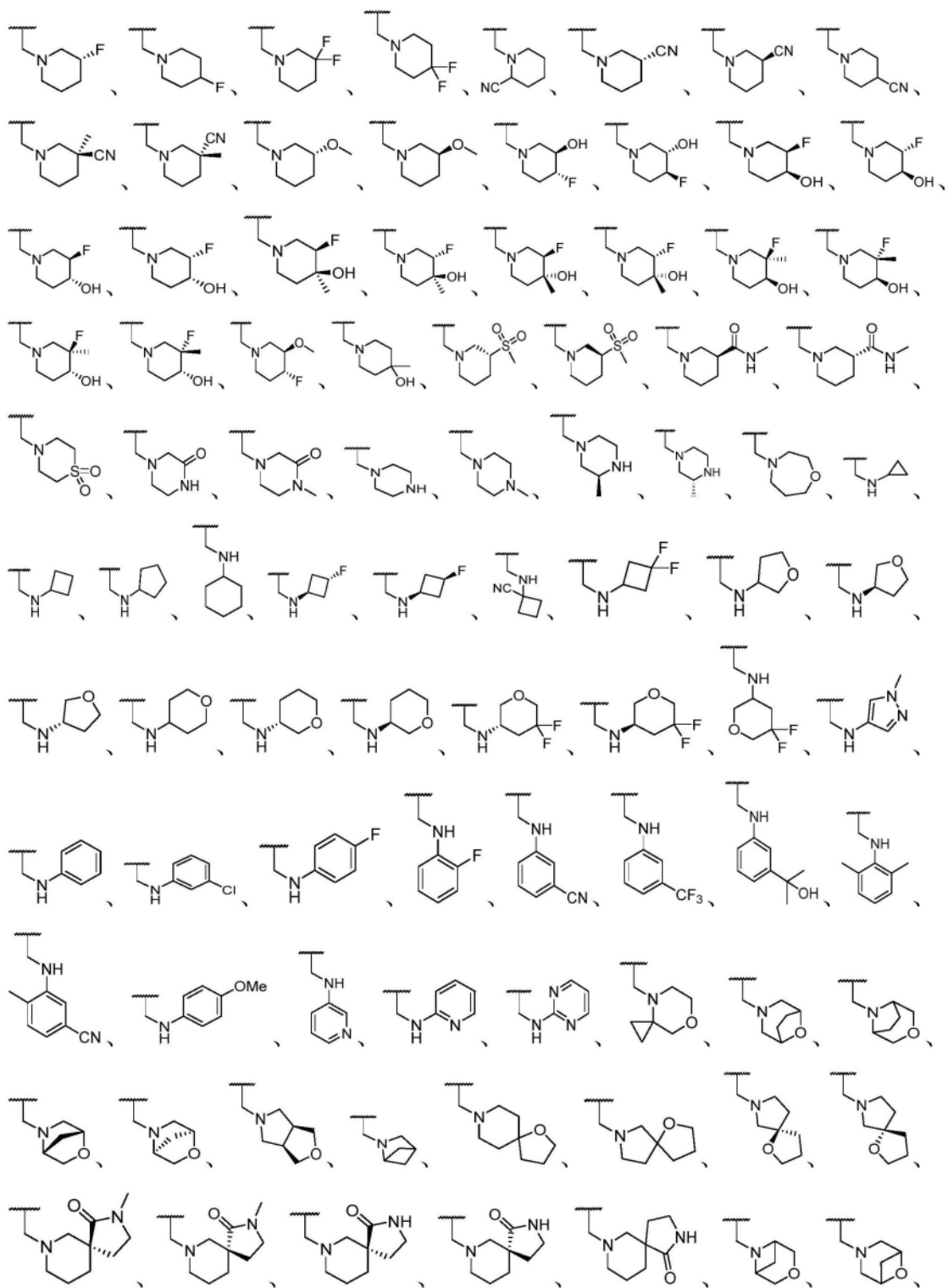
到该 $\mathbb{R}^2$ 部分的位置;

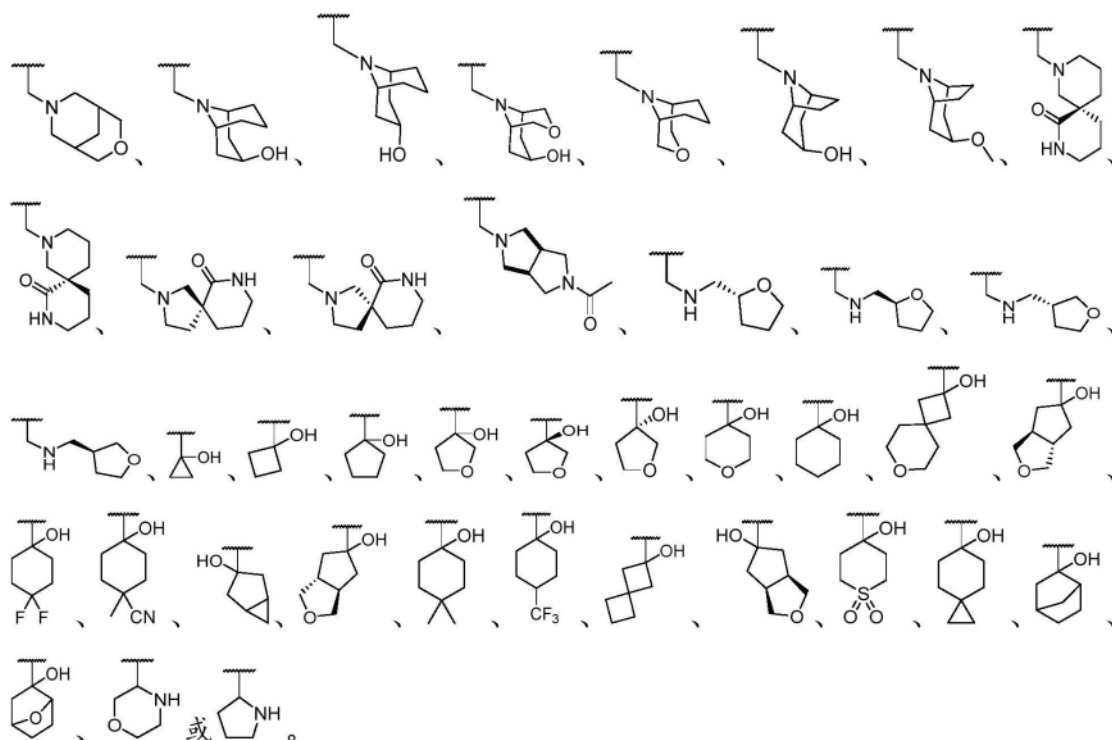




14. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中该  部分是 -Me、-Et、





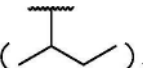
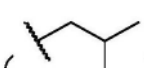


15. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^4 是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{4a} 取代;

每个 R^{4a} 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}或-NR^{4b}SO₂R^{4c};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、-卤代环烷基、杂环基、-卤代杂环基、芳基、-卤代芳基、杂芳基或-卤代杂芳基;

R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、-卤代环烷基、杂环基、-卤代杂环基、芳基、-卤代芳基、杂芳基或-卤代杂芳基;

优选地, R^4 是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基;

更优选地, R^4 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基()、异丁基()、叔丁基()。

16. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}; 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代;

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5f} 取代;

R^{5d} 和 R^{5f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代: 卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

优选地, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c};

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基;

更优选地, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-CN。

17. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基; 和/或

R^8 选自-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、

辛氧基、-CN;和/或

R⁹选自H;

优选地,R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自H、-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基;和/或

R⁸选自-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-CN;和/或

R⁹选自H。

18. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R¹¹选自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基中的每个任选地被至少一个取代基R^{11a}取代;

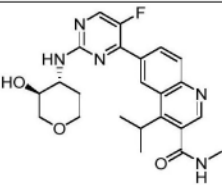
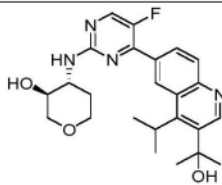
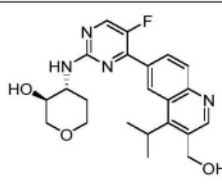
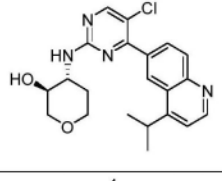
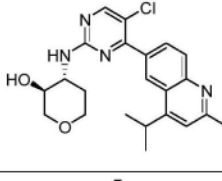
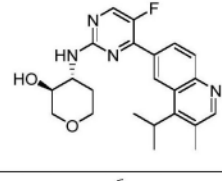
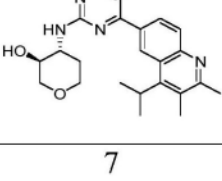
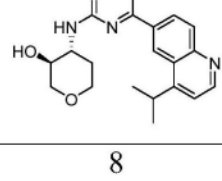
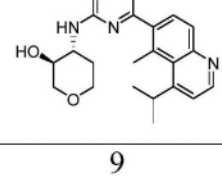
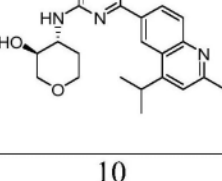
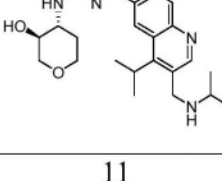
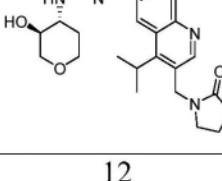
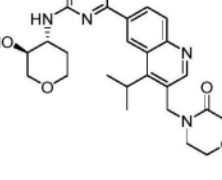
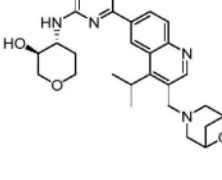
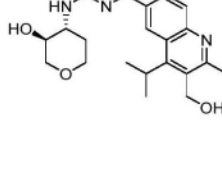
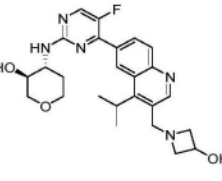
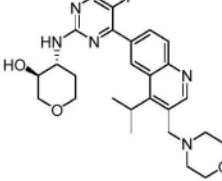
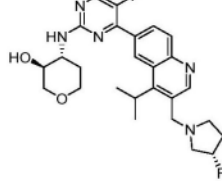
R^{11a}选自氢、卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

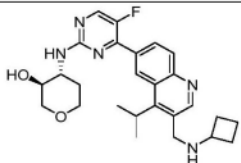
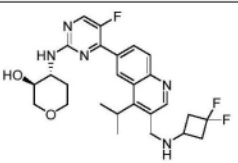
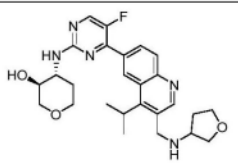
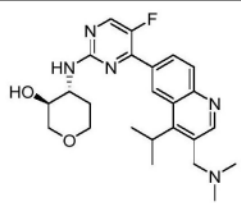
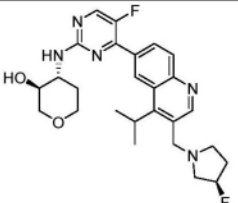
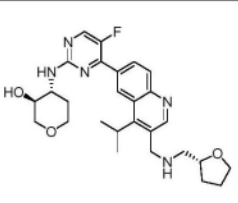
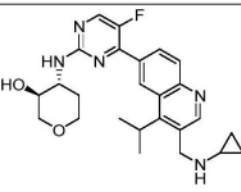
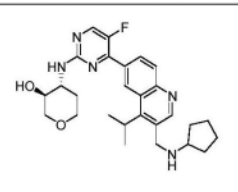
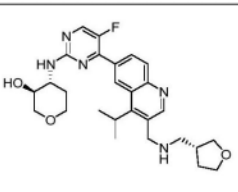
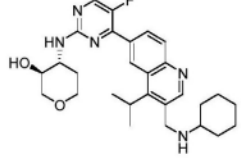
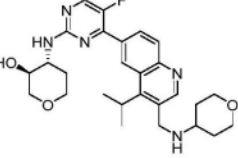
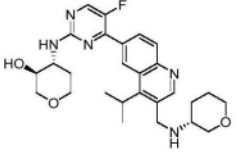
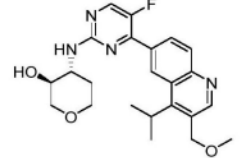
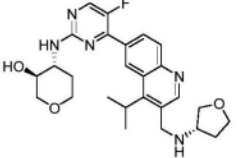
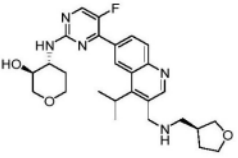
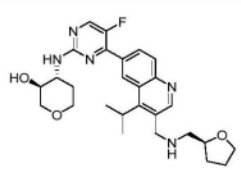
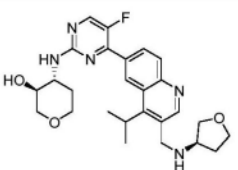
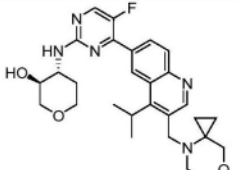
优选地,R¹¹选自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基;

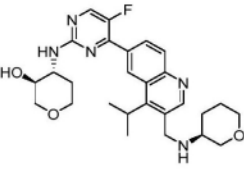
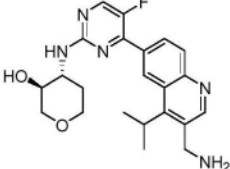
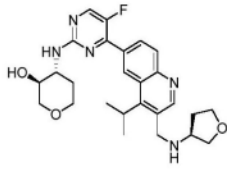
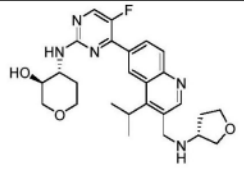
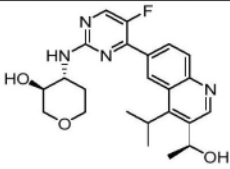
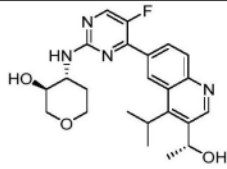
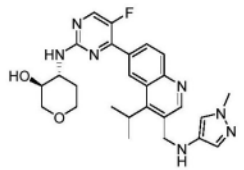
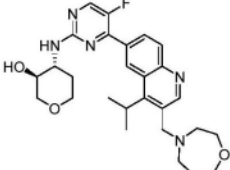
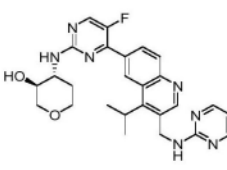
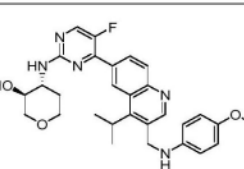
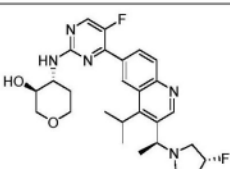
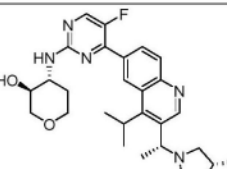
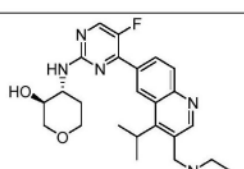
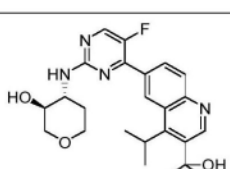
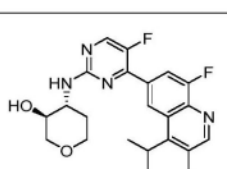
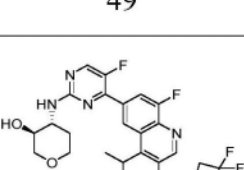
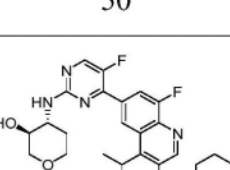
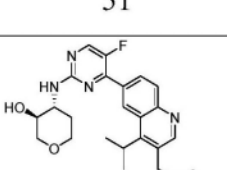
更优选地,R¹¹选自H、甲基、乙基、丙基、丁基;

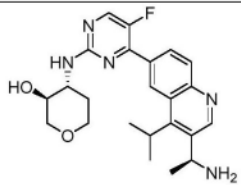
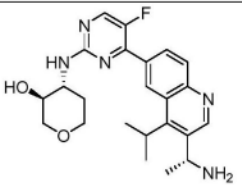
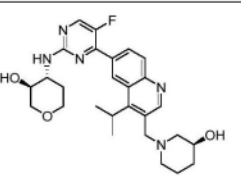
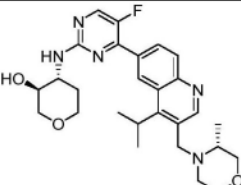
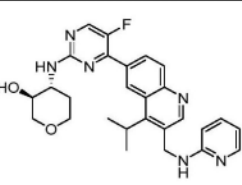
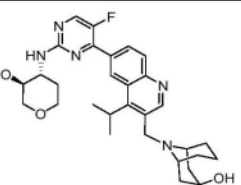
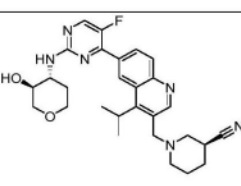
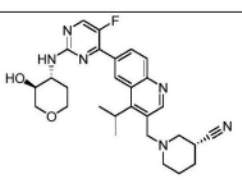
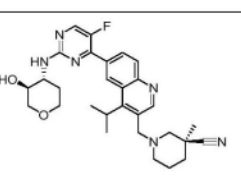
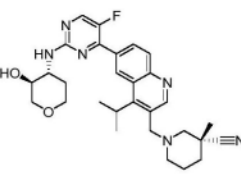
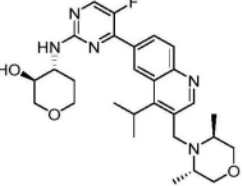
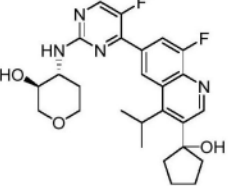
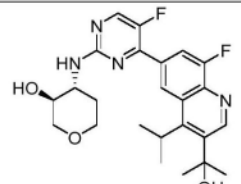
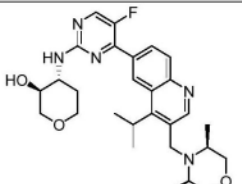
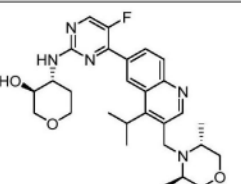
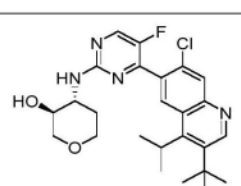
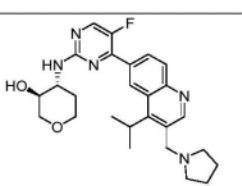
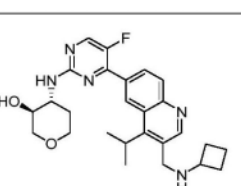
甚至更优选地,R¹¹是H。

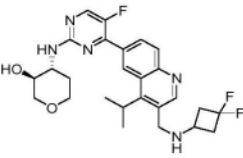
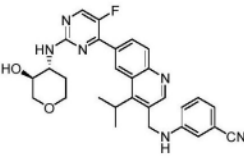
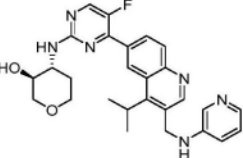
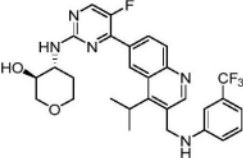
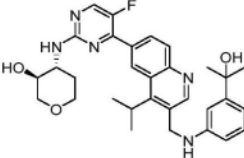
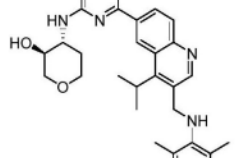
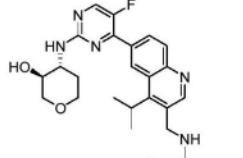
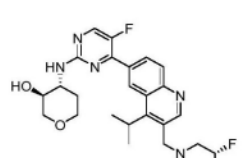
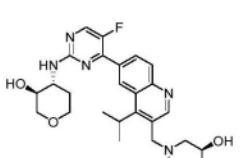
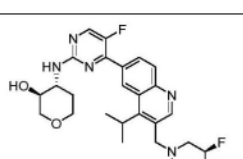
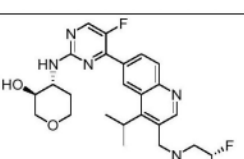
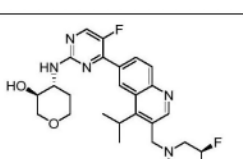
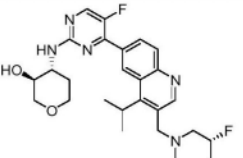
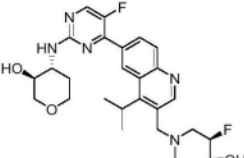
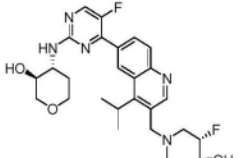
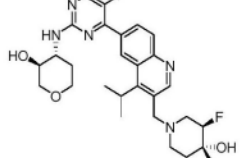
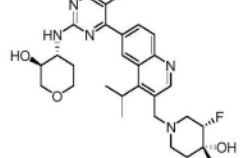
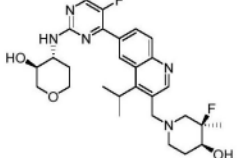
19. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中该化合物选自

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18

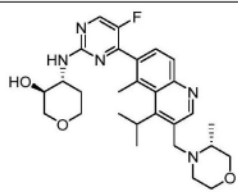
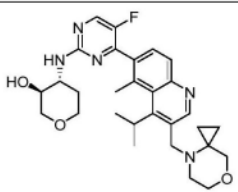
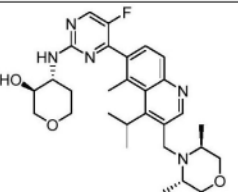
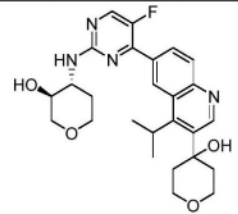
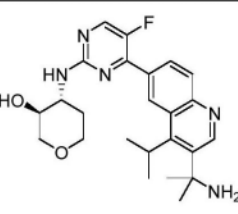
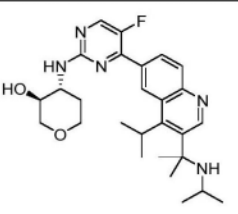
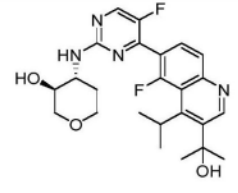
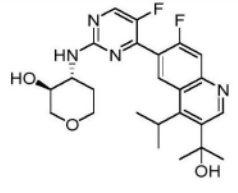
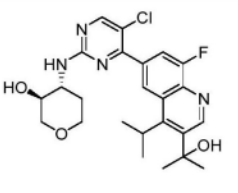
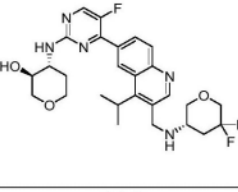
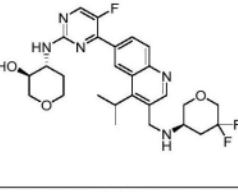
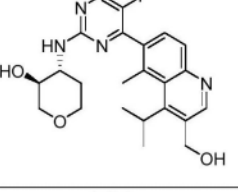
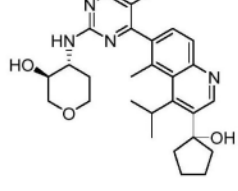
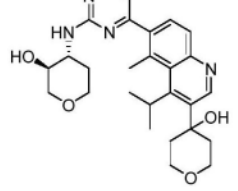
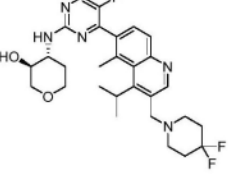
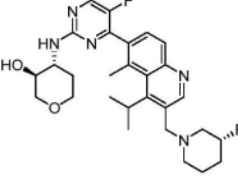
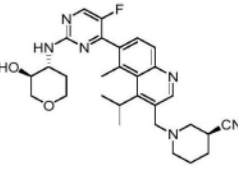
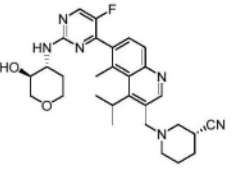
		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36

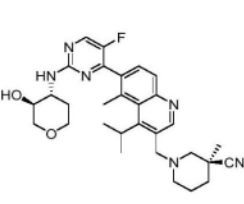
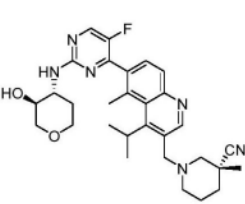
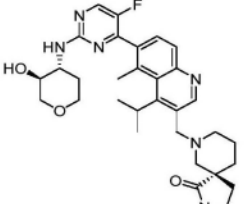
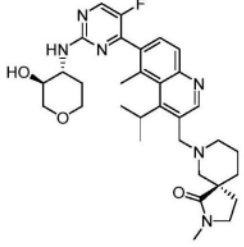
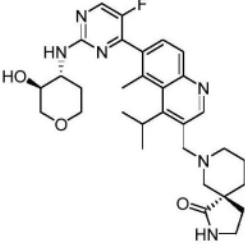
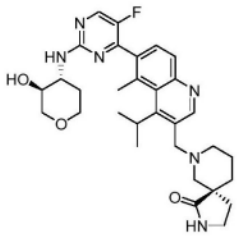
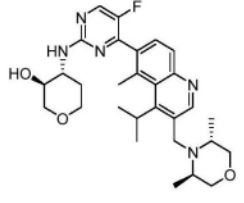
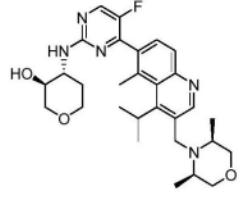
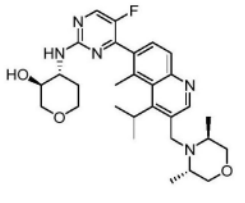
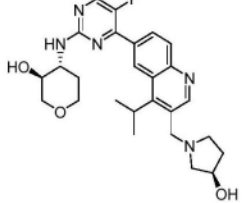
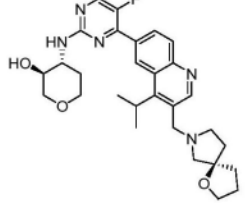
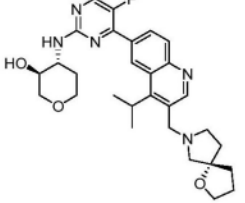
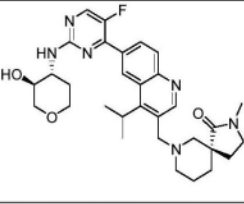
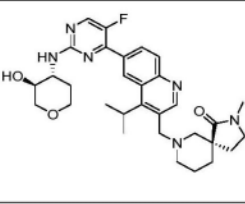
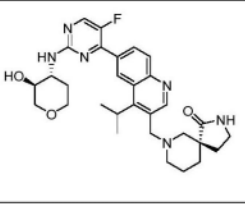
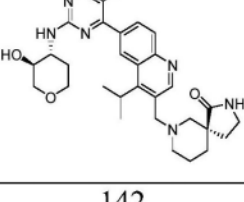
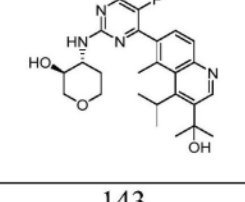
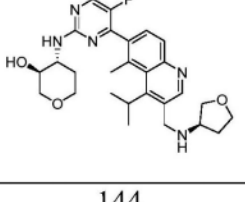
		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51
		
52	53	54

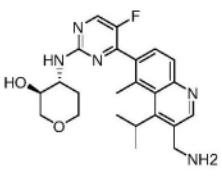
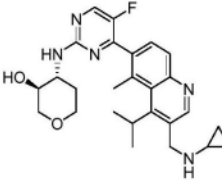
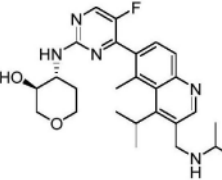
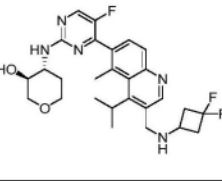
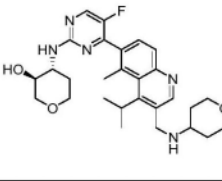
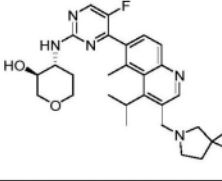
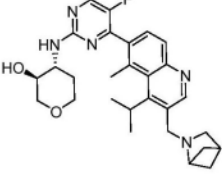
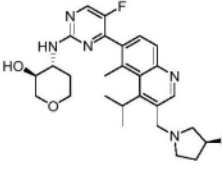
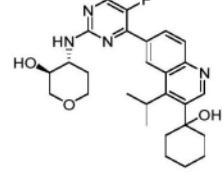
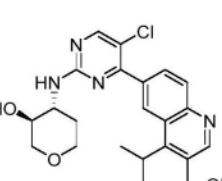
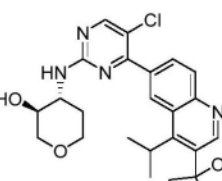
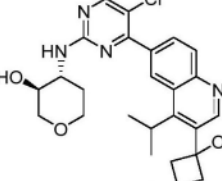
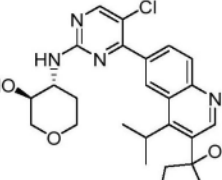
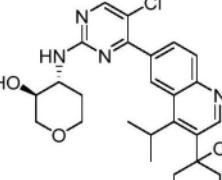
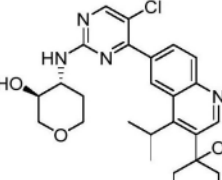
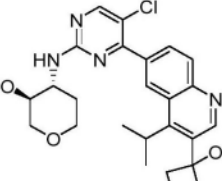
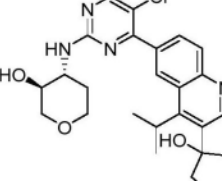
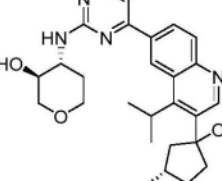
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72

		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90

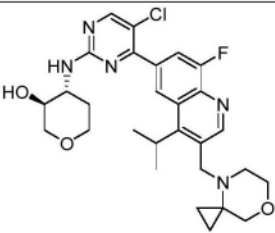
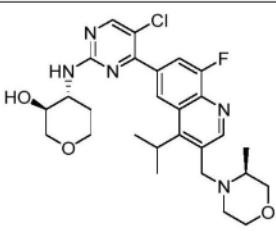
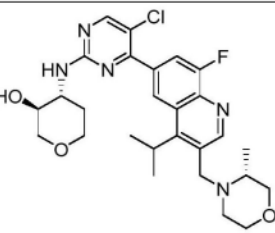
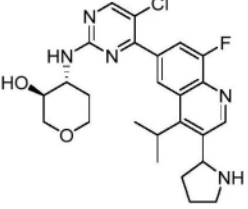
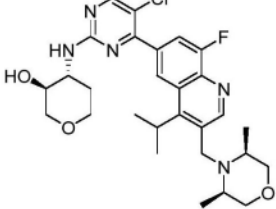
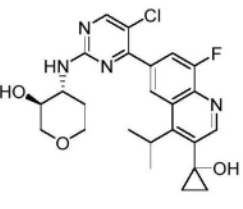
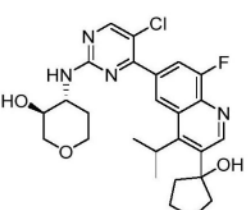
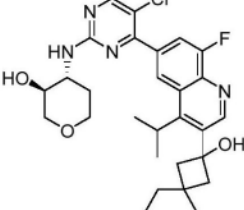
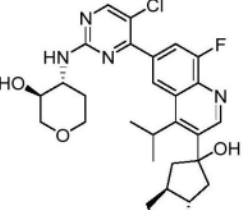
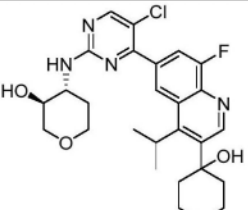
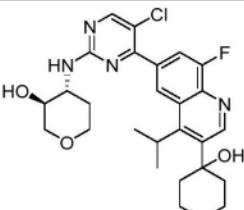
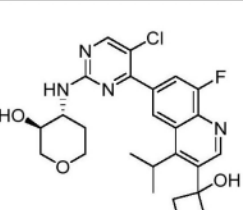
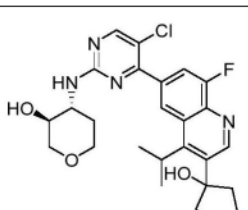
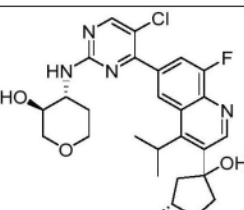
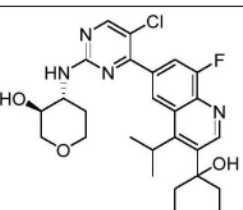
91	92	93
94	95	96
97	98	99
100	101	102
103	104	105
106	107	108

		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124	125	126

		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144

		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	158	159
		

160	161	162
163	164	165
166	167	168
169	170	171
172	173	174
175	176	177

		
178	179	180
		
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192

193	194	195
196	197	198
199	200	201
202	203	204
205	206	207
208	209	

20. 一种药物组合物, 该药物组合物包含如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或前药, 以及药学上可接受的赋形剂。

21. 一种通过抑制降低CDK4活性的方法, 该方法包括向个体施用如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 包括该具有式(I)的化合物或本文示例的具体化合物。

22. 如权利要求21所述的方法, 其中该疾病选自癌症, 优选的是乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

23. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或前药在制备用于治疗可以受CDK4调节影响的疾病的药物中的用途。

24. 如权利要求23所述的用途, 其中该疾病是癌症, 优选的是乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

25. 一种治疗患者的疾病或障碍的方法, 该方法包括向该患者施用治疗有效量的如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为CDK4激酶抑制剂, 其中该疾病或障碍与CDK4的抑制相关。

26. 如权利要求25所述的方法, 其中该疾病选自癌症, 优选的是乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

作为周期蛋白依赖性激酶抑制剂的经取代的6-(嘧啶-4-基)喹啉化合物

技术领域

[0001] 本披露提供了含有6-(嘧啶-4-基)喹啉结构的化合物,其用于选择性抑制周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)活性的用途,以及可治疗包括癌症在内的各种疾病的、包含这些化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 人激酶是一大类将磷酸基团(PO_4^{3-})添加到人体内的其他分子中的酶[1.FASEB J.[美国实验生物学学会联合会杂志]1995年5月;9(8):576-96.2.Enzyme Res.[酶研究]2011;2011:794089.]。人基因组及其底物(包括蛋白质、脂质和核酸)中存在超过500种编码激酶的基因[3.Cell Signal.[细胞信号]2004年9月;16(9):983-9.4.Cell.[细胞]2017年8月10日;170(4):605-635.]。在许多疾病中都鉴定了激酶失调,包括癌症、自身免疫病(autoimmunity)、神经系统障碍、糖尿病和心血管疾病。例如,突变的激酶可以变得具有组成型活性,从而引起多种细胞异常,进而导致癌症的发生或发展。使用小分子抑制剂抑制激酶活性被证明是治疗癌症和其他疾病的成功方法[5.Expert Rev Anticancer Ther.[抗癌疗法专家评论]2018年12月;18(12):1249-1270.]。截至目前,已有超过70种激酶抑制剂被FDA、EMA或CDE批准为药物[6.Nat Rev Drug Discov.[自然评论·药物发现]2018年5月;17(5):353-377.]。

[0003] 蛋白质激酶家族占激酶超家族的大部分。对于蛋白质靶标,蛋白质激酶可以磷酸化氨基酸,包括丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸和组氨酸[7.Science.[科学]2002年12月6日;298(5600):1912-34.]。蛋白质激酶在细胞激活过程中起主要作用,通过激酶和磷酸酶的拮抗作用,蛋白质的可逆磷酸化和去磷酸化是细胞信号传导的重要组成部分,因为靶蛋白的磷酸化和非磷酸化状态可具有不同的活性水平[8.Biochimie.[生物化学]2014年12月;107Pt B:167-87.9.Clin Transl Oncol.[临床和转化肿瘤学]2006年3月;8(3):153-60.]。包括EGFR、BTK、ALK、JAK、PI3K和CDK在内的不同蛋白质激酶被证明是癌症药物开发的良好靶标。

[0004] 过度激活的细胞周期是人癌症的共同特征[10.Nat Rev Cancer.[癌症自然评论]2009年3月;9(3):153-66.]。而周期蛋白是最重要的核心细胞周期调节剂之一。在人中发现了四种基本的周期蛋白类型,包括G1周期蛋白、G1/S周期蛋白、S周期蛋白和M周期蛋白。为了推动细胞周期向前发展,周期蛋白必须激活或灭活细胞内的许多靶蛋白。并且,这些周期蛋白主要通过称为周期蛋白依赖性激酶(CDK)的酶家族合作来驱动细胞周期事件。CDK激酶本身是无活性的,但与周期蛋白结合可以激活它,使CDK/周期蛋白复合物成为一种功能性全酶,并允许它修饰靶蛋白[11.Orphanet J Rare Dis.[罕见疾病孤儿杂志]2020年8月6日;15(1):203.12.J Mol Biol.[分子生物学杂志]1999年4月16日;287(5):821-8.]。有26种丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶形成人激酶组CMGC亚家族的CDK和CDK样分支;其中,21种被归类为CDK。在目前鉴定的所有CDK中,CDK1、CDK2、CDK4和CDK6被认为是细胞周期的直接调节剂,主要通过磷酸化和灭活视网膜母细胞瘤蛋白以及释放E2F转录因子,而E2F下游通路在

调节DNA复制的启动中至关重要。并且,CDK4/6对G1早期启动和G1/S过渡非常重要[13.Cell Death Differ.[细胞死亡和分化]1998年2月;5(2):132-40.14.Oncogene.[致癌基因]2016年9月15日;35(37):4829-35.]。

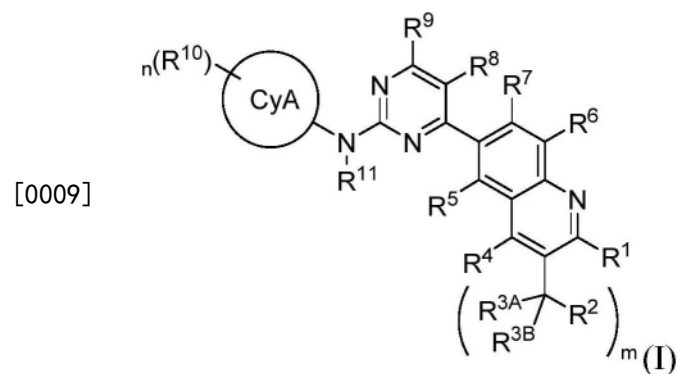
[0005] CDK4/6相关通路在许多不同的癌症类型中通常是失调的,例如乳腺癌、肺癌和胰腺癌。并且,有4种获批的CDK4/6抑制剂,包括帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、玻玛西尼(abemaciclib)和曲拉西尼(trilaciclib),它们已被FDA或CDE批准用作单一药剂或与内分泌疗法联合以治疗HR+、Her2-乳腺癌。这种方法在临床上显示出良好的功效,但造血毒性如中性粒细胞减少和白细胞减少可能会限制CDK4/6双重抑制剂的临床应用。并且,新出现的数据表明抑制CDK6/周期蛋白D3可能导致临床观察到的血液学毒性[15.Cell.[细胞]2004年8月20日;118(4):493-504.16.Haematologica.[血液学]2021年10月1日;106(10):2624-2632.],而CDK4/周期蛋白D1是不同癌症的致癌驱动因素[17.Nat Commun.[自然通讯]2019年12月20日;10(1):5817.18.18.Cancer Cell.[癌细胞]2006年1月;9(1):23-32.]。选择性CDK4选择性抑制剂的开发可能会在许多癌症(包括但不限于乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌)中显示出改善的功效、减轻的血液学毒性和扩大的临床应用。

[0006] 因此,仍然非常需要开发选择性CDK4抑制剂。此处,本发明的发明人发现选择性CDK4抑制剂化合物对所有其他激酶(包括CDK6)具有高CDK4选择性,这可能导致更好的功效、改善的毒性特征和克服抗性机制的潜力等。

发明内容

[0007] 本发明的一个目的是提供作为CDK4抑制剂起作用的化合物和衍生物及其制备方法和用途。

[0008] 方面1.一种具有式(I)的化合物:

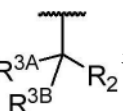


[0010] 或其N-氧化物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其互变异构体、或其氧化的类似物、或其前药,

[0011] 其中:

[0012] 环CyA是3至8元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员;所述环任选地被至少一个取代基R¹⁰取代;

[0013] n是0、1、2、3、4或5;

[0014] m 是0或1;条件是当 $m=0$ 时,该  部分作为整体被H替代;

[0015] R^1 是H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$ 或 $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{1d} 取代;

[0016] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{1f} 取代;

[0017] R^{1d} 和 R^{1f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0018] R^2 是氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2a}$ 、 $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 、或 $-NR^{2a}SO_2R^{2b}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代;

[0019] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;或

[0020] (R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3至12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;

[0021] R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}COR^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CO_2R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CONR^{2h}R^{2i}$ 、或 $-NR^{2g}SO_2R^{2h}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、氧代、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0022] (两个 R^{2d})或(两个 R^{2f})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3至12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、氧代、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0023] R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0024] R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地是氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或-CN;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;或

[0025] R^{3A} 和 R^{3B} 与它们所附接的原子一起形成酰基($-C(=O)-$)或3至12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;

[0026] 每个 R^{3c} 独立地选自氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3d}$ 、 $-SO_2NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}COR^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CO_2R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}$ 、或 $-NR^{3d}SO_2R^{3e}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0027] R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0028] R^4 是氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基或杂环基;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基或杂环基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{4a} 取代;

[0029] 每个 R^{4a} 独立地选自氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}COR^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 或 $-NR^{4b}SO_2R^{4c}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0030] R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0031] R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、-

$\text{NR}^{5a}\text{CO}_2\text{R}^{5b}$ 或 $-\text{NR}^{5a}\text{CONR}^{5b}\text{R}^{5c}$;其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代;

[0032] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{5f} 取代;

[0033] R^{5d} 和 R^{5f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0034] R^{10} 选自H、卤素、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{COR}^{10a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{NR}^{10a}\text{COR}^{10b}$ 、 $-\text{NR}^{10a}\text{CO}_2\text{R}^{10b}$ 或 $-\text{NR}^{10a}\text{CONR}^{10b}\text{R}^{10c}$;其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代;

[0035] R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代;

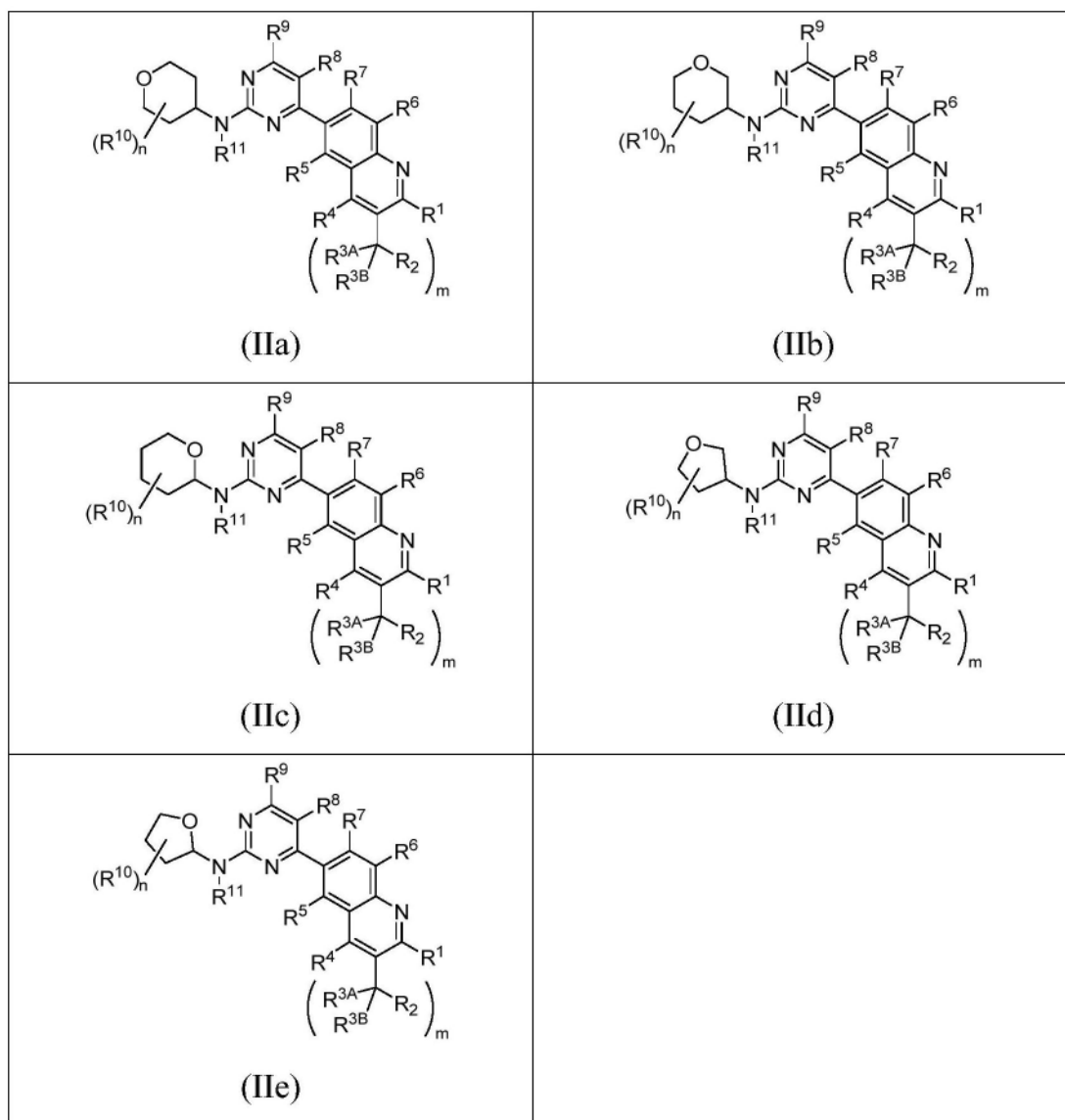
[0036] R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0037] R^{11} 选自H、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基;其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基或 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{11a} 取代;

[0038] R^{11a} 选自氢、卤素、羟基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代:卤素、羟基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基;

[0039] 方面2.如方面1所述的化合物,其中该化合物选自式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe):

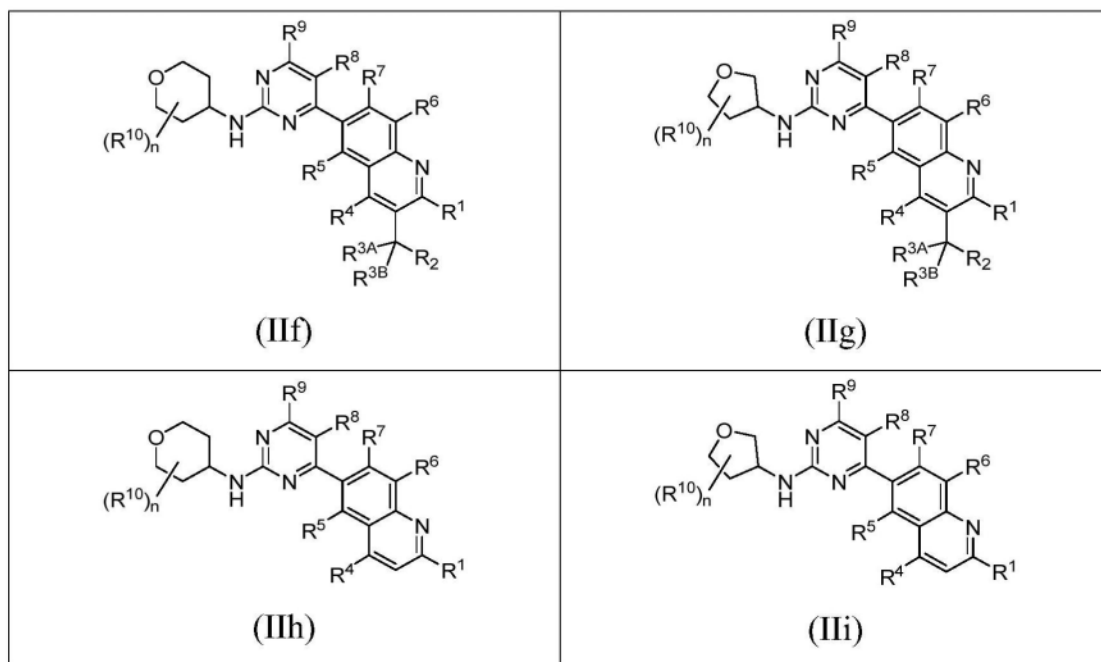
[0040]



[0041] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 和 n 各自如方面1所定义；

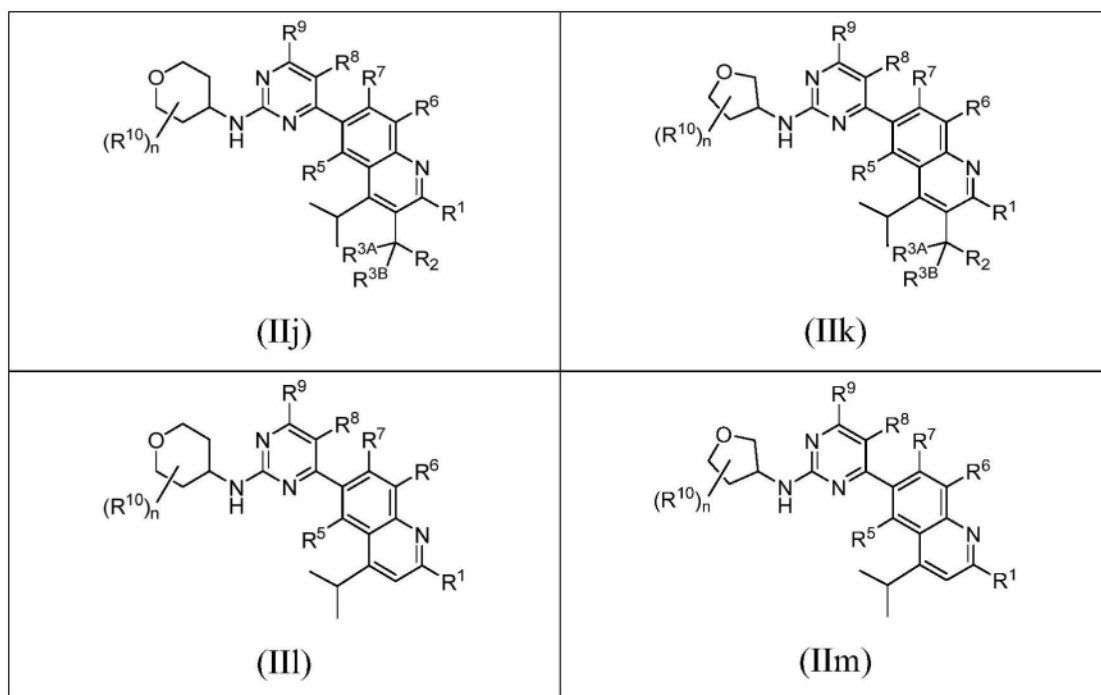
[0042] 优选地，该化合物选自式(IIf)、(IIg)、(IIh)或(IIi)：

[0043]

[0044] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如方面1所定义；

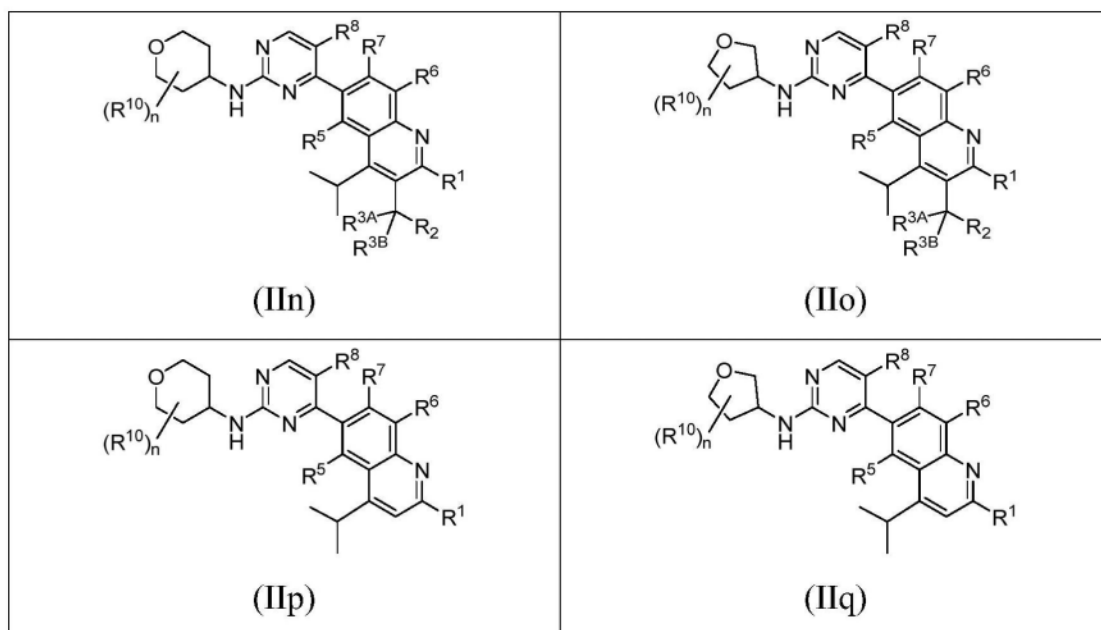
[0045] 更优选地,该化合物选自式(IIj)、(IIk)、(IIl)或(IIm)：

[0046]

[0047] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如方面1所定义；

[0048] 甚至更优选地,该化合物选自式(IIIn)、(IIIo)、(IIIp)或(IIQ)：

[0049]



[0050] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 m 和 n 各自如方面1所定义。

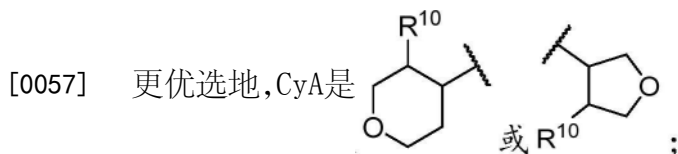
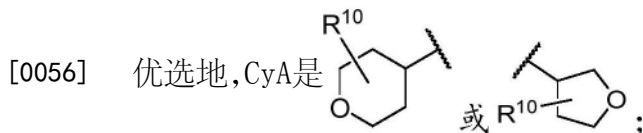
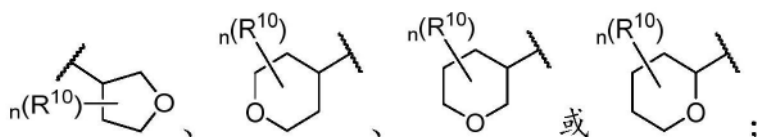
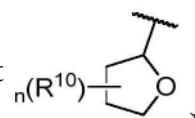
[0051] 方面3. 如前述方面中任一项所述的化合物, 其中环CyA是3、4、5、6、7或8元环, 所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员; 所述环任选地被0、1、2、3、4或5个 R^{10} 取代; 所述环是饱和的或不饱和的环;

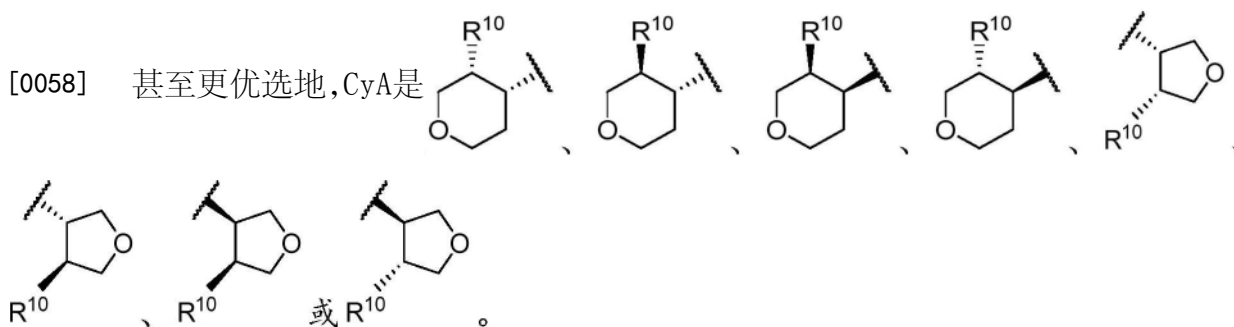
[0052] 优选地, CyA是3、4、5、6、7或8元饱和的环, 所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;

[0053] 更优选地, CyA是5、6或7元饱和的环, 所述环包含独立地选自氮或氧的1或2个杂原子作为一个或多个环成员; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;

[0054] 甚至更优选地, CyA是选自四氢呋喃基或四氢吡喃基的环; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代。

[0055] 方面4. 如前述方面中任一项所述的化合物, 其中环CyA是





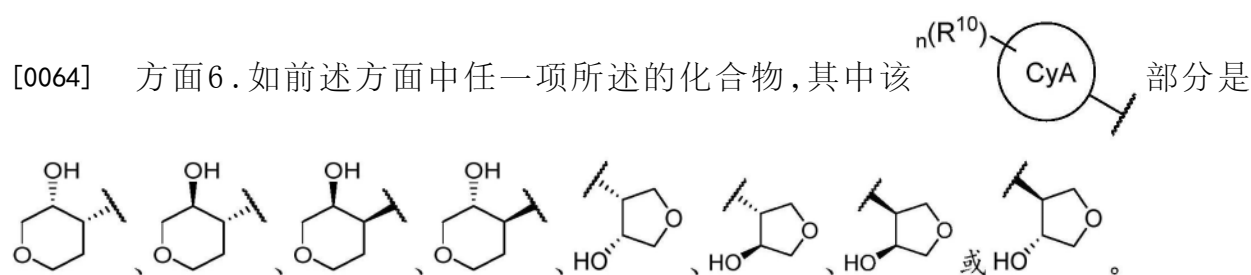
[0059] 方面5. 如前述方面中任一项所述的化合物, 其中 R^{10} 选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{10a}、-COR^{10a}、-CO₂R^{10a}、-CONR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}COR^{10b}、-NR^{10a}CO₂R^{10b}或-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}; 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代;

[0060] R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代;

[0061] R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0062] 优选地, R^{10} 选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OH或-NH₂;

[0063] 更优选地, R^{10} 是-OH。



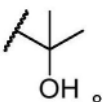
[0065] 方面7.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^1 是H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b}或-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基或杂环基中的每个任选地被至少一个取代基R^{1d}取代;

[0066] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基R^{1f}取代;

[0067] R^{1d} 和 R^{1f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0068] 优选地, R^1 是H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基或-CN;

[0069] 更优选地, R^1 是H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

[0070] 在另一个实施例中, R^1 是.

[0071] 方面8.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-SO₂R^{2a}、-SO₂NR^{2a}R^{2b}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}、-NR^{2a}CO₂R^{2b}、-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}、或-NR^{2a}SO₂R^{2b};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基R^{2d}取代;

[0072] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基R^{2f}取代;或

[0073] (R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;

[0074] R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ、或-NR^{2g}SO₂R^{2h};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;或

[0075] 当相邻或偕位时, (两个 R^{2d})或(两个 R^{2f})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0076] R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

[0077] 方面9.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁

烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代；

[0078] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；或

[0079] (R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含独立地选自氮或氧的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员，所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；

[0080] R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}或-NR^{2g}COR^{2h}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环

[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；或

[0081] 当相邻或偕位时，(两个R^{2d})或(两个R^{2f})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员，所述环任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；

[0082] R^{2g}、R^{2h}和R²ⁱ各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

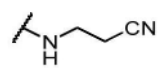
[0083] 方面10.如前述方面中任一项所述的化合物，其中R²是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、-OR^{2a}、-NR^{2a}R^{2b}或-NR^{2a}COR^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基R^{2d}取代；

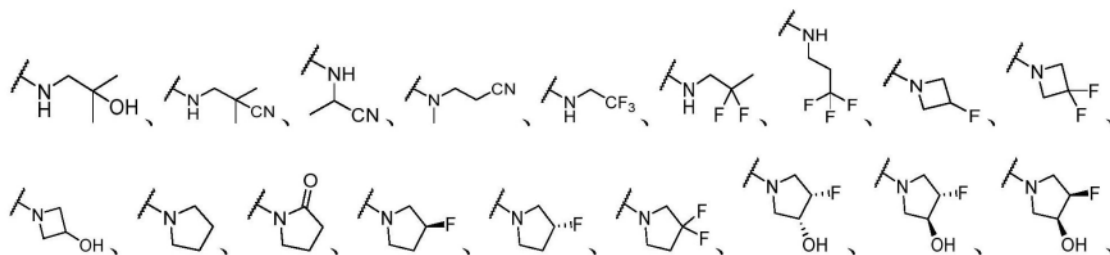
[0084] R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)、丁基(正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基)、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗

啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;或

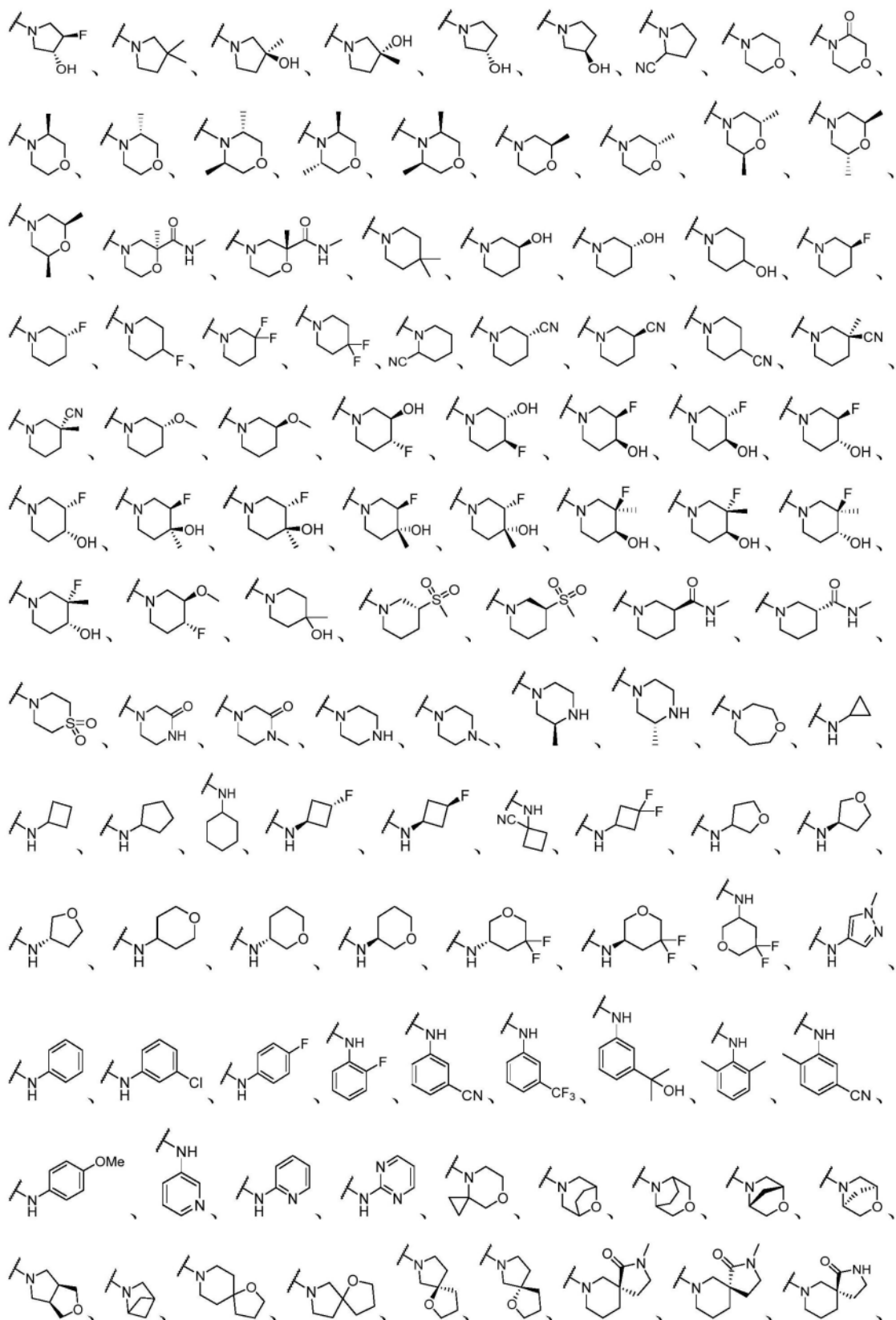
[0085] (R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与它们所附接的一个或多个原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮或氧的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;

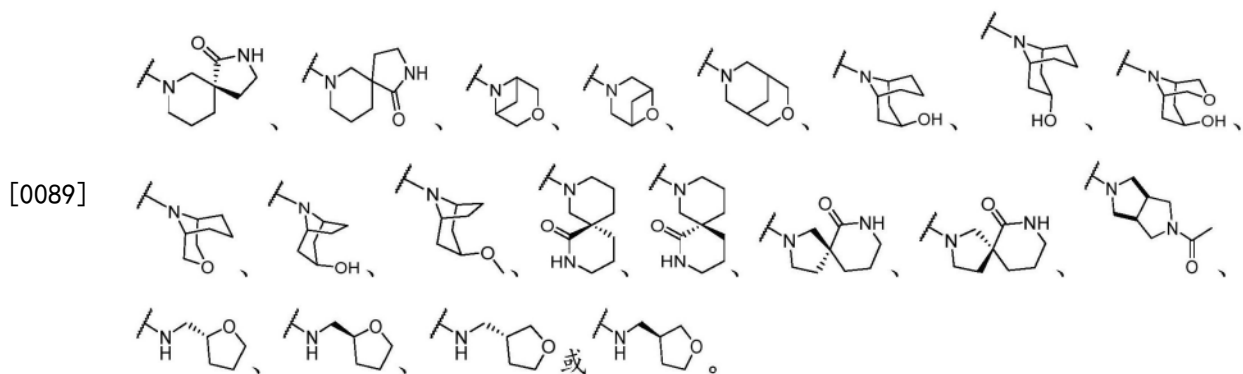
[0086] R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁基、氧杂-氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂-氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂二环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂-氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、氧杂-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂C₃H₇、-COMe、-COEt、-COC₃H₇、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-NHC₃H₇、-NHC₄H₉、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHC₂H₅、-CONHC₃H₇、-CONHC₄H₉。

[0087] 方面11.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^2 是-H、-Me、-OMe、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₃、-NHCOCH₃、、



[0088]





[0090] 方面12.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基或-CN;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;或

[0091] R^{3A} 和 R^{3B} 与它们所附接的原子一起形成酰基(-C(=O)-)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环是单环、螺环、稠合环或桥接环,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;

[0092] 每个 R^{3c} 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}、或-NR^{3d}SO₂R^{3e};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0093] R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0094] 优选地, R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基或-CN;或

[0095] R^{3A} 和 R^{3B} 与它们所附接的原子一起形成酰基(-C(=O)-)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或

多个环成员,所述环是单环、螺环、稠合环或桥接环,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;

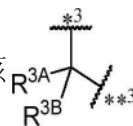
[0096] 每个 R^{3c} 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}或-SO₂R^{3d};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0097] R^{3d} 和 R^{3e} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基中的每个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

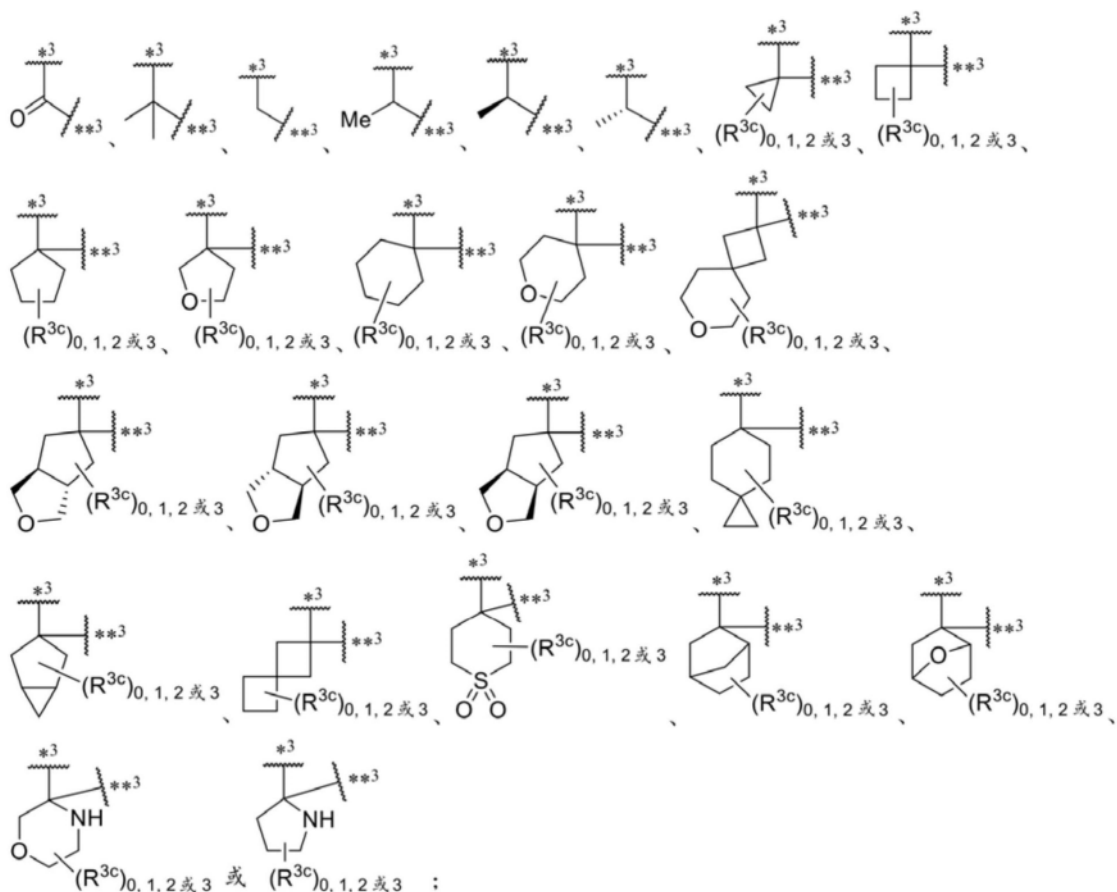
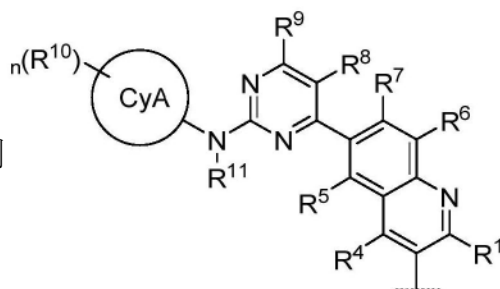
[0098] 更优选地, R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基;或

[0099] R^{3A} 和 R^{3B} 与它们所附接的原子一起形成酰基(-C(=O)-)或3、4、5、6、7或8元环,所述环包含独立地选自氮、氧或氧化的硫的0、1或2个杂原子作为一个或多个环成员,所述环是单环、螺环、稠合环或桥接环,所述环任选地被选自氢、-F、甲基、乙基、丙基、丁基、-CF₃、氧代或-CN的至少一个取代基取代。

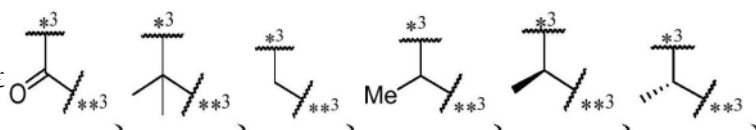
[0100] 方面13.如前述方面中任一项所述的化合物,其中该

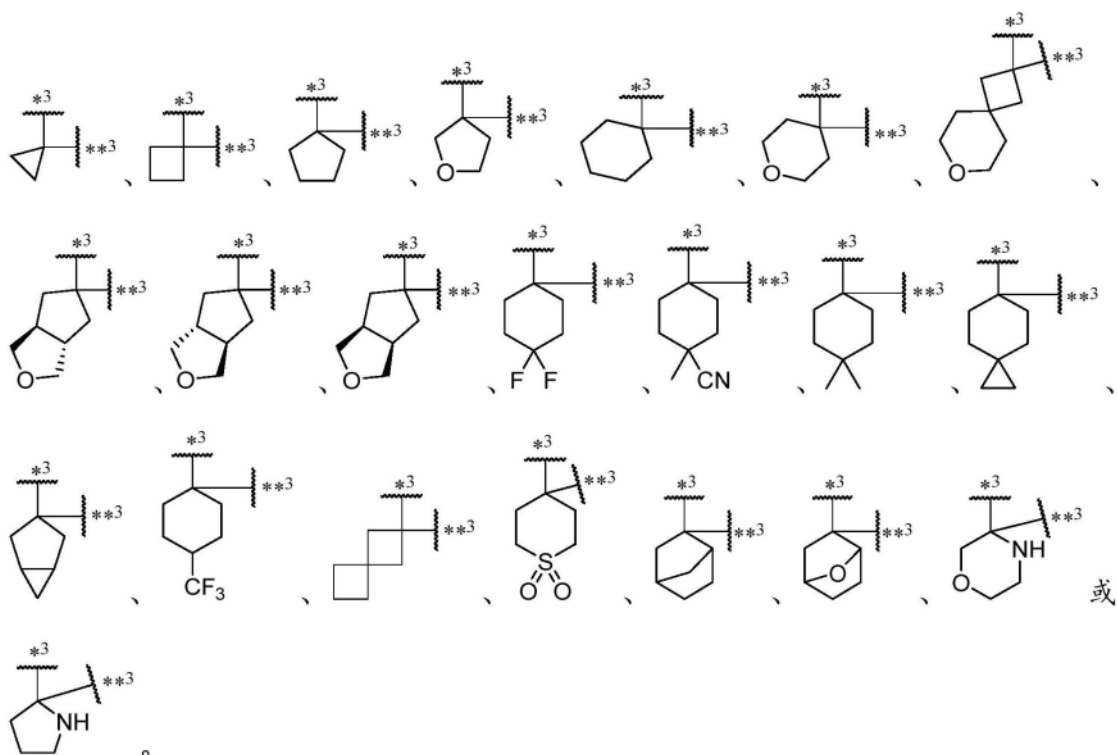


[0101]

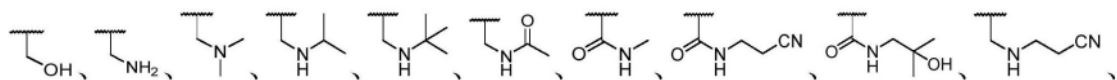
[0102] 其中*³是指附接到部分的位置,并且**³是指附接到该 R^2 部分的位置;

[0103]

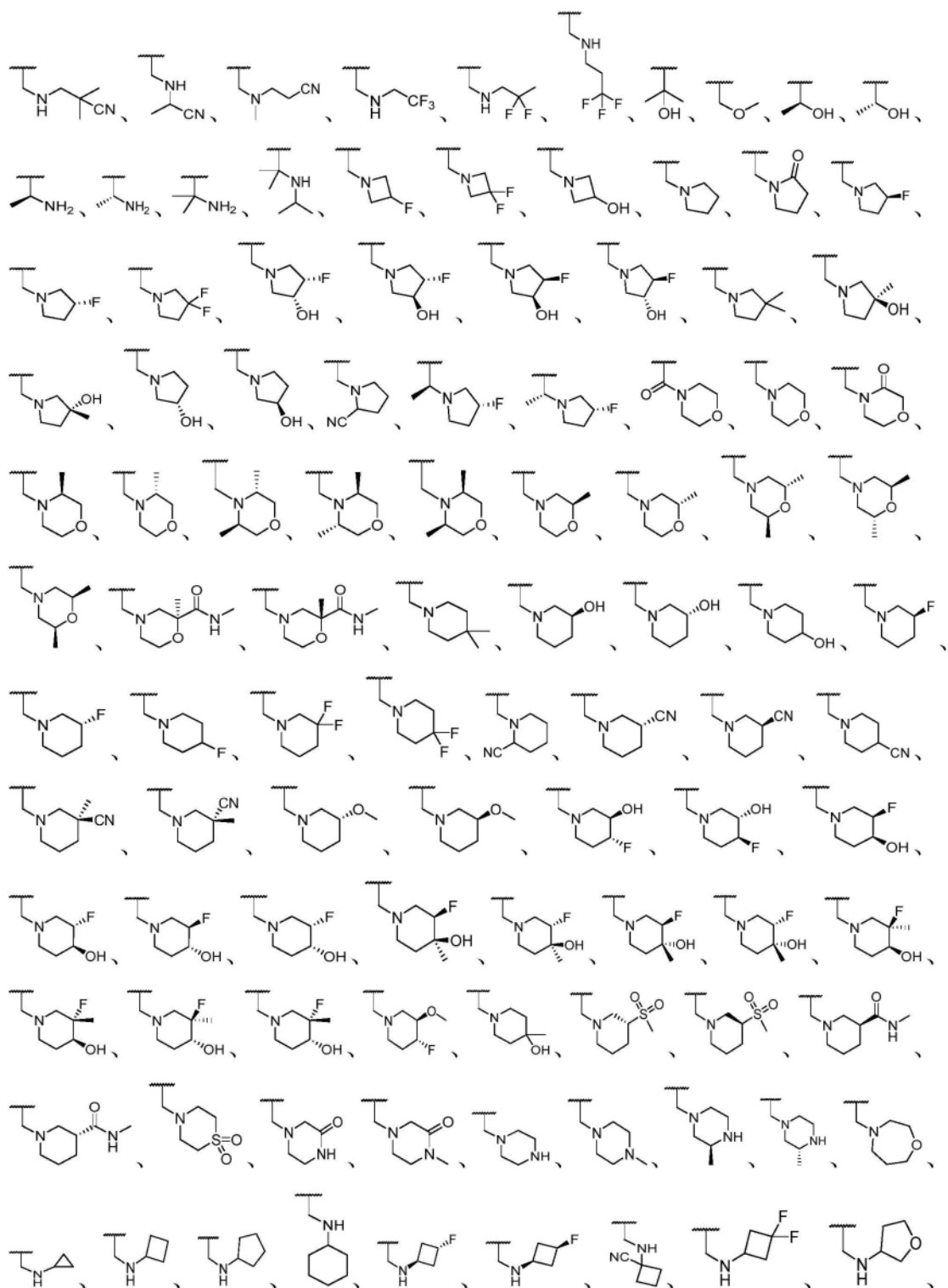
优选地,该 R^{3A} R^{3B} 部分是



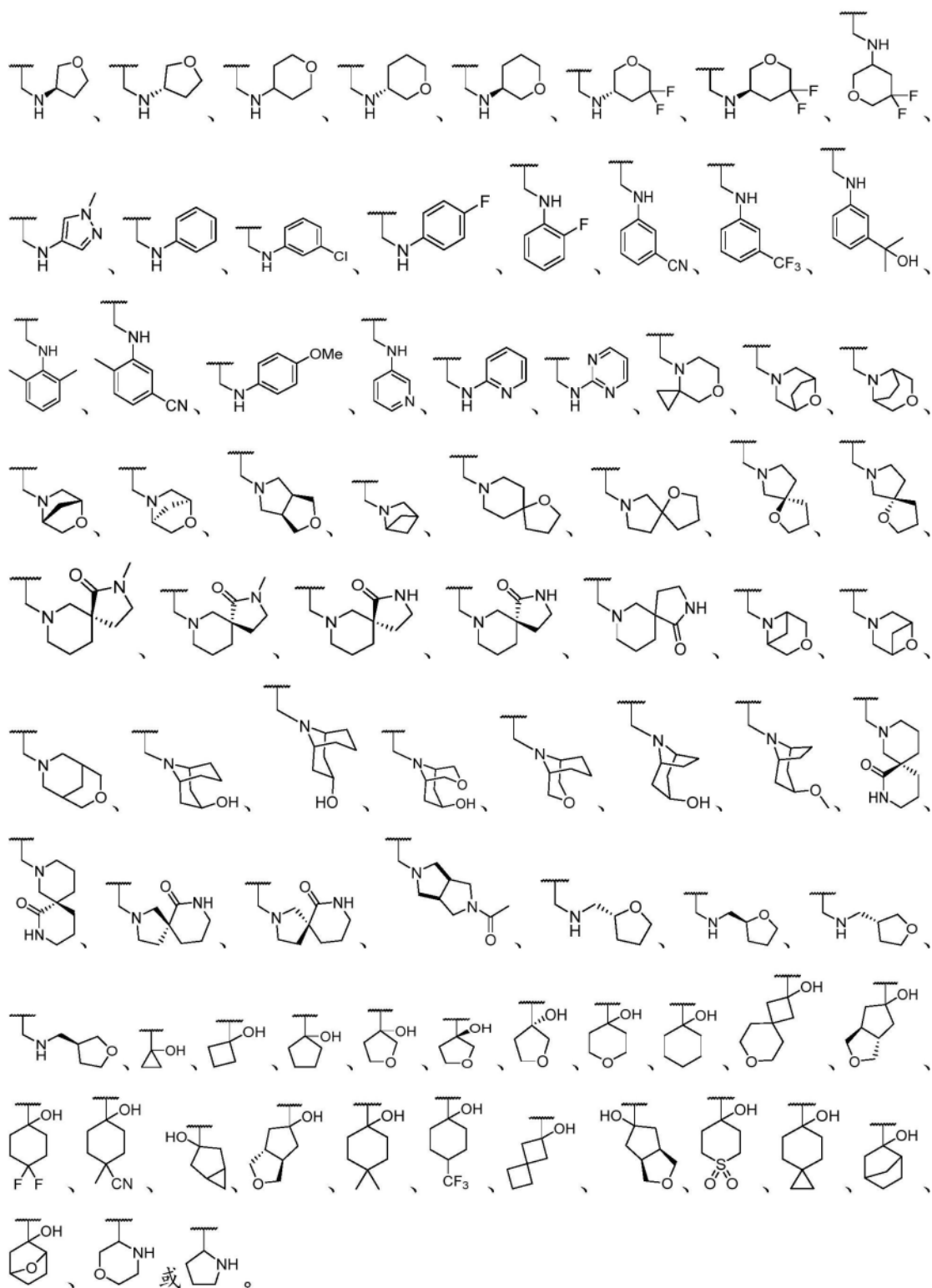
[0104] 方面14. 如前述方面中任一项所述的化合物, 其中该 $\begin{matrix} \text{R}^{3A} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}_2 \\ | \\ \text{R}^{3B} \end{matrix}$ 部分是 -Me、-Et、



[0105]



[0106]



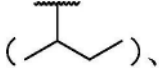
[0107] 方面15.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^4 是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{4a} 取代;

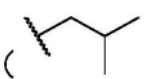
[0108] 每个 R^{4a} 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、

辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}或-NR^{4b}SO₂R^{4c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基；

[0109] R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基；

[0110] 优选地，R⁴是氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基；

[0111] 更优选地，R⁴是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基()、异丁基

()、叔丁基()。

[0112] 方面16.如前述方面中任一项所述的化合物，其中R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基R^{5d}取代；

[0113] R^{5a}、R^{5b}和R^{5c}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每个任选地被至少一个取代基R^{5f}取代；

[0114] R^{5d}和R^{5f}各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷

氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基；

[0115] 优选地， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；

[0116] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基；

[0117] 更优选地， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-CN。

[0118] 方面17.如前述方面中任一项所述的化合物，其中 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基；和/或

[0119] R^8 选自-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-CN；和/或

[0120] R^9 选自H；

[0121] 优选地， R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自H、-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基；和/或

[0122] R^8 选自-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-CN；和/或

[0123] R^9 选自H。

[0124] 方面18.如前述方面中任一项所述的化合物，其中 R^{11} 选自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基或- C_{2-8} 炔基；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基或- C_{2-8} 炔基中的每个任选地被至少一个取代基 R^{11a} 取代；

[0125] R^{11a} 选自氢、卤素、羟基、- C_{1-8} 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述- C_{1-8} 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每个任选地被选自以下组成的组的至少一个取代基取代：卤素、羟基、- C_{1-8} 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基；

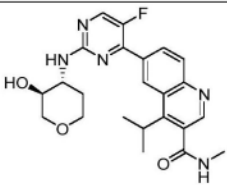
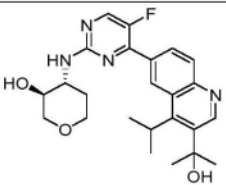
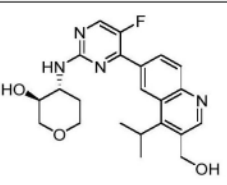
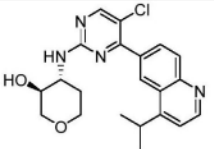
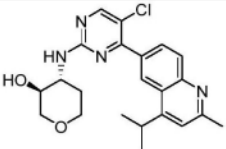
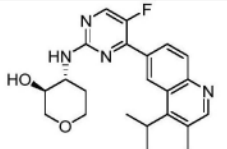
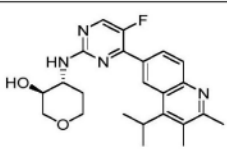
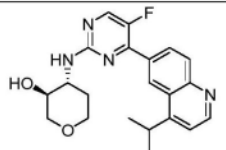
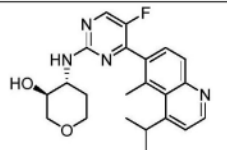
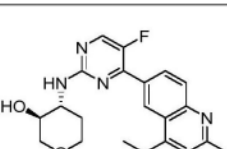
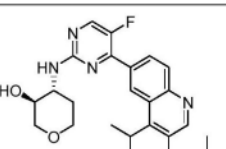
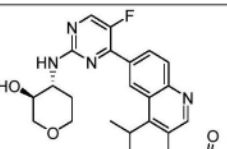
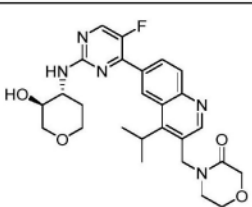
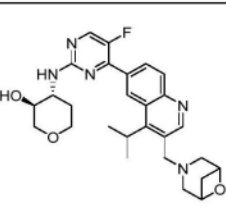
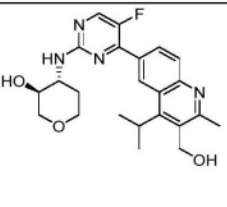
[0126] 优选地， R^{11} 选自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基或- C_{2-8} 炔基；

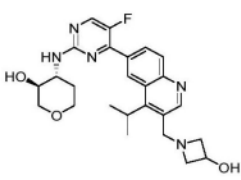
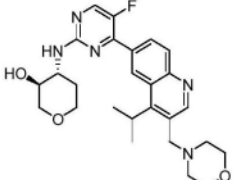
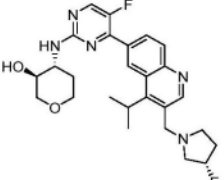
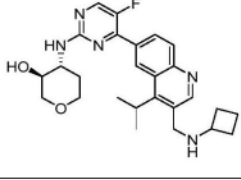
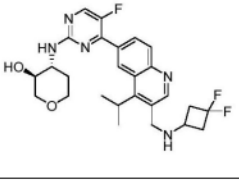
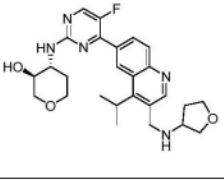
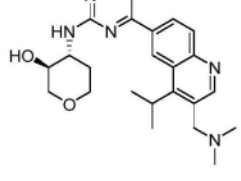
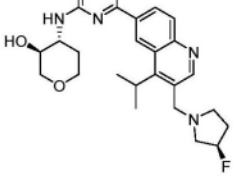
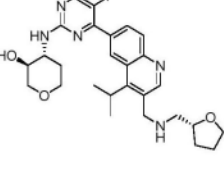
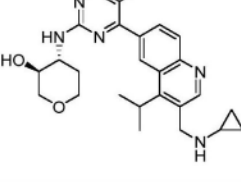
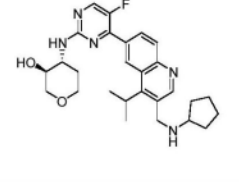
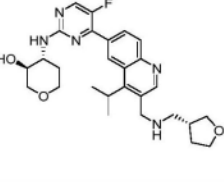
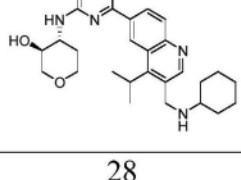
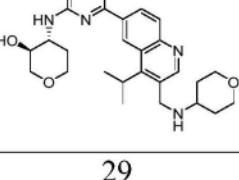
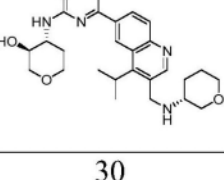
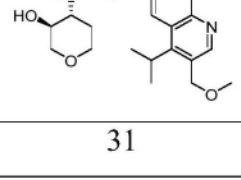
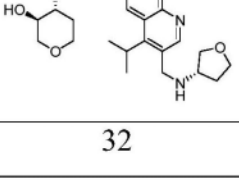
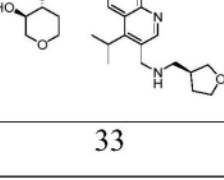
[0127] 更优选地， R^{11} 选自H、甲基、乙基、丙基、丁基；

[0128] 甚至更优选地， R^{11} 是H。

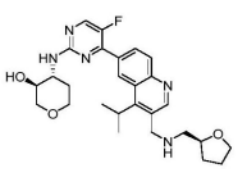
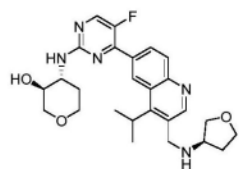
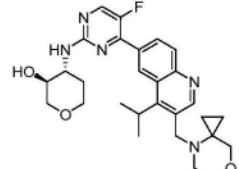
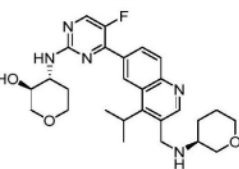
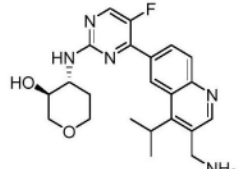
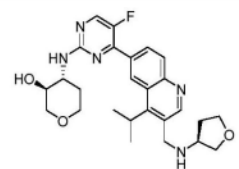
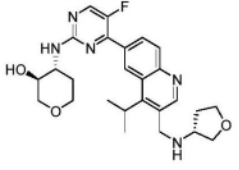
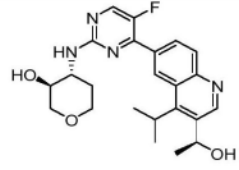
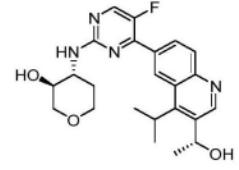
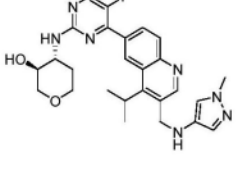
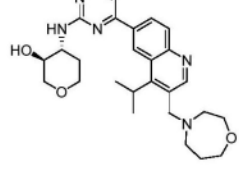
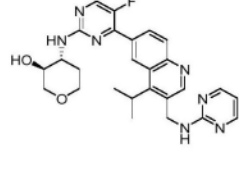
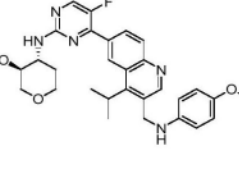
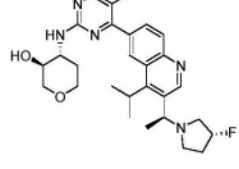
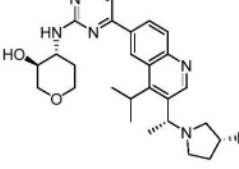
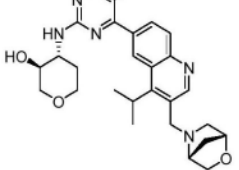
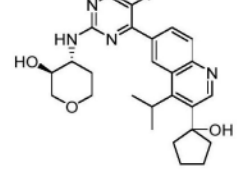
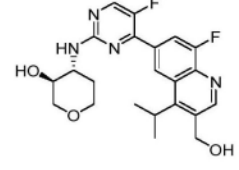
[0129] 方面19.如前述方面中任一项所述的化合物，其中该化合物选自

[0130]

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15

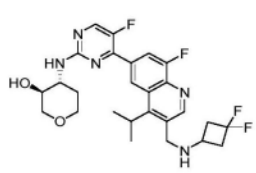
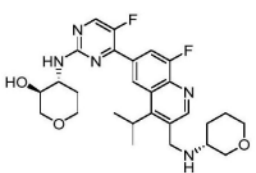
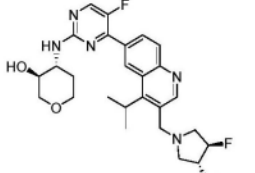
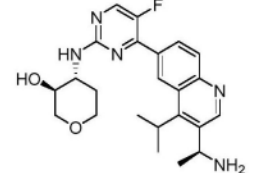
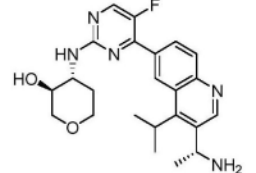
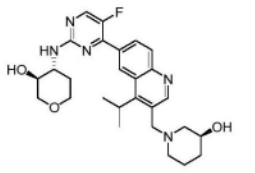
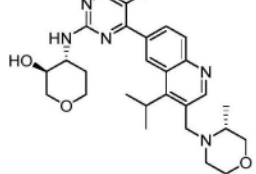
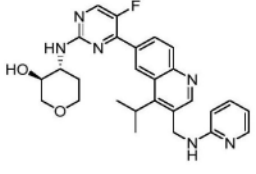
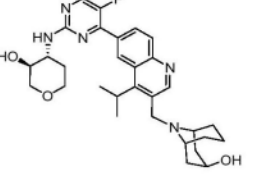
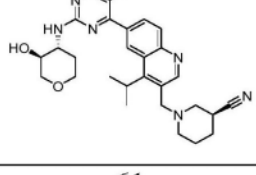
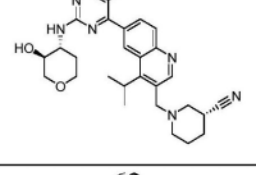
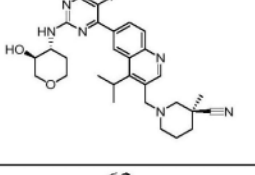
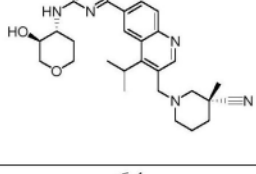
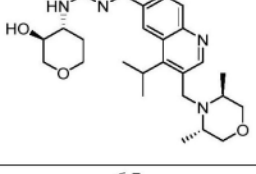
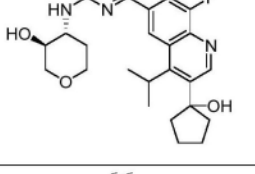
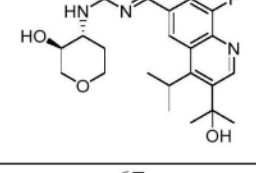
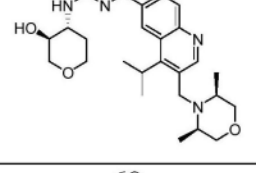
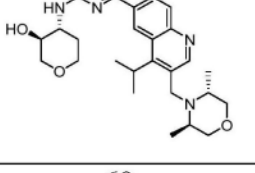
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33

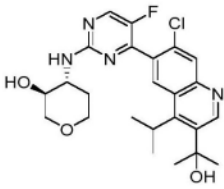
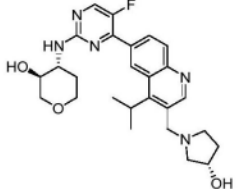
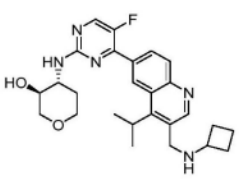
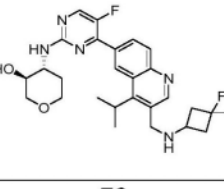
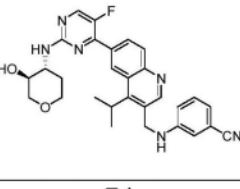
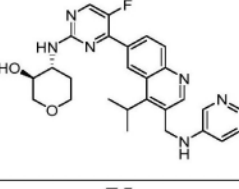
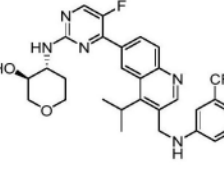
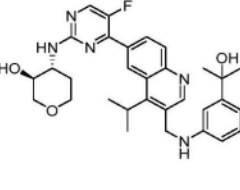
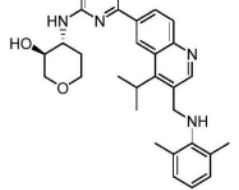
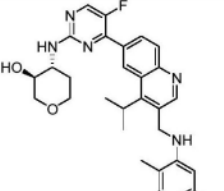
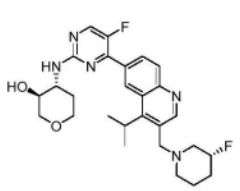
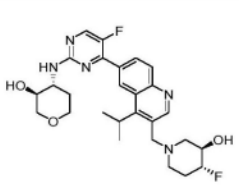
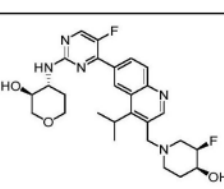
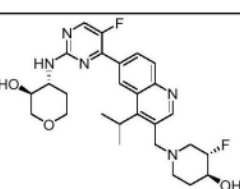
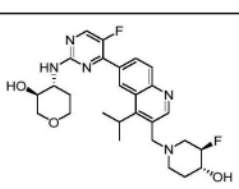
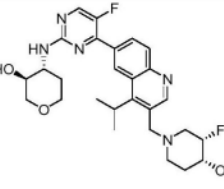
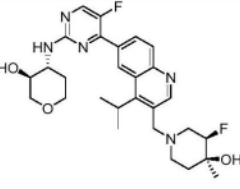
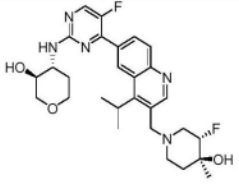
[0131]

		
34	35	36
		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51

[0132]

[0133]

		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69

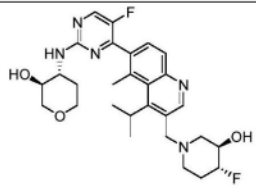
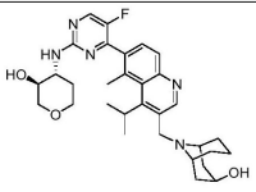
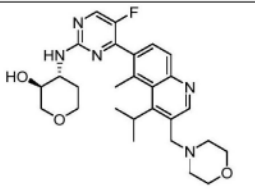
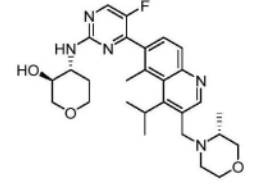
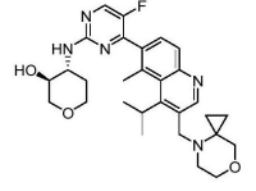
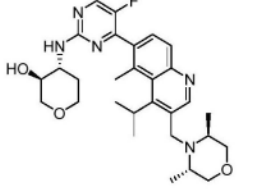
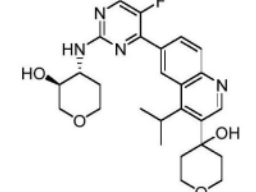
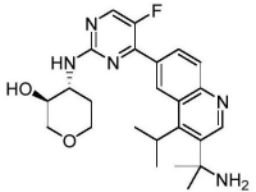
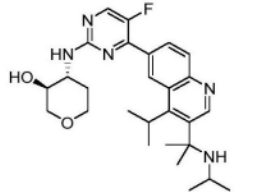
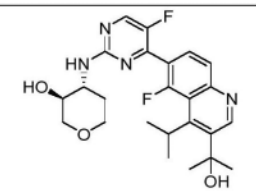
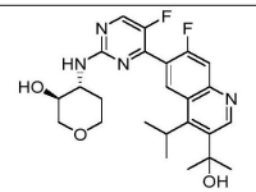
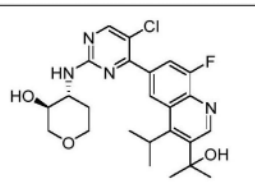
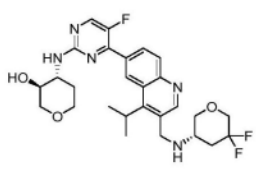
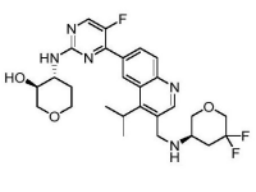
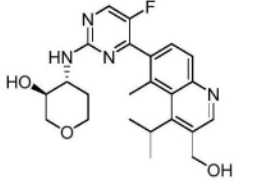
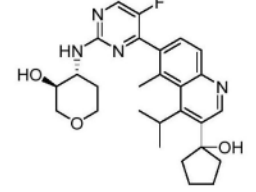
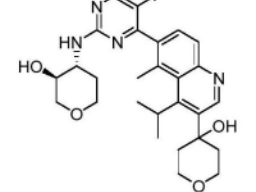
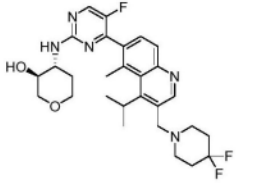
		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87

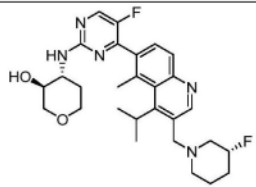
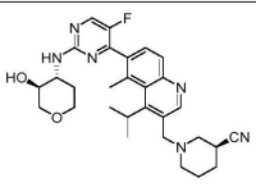
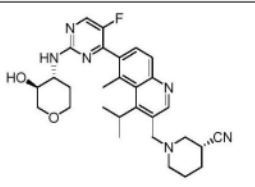
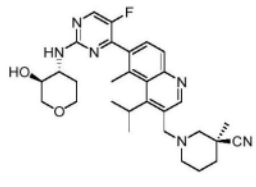
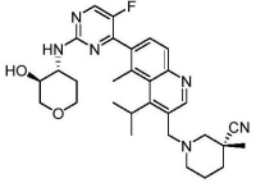
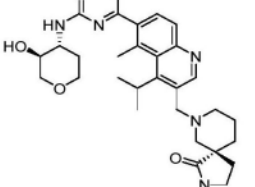
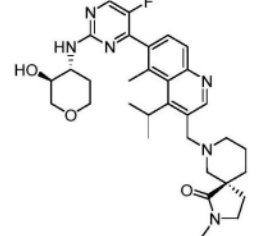
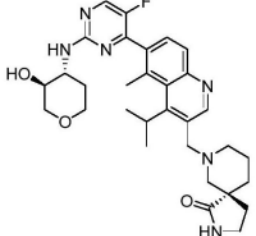
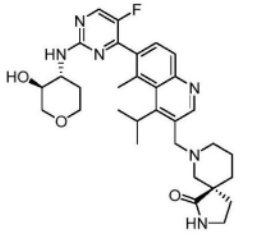
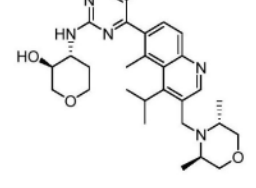
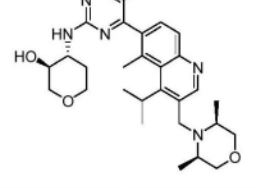
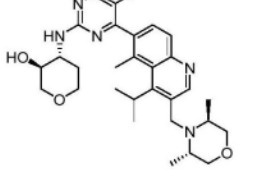
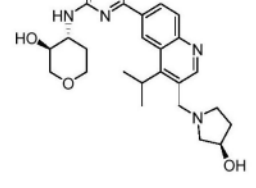
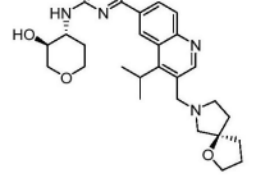
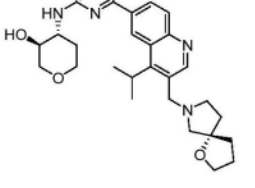
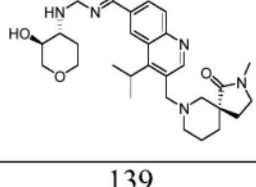
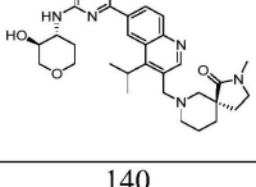
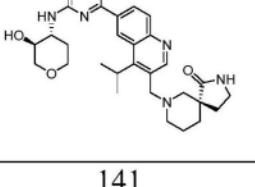
[0134]

[0135]

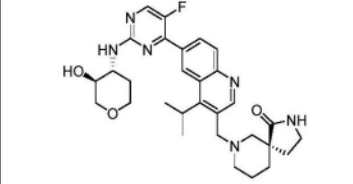
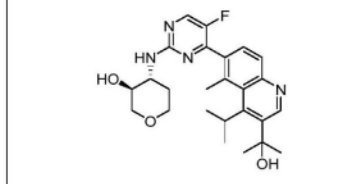
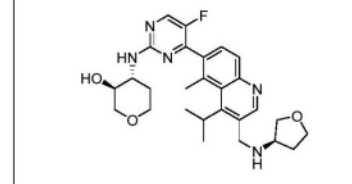
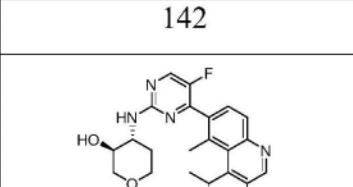
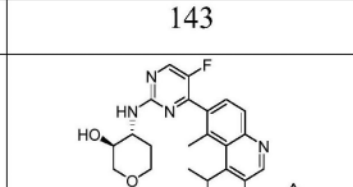
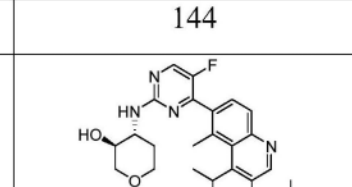
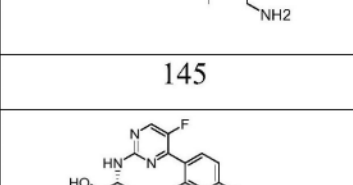
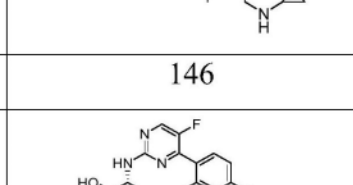
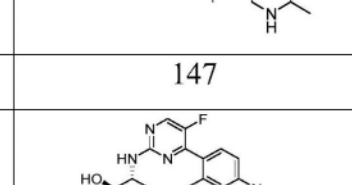
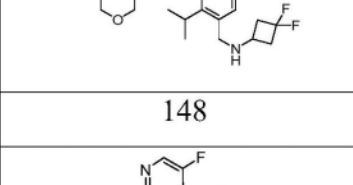
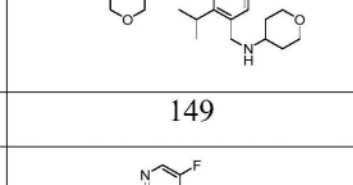
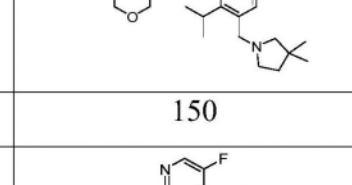
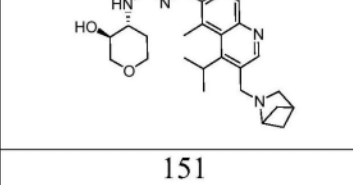
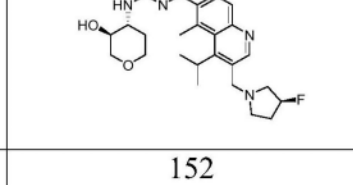
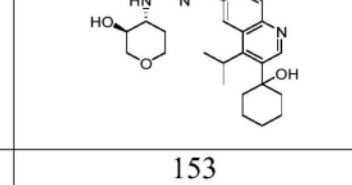
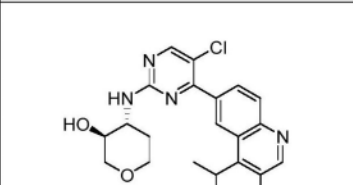
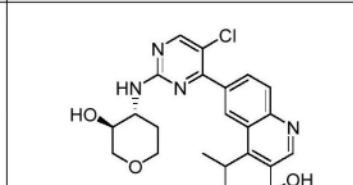
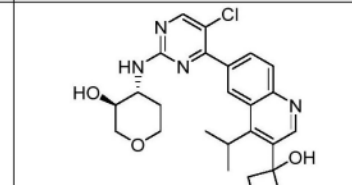
88	89	90
91	92	93
94	95	96
97	98	99
100	101	102
103	104	105

[0136]

		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123

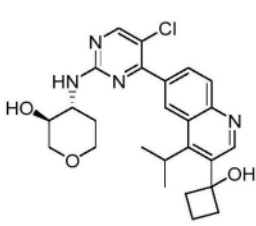
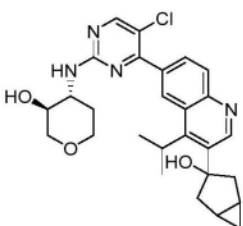
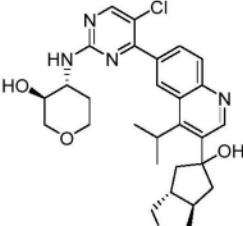
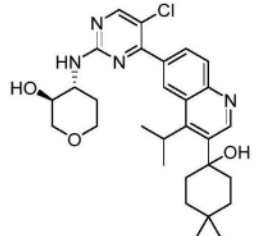
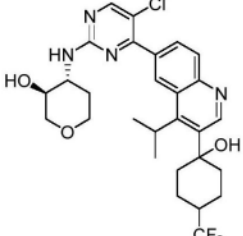
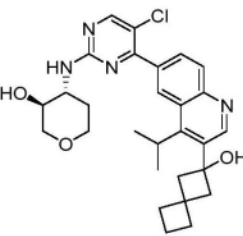
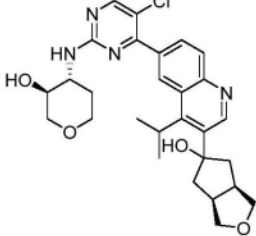
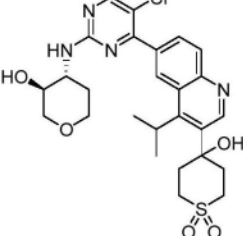
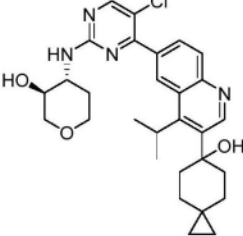
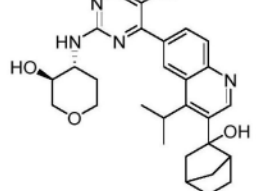
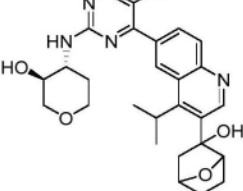
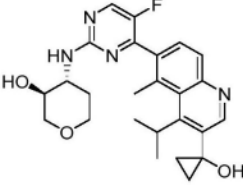
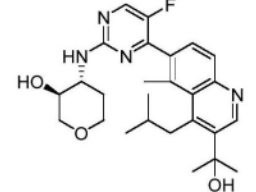
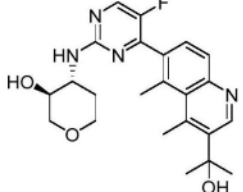
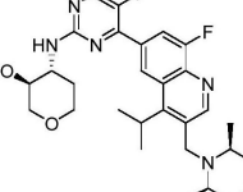
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141

[0137]

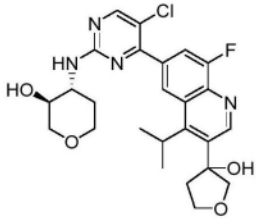
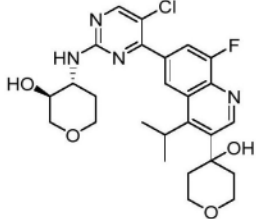
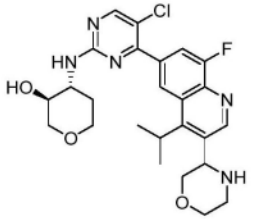
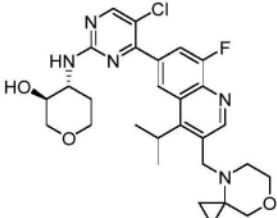
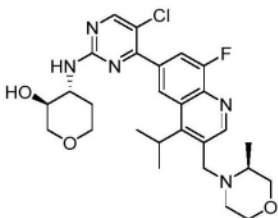
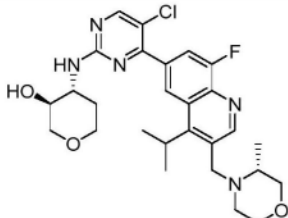
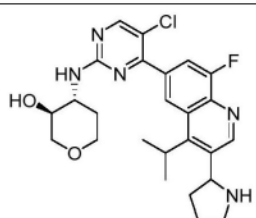
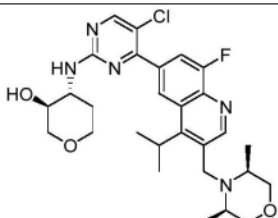
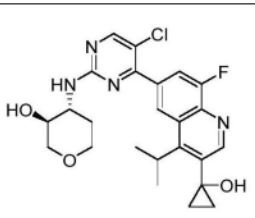
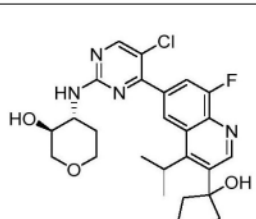
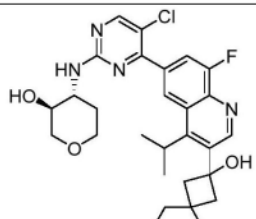
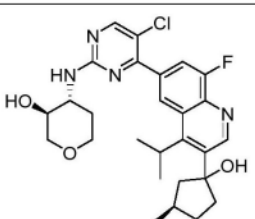
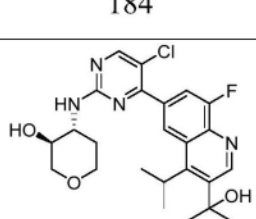
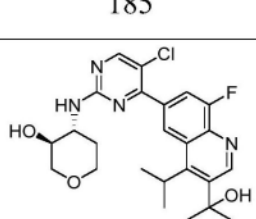
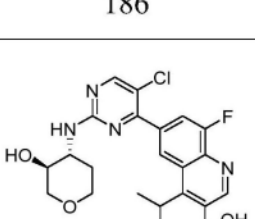
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	158	159

[0138]

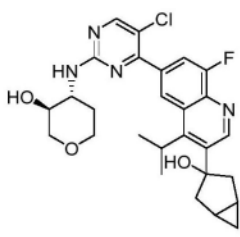
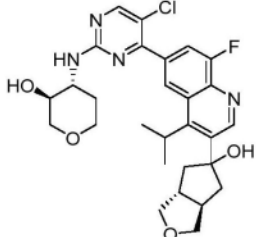
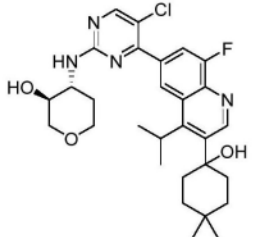
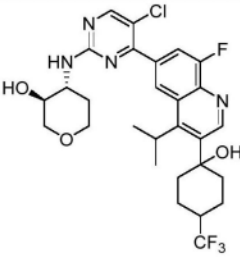
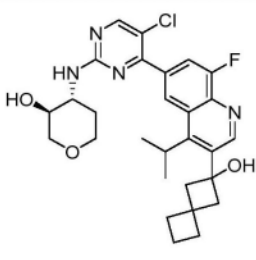
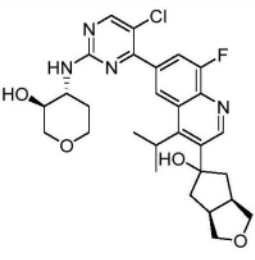
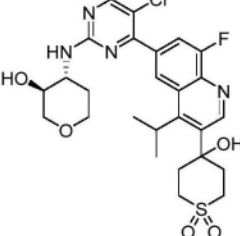
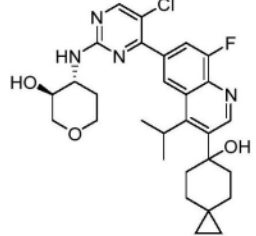
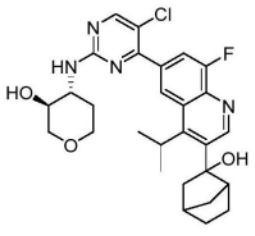
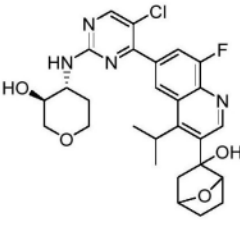
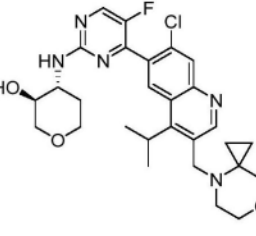
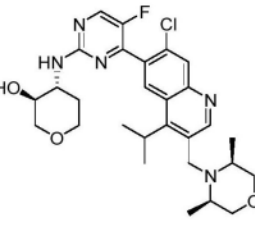
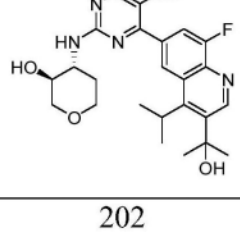
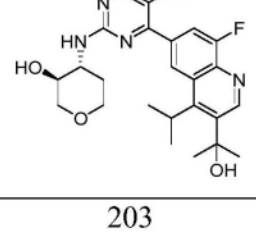
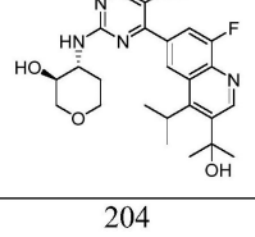
[0139]

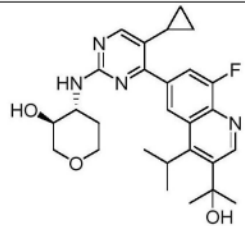
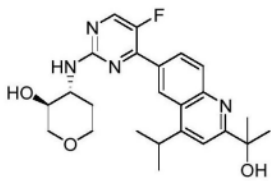
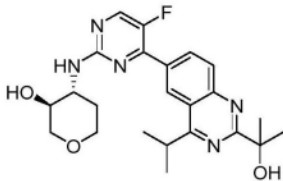
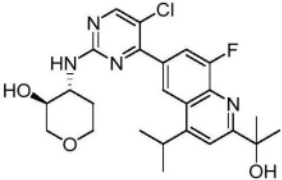
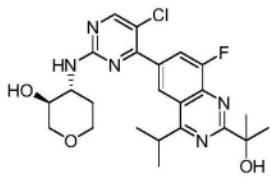
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171
		
172	173	174

[0140]

		
175	176	177
		
178	179	180
		
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189

[0141]

		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204

[0142]			
	205	206	207
			
	208	209	

[0143] 方面20.一种药物组合物,该药物组合物包含如方面1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或前药,以及药学上可接受的赋形剂。

[0144] 方面21.一种通过抑制降低CDK4活性的方法,该方法包括向个体施用如方面1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,包括该具有式(I)的化合物或本文示例的具体化合物。

[0145] 方面22.如方面21所述的方法,其中该疾病选自癌症,优选的是乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

[0146] 方面23.如方面1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或前药在制备用于治疗可以受CDK4调节影响的疾病的药物中的用途。

[0147] 方面24.如方面23所述的用途,其中该疾病是癌症,优选的是乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

[0148] 方面25.一种治疗患者的疾病或障碍的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的如方面1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为CDK4激酶抑制剂,其中该疾病或障碍与CDK4的抑制相关。

[0149] 方面26.如方面25所述的方法,其中该疾病选自癌症,优选的是乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

具体实施方式

[0150] 以下术语在整个说明书中具有指示的含义:

[0151] 除非在本文件的其他地方特别地定义,否则本文中使用的的所有其他技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0152] 以下术语在整个说明书中具有指示的含义:

[0153] 如本文所用,包括所附权利要求,除非上下文另外明确说明,否则例如“一个/一种(a/an)”和“该(the)”在内的词语的单数形式包括它们相应的复数指代物。

[0154] 除非上下文另外明确说明,否则术语“或”意指术语“和/或”并且可与术语“和/或”互换使用。

[0155] 术语“烷基”包括选自直链和支链的饱和烃基团的烃基团,该烃基团包含从1至18

个,例如从1至12个,进一步例如从1至10个,更进一步例如从1至8个,或从1至6个,或从1至4个碳原子。包含从1至6个碳原子的烷基基团(即 C_{1-6} 烷基)的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基基团。

[0156] 术语“丙基”包括1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)。

[0157] 术语“丁基”包括1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)。

[0158] 术语“戊基”包括1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基。

[0159] 术语“己基”包括1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。

[0160] 术语“亚烷基”是指通过从烷烃中去除两个氢的二价烷基基团。亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基等。

[0161] 术语“卤素”包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0162] 术语“烯基”包括选自直链和支链烃基团的烃基团,该烃基团包含至少一个C=C双键和从2至18个,例如从2至8个,进一步例如从2至6个碳原子。烯基基团(例如 C_{2-6} 烯基)的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基基团。

[0163] 术语“亚烯基”是指通过从烯烃中去除两个氢的二价烯基基团。亚烯基包括但不限于亚乙烯基、亚丁烯基等。

[0164] 术语“炔基”包括选自直链和支链烃基团的烃基团,该烃基团包含至少一个C≡C三键和从2至18个,例如从2至8个,进一步例如从2至6个碳原子。炔基基团(例如 C_{2-6} 炔基)的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基基团。

[0165] 术语“亚炔基”是指通过从炔烃中去除两个氢的二价炔基基团。亚炔基包括但不限于亚乙炔基等。

[0166] 术语“环烷基”包括选自饱和环状烃基团的烃基团,该烃基团包含单环和多环(例如二环和三环)基团(包括稠合的、桥接的或螺环烷基)。

[0167] 例如,环烷基基团可以包含从3至12个,例如从3至10个,进一步例如3至8个,进一步例如3至6个、3至5个或3至4个碳原子。甚至进一步例如,环烷基基团可以选自包含从3至12个,例如从3至10个,进一步例如3至8个、3至6个碳原子的单环基团。单环环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基基团。特别地,饱和单环环烷基基团(例如 C_{3-8} 环烷基)的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基基团。在一个优选的实施例中,环烷基是包含3至6个碳原子的单环(简称为 C_{3-6} 环烷基),包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

二环环烷基基团的实例包括具有从7至12个环原子、具有稠合二环排列(选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统)或具有桥接的二环排列(选自二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷)的那些。二环环烷基基团的另外实例包括具有二环排列(选自[5,6]和[6,6]环系统)的那些。

[0168] 术语“螺环烷基”包括含有碳原子的环状结构,并且由至少两个共享一个原子的环形成。

[0169] 术语“稠合的环烷基”包括如本文所定义的二环环烷基基团,其是饱和的并且由两个或多个共享两个相邻原子的环形成。

[0170] 术语“桥接的环烷基”包括含有碳原子的环状结构,并且由两个共享两个彼此不相邻的原子的环形成。术语“7至10元桥接的环烷基”包括含有7至12个碳原子的环状结构,并且由两个共享两个彼此不相邻的原子的环形成。

[0171] 稠合的环烷基、稠合的环烯基或稠合的环炔基的实例包括但不限于二环[1.1.0]丁基、二环[2.1.0]戊基、二环[3.1.0]己基、二环[4.1.0]庚基、二环[3.3.0]辛基、二环[4.2.0]辛基、萘烷以及苯并3至8元环烷基、苯并 C_{4-6} 环烯基、2,3-二氢-1H-茛基、1H-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基等。优选的实施例是8至9元稠合环,其是指含有8至9个在以上实例内的环原子的环状结构。

[0172] 单独使用或与其他术语组合使用的术语“芳基”包括选自以下的基团:

[0173] -5和6元碳环芳香族环,例如苯基;

[0174] -二环系统(例如7至12元二环系统),其中至少一个环是碳环和芳香族的,例如萘基和茛满基;以及,

[0175] -三环系统(例如10至15元三环系统),其中至少一个环是碳环和芳香族的,例如茛基。

[0176] 术语“芳香族烃环”和“芳基”在贯穿此文的披露内容中可互换使用。在一些实施例中,单环或二环芳香族烃环具有5至10个成环碳原子(即 C_{5-10} 芳基)。单环或二环芳香族烃环的实例包括但不限于苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些实施例中,芳香族烃环是萘环(萘-1-基或萘-2-基)或苯基环。在一些实施例中,芳香族烃环是苯基环。

[0177] 具体地,术语“二环稠合芳基”包括如本文所定义的二环芳基环。典型的二环稠合芳基是萘。

[0178] 术语“杂芳基”包括选自以下的基团:

[0179] -5、6或7元芳香族单环,其包含选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的至少一个杂原子(例如从1至4个、或在一些实施例中从1至3个、在一些实施例中从1至2个杂原子),其余环原子是碳;

[0180] -7至12元二环,其包含选自N、O和S的至少一个杂原子(例如从1至4个、或在一些实施例中从1至3个、或在其他实施例中1或2个杂原子),其余环原子是碳,并且其中至少一个环是芳香族的且至少一个杂原子存在于芳香族环中;以及

[0181] -11至14元三环,其包含选自N、O和S的至少一个杂原子(例如从1至4个、或在一些实施例中从1至3个、或在其他实施例中1或2个杂原子),其余环原子是碳,并且其中至少一个环是芳香族的且至少一个杂原子存在于芳香族环中。

[0182] 当杂芳基基团中的S和O原子的总数超过1时,那些杂原子彼此不相邻。在一些实施

例中,杂芳基基团中的S和O原子的总数不超过2。在一些实施例中,芳香族杂环中的S和O原子的总数不超过1。当杂芳基基团含有多于一个杂原子环成员时,这些杂原子可以是相同的或不同的。杂芳基基团的一个或多个环中的氮原子可被氧化以形成N-氧化物。

[0183] 具体地,术语“二环稠合杂芳基”包括如本文所定义的7至12元,优选7至10元,更优选9或10元稠合二环杂芳基环。典型地,二环稠合杂芳基是5元/5元、5元/6元、6元/6元、或6元/7元二环。基团可以通过任一环附接到分子的其余部分。

[0184] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”是可互换的,并且包括非芳香族杂环基基团(其包含选自氮、氧或任选地氧化的硫的一个或多个杂原子作为环成员,其余环成员是碳),包括单环、稠合环、桥接环、和螺环,即含有单环杂环基、桥接杂环基、螺杂环基、和稠合杂环基团。

[0185] 本文披露的术语“至少一个取代基”包括例如从1至4个、例如从1至3个、进一步例如1或2个取代基,条件是满足价理论。例如,本文披露的“至少一个取代基F”包括从1至4个、例如从1至3个、进一步例如1或2个取代基F。

[0186] 术语“二价”是指能够与两个其他部分形成共价键的连接基团。例如,“二价环烷基基团”是指通过从相应的环烷烃中去除两个氢以形成连接基团而获得的环烷基基团。应当以相似的方式理解术语“二价芳基基团”、“二价杂环基基团”或“二价杂芳基基团”。

[0187] 本文披露的化合物可以含有不对称中心,并因此可以作为对映异构体存在。“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。当本文披露的化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们可以另外地作为非对映异构体存在。对映异构体和非对映异构体属于更广泛的立体异构体类别。旨在包括所有此类可能的立体异构体,例如基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物。旨在包括所有本文披露的化合物和/或其药学上可接受的盐的立体异构体。除非另外特别地说明,否则提及一种异构体适用于任何可能的异构体。每当未指定异构体的组成时,均包括所有可能的异构体。

[0188] 当本文披露的化合物含有烯烃双键时,除非另外说明,否则此类双键意在同时包括E和Z几何异构体。

[0189] 当本文披露的化合物含有二取代的环系统时,在这种环系统上发现的取代基可以采用顺式和反式形成。顺式形成意指两个取代基均位于碳上2个取代基位置的上侧,而反式意指它们位于相对侧。例如,二取代的环系统可以是环己基环或环丁基环。

[0190] 将反应产物彼此分离和/或与起始材料分离可以是有利的。通过本领域的普通技术,将每个步骤或一系列步骤的所需产物分离和/或纯化(以下称为分离)至所需均匀度。典型地,此类分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可以涉及任何数量的方法,包括例如:反相和正相;尺寸排阻;离子交换;高、中和低压液相色谱方法和装置;小规模分析;模拟移动床(“SMB”)和制备型薄层或厚层色谱法,以及小规模薄层和快速色谱法的技术。本领域技术人员可以选择并且应用最有可能实现所需分离的技术。

[0191] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心但不是彼此的镜像的化合物的立体异构体。可根据它们的物理化学差异通过本领域技术人员公知的方法如色谱法和/或分级结晶将非对映异构体混合物分离成其单独的非对映异构体。对映异构体可以如下分离:通过与适当的光学活性化合物(例如,手性助剂,如手性醇或莫舍酸氯化物(Mosher's

acid chloride)) 反应将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物,分离这些非对映异构体,并将单独的非对映异构体转化(例如,水解)成相应的纯的对映异构体。还可以通过使用手性HPLC柱分离对映异构体。

[0192] 单一立体异构体(例如基本上纯的对映异构体)可以通过使用如下方法拆分外消旋混合物而获得:例如使用光学活性拆分剂形成非对映异构体(Eliel, E. 和 Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. [有机化合物的立体化学] New York: John Wiley & Sons, Inc. [纽约:约翰威利父子出版公司], 1994; Lochmuller, C.H. 等人"Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review [对映异构体的色谱法拆分: 选择性综述]". J. Chromatogr. [色谱法杂志], 113 (3) (1975): 第283-302页)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何合适的方法分离和分开, 该方法包括: (1) 与手性化合物形成离子型非对映异构体盐, 并通过分级结晶或其他方法分离; (2) 与手性衍生试剂形成非对映异构体化合物, 分离这些非对映异构体并转化成纯的立体异构体; 以及 (3) 直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见: Wainer, Irving W. 编辑 Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. [药物立体化学: 分析方法和药理学] New York: Marcel Dekker, Inc. [纽约: 马塞尔德克尔公司], 1993。

[0193] 本文披露的化合物中的一些可以存在氢的不同附接点, 称为互变异构体。例如, 包括羰基- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -基团(酮形式)的化合物可经历互变异构以形成羟基- $\text{CH}=\text{C}(\text{OH})$ -基团(烯醇形式)。在适用的情况下, 也旨在包括单独的酮和烯醇两种形式以及其混合物。

[0194] “前药”是指活性剂的衍生物, 其需要在体内转化以将该活性剂释放。在一些实施例中, 该转化是一种酶转化。前药时常是(尽管不是必需的)药理上无活性的, 直到被转化为活性剂。

[0195] “药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断的范围内适合用于与人和低等动物的组织接触, 而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等, 并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐可以在本文披露的化合物的最终分离和纯化期间原位制备, 或者通过使游离碱官能团与合适的有机酸反应而分别制备, 或通过使酸性基团与合适的碱反应而分别制备。该术语还包括本发明化合物的立体异构体(例如对映异构体和/或非对映异构体)、互变异构体和前药的盐。

[0196] 此外, 如果以酸加成盐获得本文披露的化合物, 则可以通过碱化酸式盐的溶液来获得游离碱。相反, 如果产物是游离碱, 则可以按照由碱化合物制备酸加成盐的常规程序, 通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液来生产加成盐(如药学上可接受的加成盐)。本领域技术人员将认识到可以使用各种合成方法来制备无毒的药学上可接受的加成盐, 而无需过度实验。

[0197] 本文中的术语“施用(administration, administering)”和“治疗(treating, treatment)”, 当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时, 意指外源性药剂、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体接触。细胞的处理涵盖试剂与细胞的接触以及试剂与流体的接触, 其中该流体与细胞接触。术语“施用”和“治疗”还意指通过试剂、诊断剂、结合化合物或另一种细胞进行的例如对细胞的体外和离体处理。本文中的术语“受试者”包括任何生物, 优选动物, 更优选哺乳动物(例如, 大鼠、小鼠、狗、猫、和兔), 最优选人。

[0198] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指当施用于受试者以治疗疾病、或疾病或障碍的至少一种临床症状时,足以影响这种疾病、障碍或症状的治疗的活性成分(例如化合物)的量。术语“治疗有效量”可以随化合物,疾病,障碍,和/或疾病或障碍的症状,疾病、障碍、和/或疾病或障碍的症状的严重程度,待治疗的受试者的年龄,和/或待治疗的受试者的体重而变化。在任何给定情况下的适当量对于本领域技术人员而言是显而易见的,或者可以通过常规实验确定。在一些实施例中,“治疗有效量”是本文披露的至少一种化合物和/或至少一种其立体异构体、互变异构体或前药、和/或至少一种其药学上可接受的盐如本文所定义的有效“治疗”受试者的疾病或障碍的量。在组合疗法的情况下,术语“治疗有效量”是指用于有效治疗疾病、障碍或病症的组合对象的总量。

[0199] 术语“疾病”是指任何疾病、不适、疾患、症状或适应症,并且可以与术语“障碍”或“病症”互换。

[0200] 在整个本说明书和随附权利要求中,除非上下文另外要求,否则术语“包含(comprise)”以及例如“包含(comprises和comprising)”等变体旨在指定其后特征的存在,但不排除一个或多个其他特征的存在或添加。当在本文中使用时,术语“包含”可以用术语“含有(containing)”、“包括(including)”、或有时用“具有(having)”取代。

[0201] 在整个本说明书和随附权利要求中,术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m是整数,并且指示碳的数目。实例包括C₁₋₈、C₁₋₆等。

[0202] 除非在本文件的其他地方特别地定义,否则本文中使用的所有其他技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0203] 实例

[0204] 通用合成

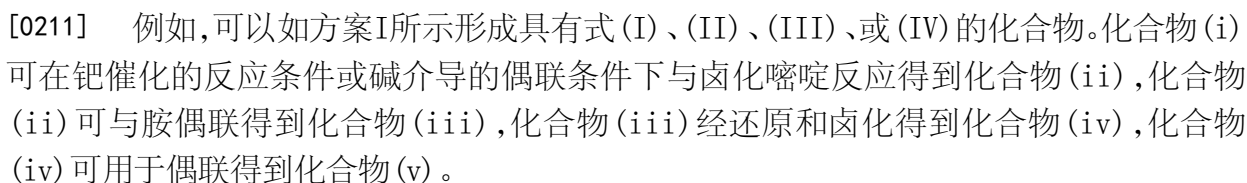
[0205] 本文披露的化合物(包括其盐)可以使用已知的有机合成技术制备并且可以根据众多可能的合成途径中的任何途径来合成。可以在有机合成领域的技术人员可以容易地选择的合适的溶剂中进行用于制备本文披露的化合物的反应。合适的溶剂可以在进行反应的温度(例如,范围从溶剂的沸腾温度的温度)下基本上不与起始材料、中间体或产物反应。给定反应可以在一种溶剂或多种溶剂的混合物中进行。

[0206] 适当的保护性基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。

[0207] 可以根据本领域中已知的任何适合的方法(例如,NMR、UV、HPLC、LC-MS和TLC)监测反应。化合物可以通过多种方法(包括HPLC和正相硅胶色谱法)纯化。

[0208] 将手性分析型HPLC用于不同手性示例的保留时间分析,根据所用的柱、流动相和溶剂比率,将条件分为以下方法。

[0209] 方案I



[0213]

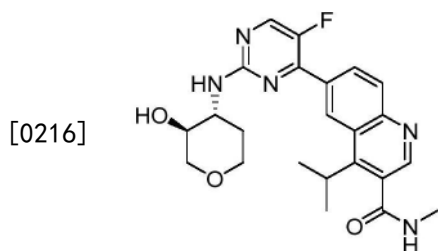
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound iii from compound i and compound ii.

Compound i (a substituted benzimidazole) reacts with compound ii (a substituted benzimidazole) in a coupling reaction (偶联) to form an intermediate.

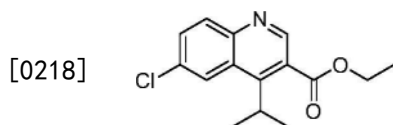
The intermediate then reacts with a substituted benzimidazole (n(R¹⁰)-CyA-NH-R¹¹) in a coupling reaction (偶联) to form compound iii (a substituted benzimidazole).

[0214] 例如,可以如方案II所示形成具有式(I)、(II)、(AIII)、(III)、(AIV)或(IV)的化合物。化合物(i)可在钨催化的反应条件下与卤化嘧啶反应得到化合物(ii),化合物(ii)可与胺偶联得到化合物(iii)。

[0215] 实例1:6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-N-甲基喹啉-3-甲酰胺



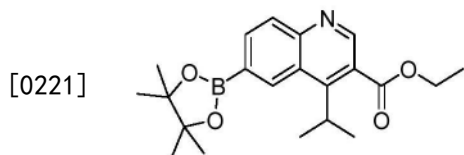
[0217] 步骤1:乙基6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



[0219] 在氮气下向异丙基溴化镁溶液 (15mL, 1M, 15mmol) 中添加氯化锌的四氢呋喃溶液 (21.4mL, 0.7M, 15mmol), 并将混合物在 50℃ 搅拌 2h。添加乙基 4, 6-二氯喹啉-3-甲酸酯 (2g,

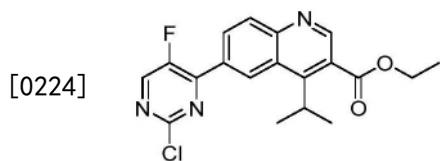
7.5mmol) 在二甲基甲酰胺 (10mL)、碘化铜 (I) (143mg, 0.75mmol) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (II) (275mg, 0.375mmol) 中的溶液, 并将所得混合物在 50℃ 搅拌 2h 然后冷却至室温。将反应用甲醇 (10mL) 淬灭, 并蒸发溶剂。将残余物悬浮于乙酸乙酯和水中然后过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (16%, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (1.5g, 71%)。LC-MS (M+H)⁺ = 278.2。

[0220] 步骤2: 乙基4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



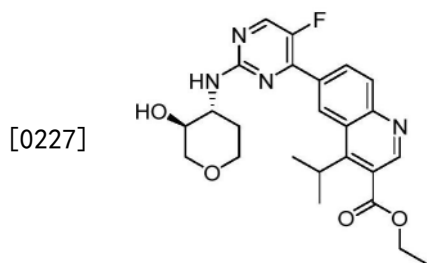
[0222] 将乙基6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯 (1.3g, 4.4mmol)、双(频哪醇)二硼 (1.4g, 5.6mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (II) (172mg, 0.24mmol) 和乙酸钾 (921mg, 9.4mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 中的混合物在氮气下在 80℃ 搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物过滤并蒸发滤液, 得到粗产物, 将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺ = 370.3。

[0223] 步骤3: 乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



[0225] 将乙基4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯、2,4-二氯-5-氟嘧啶 (785mg, 4.7mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (II) (176mg, 0.24mmol) 和 K₂CO₃ (1.3g, 9.4mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (5mL) 中的混合物在氮气下在 80℃ 搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (3%, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (790mg, 45%, 经两个步骤)。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1。

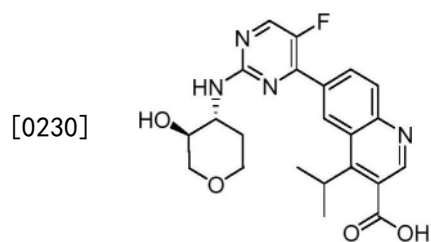
[0226] 步骤4: 乙基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



[0228] 将乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯 (790mg, 2.11mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇 (390mg, 2.53mmol)、(SP-4-1)-[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯 (89mg, 0.11mmol) 和碳酸铯 (2.1g, 6.33mmol) 在 1,4-二噁烷 (30mL) 中的反应混合物在氮气下在 100

℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(6%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(780mg,81%)。LC-MS (M+H)⁺=455.8。

[0229] 步骤5: 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸

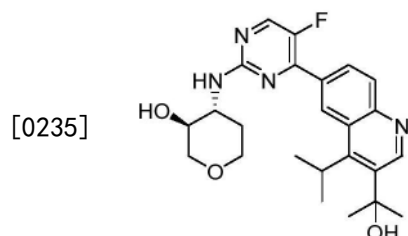


[0231] 向乙基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(150mg,0.33mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加氢氧化锂一水合物水溶液(30mg,0.66mmol),并将混合物在55℃搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物用1N HCl酸化至pH=6。将沉淀物过滤并干燥,得到产物(130mg,92%)。LC-MS (M+H)⁺=427.3

[0232] 步骤6: 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-N-甲基喹啉-3-甲酰胺

[0233] 将6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸(100mg,0.24mmol)、甲胺盐酸盐(30mg,0.47mmol)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(91mg,0.24mmol)、N,N-二异丙基乙胺(61mg,0.47mmol)和二甲基甲酰胺(5mL)的反应混合物在50℃搅拌3h然后冷却至室温。添加水并将水相用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过制备型HPLC(洗脱液:水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸))纯化,得到产物(45mg,43%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.08(s,1H),8.74(s,1H),8.60(d,J=4.3Hz,1H),8.51(d,J=3.5Hz,1H),8.35(d,J=8.8Hz,1H),8.19(d,J=8.8Hz,1H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),4.97(d,J=4.9Hz,1H),4.00-3.79(m,3H),3.72(dd,J=14.2,7.0Hz,1H),3.55(s,1H),3.38-3.36(m,1H),3.06(t,J=10.4Hz,1H),2.84(d,J=4.3Hz,3H),2.03(s,1H),1.55-1.49(m,7H)。LC-MS (M+H)⁺=440.3。

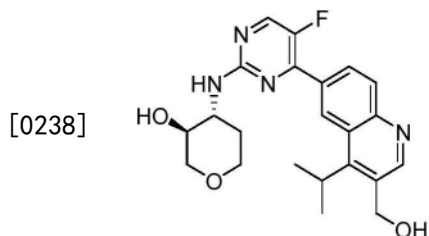
[0234] 实例2: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0236] 在氮气下在-78℃向乙基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(50mg,0.11mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加3M甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(0.1mL,0.33mmol),并将混合物在室温搅拌4h。将反应用水淬灭并蒸发混合物。将残余物通过制备型HPLC(洗脱液:水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸))纯化,得到产物(6mg,12%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.19(s,1H),9.08(s,1H),8.49

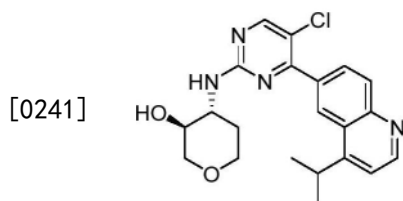
(d, J=3.8Hz, 1H), 8.25 (t, J=9.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.97 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.74-4.54 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.05 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.1-1.93 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.65-1.40 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=441.3。

[0237] 实例3: (3S, 4R) -4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

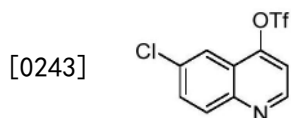


[0239] 在氮气下在0℃向乙基6-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(50mg, 0.11mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加氢化铝锂(13mg, 0.33mmol),并在室温搅拌3h。将反应用甲醇淬灭,并蒸发溶剂。将残余物通过制备型HPLC(洗脱液:水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸))纯化,得到产物(6mg, 12%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.01-3.77 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.06 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=413.3。

[0240] 实例4: (3S, 4R) -4-((5-氯-4-(4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

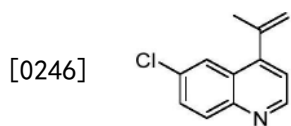


[0242] 步骤1: 6-氯喹啉-4-基三氟甲磺酸酯



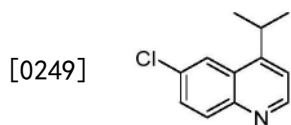
[0244] 将6-氯喹啉-4-醇(3g, 16.7mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.59g, 20.1mmol)溶解于二氯甲烷(30mL)中。在0℃滴加三氟甲磺酸酐(5.66g, 20.1mmol),并将反应溶液在0℃搅拌2h然后添加水(20mL)。将水层用二氯甲烷(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(4.1g, 79%)。LC-MS (M+H)⁺=312.0。

[0245] 步骤2: 6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉



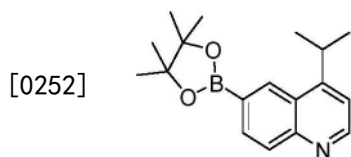
[0247] 以与实例1步骤3类似的方式,从6-氯喹啉-4-基三氟甲磺酸酯和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物(700mg,26%)。LC-MS (M+H)⁺=204.0。

[0248] 步骤3:6-氯-4-异丙基喹啉



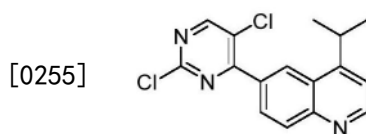
[0250] 将6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉(610mg,2.995mmol)在甲醇(10mL)和PtO₂(30.5mg)中的混合物在1氢气氛下搅拌2.5h。将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩。将粗残余物(616mg)不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=206.0。

[0251] 步骤4:4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉



[0253] 以与实例1步骤2类似的方式,从6-氯-4-异丙基喹啉和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)制备标题化合物(1.01g,100%)。LC-MS (M+H)⁺=298.0。

[0254] 步骤5:6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉



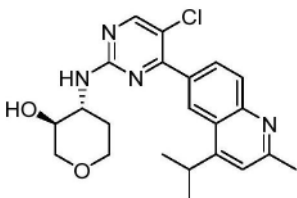
[0256] 以与实例1步骤3类似的方式,从2,4,5-三氯嘧啶和4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉制备标题化合物(500mg,46%)。LC-MS (M+H)⁺=318.0。

[0257] 步骤6:(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0258] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉(500mg,1.57mmol)和N,N-二异丙基乙胺(609mg,4.71mmol)溶解于乙腈(20mL)中。添加(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(362mg,2.36mmol),并将混合物在80℃搅拌36h然后冷却至室温。将溶剂在真空下除去然后添加水(20mL)。将水层用乙酸乙酯(40mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题产物(40mg,6.4%)。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.92(d,J=4.5Hz,1H),8.60(s,1H),8.47(s,1H),8.14(d,J=8.2Hz,1H),8.09(s,1H),7.56(s,1H),7.51(d,J=4.4Hz,1H),4.95(d,J=5.3Hz,1H),3.91-3.72(m,4H),3.51(s,1H),3.33-3.26(m,1H),3.03(t,J=10.1Hz,1H),1.97(s,1H),1.61-1.41(m,1H),1.38(d,J=6.7Hz,6H)。LC-MS (M+H)⁺=399.0。

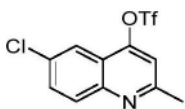
[0259] 实例5:(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-异丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0260]



[0261] 步骤1:6-氯-2-甲基喹啉-4-基三氟甲磺酸酯

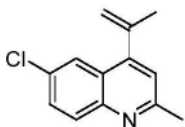
[0262]



[0263] 在氮气氛下在0℃向6-氯-2-甲基喹啉-4-醇(800mg,4.13mmol)和吡啶(653mg,8.26mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸酐(1.75g,6.20mmol)。将所得混合物在室温搅拌12h然后通过添加水(30mL)来淬灭。将所得混合物用二氯甲烷(20mL X 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(0-20%梯度,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(700mg,52%)。LC-MS(M+H)⁺=325.9。

[0264] 步骤2:6-氯-2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉

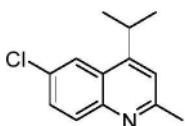
[0265]



[0266] 向6-氯-2-甲基喹啉-4-基三氟甲磺酸酯(650mg,1.99mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(302mg,1.79mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(552mg,3.99mmol)和四(三苯基磷)钯(0)(115mg,0.10mmol)。将所得混合物在氮气氛下在70℃搅拌3h,然后冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(0-25%梯度,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(368mg,84%)。LC-MS(M+H)⁺=218.0。

[0267] 步骤3:6-氯-4-异丙基-2-甲基喹啉

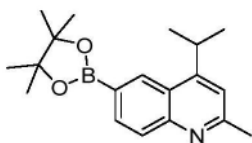
[0268]



[0269] 向6-氯-2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉(342mg,1.57mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中添加5% Rh/C(324mg,0.16mmol)。将所得混合物在1氢气氛下在室温搅拌12h。将混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过C18柱快速色谱法(在水中的乙腈(10min内0-25%,v/v,两种洗脱液均含有0.1%三氟乙酸)洗脱)纯化,得到标题化合物(285mg,82%)。LC-MS(M+H)⁺=220.1。

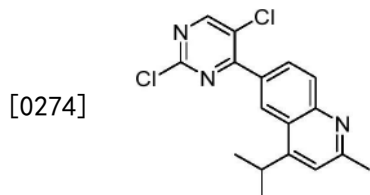
[0270] 步骤4:4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉

[0271]



[0272] 向6-氯-4-异丙基-2-甲基喹啉(238mg, 1.08mmol)和双(频哪醇)二硼(411mg, 1.62mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加乙酸钾(160mg, 1.62mmol)和二氯双(三环己基膦)钯(II)(80mg, 0.108mmol)。将所得混合物在氮气氛下在100℃搅拌2h。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(0-25%梯度, v/v)洗脱)纯化, 得到标题化合物(144mg, 42%)。LC-MS(M+H)⁺=312.1。

[0273] 步骤5: 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉

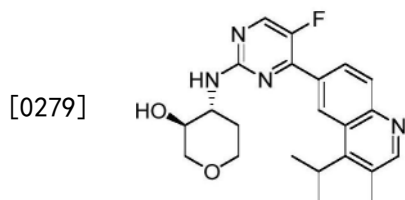


[0275] 向2,4,5-三氯嘧啶(80mg, 0.44mmol)和4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉(163mg, 0.52mmol)在二噁烷(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(90mg, 0.65mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(50mg, 0.044mmol)。将所得混合物在氮气氛下在100℃搅拌2h。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过C18柱快速色谱法(用在含有0.1%三氟乙酸的水中的乙腈(15min内0-35%, v/v)洗脱)纯化, 得到标题化合物(80mg, 55%)。LC-MS(M+H)⁺=332.0。

[0276] 步骤6: (3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-异丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

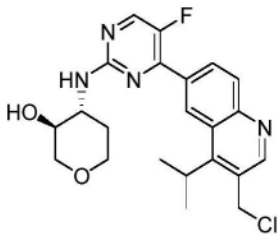
[0277] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉(70mg, 0.21mmol)、(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐(65mg, 0.42mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.11mL, 0.63mmol)在DMSO(4mL)中的溶液在氮气氛下在90℃搅拌2d。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC在以下条件下纯化: 柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 30x 150mm, 5μm; 流动相, 在水中的乙腈(具有10mmol/L NH₄HCO₃和0.1%NH₄OH), 在9min内31%至61%梯度; 检测器, UV 254nm。获得标题化合物(10mg, 12%)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.55(brs, 1H), 8.46(s, 1H), 8.07-8.01(m, 2H), 7.56-7.48(m, 1H), 7.41(s, 1H), 4.95(d, J=5.3Hz, 1H), 3.94-3.65(m, 4H), 3.57-3.47(m, 1H), 3.39-3.29(m, 1H), 3.11-2.98(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.61-1.43(m, 1H), 1.38(d, J=6.7Hz, 6H)。LC-MS(M+H)⁺=413.1。

[0278] 实例6: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0280] 步骤1: (3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0281]



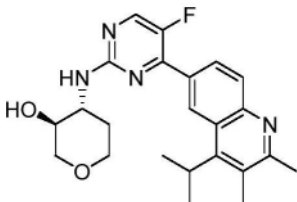
[0282] 在0℃向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(80mg,0.19mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加亚硫酸氯(46mg,0.39mmol),并将混合物搅拌1h然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将水层用二氯甲烷(30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到85mg粗产物,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS(M+H)⁺=431.2。

[0283] 步骤2:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0284] 将(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(85mg,0.19mmol)和5% Pd/C(15mg)在甲醇(5mL)中的反应混合物在1氢气氛下在室温搅拌14h。将混合物过滤并蒸发。将残余物通过制备型HPLC(洗脱液:水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸))纯化,得到产物(4mg,0.5%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.99(s,1H),8.71(s,1H),8.44(d,J=2.9Hz,1H),8.19(d,J=9.0Hz,1H),8.06(d,J=8.7Hz,1H),7.21(d,J=7.5Hz,1H),4.92(s,1H),3.92-3.68(m,4H),3.50(s,1H),3.34-3.31(m,1H),3.01(t,J=10.4Hz,1H),2.48(s,3H),1.98(s,1H),1.50-1.48(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=397.3。

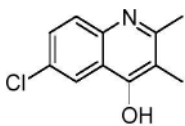
[0285] 实例7:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0286]



[0287] 步骤1:6-氯-2,3-二甲基喹啉-4-醇

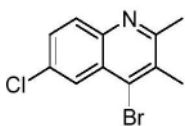
[0288]



[0289] 将4-氯苯胺(6g,46.9mmol)、乙基2-甲基-3-氧代丁酸酯(13.5g,93.8mmol)在多磷酸(20mL)中的反应混合物在175℃搅拌4h然后冷却至室温。添加水并将形成的沉淀物过滤并干燥,得到标题化合物(8.1g,82%)。LC-MS(M+H)⁺=208.0。

[0290] 步骤2:4-溴-6-氯-2,3-二甲基喹啉

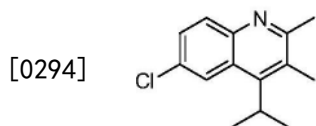
[0291]



[0292] 向6-氯-2,3-二甲基喹啉-4-醇(2.1g,10mmol)在二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中

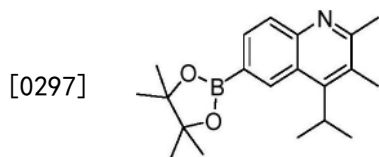
添加三溴化磷 (3.3g, 12.1mmol), 并将反应溶液在室温搅拌过夜。将反应用水淬灭并过滤沉淀物。将粗品通过硅胶快速色谱法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (33%, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (2g, 73%)。LC-MS (M+H)⁺ = 270.0、272.0。

[0293] 步骤3: 6-氯-4-异丙基-2,3-二甲基喹啉



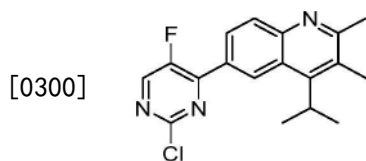
[0295] 在氮气下向1M异丙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (3.7mL, 3.7mmol) 中添加0.7M氯化锌的四氢呋喃溶液 (5.3mL, 3.7mmol), 并将混合物在50℃搅拌2h。添加4-溴-6-氯-2,3-二甲基喹啉 (500mg, 1.85mmol) 在二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液、碘化铜(I) (36mg, 0.37mmol) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II) (139mg, 0.19mmol), 并将混合物在50℃搅拌2h然后冷却至室温。将反应用甲醇 (10mL) 淬灭并蒸发溶剂, 然后添加乙酸乙酯和水。过滤形成的沉淀物。将滤液用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (0-16% 梯度, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (200mg, 43%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.9Hz, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 234.0。

[0296] 步骤4: 4-异丙基-2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉



[0298] 将6-氯-4-异丙基-2,3-二甲基喹啉 (200mg, 0.85mmol)、双(频哪醇)二硼 (326mg, 1.28mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II) (63mg, 0.085mmol) 和乙酸钾 (167mg, 1.7mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的反应混合物在氮气下在80℃搅拌过夜。将混合物过滤并蒸发滤液, 得到粗产物, 将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺ = 244.1, 对于相应的硼酸。

[0299] 步骤5: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-2,3-二甲基喹啉

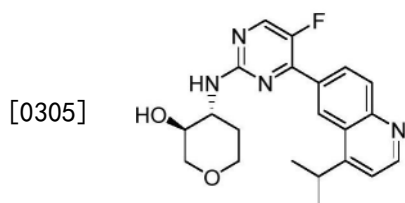


[0301] 将4-异丙基-2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉 (粗品)、2,4-二氯-5-氟嘧啶 (284mg, 1.7mmol)、二氯双(三环己基膦)钯(II) (62mg, 0.085mmol) 和碳酸钾 (235mg, 1.7mmol) 在1,4-二噁烷 (20mL) 和水 (3mL) 中的混合物在氮气下在70℃搅拌2h, 然后冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (0-3% 梯度, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (80mg, 28%, 经两个步骤)。LC-MS (M+H)⁺ = 330.1。

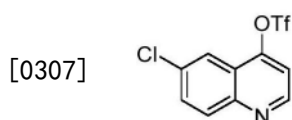
[0302] 步骤6: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0303] 以与实例1步骤4类似的方式,从6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-2,3-二甲基喹啉和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备标题化合物(60mg,61%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01(s,1H),8.48(s,1H),8.19(d,J=8.1Hz,1H),8.00(d,J=8.7Hz,1H),7.23(d,J=7.5Hz,1H),4.97(d,J=5.2Hz,1H),3.86-3.85(m,4H),3.55(s,1H),3.39-3.33(m,1H),3.06(t,J=10.4Hz,1H),2.67(s,3H),2.46(s,3H),2.14-1.94(m,1H),1.64-1.44(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=411.1。

[0304] 实例8:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

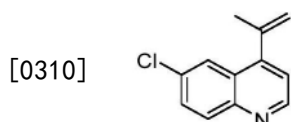


[0306] 步骤1:6-氯喹啉-4-基三氟甲磺酸酯



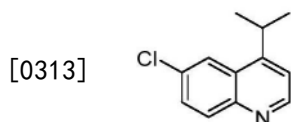
[0308] 将6-氯喹啉-4-醇(3g,16.71mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.59g,20.05mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中。在0℃滴加三氟甲磺酸酐(5.66g,20.05mmol),并将反应溶液在0℃搅拌2h然后添加水(20mL)。将水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(4.1g,79%)。LC-MS(M+H)⁺=312.0。

[0309] 步骤2:6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉



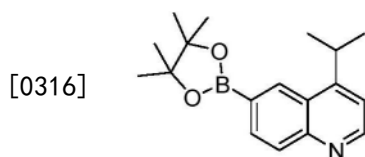
[0311] 以与实例1步骤3类似的方式,从6-氯喹啉-4-基三氟甲磺酸酯和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物(700mg,26%)。LC-MS(M+H)⁺=204.0。

[0312] 步骤3:6-氯-4-异丙基喹啉



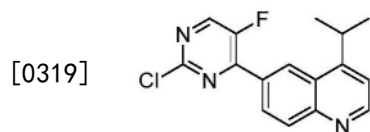
[0314] 以与实例4步骤3类似的方式,从6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉制备标题化合物(616mg,100%)。LC-MS(M+H)⁺=206.0。

[0315] 步骤4:4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉



[0317] 以与实例1步骤2类似的方式,从6-氯-4-异丙基喹啉制备标题化合物(1.0g, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=298.0。

[0318] 步骤5:6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉

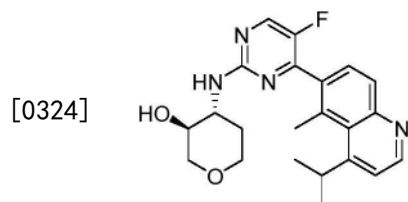


[0320] 以与实例1步骤3类似的方式,从2,4-二氯-5-氟嘧啶和4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)喹啉制备标题化合物(526mg, 97%)。LC-MS (M+H)⁺=302.0。

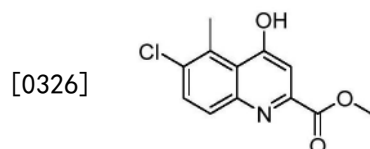
[0321] 步骤6:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0322] 以与实例1步骤4类似的方式,从6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备标题化合物(150mg, 23%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.92(d, J=4.5Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 8.50(d, J=3.6Hz, 1H), 8.31(d, J=8.7Hz, 1H), 8.17(d, J=9.3Hz, 1H), 7.52(d, J=4.4Hz, 1H), 7.29(d, J=7.3Hz, 1H), 4.96(s, 1H), 3.97-3.71(m, 4H), 3.65-3.45(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.07(t, J=10.4Hz, 1H), 2.13-1.93(m, 1H), 1.56-1.39(m, 1H), 1.40(d, J=6.6Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=383.0。

[0323] 实例9:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

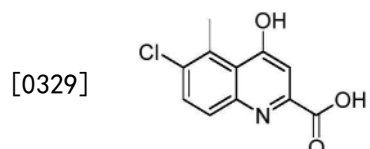


[0325] 步骤1:甲基6-氯-4-羟基-5-甲基喹啉-2-甲酸酯



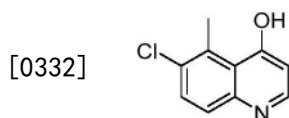
[0327] 在0℃向4-氯-3-甲基苯胺(8g, 56.5mmol)在甲醇(110mL)中的溶液中滴加二甲基丁-2-炔二酸酯(8.11g, 57.1mmol),并将所得溶液在室温搅拌1h。将溶剂在真空中除去。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(4.24g, 30%)。LC-MS (M+H)⁺=252.0。

[0328] 步骤2:6-氯-4-羟基-5-甲基喹啉-2-甲酸



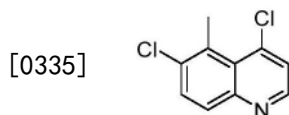
[0330] 以与实例1步骤5类似的方式,从甲基6-氯-4-羟基-5-甲基喹啉-2-甲酸酯制备标题化合物(3.3g, 82.5%)。LC-MS (M+H)⁺=238.0。

[0331] 步骤3:6-氯-5-甲基喹啉-4-醇



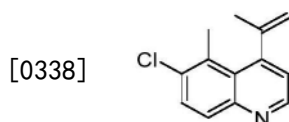
[0333] 将6-氯-4-羟基-5-甲基喹啉-2-甲酸(3.3g, 13.9mmol)在二苯基醚(30mL)中的溶液在260℃搅拌1h然后冷却至室温,并通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(2.35g, 87%)。LC-MS (M+H)⁺=194.0。

[0334] 步骤4: 4,6-二氯-5-甲基喹啉



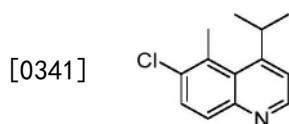
[0336] 将6-氯-5-甲基喹啉-4-醇(553mg, 2.86mmol)溶解于三氯化磷(15mL)中,并将溶液回流3h,然后冷却至室温并在真空中浓缩。添加乙酸乙酯(20mL)并添加饱和碳酸氢钠溶液直到pH=8。将水层分离并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(491mg, 81%)。LC-MS (M+H)⁺=212.0。

[0337] 步骤5: 6-氯-5-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉



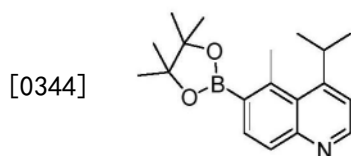
[0339] 以与实例1步骤3类似的方式,从4,6-二氯-5-甲基喹啉和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备标题化合物(191mg, 51%)。LC-MS (M+H)⁺=218.0。

[0340] 步骤6: 6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉



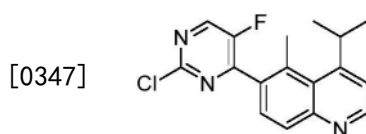
[0342] 以与实例4步骤3类似的方式,从6-氯-5-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉制备标题化合物(193mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=220.0。

[0343] 步骤7: 4-异丙基-5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉



[0345] 以与实例1步骤2类似的方式,从6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉制备标题化合物(302mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=312.0。

[0346] 步骤8: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-5-甲基喹啉

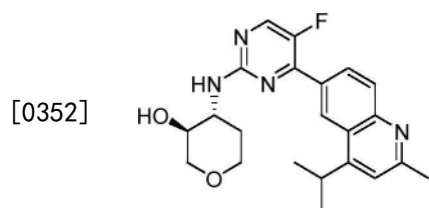


[0348] 以与实例1步骤3类似的方式,从4-异丙基-5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉制备标题化合物(72mg,24%)。LC-MS (M+H)⁺=316.0。

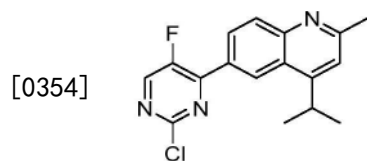
[0349] 步骤9: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0350] 以与实例1步骤4类似的方式,从6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-5-甲基喹啉制备标题化合物(25mg,28%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.84 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.62 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.94 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 3H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.98 (d, J=11.5Hz, 1H), 1.55-1.35 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=397.0。

[0351] 实例10: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0353] 步骤1: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉



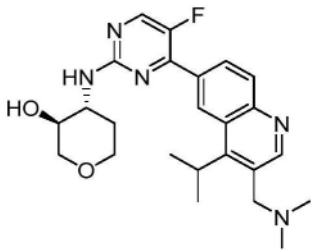
[0355] 以与实例1步骤3中类似的方式,从4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备标题化合物(180mg,69%)。LC-MS (M+H)⁺=316.1。

[0356] 步骤2: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0357] 以与实例1步骤4中类似的方式,从6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备标题化合物(25mg,11%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.80 (s, 1H), 8.48 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.74 (dt, J=14.0, 7.0Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.07 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.12-1.92 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=397.3。

[0358] 实例11: (3S,4R)-4-((4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

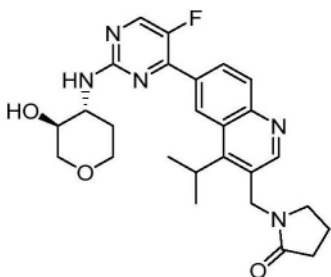
[0359]



[0360] 在25℃向(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(25mg,0.058mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加二甲胺盐酸盐(9.5mg,0.116mmol)和N,N-二异丙基乙胺(22.4mg,0.174mmol)。将混合物在25℃搅拌5h然后用乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机溶液用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(5%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(7.4mg,29%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.12(s,1H),8.78(s,1H),8.50(s,1H),8.34-8.25(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),4.52-4.94(m,1H),4.04-3.90(m,1H),3.92-3.80(m,3H),3.66-3.61(m,2H),3.57-3.50(m,1H),3.42-3.35(m,1H),3.05(t,J=10.3Hz,1H),2.20(s,6H),2.09-2.01(m,1H),1.62-1.49(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=440.1。

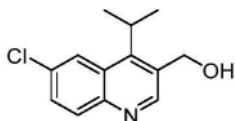
[0361] 实例12:1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[0362]



[0363] 步骤1:(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲醇

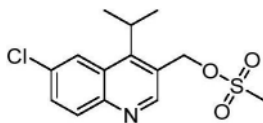
[0364]



[0365] 将乙基6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(2.45g,8.82mmol)溶解于无水四氢呋喃(20mL)中。在0℃滴加二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液(11.8mL,1.5M,17.64mmol),并将反应溶液在室温搅拌过夜。添加饱和NH₄Cl溶液(30mL),并将水层用乙酸乙酯(100mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(1.73g,56%)。LC-MS(M+H)⁺=236.0。

[0366] 步骤2:(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲基甲磺酸酯

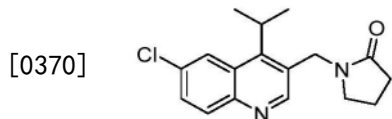
[0367]



[0368] 在0℃将(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲醇(868mg,3.68mmol)和甲磺酸酐(770mg,4.42mmol)溶解于无水二氯甲烷(10mL)中。在0℃添加N,N-二异丙基乙胺(571.2mg,

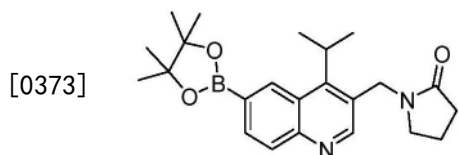
4.42mmol) 并将反应溶液在0℃搅拌30min,然后在室温搅拌2h。添加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL),并将水层用乙酸乙酯(30mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(736mg,63.4%)。LC-MS (M+H)⁺=314.0。

[0369] 步骤3:1-((6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮



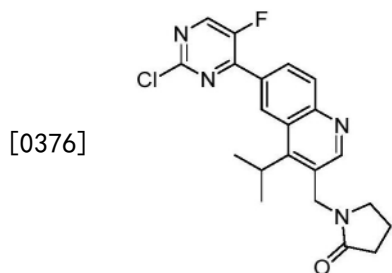
[0371] 在氮气氛下在0℃向吡咯烷-2-酮(81.4mg,0.96mmol)在无水二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加氢化钠(5mg,60%,1.28mmol),并将反应混合物在0℃搅拌30min。添加(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲基甲磺酸酯(200mg,0.64mmol),并将混合物在室温搅拌过夜然后添加水(20mL)。将水层用乙酸乙酯(30mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(96mg,50%)。LC-MS (M+H)⁺=303.0。

[0372] 步骤4:1-((4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮



[0374] 以与实例1步骤2中类似的方式,从1-((6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮制备标题化合物(152mg,100%)。LC-MS (M+H)⁺=395.0。

[0375] 步骤5:1-((6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮



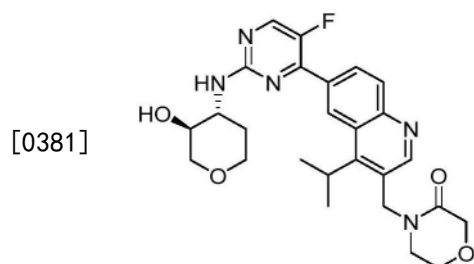
[0377] 以与实例1步骤3中类似的方式,从1-((4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮制备标题化合物(126mg,100%)。LC-MS (M+H)⁺=399.0。

[0378] 步骤6:1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮

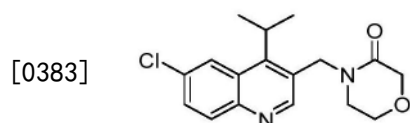
[0379] 以与实例1步骤4中类似的方式,从1-((6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮制备标题化合物(46mg,30%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.12(s,1H),8.82(s,1H),8.50(d,J=3.7Hz,1H),8.31(d,J=8.8Hz,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),7.28(d,J=7.8Hz,1H),4.97(d,J=5.2Hz,1H),4.68(s,2H),4.01-3.68(m,4H),3.67-3.47(m,1H),3.37(d,J=11.9Hz,1H),3.15(t,J=6.9Hz,2H),3.05(t,J=10.4Hz,1H),2.30(t,J

=8.0Hz, 2H), 2.13-1.93 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.53 (t, J=6.3Hz, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=480.0。

[0380] 实例13: 4-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮

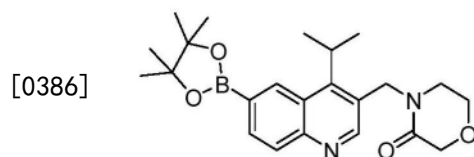


[0382] 步骤1: 4-((6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮



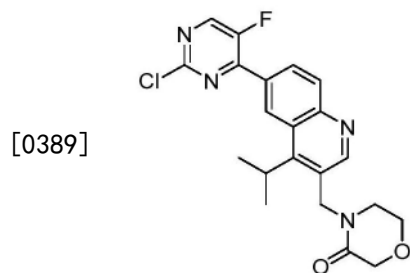
[0384] 以与实例12步骤3中类似的方式, 从(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲基甲磺酸酯制备标题化合物(152mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=319.0。

[0385] 步骤2: 4-((4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮



[0387] 以与实例1步骤2中类似的方式, 从4-((6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮制备标题化合物(205mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=411.0。

[0388] 步骤3: 4-((6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮



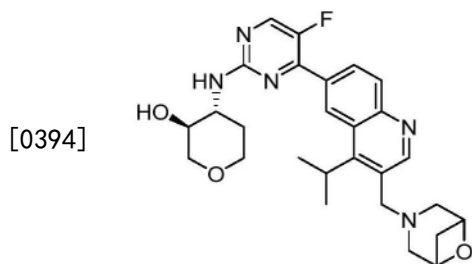
[0390] 以与实例1步骤3中类似的方式, 从4-((4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮制备标题化合物(120mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=415.15。

[0391] 步骤4: 4-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮

[0392] 以与实例1步骤4中类似的方式, 从4-((6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吗啉-3-酮制备标题化合物(25mg, 10%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7Hz, 1H),

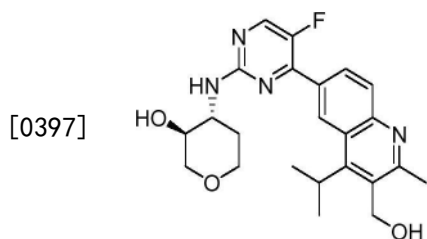
7.28 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.89-3.69 (m, 3H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.37 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.05 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.12-1.92 (s, 1H), 1.64-1.44 (m, 7H)。LC-MS ($M+H$)⁺=496.0。

[0393] 实例14: (3S,4R)-4-((4-(3-((6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

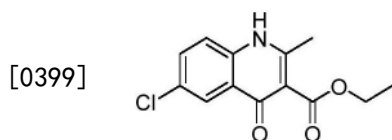


[0395] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷制备标题化合物(20mg,35%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.13(s,1H),8.86(s,1H),8.50(d, $J=3.8\text{Hz}$,1H),8.29(d, $J=8.9\text{Hz}$,1H),8.14(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.26(d, $J=7.8\text{Hz}$,1H),4.97(d, $J=5.3\text{Hz}$,1H),4.42(d, $J=6.0\text{Hz}$,2H),4.04(dd, $J=14.4,7.0\text{Hz}$,1H),3.97(s,2H),3.85(dd, $J=10.6,5.1\text{Hz}$,3H),3.61-3.48(m,1H),3.37(d, $J=11.4\text{Hz}$,1H),3.05(t, $J=10.4\text{Hz}$,1H),2.92(d, $J=11.1\text{Hz}$,2H),2.84(q, $J=6.6\text{Hz}$,1H),2.75(d, $J=11.2\text{Hz}$,2H),2.20(d, $J=7.6\text{Hz}$,1H),2.13-1.93(s,1H),1.65-1.45(m,1H),1.55(d, $J=9.0\text{Hz}$,3H),1.53(d, $J=9.0\text{Hz}$,3H)。LC-MS ($M+H$)⁺=494.0。

[0396] 实例15: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

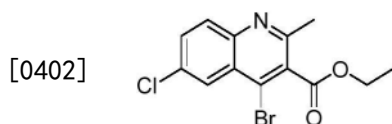


[0398] 步骤1:乙基6-氯-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸酯



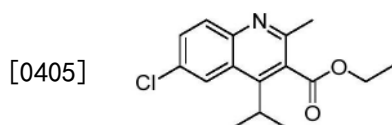
[0400] 在氮气下向乙基3-氧代丁酸酯(7.9g,60.6mmol)在二甲基乙酰胺(50mL)中的溶液中添加氢化钠(2.83g,60%,70.7mmol),随后是6-氯-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(10g,50.5mmol)。将混合物在120℃搅拌1h然后冷却至室温。将混合物在真空中浓缩然后添加水。将形成的沉淀物过滤并干燥,得到产物(9g,67%)。LC-MS ($M+H$)⁺=265.9。

[0401] 步骤2:乙基4-溴-6-氯-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



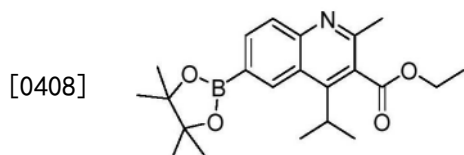
[0403] 在0℃向乙基6-氯-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸酯(1g, 3.76mmol)在二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加三溴化磷(1.32g, 4.89mmol)。将溶液在室温搅拌过夜, 然后添加饱和碳酸氢钠水溶液。将形成的沉淀物过滤并干燥, 得到粗产物(900mg, 73%)。LC-MS (M+H)⁺ = 328.0, 330.0。

[0404] 步骤3: 乙基6-氯-4-异丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



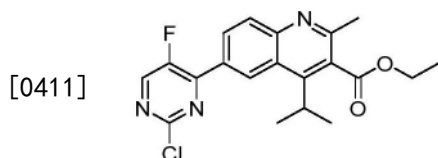
[0406] 以与实例1步骤1中类似的方式, 从乙基4-溴-6-氯-2-甲基喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(520mg, 65%)。LC-MS (M+H)⁺ = 292.1。

[0407] 步骤4: 乙基4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



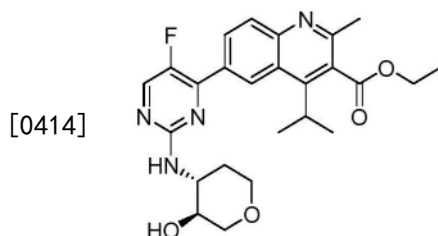
[0409] 以与实例1步骤2类似的方式, 从乙基6-氯-4-异丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物。LC-MS (M+H)⁺ = 384.1。

[0410] 步骤5: 乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



[0412] 以与实例1步骤3类似的方式, 从乙基4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(170mg, 24%, 经两个步骤)。LC-MS (M+H)⁺ = 388.2。

[0413] 步骤6: 乙基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



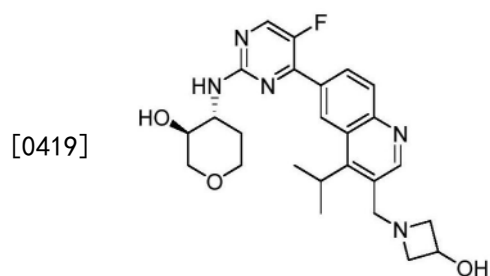
[0415] 以与实例1步骤4类似的方式, 从乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(120mg, 58%)。LC-MS (M+H)⁺ = 469.3。

[0416] 步骤7: (3S,4R)-4-(((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-

2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

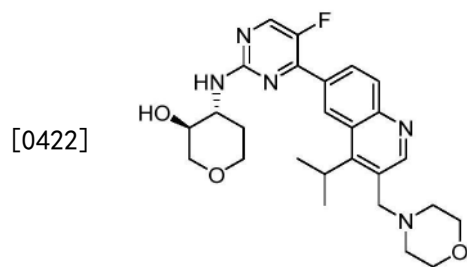
[0417] 以与实例3类似的方式,从乙基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(2mg,5%)。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ:9.07(s,1H),8.48(d,J=3.8Hz,1H),8.24(d,J=8.9Hz,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),5.18(s,1H),4.97(d,J=5.4Hz,1H),4.74(d,J=4.0Hz,2H),4.11-3.94(m,1H),3.94-3.75(m,3H),3.59-3.49(m,1H),3.39-3.25(m,1H),3.05(t,J=10.4Hz,1H),2.79(s,3H),2.03-1.99(m,1H),1.70-1.40(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=427.3。

[0418] 实例16:1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-醇



[0420] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和氮杂环丁烷-3-醇制备标题化合物(6.9mg,25%)。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ:9.09(s,1H),8.81(s,1H),8.49(d,J=5.2Hz,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),5.34(d,J=8.4Hz,1H),4.97(d,J=6.8Hz,1H),4.24-4.16(m,1H),4.00-3.79(m,7H),3.60-3.45(m,3H),3.42-3.35(m,1H),3.03(t,J=10.3Hz,1H),2.86(t,J=6.5Hz,1H),2.09-1.95(m,1H),1.61-1.49(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=468.1。

[0421] 实例17:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

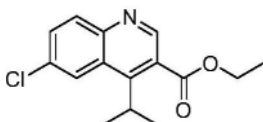


[0423] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和吗啉制备标题化合物(9.1mg,15%)。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ:9.13(s,1H),8.78(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),5.00-4.95(m,1H),4.04-4.00(m,1H),3.92-3.81(m,3H),3.76-3.71(m,2H),3.60-3.50(m,5H),3.42-3.35(m,1H),3.05(t,J=10.3Hz,1H),2.40(s,3H),2.45-2.30(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.62-1.50(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=482.1。

[0424] 实例17也可以通过以下步骤获得:

[0425] 步骤1:乙基6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯

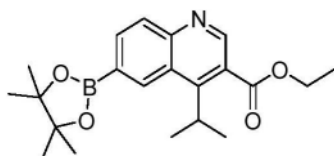
[0426]



[0427] 在氮气下向异丙基溴化镁溶液 (15mL, 1M, 15mmol) 中添加氯化锌的四氢呋喃溶液 (21.4mL, 0.7M, 15mmol), 并将混合物在 50℃ 搅拌 2h。添加乙基 4,6-二氯喹啉-3-甲酸酯 (2g, 7.5mmol) 在二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液、碘化铜 (I) (143mg, 0.75mmol) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (II) (275mg, 0.375mmol), 并将所得混合物在 50℃ 搅拌 2h 然后冷却至室温。将反应用甲醇 (10mL) 淬灭, 并蒸发溶剂。将残余物悬浮于乙酸乙酯和水中然后过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (16%, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (1.5g, 71%)。LC-MS (M+H)⁺ = 278.2。

[0428] 步骤2:乙基4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯

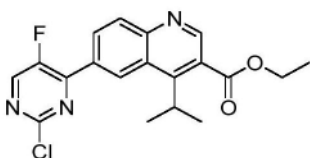
[0429]



[0430] 将乙基 6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯 (1.3g, 4.4mmol)、双(频哪醇)二硼 (1.4g, 5.6mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (II) (172mg, 0.24mmol) 和乙酸钾 (921mg, 9.4mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 中的混合物在氮气下在 80℃ 搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物过滤并蒸发滤液, 得到粗产物, 将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺ = 370.3。

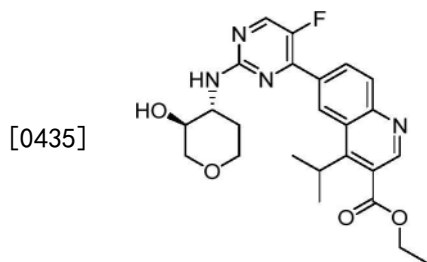
[0431] 步骤3:乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯

[0432]



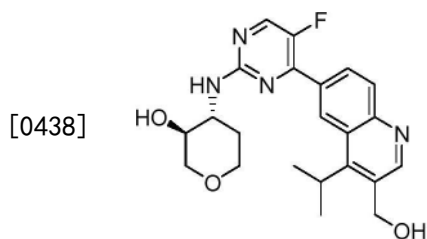
[0433] 将乙基 4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯、2,4-二氯-5-氟嘧啶 (785mg, 4.7mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 二氯化钯 (II) (176mg, 0.24mmol) 和 K₂CO₃ (1.3g, 9.4mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (5mL) 中的混合物在氮气下在 80℃ 搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (3%, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (790mg, 45%, 经两个步骤)。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1。

[0434] 步骤4:乙基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



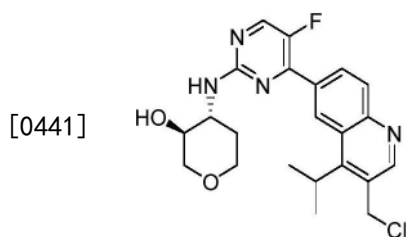
[0436] 将乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(790mg, 2.11mmol)、(3S, 4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(390mg, 2.53mmol)、(SP-4-1)-[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钼(89mg, 0.11mmol)和碳酸铯(2.1g, 6.33mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的反应混合物在氮气下在100℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(6%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(780mg, 81%)。LC-MS (M+H)⁺=455.8。

[0437] 步骤5: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0439] 在氮气下在0℃向乙基6-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(50mg, 0.11mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加氢化铝锂(13mg, 0.33mmol),并在室温搅拌3h。将反应用甲醇淬灭,并蒸发溶剂。将残余物通过制备型HPLC(洗脱液:水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸))纯化,得到产物(6mg, 12%)。LC-MS (M+H)⁺=413.3。

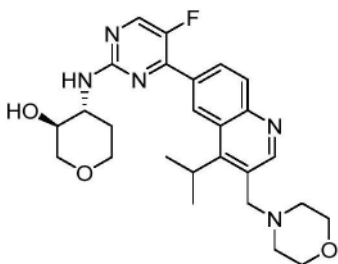
[0440] 步骤6: (3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0442] 在0℃向(3S, 4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(80mg, 0.19mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加亚硫酸氯(46mg, 0.39mmol),并将混合物搅拌1h然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将水层用二氯甲烷(30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到85mg粗产物,将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=431.2。

[0443] 步骤7: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(吗啉代甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

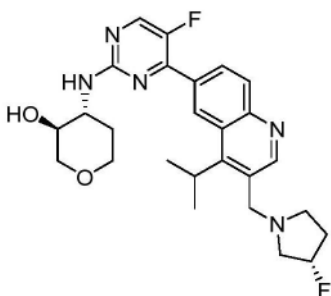
[0444]



[0445] 在25℃向(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(59mg,0.14mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加吗啉(24mg,0.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(35mg,0.27mmol)。将混合物在25℃搅拌5h然后用乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机溶液用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(5%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(9.1mg,15%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.13(s,1H),8.78(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),5.00-4.95(m,1H),4.04-4.00(m,1H),3.92-3.81(m,3H),3.76-3.71(m,2H),3.60-3.50(m,5H),3.42-3.35(m,1H),3.05(t,J=10.3Hz,1H),2.40(s,3H),2.45-2.30(m,1H),2.09-2.00(m,1H),1.62-1.50(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=482.1。

[0446] 实例18:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(((S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

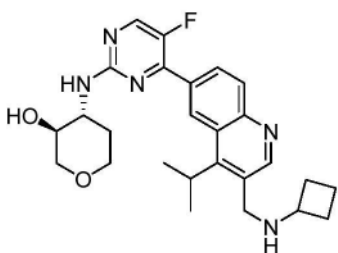
[0447]



[0448] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(S)-3-氟吡咯烷制备标题化合物(8.1mg,18%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.12(s,1H),8.83(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),5.30-5.10(m,1H),5.00-4.94(m,1H),4.04-3.98(m,1H),3.92-3.80(m,5H),3.58-3.50(m,1H),3.42-3.36(m,1H),3.03(t,J=10.3Hz,1H),2.85-2.73(m,2H),2.71-2.60(m,1H),2.40-2.31(m,1H),2.23-2.00(m,2H),1.93-1.78(m,1H),1.60-1.49(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=484.1。

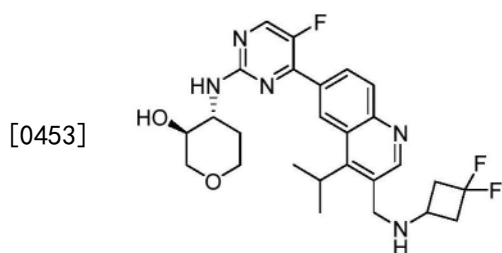
[0449] 实例19:(3S,4R)-4-((4-(3-((环丁基氨基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0450]



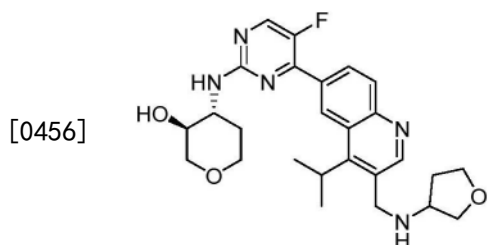
[0451] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和环丁胺制备标题化合物(20mg,37%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.10(brs,1H),8.83(s,1H),8.50(d,J=3.9Hz,1H),8.32-8.23(m,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.25(d,J=7.8Hz,1H),4.97(d,J=5.3Hz,1H),4.06-3.77(m,6H),3.63-3.49(m,1H),3.43-3.35(m,1H),3.26-3.13(m,1H),3.13-3.00(m,1H),2.19-2.00(m,3H),1.82-1.69(m,3H),1.67-1.48(m,9H)。LC-MS(M+H)⁺=466.1。

[0452] 实例20:(3S,4R)-4-((4-(3-((3,3-二氟环丁基)氨基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0454] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和3,3-二氟环丁烷-1-胺制备标题化合物(15mg,34%)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.11(brs,1H),8.84(s,1H),8.50(d,J=3.9Hz,1H),8.28(d,J=8.8Hz,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.26(d,J=7.7Hz,1H),4.97(d,J=5.3Hz,1H),4.06-3.78(m,6H),3.59-3.53(m,1H),3.43-3.35(m,1H),3.23-3.17(m,1H),3.13-3.00(m,1H),2.79-2.73(m,3H),2.44-2.30(m,2H),2.11-2.01(m,1H),1.68-1.47(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=502.2。

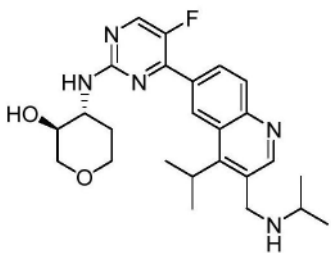
[0455] 实例21:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0457] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和四氢呋喃-3-胺制备标题化合物(18mg,44%)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.11(brs,1H),8.86(s,1H),8.50(d,J=3.9Hz,1H),8.32-8.22(m,1H),8.13(d,J=8.9Hz,1H),7.26(d,J=7.8Hz,1H),4.98(d,J=5.2Hz,1H),4.03-3.81(m,6H),3.80-3.63(m,3H),3.62-3.44(m,2H),3.42-3.35(m,2H),3.13-3.00(m,1H),2.36-2.30(m,1H),2.10-1.89(m,2H),1.83-1.67(m,1H),1.64-1.47(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=482.1。

[0458] 实例22:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((异丙基氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

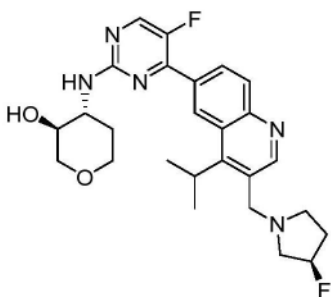
[0459]



[0460] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和异丙基胺制备标题化合物(10mg, 12%)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ :9.10(brs,1H),8.85(s,1H),8.49(d,J=3.9Hz,1H),8.32-8.22(m,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.26(d,J=7.7Hz,1H),4.98(d,J=5.2Hz,1H),4.05-3.80(m,6H),3.63-3.48(m,1H),3.43-3.34(m,1H),3.13-3.00(m,1H),2.86-2.72(m,1H),2.11-2.01(m,1H),1.64-1.48(m,7H),1.10-1.02(m,6H)。LC-MS(M+H)⁺=454.3。

[0461] 实例23:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

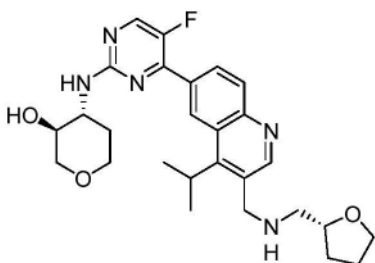
[0462]



[0463] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-3-氟吡咯烷制备标题化合物(9.2mg,19%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.12(s,1H),8.83(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),5.30-5.10(m,1H),5.00-4.94(m,1H),4.04-3.98(m,1H),3.92-3.80(m,5H),3.58-3.50(m,1H),3.42-3.36(m,1H),3.03(t,J=10.3Hz,1H),2.85-2.73(m,2H),2.71-2.60(m,1H),2.40-2.31(m,1H),2.23-2.00(m,2H),1.93-1.78(m,1H),1.60-1.49(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=484.1。

[0464] 实例24:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

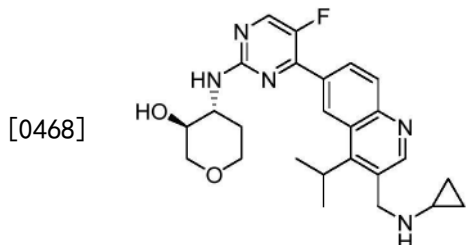
[0465]



[0466] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-(四氢呋喃-2-基)甲胺制备标题化合物(14mg,19%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.11(s,1H),8.84(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),4.97(s,1H),4.00-3.81

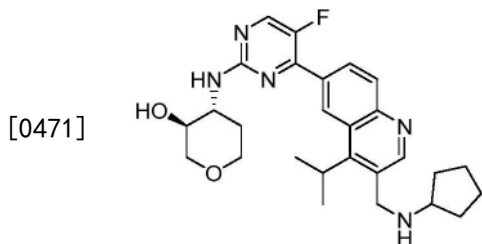
(m, 7H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.05 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 8H)。LC-MS (M+H)⁺=496.1。

[0467] 实例25: (3S, 4R)-4-((4-(3-((环丙基氨基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



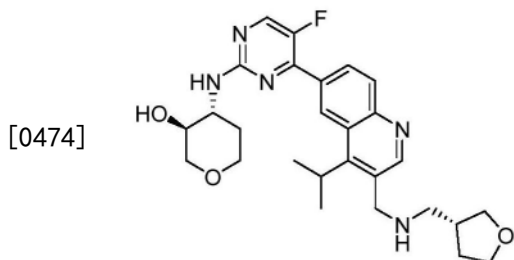
[0469] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和环丙胺制备标题化合物(20mg, 48%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.49 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.08-3.75 (m, 6H), 3.65-3.45 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.05 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.20-1.93 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 7H), 0.38 (d, J=5.5Hz, 2H), 0.23 (s, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=452.1。

[0470] 实例26: (3S, 4R)-4-((4-(3-((环戊基氨基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0472] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和环戊胺制备标题化合物(20mg, 45%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.99-3.86 (m, 6H), 3.55 (s, 1H), 3.36 (t, J=11.3Hz, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.80-1.55 (m, 10H), 1.54-1.42 (m)。LC-MS (M+H)⁺=480.1。

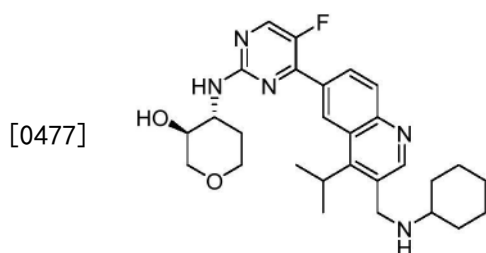
[0473] 实例27: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((((R)-四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0475] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-

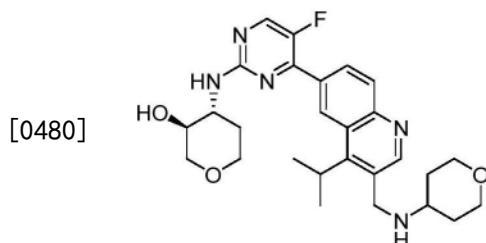
6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-(四氢呋喃-3-基)甲胺制备标题化合物(10mg,16%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.12(s,1H),8.84(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),4.98(br s,1H),4.00-3.80(m,6H),3.80-3.65(m,2H),3.59-3.46(m,2H),3.42-3.36(m,3H),3.03(t,J=10.3Hz,1H),2.65-2.57(m,2H),2.40-2.30(m,1H),2.10-2.00(m,1H)2.00-1.88(m,1H),1.62-1.50(m,8H)。LC-MS(M+H)⁺=496.2。

[0476] 实例28: (3S,4R)-4-((4-(3-((环己基氨基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0478] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和环己基胺制备标题化合物(8mg,35%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.11(s,1H),8.85(s,1H),8.49(s,1H),8.27(d,J=8.7Hz,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.26(d,J=7.4Hz,1H),4.97(s,1H),3.96(s,3H),3.86(s,3H),3.65-3.45(m,1H),3.45-3.25(m,1H),3.05(t,J=10.5Hz,1H),2.49-2.41(m,2H),2.14-1.94(m,1H),1.89(d,J=10.6Hz,2H),1.77-1.57(m,2H),1.66-1.46(m,8H),1.30-1.06(m,5H)。LC-MS(M+H)⁺=494.0。

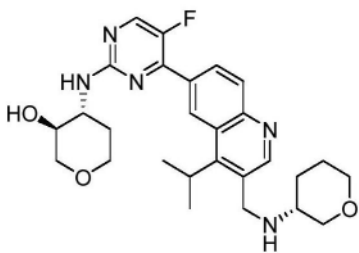
[0479] 实例29: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0481] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和四氢-2H-吡喃-4-胺制备标题化合物(16mg,70%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.11(s,1H),8.86(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.3Hz,1H),8.12(d,J=8.7Hz,1H),7.26(d,J=7.4Hz,1H),4.97(s,1H),3.98(s,3H),3.84(d,J=10.0Hz,5H),3.64-3.44(m,1H),3.46-3.19(m,4H),3.05(t,J=10.6Hz,1H),2.75-2.55(m,1H),2.13-1.93(m,1H),1.84(d,J=12.3Hz,2H),1.68-1.44(m,7H),1.32(d,J=10.1Hz,2H)。LC-MS(M+H)⁺=496.0。

[0482] 实例30: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

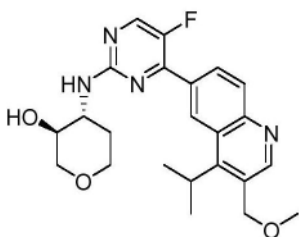
[0483]



[0484] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-四氢呋喃-3-胺制备标题化合物(16mg,70%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.10(s,1H),8.85(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.9Hz,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),4.97(d,J=4.9Hz,1H),4.06-3.92(m,3H),3.91-3.71(m,4H),3.69(d,J=11.4Hz,1H),3.64-3.44(m,1H),3.48-3.17(m,2H),3.06(t,J=10.0Hz,2H),2.66-2.46(m,2H),2.09-1.89(m,2H),1.71-1.37(m,9H),1.40-1.20(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=496.0。

[0485] 实例31:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

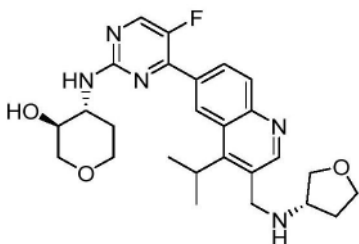
[0486]



[0487] 在室温向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(20mg,0.046mmol)在二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中添加甲醇钠(5mg,0.092mmol,2当量)。将混合物在80℃搅拌16h,然后冷却至室温并添加水(10mL)。将水层用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机相用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(5%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(17mg,80%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.12(s,1H),8.87(s,1H),8.50(d,J=3.0Hz,1H),8.30(d,J=8.8Hz,1H),8.15(d,J=8.7Hz,1H),7.27(d,J=7.8Hz,1H),4.97(s,1H),4.70(s,2H),4.00-3.75(m,J=4.6Hz,4H),3.54(s,1H),3.36(s,3H),3.46-3.26(m,1H),3.05(t,J=10.6Hz,1H),2.12-1.93(m,1H),1.65-1.45(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=427.1。

[0488] 实例32:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

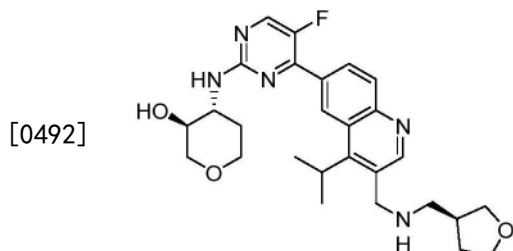
[0489]



[0490] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(S)-四氢呋喃-3-胺制备标题化合物

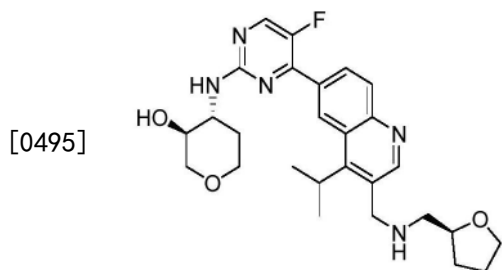
(8.5mg, 15%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.00-3.80 (m, 6H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 3H), 3.03 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 7H)。LC-MS ($M+H$) $^+=482.1$ 。

[0491] 实例33: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((((S)-四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0493] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(S)-(四氢呋喃-3-基)甲胺制备标题化合物(9.5mg, 16%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.00-3.80 (m, 6H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 3H), 3.03 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 8H)。LC-MS ($M+H$) $^+=496.1$ 。

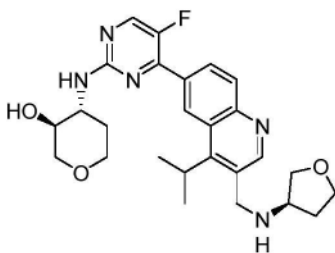
[0494] 实例34: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0496] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(S)-(四氢呋喃-2-基)甲胺制备标题化合物(6mg, 12%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.33-8.24 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.00-3.81 (m, 7H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.05 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 8H)。LC-MS ($M+H$) $^+=496.1$ 。

[0497] 实例35: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((((R)-四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

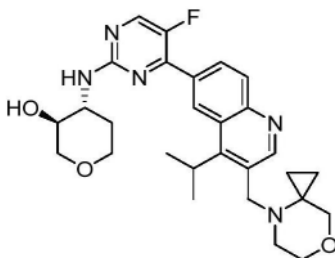
[0498]



[0499] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-四氢呋喃-3-胺制备标题化合物(11.5mg,18%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.11(s,1H),8.85(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.33-8.24(m,1H),8.18-8.10(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),4.98(s,1H),4.00-3.80(m,6H),3.80-3.65(m,3H),3.59-3.46(m,2H),3.42-3.36(m,3H),3.03(t,J=10.3Hz,1H),2.00-1.93(m,2H),1.80-1.70(m,1H),1.61-1.50(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=482.1。

[0500] 实例36:(3S,4R)-4-((4-(3-((7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

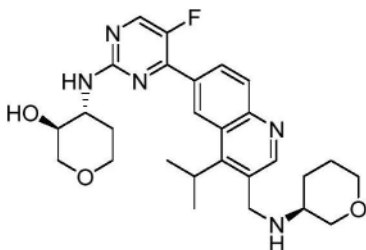
[0501]



[0502] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐制备标题化合物(4mg,17%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.17-9.04(m,1H),8.79(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.6Hz,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),7.26(d,J=8.5Hz,1H),4.97(s,1H),4.13-4.01(m,2H),3.97-3.79(m,4H),3.68(s,2H),3.52(s,3H),3.31-3.29(m,1H),3.10-3.00(m,1H),2.75-2.59(m,2H),2.10-1.99(m,1H),1.60-1.45(m,7H),0.69(s,2H),0.50(s,2H)。LC-MS(M+H)⁺=508.1。

[0503] 实例37:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

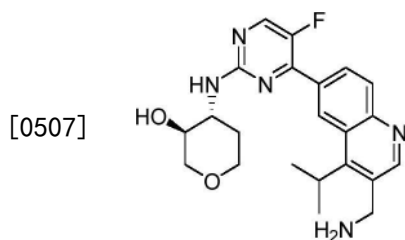
[0504]



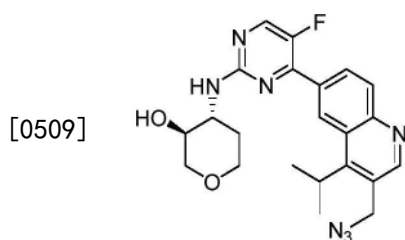
[0505] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(S)-四氢-2H-吡喃-3-胺制备标题化合物(12mg,41%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.10(s,1H),8.85(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),8.12(d,J=9.3Hz,1H),7.26(d,J=7.4Hz,1H),4.98(s,1H),4.05-3.91(m,3H),3.86(d,J=8.1Hz,4H),3.69(d,J=11.4Hz,1H),3.55(s,1H),3.36(t,J=11.2Hz,2H),

3.27 (t, J=10.9Hz, 2H), 3.06 (t, J=9.8Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.71-1.39 (m, 9H), 1.30 (d, J=10.4Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=496.0。

[0506] 实例38: (3S, 4R)-4-((4-(3-(氨基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0508] 步骤1: (3S, 4R)-4-((4-(3-(叠氮基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



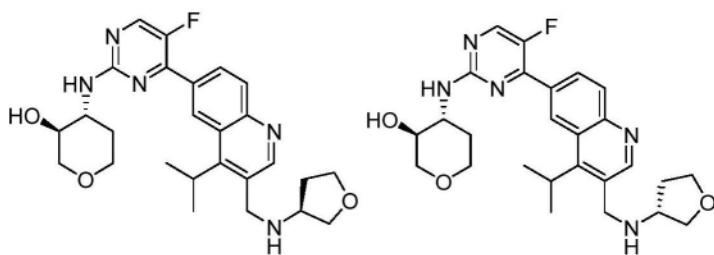
[0510] 将(3S, 4R)-4-({5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基]嘧啶-2-基}氨基)噁烷-3-醇(190mg, 0.46mmol)和叠氮磷酸二苯酯(255mg, 0.92mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液在氮气氛下在50℃搅拌5h。将溶液在减压下浓缩并将残余物通过快速色谱法(用在二氯甲烷中的MeOH(0%至20%梯度, v/v)洗脱)纯化, 产生标题化合物(66mg, 32%)。LC-MS (M+H)⁺=438.2。

[0511] 步骤2: (3S, 4R)-4-((4-(3-(氨基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0512] 将(3S, 4R)-4-((4-(3-(叠氮基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(66mg, 0.15mmol)和三苯基膦(79mg, 0.30mmol)在四氢呋喃/水(11mL, 10/1, v/v)中的溶液在氮气氛下在50℃搅拌3h。将反应溶液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(用在二氯甲烷中的MeOH(0%至20%梯度)洗脱), 然后是制备型HPLC在以下条件下纯化: 柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 30x 150mm, 5μm; 流动相, 在水中的乙腈(具有10mmol/L NH₄HCO₃和0.1% NH₄OH), 在9min内17%至47%梯度; 检测器, UV 254nm。获得标题化合物(14mg, 24%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.49 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.04-3.80 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.65-1.46 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=412.1。

[0513] 实例39和实例40: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0514]



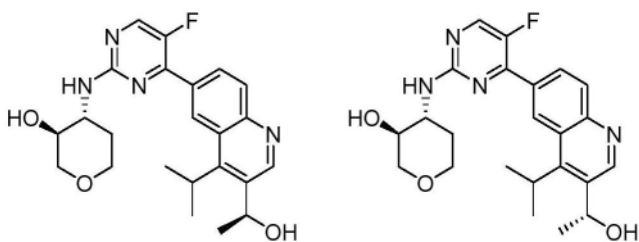
[0515] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和外消旋四氢呋喃-3-胺制备标题化合物。将实例39和实例40通过手性HPLC分离,得到(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇。分析型手性HPLC条件:CHIRALPAK ID-3,0.46x 5cm, 3.0um。流动相:(己烷:二氯甲烷=3:1,v/v,含有0.5%2M NH₃的甲醇溶液):EtOH,13min内20mL/min。

[0516] 实例39(5mg,10%) ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.11(brs,1H),8.86(s,1H),8.50(d,J=3.9Hz,1H),8.31-8.24(m,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.27(d,J=7.8Hz,1H),4.98(d,J=5.3Hz,1H),4.04-3.80(m,6H),3.78-3.65(m,3H),3.61-3.44(m,2H),3.41-3.36(m,1H),3.34-3.26(m,1H),3.13-3.00(m,1H),2.40-2.22(m,1H),2.09-1.91(m,2H),1.81-1.69(m,1H),1.62-1.42(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=482.3。手性HPLC:RT=2.083min。

[0517] 实例40:(2mg,3%) ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.12(brs,1H),8.86(s,1H),8.50(d,J=3.8Hz,1H),8.31-8.24(m,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.28(d,J=7.8Hz,1H),4.99(d,J=5.3Hz,1H),4.02-3.81(m,6H),3.80-3.63(m,3H),3.60-3.44(m,2H),3.42-3.37(m,1H),3.35-3.32(m,1H),3.11-3.01(m,1H),2.37-2.32(m,1H),2.09-1.88(m,2H),1.81-1.69(m,1H),1.62-1.45(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=482.3。手性HPLC:RT=2.674min。

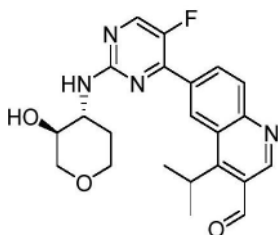
[0518] 实例41和实例42:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-羟基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-羟基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0519]



[0520] 步骤1:6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲醛

[0521]



[0522] 将(3S,4R)-4-({5-氟-4-[3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基]嘧啶-2-基}氨基)噁烷-3-醇(790mg,1.92mmol)和二氧化锰(8.33g,95.85mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在40℃搅拌4h然后冷却至室温。将所得混合物过滤并将滤饼用二氯甲烷(6mL X 4)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残余物通过快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(0%至10%梯度,v/v)洗脱)纯化,产生标题化合物(748mg,95%)。LC-MS(M+H)⁺=411.2。

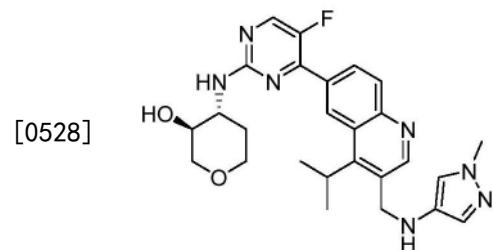
[0523] 步骤2: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-羟基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-羟基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0524] 在氮气氛下在-10℃向甲基溴化镁(1.50mL,二乙醚中的3M溶液,4.50mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中滴加四氢呋喃(2mL)中的6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲醛(360mg,0.877mmol)。将所得混合物在氮气氛下在室温搅拌3h,然后通过添加饱和水性氯化铵(20mL)在室温淬灭。将水层用乙酸乙酯(20mL X 2)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(0%至20%梯度,v/v)洗脱)纯化。将残余物通过制备型HPLC在以下条件下纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;流动相,在水中的乙腈(具有10mmol/L NH₄HCO₃和0.1% NH₃·H₂O),在9min内20%至50%梯度;检测器,UV 254nm。通过手性-HPLC上的手性分离,分离所获得的实例59和实例60的混合物。柱:CHIRALPAK OD-H 4.6*150mm 5μm。流动相:己烷:EtOH(含有0.1%二乙基胺)=9:1,18min内1mL/min。

[0525] 实例41(2.8mg,31%):RT=6.355min。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ:9.22(s,1H),9.08(s,1H),8.42-8.37(m,1H),8.37-8.33(m,1H),8.13-8.08(m,1H),5.49(s,1H),4.10-3.90(m,4H),3.70-3.60(m,1H),3.57-3.47(m,1H),3.28-3.20(m,1H),2.25-2.16(m,1H),1.71-1.52(m,11H),1.37-1.26(m,2H)。LC-MS(M+H)⁺=427.1。

[0526] 实例42(3.2mg,36%):RT=9.244min。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ:9.22(s,1H),9.08(s,1H),8.42-8.37(m,1H),8.37-8.33(m,1H),8.13-8.08(m,1H),5.48(s,1H),4.08-3.90(m,4H),3.70-3.60(m,1H),3.57-3.47(m,1H),3.28-3.20(m,1H),2.25-2.16(m,1H),1.72-1.26(m,13H)。LC-MS(M+H)⁺=427.2。

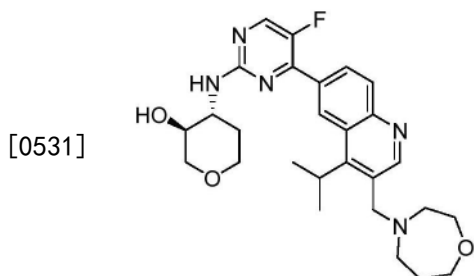
[0527] 实例43: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0529] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和1-甲基-1H-吡唑-4-胺制备标题化合物(7.9mg,26.5%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.11(s,1H),8.88(s,1H),8.50(s,1H),8.31-8.25(m,1H),8.16-8.11(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),7.13(s,1H),7.00(s,1H),4.99-

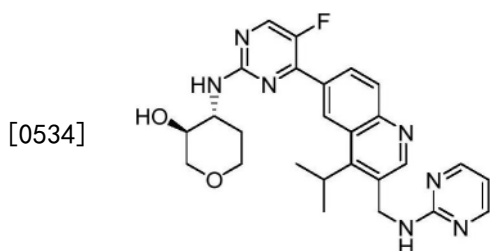
4.90 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.05 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=492.1。

[0530] 实例44: (3S, 4R)-4-((4-(3-((1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



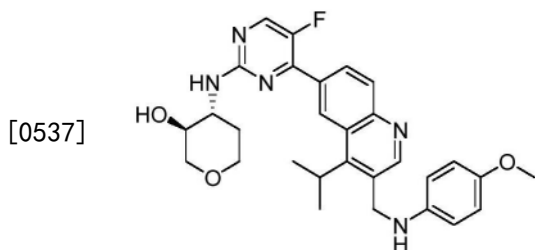
[0532] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和1,4-氧杂氮杂环庚烷盐酸盐制备标题化合物(6.2mg, 27%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.10-4.87 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 1H), 3.94-3.79 (m, 5H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 3H), 3.43-3.35 (m, J=12.2Hz, 1H), 3.06 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.74-2.59 (m, 4H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, J=6.3Hz, 6H), 1.57-1.44 (m, J=11.9Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=496.1。

[0533] 实例45: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((嘧啶-2-基氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



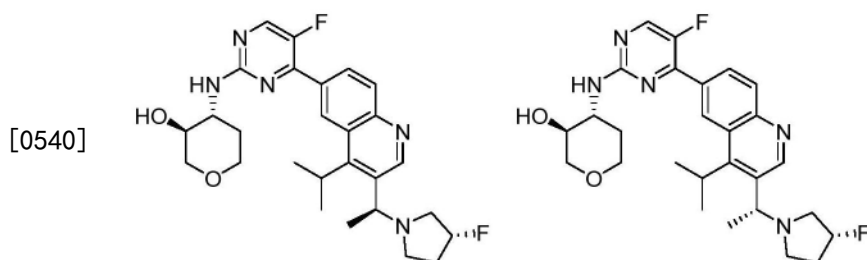
[0535] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和嘧啶-2-胺制备标题化合物(1.08mg, 3.67%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37-8.17 (m, 3H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.90 (d, J=39.7Hz, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.05 (t, J=10.6Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.53 (d, J=24.2Hz, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=490.0。

[0536] 实例46: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

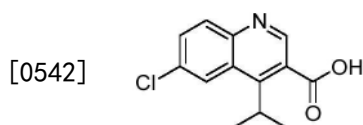


[0538] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和4-甲氧基苯胺制备标题化合物(18mg, 50%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.12(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.28(d, J=8.2Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 7.27(d, J=7.6Hz, 1H), 6.73(d, J=8.0Hz, 2H), 6.62(d, J=7.9Hz, 2H), 5.72(s, 1H), 4.98(s, 1H), 4.43(s, 2H), 3.96-3.76(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.54(s, 1H), 3.47-3.27(m, 1H), 3.05(t, J=10.3Hz, 1H), 2.03(s, 1H), 1.68-1.43(m, 4H)。LC-MS (M+H)⁺=518.0。

[0539] 实例47和实例48: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

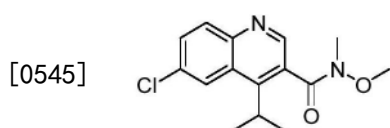


[0541] 步骤1: 6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸



[0543] 以与实例1步骤5类似的方式,从乙基6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(390mg, 82%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.75(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 1H), 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 4.06-3.84(m, 1H), 1.48(d, J=6.9Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=250.1。

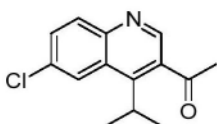
[0544] 步骤2: 6-氯-4-异丙基-N-甲氧基-N-甲基喹啉-3-甲酰胺



[0546] 将6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸(390mg, 1.56mmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(183mg, 1.87mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(811mg, 1.56mmol)和N,N-二异丙基乙胺(402mg, 3.12mmol)在二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在室温搅拌过夜然后添加水。将混合物用乙酸乙酯(40mL X 3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(340mg, 74%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.76(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.09(d, J=8.9Hz, 1H), 7.83(d, J=8.5Hz, 1H), 3.66(s, 1H), 3.49(s, 3H), 3.35(s, 3H), 1.41(d, J=6.6Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=293.1。

[0547] 步骤3: 1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)乙烷-1-酮

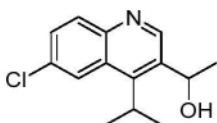
[0548]



[0549] 在氮气下在0℃向6-氯-4-异丙基-N-甲氧基-N-甲基喹啉-3-甲酰胺(340mg, 1.16mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加二乙醚中的1.6M甲基锂(0.9mL, 1.4mmol)。将反应溶液搅拌2h,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取。将有机层合并,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(150mg, 51%)。LC-MS (M+H)⁺=248.1。

[0550] 步骤4:1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)乙烷-1-醇

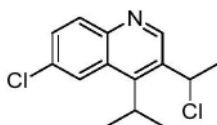
[0551]



[0552] 在0℃向1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)乙烷-1-酮(150mg, 0.6mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中添加硼氢化钠(46mg, 1.2mmol),并将所得混合物搅拌1h然后用1N HCl淬灭。将形成的沉淀物(130mg, 粗品)过滤并且不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=250.1。

[0553] 步骤5:6-氯-3-(1-氯乙基)-4-异丙基喹啉

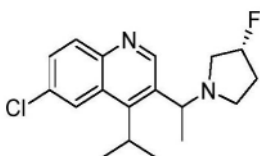
[0554]



[0555] 在0℃向1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)乙烷-1-醇(130mg, 粗品)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加亚硫酸氯(0.2mL),并将反应溶液搅拌1h然后用二氯甲烷稀释。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将混合物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗产物(130mg, 粗品)。LC-MS (M+H)⁺=268.0。

[0556] 步骤6:6-氯-3-(1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉

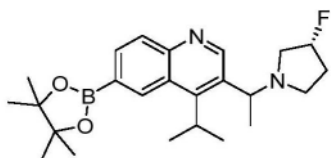
[0557]



[0558] 将6-氯-3-(1-氯乙基)-4-异丙基喹啉(130mg, 0.49mmol)、(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐(123mg, 0.97mmol)和N,N-二异丙基乙胺(125mg, 0.97mmol)在二甲基甲酰胺(5mL)中的反应混合物在100℃搅拌过夜,然后冷却至室温。蒸发溶剂并将残余物通过硅胶快速色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(67%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(90mg, 57%)。LC-MS (M+H)⁺=321.2。

[0559] 步骤7:3-(1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉

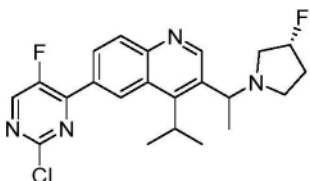
[0560]



[0561] 以与实例1步骤2类似的方式,从6-氯-3-(1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉制备标题化合物。LC-MS (M+H)⁺=413.4。

[0562] 步骤8: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉

[0563]



[0564] 以与实例1步骤3类似的方式,从3-(1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉制备标题化合物(80mg,68%,经两个步骤)。LC-MS (M+H)⁺=417.3

[0565] 步骤9: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

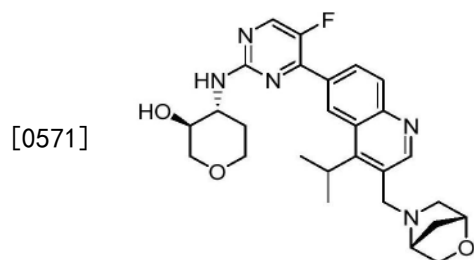
[0566] 以与实例1步骤4类似的方式,从6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉制备实例47和实例48的混合物。在手性-HPLC上分离实例47和实例48,得到(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇。分析型手性HPLC条件:CHIRALPAK ID-3,0.46x 5cm,3.0um。流动相:(己烷:二氯甲烷=1:1)((0.5%2M NH₃-MeOH)):EtOH,11.5min内20mL/min。

[0567] 实例47(10mg,27%)¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.13-8.87(m,2H),8.52-8.48(m,1H),8.30-8.25(m,1H),8.16-8.09(m,1H),7.30-7.24(m,1H),5.32-5.09(m,1H),5.00-4.96(m,1H),4.16-4.12(m,1H),3.88-3.84(m,4H),3.76-3.45(m,2H),3.07-3.03(m,1H),2.97-2.92(m,1H),2.62-2.57(m,2H),2.46-2.37(m,2H),2.16-2.04(m,2H),1.89-1.84(m,1H),1.60-1.55(m,6H),1.45-1.41(m,3H)。LC-MS (M+H)⁺=498.2。手性HPLC:t_R=2.127min。

[0568] 实例47(11mg,29%)¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.17-9.12(m,2H),8.67-8.10(m,3H),7.45-7.18(m,1H),5.42-4.90(m,2H),4.40-3.49(m,7H),3.07-3.03(m,2H),2.76-2.47(m,3H),2.38-2.14(m,2H),2.08-2.03(m,2H),1.73-1.52(m,6H),1.48-1.43(m,3H)。LC-MS (M+H)⁺=498.2。手性HPLC:t_R=2.760min。

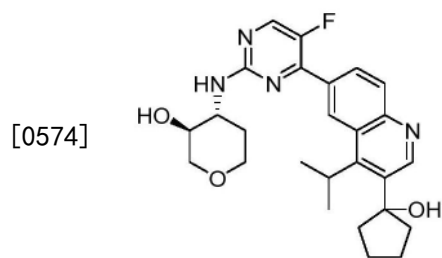
[0569] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.11(s,1H),9.01(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.2Hz,1H),8.12(d,J=9.3Hz,1H),7.27(d,J=6.9Hz,1H),5.21(dd,J=55.7,16.8Hz,1H),4.98(s,1H),4.16(s,1H),3.86(s,4H),3.54(s,1H),3.38-3.33(m,1H),3.03-2.92(m,2H),2.62(d,J=27.6Hz,2H),2.44-1.78(m,4H),1.58-1.51(m,7H),1.44(s,3H)。LC-MS (M+H)⁺=498.1。

[0570] 实例49: (3S,4R)-4-((4-(3-(((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

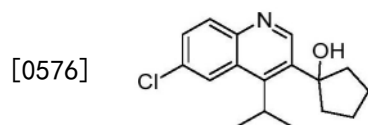


[0572] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷盐酸盐制备标题化合物(11mg,41%)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.10(brs,1H),8.84(s,1H),8.48(d,J=3.9Hz,1H),8.26(d,J=9.1Hz,1H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),4.95(d,J=5.2Hz,1H),4.36(s,1H),4.12-3.77(m,7H),3.61-3.46(m,2H),3.44-3.31(m,3H),3.11-2.98(m,1H),2.77-2.68(m,1H),2.09-1.99(m,1H),1.86-1.77(m,1H),1.63-1.41(m,8H)。LC-MS(M+H)⁺=494.3。

[0573] 实例50: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(1-羟基环戊基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

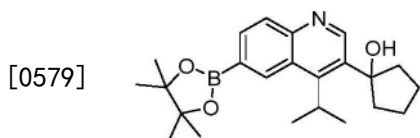


[0575] 步骤1: 1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇



[0577] 将1,4-二溴丁烷(500mg,2.31mmol)、镁(556mg,23.1mmol)和碘(10mg)在四氢呋喃(3mL)中的反应混合物加热至50℃持续5min,然后在室温搅拌1h,然后添加乙基6-氯-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(200mg,0.72mmol)。将所得混合物在50℃搅拌6h然后冷却至室温。将反应应用饱和氯化铵水溶液淬灭,并将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过柱色谱法(使用在二氯甲烷中的甲醇(3%,v/v))纯化,得到标题化合物(70mg,33%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.97(s,1H),8.31(s,1H),8.02(d,J=8.9Hz,1H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),5.20(s,1H),4.55-4.41(m,1H),2.18(s,2H),2.09(s,2H),1.89(s,2H),1.72(s,2H),1.52(d,J=7.1Hz,6H)。LC-MS(M+H)⁺=290.2。

[0578] 步骤2: 1-(4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)环戊烷-1-醇

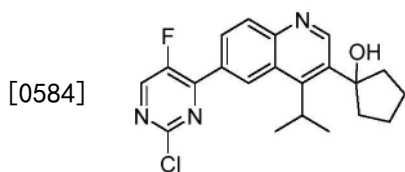


[0580] 以与实例1步骤2类似的方式,从1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇和双(频哪醇)二硼制备标题化合物(1.8g,91%)。LC-MS (M+H)⁺=300.3,对于相应的硼酸。

[0581] 该化合物也可以通过以下步骤获得:

[0582] 将1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇(1.5g,5.19mmol)、双(频哪醇)二硼(1.84g,7.3mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(223mg,0.31mmol)和乙酸钾(1.32g,13.5mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的混合物在氮气下在80℃搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物过滤并蒸发滤液,得到粗产物(1.8g,91%),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=300.3,对于相应的硼酸。

[0583] 步骤3:1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇



[0585] 以与实例1步骤3类似的方式,从1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备标题化合物(80mg,86%)。LC-MS (M+H)⁺=386.2。

[0586] 该化合物也可以通过以下步骤获得:

[0587] 将1-(6-氯-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇(92mg,0.24mmol)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(40mg,0.24mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(8.3mg,0.012mmol)和碳酸钾(65mg,0.48mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.25mL)中的混合物在氮气下在80℃搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(3%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(80mg,86%)。LC-MS (M+H)⁺=386.2。

[0588] 步骤4:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(1-羟基环戊基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

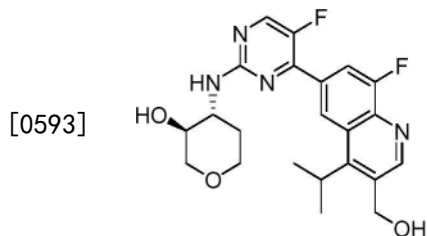
[0589] 以与实例1步骤4类似的方式,从1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备标题化合物(5mg,61%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.20(s,1H),9.03(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.7Hz,1H),8.11(d,J=9.1Hz,1H),7.25(d,J=7.8Hz,1H),5.21(s,1H),4.98(s,1H),4.63-4.44(m,1H),3.90-3.83(m,3H),3.54(s,1H),3.38-3.36(m,1H),3.05(t,J=10.1Hz,1H),2.30-1.99(m,5H),1.91(s,2H),1.74(s,2H),1.65-1.43(m,7H)。LC-MS (M+H)⁺=467.1。

[0590] 该化合物也可以通过以下步骤获得:

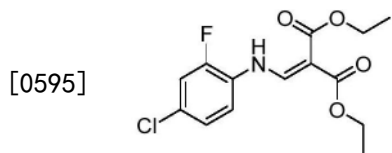
[0591] 将1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)环戊烷-1-醇(6.6mg,0.018mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(5.5mg,0.035mmol)、(SP-4-1)-[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯(1.6mg,0.002mmol)和碳酸铯(18mg,0.054mmol)在1,4-二噁烷(0.4mL)中的反应混合物在氮气下在100℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快

速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(6%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(5mg,61%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.20(s,1H),9.03(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.7Hz,1H),8.11(d,J=9.1Hz,1H),7.25(d,J=7.8Hz,1H),5.21(s,1H),4.98(s,1H),4.63-4.44(m,1H),3.90-3.83(m,3H),3.54(s,1H),3.38-3.36(m,1H),3.05(t,J=10.1Hz,1H),2.30-1.99(m,5H),1.91(s,2H),1.74(s,2H),1.65-1.43(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=467.1。

[0592] 实例51:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

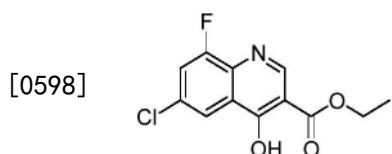


[0594] 步骤1:二乙基2-(((4-氯-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯



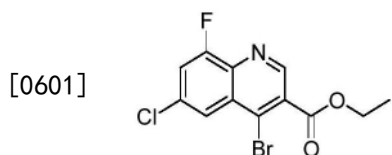
[0596] 将4-氯-2-氟苯胺(25g,171.2mmol)和二乙基2-(乙氧基亚甲基)丙二酸酯(55g)的溶液在110℃搅拌4h。冷却至室温后,将反应混合物用石油醚(600mL)处理。将沉淀物过滤并干燥,得到标题化合物(43.9g,81%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.87(d,J=13.3Hz,1H),8.44(d,J=13.4Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.60(d,J=10.9Hz,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),4.22(q,J=6.9Hz,2H),4.14(q,J=6.9Hz,2H),1.33-1.19(m,6H)。LC-MS(M+H)⁺=316.2。

[0597] 步骤2:乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯



[0599] 将二乙基2-(((4-氯-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯(34.6g,109.5mmol)和二苯醚(50mL)的反应混合物在260℃搅拌9h。冷却至室温后,将混合物用石油醚(600mL)处理。将沉淀物过滤并干燥,得到标题产物(43.9g,81%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.65(s,1H),8.39(s,1H),7.91(d,J=9.8Hz,2H),4.23(q,J=6.8Hz,2H),1.28(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(M+H)⁺=270.1。

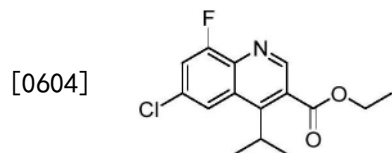
[0600] 步骤3:乙基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯



[0602] 向乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯(5.5g,20.4mmol)在二甲基甲酰胺(80mL)中的溶液中添加三溴化磷(11g,40.8mmol),并将混合物在80℃搅拌4h。将混合物冷

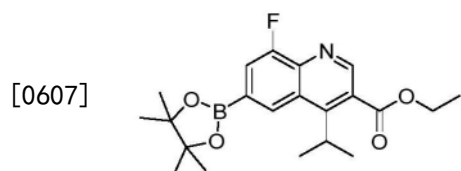
却至室温并倾倒入冰水中。将沉淀物过滤并用乙酸乙酯溶解。将混合物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(16%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(5.2g,76%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.09(s,1H),8.15(s,1H),8.10(d,J=10.0Hz,1H),4.46(q,J=7.0Hz,2H),1.39(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(M+H)⁺=332.0、334.0。

[0603] 步骤4:乙基6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



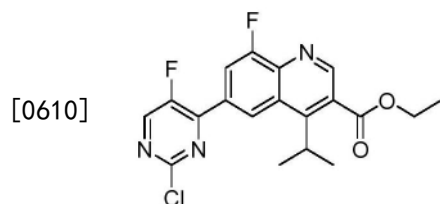
[0605] 以与实例1步骤1类似的方式,从乙基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(950mg,86%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.92(s,1H),8.25(s,1H),7.93(d,J=10.0Hz,1H),4.42(q,J=7.0Hz,2H),4.04-3.82(m,1H),1.44(d,J=6.9Hz,6H),1.37(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(M+H)⁺=296.1。

[0606] 步骤5:乙基8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



[0608] 以与实例1步骤2类似的方式,从乙基6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯和双(频哪醇)二硼制备标题化合物(0.7g,100%)。LC-MS(M+H)⁺=306.1,对于相应的硼酸。

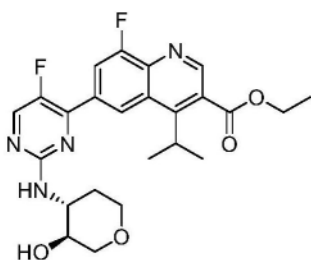
[0609] 步骤6:乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



[0611] 以与实例1步骤3类似的方式,从乙基8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备标题化合物(420mg,45%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.08(d,J=14.4Hz,2H),8.90(s,1H),8.18(d,J=11.1Hz,1H),4.44(q,J=6.3Hz,2H),4.04-3.86(m,1H),1.54(d,J=6.9Hz,6H),1.38(t,J=6.9Hz,3H)。LC-MS(M+H)⁺=392.2。

[0612] 步骤7:乙基8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯

[0613]



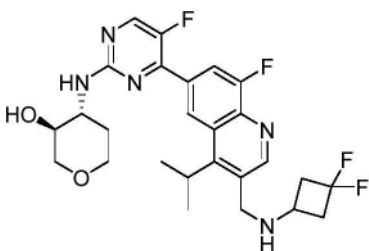
[0614] 以与实例1步骤4类似的方式,从乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备标题化合物(300mg,59%)。LC-MS (M+H)⁺=473.3。

[0615] 步骤8: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0616] 以与实例3类似的方式,从乙基8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(56mg,26%)。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.96(s,1H),8.93(s,1H),8.52(d,J=2.7Hz,1H),8.07(d,J=11.6Hz,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),5.48(s,1H),4.97(s,1H),4.81(s,2H),4.02-3.73(m,4H),3.54(s,1H),3.39-3.36(m,1H),3.07(t,J=10.4Hz,1H),2.02(s,1H),1.63-1.42(m,7H)。LC-MS (M+H)⁺=431.1。

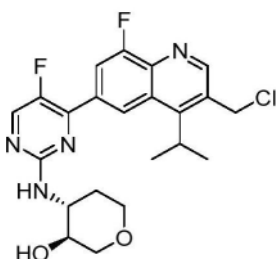
[0617] 实例52: (3S,4R)-4-((4-(3-(((3,3-二氟环丁基)氨基)甲基)-8-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0618]



[0619] 步骤1: (3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0620]

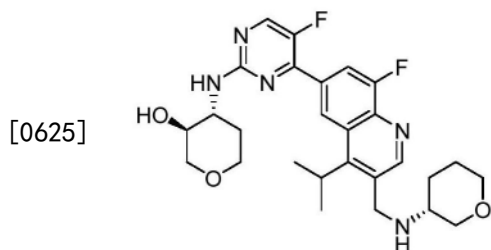


[0621] 在0℃向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(40mg,0.093mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加亚硫酸氯(0.1mL),并将反应溶液搅拌1h然后用二氯甲烷稀释。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗标题化合物(40mg)。LC-MS (M+H)⁺=449.3。

[0622] 步骤2: (3S,4R)-4-((4-(3-(((3,3-二氟环丁基)氨基)甲基)-8-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0623] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和3,3-二氟环丁烷-1-胺盐酸盐制备标题化合物(17mg,72%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.95(s,1H),8.90(s,1H),8.52(s,1H),8.07(d,J=11.5Hz,1H),7.32(d,J=7.7Hz,1H),4.97(s,1H),4.06-3.76(m,6H),3.54(s,1H),3.39-3.36(m,1H),3.19(s,1H),3.06(t,J=10.1Hz,1H),2.77(s,2H),2.41-2.37(m,2H),2.02(s,1H),1.57-1.51(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=520.1。

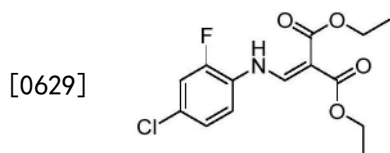
[0624] 实例53:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0626] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐制备标题化合物(14mg,61%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.95(s,1H),8.91(s,1H),8.52(s,1H),8.06(d,J=11.6Hz,1H),7.32(d,J=7.5Hz,1H),4.97(s,1H),4.10-3.77(m,7H),3.69(d,J=11.0Hz,1H),3.54(s,1H),3.39-3.24(m,3H),3.06(t,J=10.1Hz,2H),2.56(s,1H),2.01-1.97(m,2H),1.75-1.38(m,9H),1.38-1.17(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=514.1。

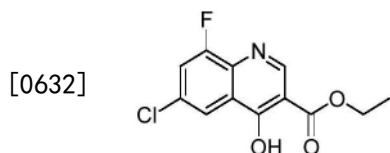
[0627] 实例53也可以通过以下步骤获得:

[0628] 步骤1:二乙基2-(((4-氯-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯



[0630] 将4-氯-2-氟苯胺(25g,171.2mmol)和二乙基2-(乙氧基亚甲基)丙二酸酯(55g)的溶液在110℃搅拌4h。冷却至室温后,将反应混合物用石油醚(600mL)处理。将沉淀物过滤并干燥,得到标题化合物(43.9g,81%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.87(d,J=13.3Hz,1H),8.44(d,J=13.4Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.60(d,J=10.9Hz,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),4.22(q,J=6.9Hz,2H),4.14(q,J=6.9Hz,2H),1.33-1.19(m,6H)。LC-MS(M+H)⁺=316.2。

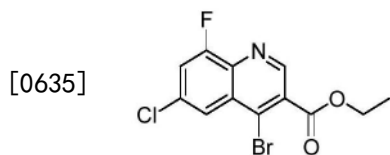
[0631] 步骤2:乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯



[0633] 将二乙基2-(((4-氯-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯(34.6g,109.5mmol)和二苯醚(50mL)的反应混合物在260℃搅拌9h。冷却至室温后,将混合物用石油醚(600mL)处理。将沉淀物过滤并干燥,得到标题产物(43.9g,81%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.65(s,

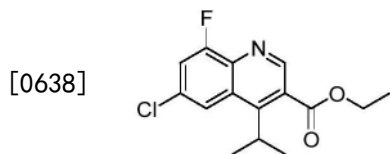
1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 4.23 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.28 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。
LC-MS (M+H)⁺=270.1。

[0634] 步骤3:乙基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯



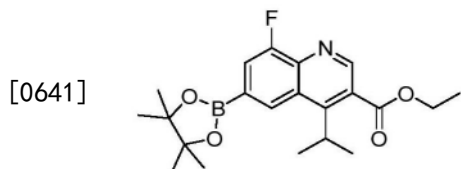
[0636] 向乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯 (5.5g, 20.4mmol) 在二甲基甲酰胺 (80mL) 中的溶液中添加三溴化磷 (11g, 40.8mmol), 并将混合物在 80℃ 搅拌 4h。将混合物冷却至室温并倾倒入冰水中。将沉淀物过滤并用乙酸乙酯溶解。将混合物用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (16%, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (5.2g, 76%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.39 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=332.0、334.0。

[0637] 步骤4:乙基6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



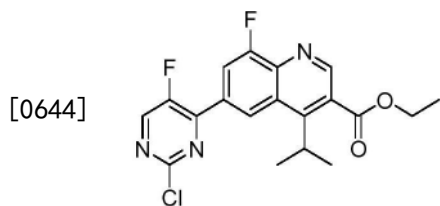
[0639] 在氮气下向异丙基溴化镁溶液 (7.5mL, 1M, 7.5mmol) 中添加氯化锌的四氢呋喃溶液 (10.7mL, 0.7M, 7.5mmol), 并将混合物在 50℃ 搅拌 2h。添加乙基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯 (1.24g, 3.74mmol) 在二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液、碘化铜(I) (71mg, 0.37mmol) 和 (1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II) (139mg, 0.19mmol), 并将所得混合物在 50℃ 搅拌 2h 然后冷却至室温。将反应用甲醇 (5mL) 淬灭, 并蒸发溶剂。将残余物悬浮于乙酸乙酯和水中然后过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (16%, v/v) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (0.95mg, 86%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.42 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.04-3.82 (m, 1H), 1.44 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.37 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=296.1。

[0640] 步骤5:乙基8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



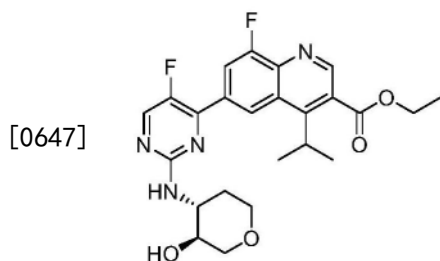
[0642] 将乙基6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯 (532mg, 1.8mmol)、双(频哪醇)二硼 (635mg, 2.5mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II) (72mg, 0.1mmol) 和乙酸钾 (459mg, 4.7mmol) 在 1,4-二噁烷 (18mL) 中的混合物在氮气下在 80℃ 搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物过滤并蒸发滤液, 得到产物 (0.7g, 100%), 将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=306.1, 对于相应的硼酸。

[0643] 步骤6:乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



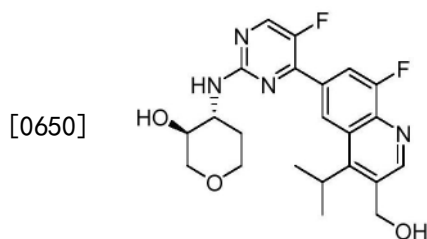
[0645] 将乙基8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯(921mg,2.38mmol)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(478mg,2.86mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)氯化钯(II)(103mg,0.14mmol)和碳酸钾(0.86g,6.2mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(2.5mL)中的混合物在氮气下在80℃搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(3%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(420mg,45%)。LC-MS(M+H)⁺=392.2。

[0646] 步骤7:乙基8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



[0648] 将乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(423mg,1.08mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(198mg,1.29mmol)、(SP-4-1)-[1,3-双[2,6-双(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基]二氯(2-甲基吡啶)钯(44mg,0.054mmol)和碳酸铯(1.1g,3.24mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的反应混合物在氮气下在100℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并蒸发溶剂。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(6%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(300mg,59%)。LC-MS(M+H)⁺=473.3。

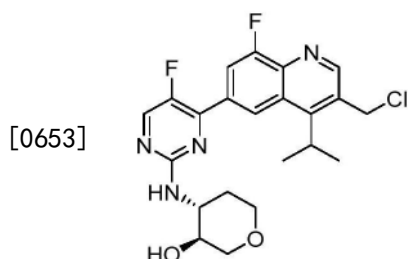
[0649] 步骤8:(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0651] 在氮气下在0℃向乙基8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(236mg,0.5mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加氢化铝锂(57mg,1.5mmol),并在室温搅拌3h。将反应用甲醇淬灭,并蒸发溶剂。将残余物通过制备型HPLC(洗脱液:水(0.1%甲酸)/乙腈(0.1%甲酸))纯化,得到产物(56mg,

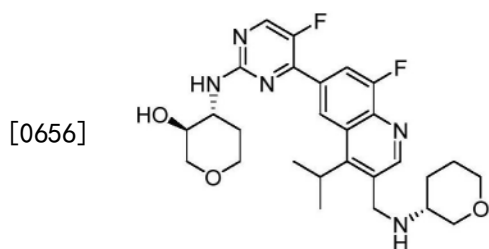
26%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.02-3.73 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.07 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.63-1.42 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=431.1。

[0652] 步骤9: (3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



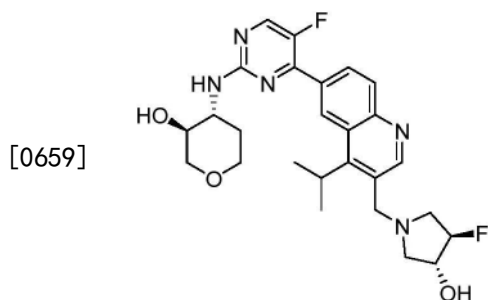
[0654] 在0℃向(3S, 4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(40mg, 0.093mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加亚硫酸酐(0.1mL),并将反应溶液搅拌1h然后用二氯甲烷稀释。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗标题化合物(40mg)。LC-MS (M+H)⁺=449.3。

[0655] 步骤10: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



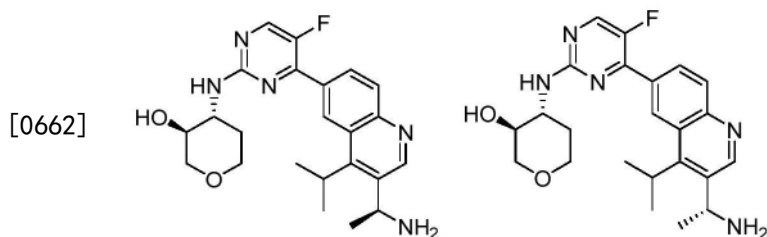
[0657] 在25℃向(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(20mg, 0.045mmol)在二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中添加(R)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐(12mg, 0.089mmol)和N,N-二异丙基乙胺(17mg, 0.13mmol)。将混合物在25℃搅拌5h然后用乙酸乙酯(15mL)稀释。将有机溶液用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(5%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(14mg, 61%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.10-3.77 (m, 7H), 3.69 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.39-3.24 (m, 3H), 3.06 (t, J=10.1Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.75-1.38 (m, 9H), 1.38-1.17 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=514.1。

[0658] 实例54: (3R, 4R)-4-氟-1-((6-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-醇

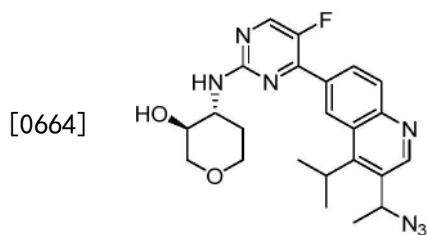


[06660] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3R,4R)-4-氟吡咯烷-3-醇制备标题化合物(11.5mg,16.5%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.11(s,1H),8.82(s,1H),8.52-8.48(m,1H),8.31-8.25(m,1H),8.17-8.12(m,1H),7.26(d,J=7.9Hz,1H),5.37-5.32(m,1H),4.99-4.95(m,1H),4.90-4.72(m,1H),4.22-4.09(m,1H),4.02-3.95(m,1H),3.94-3.78(m,5H),3.60-3.50(m,1H),3.40-3.35(m,1H),3.12-3.00(m,2H),2.84-2.68(m,2H),2.24-2.18(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.61-1.48(m,7H)。LC-MS(M+H)⁺=500.1。

[06661] 实例55和实例56:(3S,4R)-4-((4-(3-((S)-1-氨基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((4-(3-((R)-1-氨基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[06663] 步骤1:(3S,4R)-4-((4-(3-(1-叠氮基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[06665] 以与实例38步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(1-羟基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇制备标题化合物(71mg,37%)。LC-MS(M+H)⁺=452.2。

[06666] 步骤2:(3S,4R)-4-((4-(3-((S)-1-氨基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((4-(3-((R)-1-氨基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

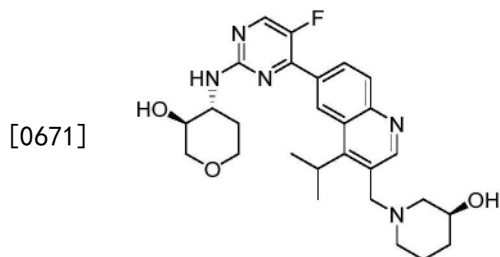
[06667] 以与实例38步骤2中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(1-叠氮基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇制备实例55和实例56的混合物。在手性-HPLC上分离实例55和实例56,得到(3S,4R)-4-((4-(3-((S)-1-氨基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((4-(3-((R)-1-氨基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇。

基乙基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇。分析型手性HPLC条件:CHIRALPAK ID-3,0.46x 5cm,3.0 μ m。流动相:(己烷:二氯甲烷=1:1,含有0.5% 2M NH_3 -MeOH):EtOH,在22.5min内20mL/min。

[0668] 实例55 (5mg, 17%): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.49 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 7H), 1.38 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=426.1$ 。手性HPLC:RT=3.148min。

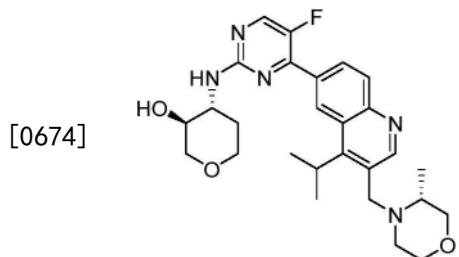
[0669] 实例56 (5mg, 17%): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.49 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.06-3.75 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 7H), 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=426.1$ 。手性HPLC:RT=5.669min。

[0670] 实例57: (S)-1-((6-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)哌啶-3-醇



[0672] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3S)-哌啶-3-醇盐酸盐制备标题化合物(16mg, 44%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 8H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=496.3$ 。

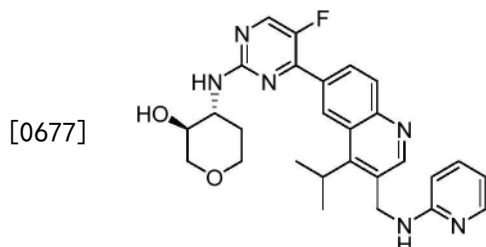
[0673] 实例58: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-(((R)-3-甲基吗啉代)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0675] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-3-甲基吗啉制备标题化合物(8mg,

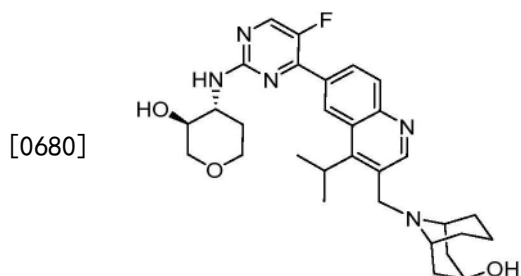
24%)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.34-8.24 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75-7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.70-3.48 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 7H), 1.11 (d, J=6.2Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=496.4。

[0676] 实例59: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(4-异丙基-3-((吡啶-2-基氨基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0678] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和吡啶-2-胺制备标题化合物(6.8mg, 24%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.23-8.18 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.05 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=489.2。

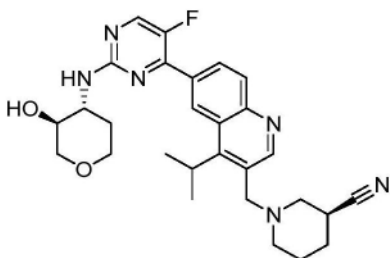
[0679] 实例60: (1R, 3R, 5S)-9-((6-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-醇



[0681] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S, 4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(1R, 3r, 5S)-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(9mg, 32%)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.30-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.42 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.07-3.91 (m, 4H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.40-2.09 (m, 3H), 2.09-1.83 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.51-1.35 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=536.4。

[0682] 实例61: (S)-1-((6-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)哌啶-3-甲腈

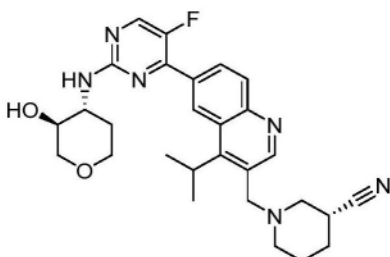
[0683]



[0684] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(S)-哌啶-3-甲腈制备标题化合物(12mg,38%)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.13(brs,1H),8.80-8.74(m,1H),8.55-8.45(m,1H),8.34-8.23(m,1H),8.20-8.09(m,1H),7.31-7.23(m,1H),4.99-4.93(m,1H),4.10-3.66(m,6H),3.58-3.52(m,1H),3.43-3.33(m,2H),3.07-3.01(m,2H),2.76-2.70(m,1H),2.29-2.19(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.81-1.41(m,12H)。LC-MS(M+H)⁺=505.4。

[0685] 实例62: (R)-1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-基)甲基)哌啶-3-甲腈

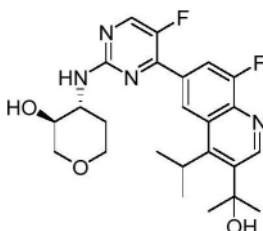
[0686]



[0687] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(R)-哌啶-3-甲腈制备标题化合物(13mg,37%)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.14(brs,1H),8.80-8.74(m,1H),8.53-8.46(m,1H),8.29(d,J=8.8Hz,1H),8.14(d,J=8.6Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),5.02-4.94(m,1H),4.04-3.80(m,4H),3.77-3.65(m,2H),3.60-3.54(m,1H),3.45-3.36(m,2H),3.13-2.99(m,2H),2.78-2.68(m,1H),2.28-2.22(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.82-1.42(m,12H)。LC-MS(M+H)⁺=505.4。

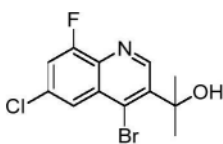
[0688] 实例67: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0689]



[0690] 步骤1: 2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇

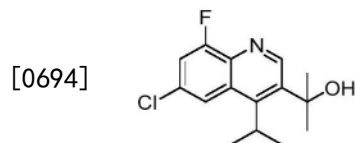
[0691]



[0692] 在氮气下在-78℃向乙基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯(333mg,1mmol)在四氢呋

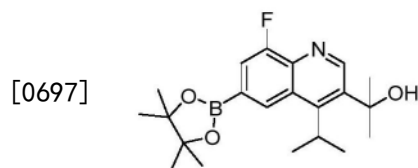
喃(8mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(3mL, 3mmol, 四氢呋喃中的1M), 并将混合物在2h内缓慢加热至0℃, 然后通过饱和氯化铵水溶液淬灭。将水层用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(33%, v/v)洗脱)纯化, 得到标题化合物(240mg, 75%)。LC-MS (M+H)⁺=318.0、320.0。

[0693] 步骤2: 2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



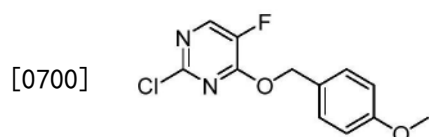
[0695] 在氮气下向异丙基溴化镁溶液(3mL, 四氢呋喃中的1M, 3mmol)中添加氯化锌(3mL, 四氢呋喃中的1M, 3mmol), 并将混合物在50℃搅拌2h, 然后添加N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇(240mg, 0.75mmol)、CuI(14mg, 0.075mmol)和(1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(28mg, 0.038mmol)。将反应混合物在50℃搅拌2h, 然后冷却至室温。将反应用甲醇(10mL)淬灭, 并浓缩溶剂。将残余物用乙酸乙酯稀释, 并将有机溶液用水和饱和氯化铵水溶液洗涤。将水相用乙酸乙酯萃取3次。将有机层合并, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%, v/v)洗脱)纯化, 得到标题化合物(75mg, 35%)。LC-MS (M+H)⁺=282.2。

[0696] 步骤3: 2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇



[0698] 以与实例1步骤2类似的方式, 从2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇和双(频哪醇)二硼制备标题化合物(99mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=292.2, 对于相应的硼酸。

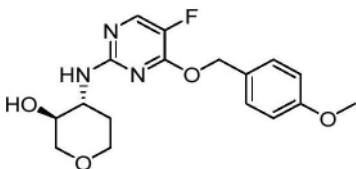
[0699] 步骤4: 2-氯-5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶



[0701] 在氮气氛下在0℃向氢化钠(925mg, 23.13mmol, 60%)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中滴加四氢呋喃(12.0mL)中的(4-甲氧基苄基)甲醇(2350mg, 17.018mmol)。将所得混合物在氮气氛下在0℃搅拌30min。在0℃经20min向上述混合物中滴加四氢呋喃(12mL)中的2,4-二氯-5-氟嘧啶(2375mg, 14.23mmol)。将所得混合物在氮气氛下在0℃再搅拌2h, 然后通过添加饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(40mL X 2)萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(0%至10%梯度, v/v)洗脱)纯化, 产生标题化合物(3300mg, 86%)。LC-MS (M+H)⁺=269.2。

[0702] 步骤5: (3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

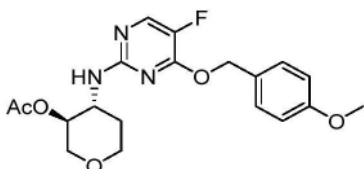
[0703]



[0704] 以与实例1步骤4中类似的方式,从2-氯-5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(1900mg,73%)。LC-MS (M+H)⁺=350.1。

[0705] 步骤6: (3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯

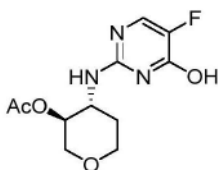
[0706]



[0707] 在氮气氛下在0℃向(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(1900mg,5.43mmol)和三乙胺(4400mg,43.47mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中滴加乙酸酐(3325mg,32.57mmol)。将所得混合物在氮气氛下在室温搅拌16h,然后通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭。将所得混合物用二氯甲烷(40mL x 2)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(用在二氯甲烷中的乙酸乙酯(0%至25%梯度,v/v)洗脱)纯化,产生标题化合物(1950mg,91%)。LC-MS (M+H)⁺=392.0。

[0708] 步骤7: (3S,4R)-4-((5-氟-4-羟基嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯

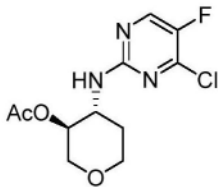
[0709]



[0710] 在氮气氛下向(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯(1950mg,4.98mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中添加10% Pd/C(945mg,0.888mmol)。将混合物在1氢气氛下在室温氢化6h。将反应通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,产生标题化合物(1200mg,88%)。LC-MS (M+H)⁺=272.0。

[0711] 步骤8: (3S,4R)-4-((4-氯-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯

[0712]



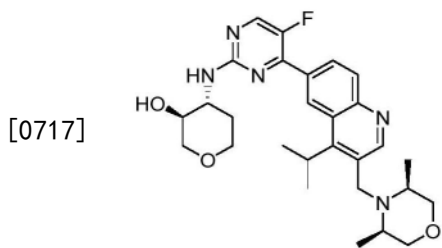
[0713] 在氮气氛下在室温向(3S,4R)-4-((5-氟-4-羟基嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯(1200mg,4.42mmol)和N,N-二乙基苯胺(1985mg,13.31mmol)在1,2-二氯乙烷(25mL)中的溶液中滴加磷酰氯(2055mg,13.42mmol)。将所得混合物在氮气氛下在100℃搅拌3h,然后冷却至室温并浓缩。将残余物通过快速色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(0%至30%梯度)洗脱)纯化,产生标题化合物(820mg,63%)。LC-MS (M+H)⁺=290.0。

[0714] 步骤9: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧

啉-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

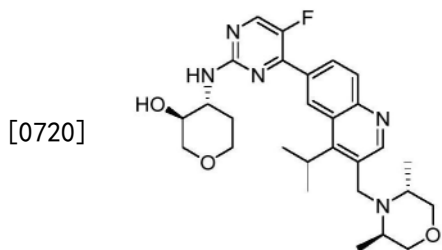
[0715] 以与实例1步骤3类似的方式,从2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-((4-氯-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯制备标题化合物(11mg,20%)。¹H NMR(400MHz,d-DMSO) δ :9.14(s,1H),9.02(s,1H),8.52(s,1H),8.05(d,J=11.7Hz,1H),7.31(d,J=7.7Hz,1H),5.51(s,1H),4.97(s,1H),4.81-4.55(m,1H),3.95-3.75(m,3H),3.54(s,1H),3.40-3.30(m,1H),3.06(t,J=10.1Hz,1H),2.02(s,1H),1.70(s,6H),1.64-1.43(m,7H)。LC-MS (M+H)⁺=459.1。

[0716] 实例68:(3S,4R)-4-((4-(3-(((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0718] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备标题化合物(5.3mg,18%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.31(s,1H),9.07(s,1H),8.49(s,1H),8.29-8.21(m,1H),8.15-8.08(m,1H),7.30-7.20(m,1H),5.03-4.91(m,1H),4.05-3.97(m,2H),3.80-3.97(m,4H),3.75-3.65(m,2H),3.60-3.50(m,1H),3.40-3.35(m,1H),3.27-3.18(m,2H),3.05(t,J=10.3Hz,1H),2.71-2.60(m,2H),2.10-1.95(m,1H),1.62-1.50(m,7H),0.86-0.78(m,6H)。LC-MS (M+H)⁺=510.1。

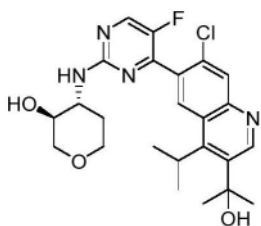
[0719] 实例69:(3S,4R)-4-((4-(3-(((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



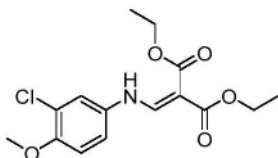
[0721] 以与实例11步骤1中类似的方式,从(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇和(3R,5R)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备标题化合物(5.6mg,19%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.12(s,1H),8.89(s,1H),8.50(s,1H),8.31-8.24(m,1H),8.15-8.10(m,1H),7.30-7.22(m,1H),5.00-4.94(m,1H),4.30-4.21(m,1H),4.20-4.10(m,1H),3.95-3.80(m,3H),3.63-3.50(m,4H),3.40-3.35(m,1H),3.28-3.19(m,2H),3.05(t,J=10.3Hz,1H),2.71-2.60(m,2H),2.10-1.95(m,1H),1.62-1.50(m,7H),1.07-1.00(m,6H)。LC-MS (M+H)⁺=510.1。

[0722] 实例70:(3S,4R)-4-((4-(7-氯-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0723]

[0724] 步骤1:二乙基2-(((3-氯-4-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯

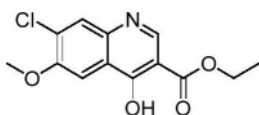
[0725]



[0726] 向3-氯-4-甲氧基苯胺(8.0g, 50.76mmol)中添加二乙基2-(乙氧基亚甲基)丙二酸酯(16.4g, 76.14mmol)。将反应混合物在110℃搅拌3h然后冷却至60℃。将混合物倾倒入石油醚(500mL)中,并过滤沉淀物,得到标题化合物(14.1g, 85%)。LC-MS (M+H)⁺=328.1

[0727] 步骤2:乙基7-氯-4-羟基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯

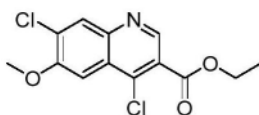
[0728]



[0729] 将二乙基2-(((3-氯-4-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯(10.0g, 30.57mmol)和二苯基醚(50mL)的混合物在260℃搅拌2h然后冷却至60℃。将混合物倾倒入石油醚(500mL)中,并过滤沉淀物,得到标题化合物(7.0g, 82%)。LC-MS (M+H)⁺=282.1。

[0730] 步骤3:乙基4,7-二氯-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯

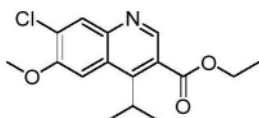
[0731]



[0732] 向乙基7-氯-4-羟基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯(5.0g, 17.73mmol)在二氯甲烷(50mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.4mL)中的溶液中添加草酰氯(2.7g, 17.73mmol)。将反应混合物在40℃搅拌3h,然后冷却至室温并用乙酸乙酯(50mL)稀释。将有机溶液用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(3.9g, 76%)。LC-MS (M+H)⁺=300.1

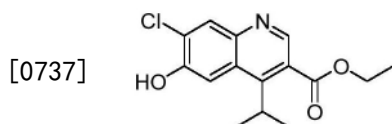
[0733] 步骤4:乙基7-氯-4-异丙基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯

[0734]



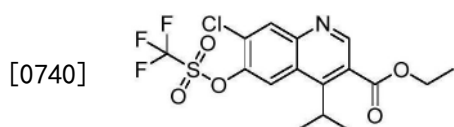
[0735] 向异丙基溴化镁(4.0mL, 10.0mmol, 四氢呋喃中的2.5M)中添加氯化锌(14.3mL, 10.0mmol, 四氢呋喃中的0.7M)。将反应混合物在50℃搅拌1h然后冷却至室温。向混合物中添加乙基4,7-二氯-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯(2.0g, 6.67mmol)、CuI(128mg, 0.67mmol)、(1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(248mg, 0.34mmol)。然后将反应混合物在50℃搅拌3h,然后冷却至室温并用乙酸乙酯(50mL)稀释。将混合物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(1.4g, 69%)。LC-MS (M+H)⁺=308.3。

[0736] 步骤5:乙基7-氯-6-羟基-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



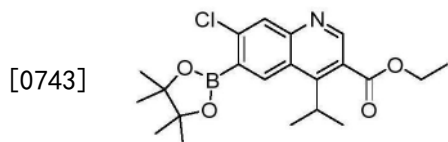
[0738] 在0℃向乙基7-氯-4-异丙基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯(1.1g, 3.57mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加BBr₃(17.8mL, 17.85mmol, 二氯甲烷中的1M)。然后将反应混合物在0℃搅拌2h,然后用乙酸乙酯(30mL)稀释。将混合物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(750mg, 72%)。LC-MS (M+H)⁺=294.3。

[0739] 步骤6:乙基7-氯-4-异丙基-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)喹啉-3-甲酸酯



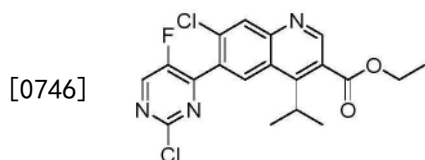
[0741] 在0℃向乙基7-氯-6-羟基-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(720mg, 2.46mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加三乙胺(596mg, 5.90mmol)和三氟甲磺酸酐(1.39g, 4.92mmol),然后将反应混合物在0℃搅拌2h,然后用乙酸乙酯(30mL)稀释。将混合物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%, v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物,得到标题化合物(889mg, 85%)。LC-MS (M+H)⁺=426.4。

[0742] 步骤7:乙基7-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



[0744] 以与实例1步骤2类似的方式,从乙基7-氯-4-异丙基-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)喹啉-3-甲酸酯和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)制备标题化合物(508mg, 92%)。LC-MS (M+H)⁺=404.4。

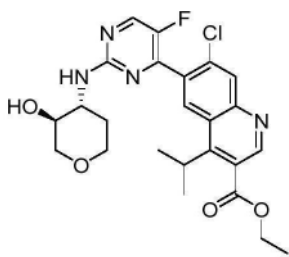
[0745] 步骤8:乙基7-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



[0747] 以与实例1步骤3类似的方式,从乙基7-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备标题化合物(396mg, 76%)。LC-MS (M+H)⁺=408.1。

[0748] 步骤9:乙基7-氯-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯

[0749]



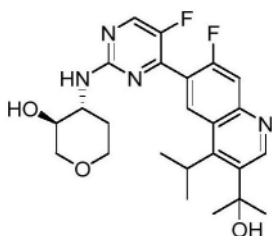
[0750] 以与实例4步骤6类似的方式,从乙基7-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备标题化合物(221mg,72%)。LC-MS (M+H)⁺=489.3。

[0751] 步骤10: (3S,4R)-4-((4-(7-氯-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0752] 在-40℃向乙基7-氯-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯(100mg,0.20mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中添加甲基锂(0.6mL,0.96mmol,四氢呋喃中的1.6M)。然后将反应混合物在0℃搅拌2h,然后用乙酸乙酯(30mL)稀释。将混合物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物,得到标题化合物(12mg,13%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:9.10(s,1H),8.53(s,1H),8.50(s,1H),8.20(s,1H),7.40-7.34(m,1H),5.47(s,1H),4.99-4.95(m,1H),4.65-4.55(m,1H),3.85-3.74(m,3H),3.56-3.45(m,1H),3.38-3.28(m,1H),3.05-2.95(m,1H),2.09-1.96(m,1H),1.68(s,6H),1.58-1.45(m,7H)。LC-MS (M+H)⁺=475.3。

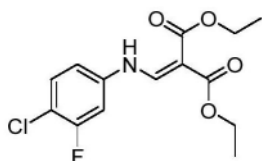
[0753] 实例116: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0754]



[0755] 步骤1: 二乙基2-(((4-氯-3-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯

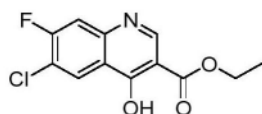
[0756]



[0757] 以与实例51步骤1类似的方式,从4-氯-3-氟苯胺和二乙基2-(乙氧基亚甲基)丙二酸酯制备标题化合物(26.4g,81%)。LC-MS (M+H)⁺=316.2。

[0758] 步骤2: 乙基6-氯-7-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯

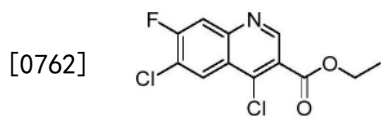
[0759]



[0760] 以与实例51步骤2类似的方式,从二乙基2-(((4-氯-3-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二

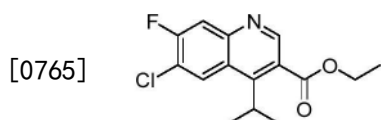
酸酯制备标题化合物和乙基6-氯-5-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯(9.5g,43%)的混合物。LC-MS (M+H)⁺=270.1。

[0761] 步骤3:乙基4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸酯和乙基4,6-二氯-5-氟喹啉-3-甲酸酯



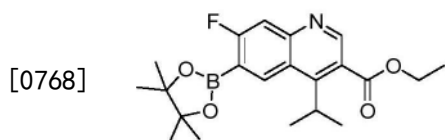
[0763] 以与实例51步骤3类似的方式,从乙基6-氯-7-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯和乙基6-氯-5-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯的混合物制备标题化合物(5.5g,84%)。LC-MS (M+H)⁺=288.1。

[0764] 步骤4:乙基6-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



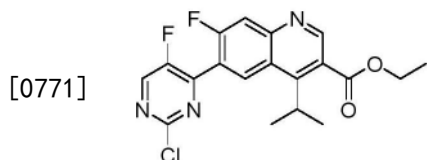
[0766] 以与实例1步骤1类似的方式,从乙基4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(2.2g,66%)。LC-MS (M+H)⁺=296.3。

[0767] 步骤5:乙基7-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



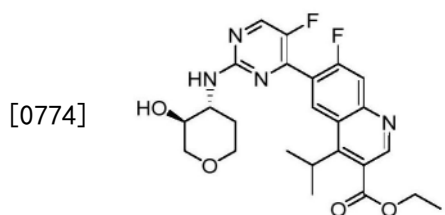
[0769] 以与实例1步骤2类似的方式,从乙基6-氯-7-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯制备标题化合物(1.9g,粗品,用于下一步骤)。LC-MS (M+H)⁺=306.3,对于相应的硼酸。

[0770] 步骤6:乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯



[0772] 以与实例1步骤3类似的方式,从乙基7-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备标题化合物(1.5g,52%,经2个步骤)。LC-MS (M+H)⁺=392.1。

[0773] 步骤7:乙基7-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯

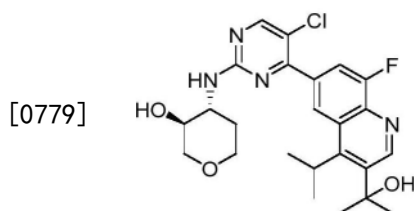


[0775] 以与实例4步骤6类似的方式,从乙基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备标题化合物(1.1g,61%)。LC-MS (M+H)⁺=473.4。

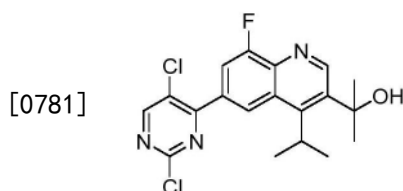
[0776] 步骤8: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0777] 以与实例70步骤10类似的方式,从乙基7-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-3-甲酸酯和甲基锂制备标题化合物(9mg, 5%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.09(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.87(d, J=11.1Hz, 1H), 7.36(d, J=7.3Hz, 1H), 5.45(s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.76-4.47(m, 1H), 3.95-3.75(m, 3H), 3.54(s, 1H), 3.27-3.18(m, 1H), 3.01-3.00(m, 1H), 2.02(s, 1H), 1.69(s, 6H), 1.56-1.49(m, 7H)。LC-MS(M+H)⁺=459.5。

[0778] 实例117: (3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0780] 步骤1: 2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



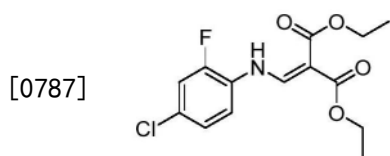
[0782] 以与实例1步骤3类似的方式,从2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇和2,4,5-三氯嘧啶制备标题化合物(50mg, 48%)。LC-MS(M+H)⁺=394.1。

[0783] 步骤2: (3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0784] 以与实例4步骤6类似的方式,从2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备标题化合物(17mg, 40%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.13(s, 1H), 8.71(br, 1H), 8.48(s, 1H), 7.93(br, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 5.50(s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.75-4.55(m, 1H), 3.95-3.80(m, 3H), 3.55-3.45(m, 1H), 3.25-3.35(m, 1H), 3.10-2.95(m, 1H), 2.05-1.90(m, 1H), 1.70(s, 6H), 1.56(d, J=8.0Hz, 6H), 1.60-1.45(m, 1H)。LC-MS(M+H)⁺=475.1。

[0785] 实例117可以通过以下程序获得:

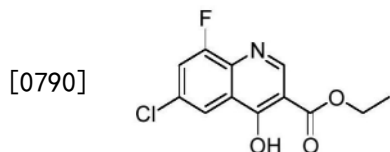
[0786] 步骤1: 二乙基2-(((4-氯-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯



[0788] 将4-氯-2-氟苯胺(25g, 171.2mmol)和二乙基2-(乙氧基亚甲基)丙二酸酯(55g)的溶液在110℃搅拌4h。冷却至室温后,将反应混合物用石油醚(600mL)处理。将沉淀物过滤并

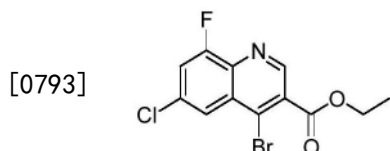
干燥,得到标题化合物(43.9g,81%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.87(d,J=13.3Hz,1H),8.44(d,J=13.4Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.60(d,J=10.9Hz,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),4.22(q,J=6.9Hz,2H),4.14(q,J=6.9Hz,2H),1.33-1.19(m,6H)。LC-MS(M+H)⁺=316.2。

[0789] 步骤2:乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯



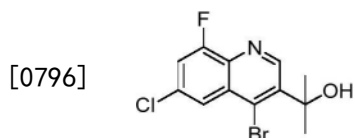
[0791] 将二乙基2-(((4-氯-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸酯(34.6g,109.5mmol)和二苯醚(50mL)的反应混合物在260℃搅拌9h。冷却至室温后,将混合物用石油醚(600mL)处理。将沉淀物过滤并干燥,得到标题产物(43.9g,81%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.65(s,1H),8.39(s,1H),7.91(d,J=9.8Hz,2H),4.23(q,J=6.8Hz,2H),1.28(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(M+H)⁺=270.1。

[0792] 步骤3:乙基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯



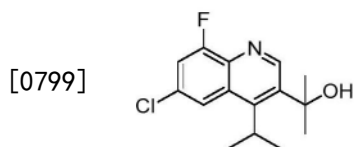
[0794] 向乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸酯(5.5g,20.4mmol)在二甲基甲酰胺(80mL)中的溶液中添加三溴化磷(11g,40.8mmol),并将混合物在80℃搅拌4h。将混合物冷却至室温并倾倒入冰水中。将沉淀物过滤并用乙酸乙酯溶解。将混合物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(16%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(5.2g,76%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.09(s,1H),8.15(s,1H),8.10(d,J=10.0Hz,1H),4.46(q,J=7.0Hz,2H),1.39(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS(M+H)⁺=332.0、334.0。

[0795] 步骤4:2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇



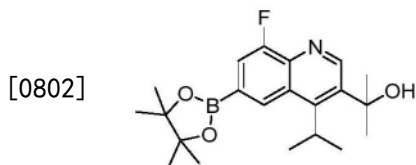
[0797] 在氮气下在-78℃向乙基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯(333mg,1mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(3mL,3mmol,四氢呋喃中的1M),并将混合物在2h内缓慢加温至0℃,然后通过饱和氯化铵水溶液淬灭。将水层用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(33%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(240mg,75%)。LC-MS(M+H)⁺=318.0、320.0。

[0798] 步骤5:2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



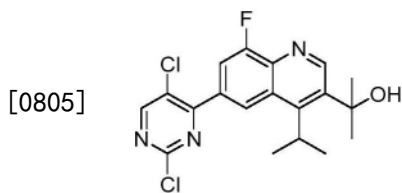
[0800] 在氮气下向异丙基溴化镁溶液(3mL,四氢呋喃中的1M,3mmol)中添加氯化锌(3mL,四氢呋喃中的1M,3mmol),并将混合物在50℃搅拌2h,然后添加N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇(240mg,0.75mmol)、CuI(14mg,0.075mmol)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(28mg,0.038mmol)。将反应混合物在50℃搅拌2h然后冷却至室温。将反应用甲醇(10mL)淬灭,并浓缩溶剂。将残余物用乙酸乙酯稀释,并将有机溶液用水和饱和氯化铵水溶液洗涤。将水相用乙酸乙酯萃取3次。将有机层合并,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过柱色谱法(用在石油醚中的乙酸乙酯(50%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(75mg,35%)。LC-MS (M+H)⁺=282.2。

[0801] 步骤6:2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇



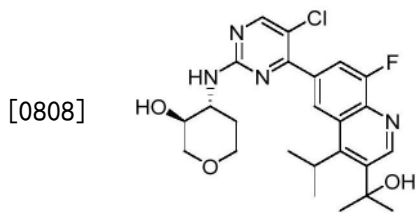
[0803] 将2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇(75mg,0.265mmol)和双(频哪醇)二硼(94mg,0.37mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(9mg,0.013mmol)和乙酸钾(39mg,0.4mmol)在1,4-二噁烷(2.5mL)中的混合物在氮气下在80℃搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物过滤并蒸发滤液,得到标题化合物(99mg,100%)。LC-MS (M+H)⁺=292.2,对于相应的硼酸。

[0804] 步骤7:2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



[0806] 将2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇(99mg,0.264mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(97mg,0.53mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(19mg,0.026mmol)和碳酸钾(0.14g,1mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(0.5mL)中的混合物在氮气下在80℃搅拌过夜然后冷却至室温。将混合物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在二氯甲烷中的甲醇(3%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(50mg,48%)。LC-MS (M+H)⁺=394.1。

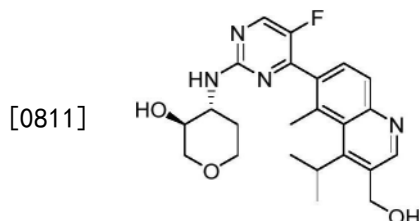
[0807] 步骤8:(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



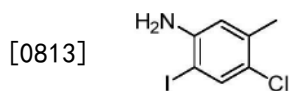
[0809] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-3-基)丙-2-醇(35mg,0.089mmol)和N,N-二异丙基乙胺(35mg,0.27mmol)溶解于乙腈(1mL)中。添加(3S,4R)-4-氨

基四氢-2H-吡喃-3-醇 (20mg, 0.17mmol), 并将混合物在80℃搅拌36h然后冷却至室温。将溶剂在真空下除去然后添加水 (2mL)。将水层用乙酸乙酯 (3mL X 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱法纯化, 得到标题产物 (17mg, 40%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.71 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.56 (d, J=8.0Hz, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=475.1。

[0810] 实例120: (3S, 4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

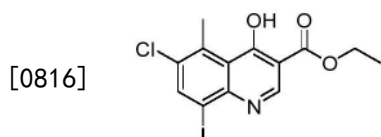


[0812] 步骤1: 4-氯-2-碘-5-甲基苯胺



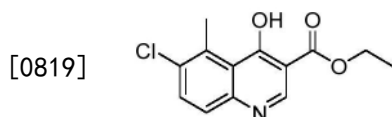
[0814] 将4-氯-3-甲基苯胺 (12.7g, 89.69mmol) 溶解于乙酸 (150mL) 中。在0℃添加N-碘代琥珀酰亚胺 (20.2g, 89.69mmol), 并将反应溶液在室温搅拌14h。通过减压除去乙酸, 然后添加水 (50mL) 和乙酸乙酯 (200mL)。添加饱和碳酸氢钠水溶液直到pH=8。将水层与有机层分离, 然后用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (23.35g, 97%)。LC-MS (M+H)⁺=268.0。

[0815] 步骤2: 乙基6-氯-4-羟基-8-碘-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



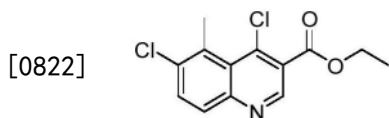
[0817] 将4-氯-2-碘-5-甲基苯胺 (14.35g, 53.65mmol) 和二乙基2-(乙氧基亚甲基)丙二酸酯 (12.2g, 56.33mmol) 的混合物在120℃搅拌4h。添加二苯基醚 (60mL), 并将所得混合物加热至260℃持续3h, 然后冷却至60℃, 添加乙酸乙酯 (100mL), 并将所得浆液在室温搅拌2h。通过过滤获得标题化合物 (10.5g, 50%)。LC-MS (M+H)⁺=392.0。

[0818] 步骤3: 乙基6-氯-4-羟基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



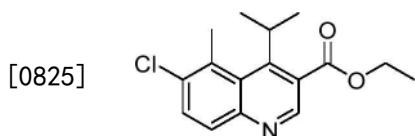
[0820] 将乙基6-氯-4-羟基-8-碘-5-甲基喹啉-3-甲酸酯 (1.76g, 4.49mmol)、甲酸钠 (1.53g, 22.47mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (259.7mg, 0.2247mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液在氮气氛围下在120℃搅拌1h, 然后冷却至室温, 随后添加水 (50mL)。将沉淀物过滤, 用水和乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物 (1.224g, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=266.0。

[0821] 步骤4: 乙基4,6-二氯-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



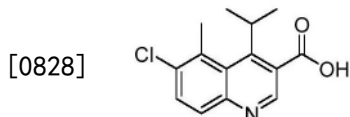
[0823] 将乙基6-氯-4-羟基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯(1.224g, 4.61mmol)溶解于无水二氯甲烷(20mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)中。在35℃滴加草酰氯(643.2mg, 5.07mmol), 并将反应溶液在40℃搅拌过夜然后冷却至0℃。添加饱和碳酸氢钠溶液直到pH=8, 并将水层与有机层分离。将水层用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 得到标题化合物(1.31g, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=284.0。

[0824] 步骤5: 乙基6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



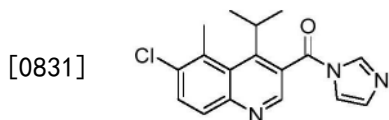
[0826] 在0℃将氯化锌的四氢呋喃溶液(1N, 6.92mL, 6.92mmol)添加至异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(6.92mL, 1N, 6.92mmol)中, 并将反应混合物在氮气下加热至50℃持续1h, 然后冷却至0℃。添加乙基4,6-二氯-5-甲基喹啉-3-甲酸酯(1.31g, 4.61mmol)、CuI(87.8mg, 0.461mmol)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(168.7mg, 0.231mmol), 并将所得混合物在氮气下加热至50℃持续2h, 然后冷却至0℃。添加饱和氯化铵溶液(20mL), 并将水层用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 得到标题化合物(1.35g, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=292.0。

[0827] 步骤6: 6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸



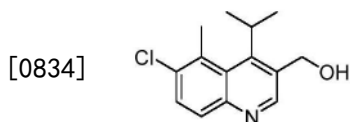
[0829] 向乙基6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯(200mg, 0.686mmol)在甲醇(3mL)中的溶液中添加氢氧化钾溶液(2N, 1.02mL, 2.04mmol)。将所得混合物在60℃搅拌过夜, 然后冷却至室温并浓缩。添加水(2mL)并添加2N HCl溶液直到pH=6。将水层用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 得到标题化合物(180mg, 99.6%)。LC-MS (M+H)⁺=264.0。

[0830] 步骤7: (6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮



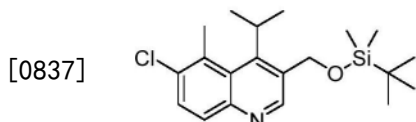
[0832] 向6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸(60mg, 0.228mmol)在四氢呋喃中的溶液中添加羰基二咪唑(73.81mg, 0.455mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后在0℃添加水。将水层用乙酸乙酯萃取3次。将合并的层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化, 得到标题化合物(71.4mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=314.0。

[0833] 步骤8: (6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-基)甲醇



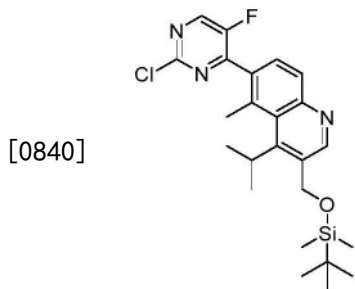
[0835] 在0℃向(6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮(71.4mg, 0.228mmol)在四氢呋喃中的溶液中添加氢化铝锂(9.5mg, 0.250mmol),并将反应混合物在0℃搅拌1h,然后在室温搅拌过夜。在0℃将硫酸钠十水合物添加至反应混合物中,并将混合物搅拌30min然后添加乙酸乙酯。将混合物在室温再搅拌1h然后过滤。浓缩滤液并将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(25.6mg, 45%)。LC-MS (M+H)⁺=250.0。

[0836] 步骤9:3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉



[0838] 在0℃向(6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉-3-基)甲醇(184mg, 0.737mmol)和1H-咪唑(88.53mg, 1.474mmol)在二氯甲烷中的溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(166.6mg, 1.105mmol),并将反应溶液在室温搅拌过夜,然后添加水。将水层用二氯甲烷萃取3次。将合并的层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(212mg, 79%)。LC-MS (M+H)⁺=364.0。

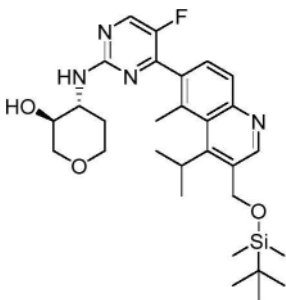
[0839] 步骤10:3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-5-甲基喹啉



[0841] 将3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-4-异丙基-5-甲基喹啉(212mg, 0.583mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(295.8mg, 1.165mmol)、乙酸钾(171.5mg, 1.75mmol)和二氯双(三环己基膦)钯(43mg, 0.0583mmol)在无水1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在氮气下在110℃搅拌过夜然后冷却至室温。添加水(3mL)中的碳酸钾(241mg, 1.75mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)(42.6mg, 0.0582mmol)和2,4-二氯-5-氟嘧啶(291.8mg, 1.75mmol),并将混合物加热至70℃持续2h,然后冷却至室温并浓缩。添加水(2mL),并将水层用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化,得到标题化合物(88mg, 32.8%)。LC-MS (M+H)⁺=460.0。

[0842] 步骤11:(3S,4R)-4-((4-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0843]



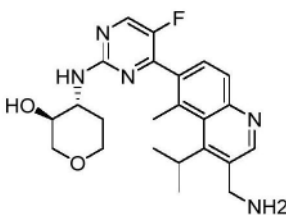
[0844] 以与实例1步骤4类似的方式,从3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-5-甲基喹啉和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇氯化氢制备标题化合物(103mg,100%)。LC-MS(M+H)⁺=541.2。

[0845] 步骤12: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0846] 向(3S,4R)-4-((4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(103.43mg,0.191mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中添加四氢呋喃中的四丁基氟化铵(1N,0.57mL,0.57mmol),并将反应溶液在室温搅拌2h,然后添加水(5mL)。将水层用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(46mg,56%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.90(s,1H),8.48(s,1H),7.87(d,J=8.5Hz,1H),7.60(d,J=8.6Hz,1H),7.29(d,J=7.5Hz,1H),5.45(t,J=5.4Hz,1H),4.94(s,1H),4.90(s,2H),4.10-3.95(m,1H),3.85-3.70(m,3H),3.55-3.40(m,1H),3.30(s,1H),3.04(t,J=10.3Hz,1H),2.64(s,3H),1.98(d,J=10.8Hz,1H),1.55-1.35(m,1H),1.43(d,J=6.4Hz,6H)。LC-MS(M+H)⁺=427.0。

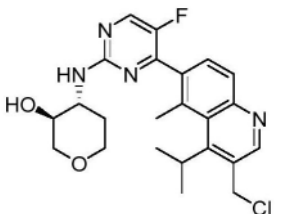
[0847] 实例145: (3S,4R)-4-((4-(3-(氨基甲基)-4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0848]



[0849] 步骤1: (3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0850]



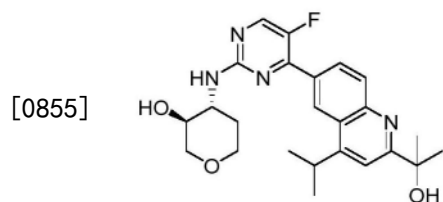
[0851] 在0℃向二氯甲烷(20mL)中的(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(349mg,0.818mmol)中添加亚硫酰氯(116.8mg,0.982mmol),并将反应混合物在室温搅拌3h。添加饱和碳酸氢钠溶液直到pH=8,并将水层用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。获

得标题化合物 (364mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 445.0。

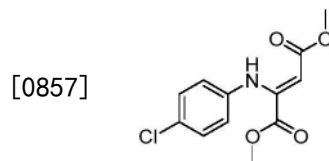
[0852] 步骤2: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (氨基甲基) - 4 - 异丙基 - 5 - 甲基喹啉 - 6 - 基) - 5 - 氟嘧啶 - 2 - 基) 氨基) 四氢 - 2H - 吡喃 - 3 - 醇

[0853] 将 (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (氯甲基) - 4 - 异丙基 - 5 - 甲基喹啉 - 6 - 基) - 5 - 氟嘧啶 - 2 - 基) 氨基) 四氢 - 2H - 吡喃 - 3 - 醇 (24mg, 0.054mmol) 和甲醇 (5mL) 中的 7N 氨的溶液在密封管中在 50℃ 搅拌过夜, 然后冷却至室温并浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (6mg, 25%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7Hz, 1H), 5.75-4.25 (br s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.32 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.04 (t, J = 10.4Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.98 (d, J = 10.6Hz, 1H), 1.57-1.31 (m, 1H), 1.44 (d, J = 8.0Hz, 3H), 1.44 (d, J = 8.0Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 426.0。

[0854] 实例206: (3S, 4R) - 4 - ((5 - 氟 - 4 - (2 - (2 - 羟基丙 - 2 - 基) - 4 - 异丙基喹啉 - 6 - 基) 嘧啶 - 2 - 基) 氨基) 四氢 - 2H - 吡喃 - 3 - 醇

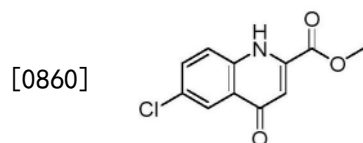


[0856] 步骤1: 二甲基 2 - ((4 - 氯苯基) 氨基) 富马酸盐



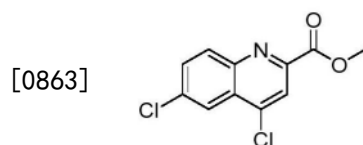
[0858] 向 4 - 氯苯胺 (3.0g, 23.5mmol) 在乙醇 (40mL) 中的溶液中添加二甲基丁 - 2 - 炔二酸酯 (3.4g, 23.5mmol)。将混合物在室温搅拌 15h 然后在真空下浓缩。获得标题化合物 (6.5g, 粗品)。LC-MS (M+H)⁺ = 270.1。

[0859] 步骤2: 甲基 6 - 氯 - 4 - 氧代 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 2 - 甲酸酯



[0861] 将二甲基 2 - ((4 - 氯苯基) 氨基) 富马酸盐 (5.5g, 20mmol) 和多磷酸 (30mL) 的混合物在 100℃ 搅拌 1h 然后冷却至室温。将混合物用 0℃ 的水 (300mL) 稀释并搅拌 1h。通过过滤收集沉淀物并将其在真空下干燥, 得到标题化合物 (3.0g, 63%)。LC-MS (M+H)⁺ = 238.1。

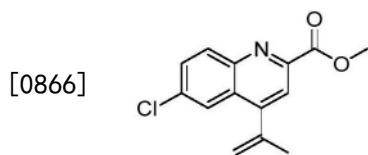
[0862] 步骤3: 甲基 4, 6 - 二氯喹啉 - 2 - 甲酸酯



[0864] 将甲基 6 - 氯 - 4 - 氧代 - 1, 4 - 二氢喹啉 - 2 - 甲酸酯 (3.0g, 12.6mmol) 和三氯氧化磷 (30mL) 的混合物在 100℃ 搅拌 8h。将混合物冷却至室温并倾倒入冰水 (200mL) 中。然后将混

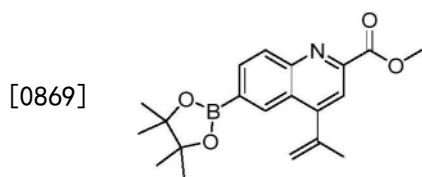
合物搅拌1h然后过滤。将沉淀物在真空下干燥,得到标题化合物(2.4g,74%)。LC-MS (M+H)⁺ =256.1。

[0865] 步骤4:甲基6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉-2-甲酸酯



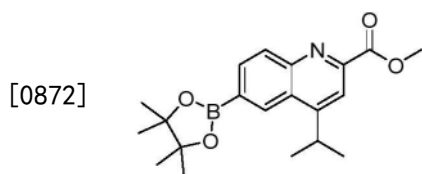
[0867] 以与实例1步骤3类似的方式,从甲基4,6-二氯喹啉-2-甲酸酯(2.0g,7.8mmol)和异丙烯基三氟硼酸钾制备标题化合物(1.5g,73%)。LC-MS (M+H)⁺ =262.2。

[0868] 步骤5:甲基4-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯



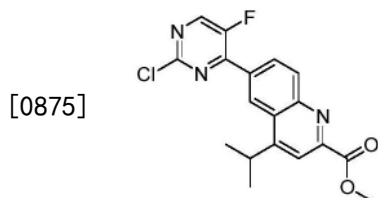
[0870] 以与实例1步骤2类似的方式,从甲基6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉-2-甲酸酯和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)制备标题化合物(1.2g,59%)。LC-MS (M+H)⁺ =354.2。

[0871] 步骤6:甲基4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯



[0873] 向甲基4-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯(1.0g,3.8mmol)在甲醇(30mL)中的溶液中添加10%钯碳粉(100mg)。将混合物在氢气氛下(1atm)搅拌过夜。将混合物过滤并浓缩,得到标题化合物(900mg,90%)。LC-MS (M+H)⁺ =356.2。

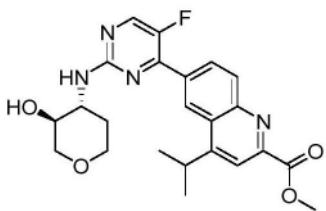
[0874] 步骤7:甲基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-2-甲酸酯



[0876] 以与实例1步骤3类似的方式,从甲基4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备标题化合物(500mg,52%)。LC-MS (M+H)⁺ =360.1。

[0877] 步骤8:甲基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-2-甲酸酯

[0878]



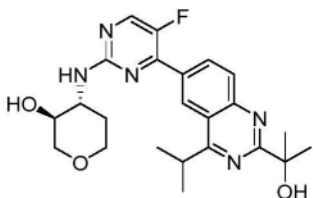
[0879] 以与实例1步骤4类似的方式,从甲基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-2-甲酸酯和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备标题化合物(200mg,32%)。LC-MS (M+H)⁺ = 441.2。

[0880] 步骤9: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0881] 在-78℃向甲基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹啉-2-甲酸酯(100mg,0.23mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中滴加甲基碘化镁溶液(四氢呋喃中的3M,0.4mL,1.2mmol)。将混合物在-78℃搅拌1h。将混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过TLC(用在二氯甲烷中的甲醇(5%,v/v)洗脱)纯化,得到标题化合物(10mg,10%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.84(s,1H),8.49(d,J=3.7Hz,1H),8.28(d,J=8.8Hz,1H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),7.87(s,1H),7.28(d,J=7.4Hz,1H),5.49(s,1H),4.97(d,J=5.2Hz,1H),3.92-3.73(m,4H),3.59-3.49(m,1H),3.41-3.30(m,1H),3.11-3.02(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.55(s,6H),1.62-1.46(m,1H),1.45-1.38(m,6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 441.6。

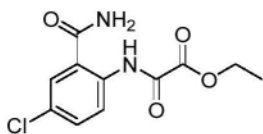
[0882] 实例207: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0883]



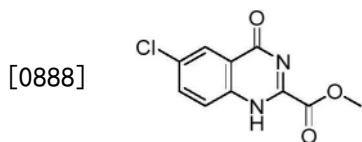
[0884] 步骤1: 乙基2-((2-氨基甲酰基-4-氯苯基)氨基)-2-氧代乙酸酯

[0885]



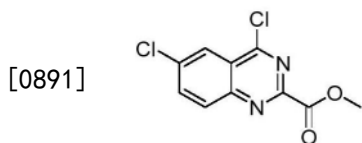
[0886] 在0℃向2-氨基-5-氯苯甲酰胺(10g,58.6mmol)和三乙胺(18g,178mmol)在四氢呋喃(170mL)中的溶液中滴加乙基2-氯-2-氧代乙酸酯(10g,73.3mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到标题化合物(15g,93%)。LC-MS (M+H)⁺ = 271.2。

[0887] 步骤2: 甲基6-氯-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸酯



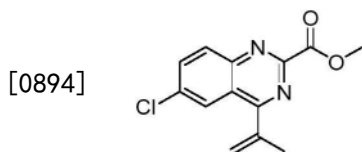
[0889] 向乙基2-((2-氨基甲酰基-4-氯苯基)氨基)-2-氧代乙酸酯(15g, 55mmol)在甲醇(500mL)中的溶液中添加乙醇钠(15g, 221mmol)。将混合物在室温搅拌15h,然后将溶剂在真空下除去。将残余物用盐酸盐溶液(1M, 500mL)处理,并将混合物在室温搅拌30min。通过过滤收集沉淀物,将其用水(200mL)洗涤并在真空下在50℃干燥2h,得到标题化合物(10g, 72%)。LC-MS (M+H)⁺ = 239.2。

[0890] 步骤3: 甲基4,6-二氯喹唑啉-2-甲酸酯



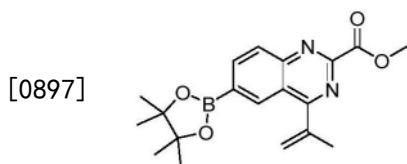
[0892] 以与实例206步骤3类似的方式,从甲基6-氯-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-甲酸酯制备标题化合物(500mg, 46%)。LC-MS (M+H)⁺ = 257.2。

[0893] 步骤4: 甲基6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹唑啉-2-甲酸酯



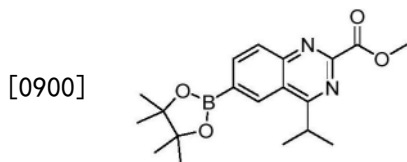
[0895] 以与实例1步骤3类似的方式,从甲基4,6-二氯喹唑啉-2-甲酸酯和异丙烯基三氟硼酸钾,钾盐制备标题化合物(2.0g, 46%)。LC-MS (M+H)⁺ = 263.2。

[0896] 步骤5: 甲基4-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-甲酸酯



[0898] 以与实例1步骤2类似的方式,从甲基6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹唑啉-2-甲酸酯和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)制备标题化合物(1.2g, 59%)。LC-MS (M+H)⁺ = 355.2。

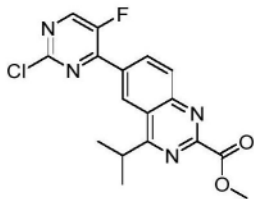
[0899] 步骤6: 甲基4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-甲酸酯



[0901] 以与实例206步骤6类似的方式,从甲基4-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-甲酸酯制备标题化合物(1.0g, 90%)。LC-MS (M+H)⁺ = 357.2。

[0902] 步骤7: 甲基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹唑啉-2-甲酸酯

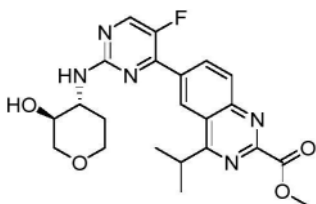
[0903]



[0904] 以与实例1步骤3类似的方式, 从甲基4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备标题化合物(600mg, 59%)。LC-MS (M+H)⁺ = 361.2。

[0905] 步骤8: 甲基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹唑啉-2-甲酸酯

[0906]



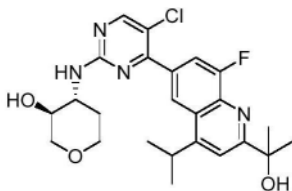
[0907] 以与实例1步骤4类似的方式, 从甲基6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基喹唑啉-2-甲酸酯和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备标题化合物(350mg, 46%)。LC-MS (M+H)⁺ = 442.2。

[0908] 步骤9: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0909] 以与实例206步骤9类似的方式, 从甲基6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基喹唑啉-2-甲酸酯和甲基碘化镁制备标题化合物(10mg, 10%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.57-8.46 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.2Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.36 (t, J = 10.3Hz, 1H), 3.07 (t, J = 10.3Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.64-1.45 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.7Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 442.5。

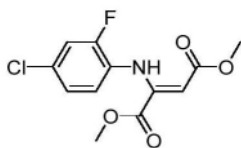
[0910] 实例208: (3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0911]



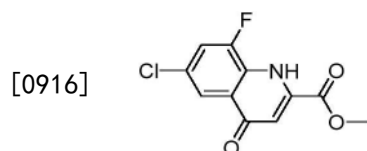
[0912] 步骤1: 二甲基2-((4-氯-2-氟苯基)氨基)富马酸盐

[0913]



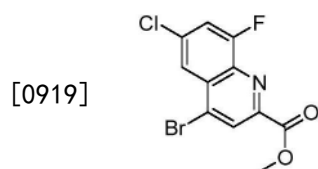
[0914] 以与实例206步骤1类似的方式, 从4-氯-2-氟苯胺和二甲基乙炔二甲酸酯制备标题化合物(10.5g, 52%)。LC-MS (M+H)⁺ = 288.0。

[0915] 步骤2:甲基6-氯-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸酯



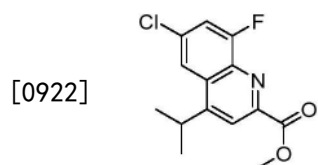
[0917] 以与实例206步骤2类似的方式,从二甲基2-((4-氯-2-氟苯基)氨基)富马酸盐制备标题化合物(3.5g,87%)。LC-MS(M+H)⁺=256.2。

[0918] 步骤3:甲基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸酯



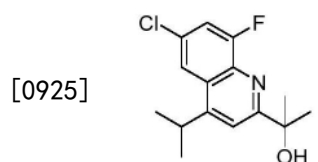
[0920] 以与实例206步骤3类似的方式,从甲基6-氯-8-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸酯和三溴化磷制备标题化合物(2.38g,63%)。LC-MS(M+H)⁺=318.0。

[0921] 步骤4:甲基6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-2-甲酸酯



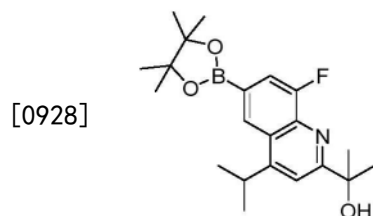
[0923] 以与实例1步骤1中类似的方式,从甲基4-溴-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸酯制备标题化合物(270mg,30%)。LC-MS(M+H)⁺=282.2。

[0924] 步骤5:2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-2-基)丙-2-醇



[0926] 以与实例70步骤10中类似的方式,从甲基6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-2-甲酸酯制备标题化合物(45mg,26%)。LC-MS(M+H)⁺=282.0。

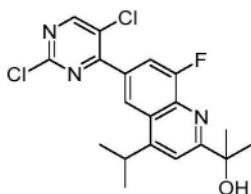
[0927] 步骤6:2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-基)丙-2-醇



[0929] 以与实例1步骤2中类似的方式,从2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹啉-2-基)丙-2-醇制备标题化合物(60mg,90%)。LC-MS(M+H)⁺=374.1。

[0930] 步骤7:2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-2-基)丙-2-醇

[0931]



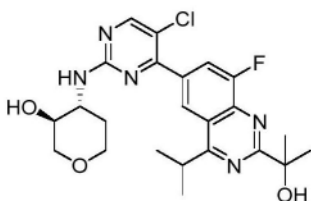
[0932] 以与实例1步骤3中类似的方式,从2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-2-基)丙-2-醇和2,4,5-三氯嘧啶制备标题化合物(27mg, 42%)。LC-MS (M+H)⁺=394.0。

[0933] 步骤8: (3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0934] 以与实例4步骤6类似的方式,从2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹啉-2-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(16mg, 44%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.48 (s, 1H), 8.50-8.37 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.98-7.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.94 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.89-3.68 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.7Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=475.1。

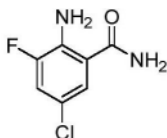
[0935] 实例209: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0936]



[0937] 步骤1: 2-氨基-5-氯-3-氟苯甲酰胺

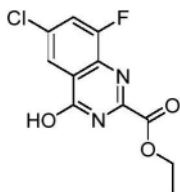
[0938]



[0939] 以与实例1步骤6类似的方式,从2-氨基-5-氯-3-氟苯甲酸和氯化铵制备标题化合物(1.85g, 81%)。LC-MS (M+H)⁺=189.0。

[0940] 步骤2: 乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-2-甲酸酯

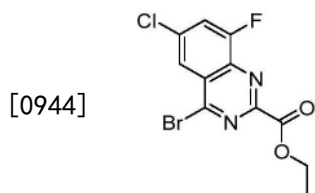
[0941]



[0942] 在氮气氛下在0℃向2-氨基-5-氯-3-氟苯甲酰胺(1.57g, 8.38mmol)和二异丙基乙胺(1.72g, 12.64mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(1.275g, 9.32mmol)。将所得混合物在室温搅拌3h,然后在室温通过添加饱和碳酸氢钠(30mL)淬灭。将所得混合物搅拌1h,并将有机层与水层分离。将水层用乙酸乙酯(80mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(用

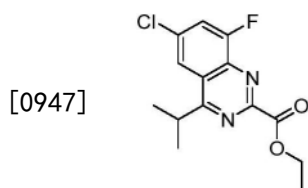
在石油醚中的乙酸乙酯 (0%至30%梯度, v/v) 洗脱) 纯化, 产生标题化合物 (850mg, 37%)。LC-MS (M+H)⁺ = 270.9。

[0943] 步骤3: 乙基4-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-2-甲酸酯



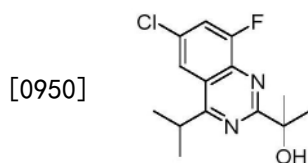
[0945] 以与实例206步骤3类似的方式, 从乙基6-氯-8-氟-4-羟基喹唑啉-2-甲酸酯和氧溴化磷制备标题化合物 (0.6g, 67%)。LC-MS (M+H)⁺ = 332.9。

[0946] 步骤4: 乙基6-氯-8-氟-4-异丙基喹唑啉-2-甲酸酯



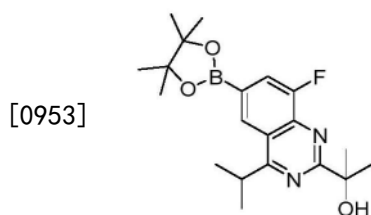
[0948] 以与实例1步骤1类似的方式, 从乙基4-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-2-甲酸酯制备标题化合物 (120mg, 22%)。LC-MS (M+H)⁺ = 297.1。

[0949] 步骤5: 2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹唑啉-2-基) 丙-2-醇



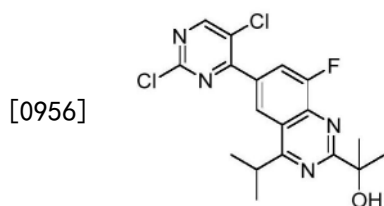
[0951] 以与实例70步骤10中类似的方式, 从乙基6-氯-8-氟-4-异丙基喹唑啉-2-甲酸酯制备标题化合物 (70mg, 61%)。LC-MS (M+H)⁺ = 283.0。

[0952] 步骤6: 2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-基) 丙-2-醇



[0954] 以与实例1步骤2中类似的方式, 从2-(6-氯-8-氟-4-异丙基喹唑啉-2-基) 丙-2-醇制备标题化合物 (100mg, 粗品, 用于下一步骤)。LC-MS (M+H)⁺ = 375.2

[0955] 步骤7: 2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹唑啉-2-基) 丙-2-醇



[0957] 以与实例1步骤3中类似的方式, 从2-(8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,

2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-基)丙-2-醇和2,4,5-三氯嘧啶制备标题化合物(40mg, 41%, 经2个步骤)。LC-MS (M+H)⁺=395.0

[0958] 步骤8: (3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-4-异丙基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0959] 以与实例4步骤6中类似的方式,从2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基喹唑啉-2-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(28mg, 41%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.41 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.91 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.89-3.75 (m, 3H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 7H), 1.19-1.13 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=476.2。

[0960] 生物学测定

[0961] 在基于时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)方法的测定中,测试本文披露的化合物对CDK4/周期蛋白D1或CDK6/周期蛋白D3激酶的抑制。该测定在384孔小体积黑色板中、在缓冲液中的反应混合物中进行,该反应混合物含有CDK4/周期蛋白D1或CDK6/周期蛋白D3、1mM ATP、0.15μM Rb(Ser780)-生物素底物和0-10μM化合物,该缓冲液含有50mM HEPES pH7.0、0.02% NaN₃、0.01% BSA、0.1mM原钒酸盐、50mM MgCl₂、1mM DTT和0.005% Tween-20。将激酶与化合物室温孵育60分钟,并通过添加ATP和Rb(Ser780)-生物素底物来引发反应。在室温反应120分钟后,根据制造商(浣思生物测定公司(Cisbio Bioassays))的说明添加等体积的终止/检测溶液。该终止/检测溶液含有在检测缓冲液(浣思生物测定公司)中的链霉亲和素-XL665和抗-pRb(Ser780) mAb-Eu穴状化合物。将板在室温孵育60分钟,并在PHERAstar FSX酶标仪(BMG Labtech公司(BMG Labtech))上记录TR-FRET信号(ex337nm、em665nm/620nm)。基于665nm处与620nm处的荧光比率,计算在化合物浓度渐增的情况下对CDK4/周期蛋白D1或CDK6/周期蛋白D3激酶活性的抑制百分比。通过Dotmatics将数据拟合到四参数逻辑斯谛方程,从而推导出每种化合物的IC₅₀。

[0962] 表1. 本文披露的化合物的酶活性IC₅₀(nM)

[0963]

实例编号	CDK4D1 IC50 (nM)	CDK6D3 IC50 (nM)
1	67	670
2	4.6	69
3	4.9	73.5
4	38	418
5	108	810
6	9.3	158
7	44	528
8	14	252
9	21	92.4
10	77	924
11	21	567
12	19	323
13	16	464
14	12	228
15	43	559
16	15	600
17	11	187

[0964]

18	26	598
19	20	1220
20	12	600
21	15	495
22	7.1	397.6
23	19	361
24	20	620
25	8.3	224.1
26	33	990
27	23	828
28	19	703
29	20	860
30	11	550
31	25	275
32	11	484
33	22	792
34	27	783
35	16	592
36	14	224
37	27	945
38	4.4	176
39	25	750
40	33	759
41	10	170
42	32	480
43	41	533
44	25	475
45	22	286
46	65	1040
47	25	250
48	21	756

[0965]

49	14	392
50	4.4	184.8
51	4.2	67.2
52	10	240
53	12	348
54	19	361
55	34	1088
56	3.5	213.5
57	18	486
58	14	406
59	46	3588
60	15	585
61	8.7	426.3
62	11	572
67	2.5	42.7
68	8.7	395
69	8.3	355
70	31	508
116	10.9	198
117	2.1	54
120	23.5	149
145	1.7	66.1
206	185	1500
207	536	3019
208	146	497
209	1772	4986