



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110036006 A

(43)申请公布日 2019.07.19

(21)申请号 201780071152.2

(22)申请日 2017.09.22

(30)优先权数据

62/398,068 2016.09.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2017/052849 2017.09.22

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/055402 EN 2018.03.29

(71)申请人 癌症研究科技有限公司

地址 英国伦敦

(72)发明人 艾玛·L·卡斯韦尔

M·D·查理斯 安妮·科基

本杰明·J·杜甘 C·T·埃库卢

弗雷德·埃卢斯顿多

凯瑟琳·M·福勒

弗雷德里克·乔治斯·玛丽·勒鲁

纳撒尼尔·J·T·蒙克

格雷戈里·R·奥特

乔纳森·R·罗菲

古尔温德·西杜 尼尔·特里梅因

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 407/14(2006.01)

C07D 409/14(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

C07D 471/18(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 491/20(2006.01)

C07D 498/04(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书18页 说明书216页

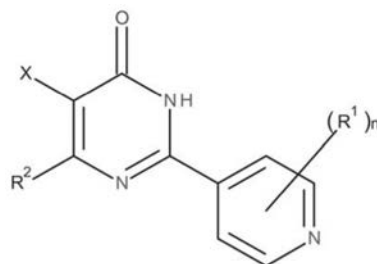
(54)发明名称

嘧啶酮衍生物的制备和用途

中的用途。

(57)摘要

本发明涉及用作细胞分裂周期7(Cdc7)激酶活性的抑制剂的式I化合物及其盐和溶剂化物:

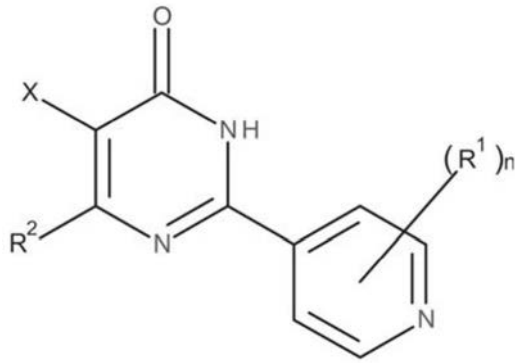


其中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和n

式 (I)

各自如本文所定义。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法,涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及这些化合物在治疗增殖性障碍诸如癌症以及牵涉Cdc7激酶活性的其他疾病或病症

1. 一种式I化合物:



式 I

和/或其盐,其中,

X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>和CN;

每个R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>3</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中的任一任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

相邻原子上的任何两个R<sup>1</sup>可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

R<sup>2</sup>为:

i) 基团A-B-C,其中:

A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;

B不存在或选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>、O、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基;并且

C为3至15元杂环烷基或4至11元环烷基,该3至15元杂环烷基或4至11元环烷基中的任一任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

ii) 基团D-E-F,其中:

D选自NR<sup>3</sup>或O;

E为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;并且

F为3至15元杂环烷基或芳基,该3至15元杂环烷基或芳基中的每一者任选地被选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤素、氨基或烷氧基的一个或多个基团取代;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

两个R<sup>5</sup>基团连同它们所附接的碳原子一起可以连接形成稠合的芳基、杂芳基、3至6元杂环烷基或3至6元环烷基;

每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

两个R<sup>6</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OS(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OP(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OP(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OP(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>OP(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>P(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>P(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>P(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>P(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>SCN,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

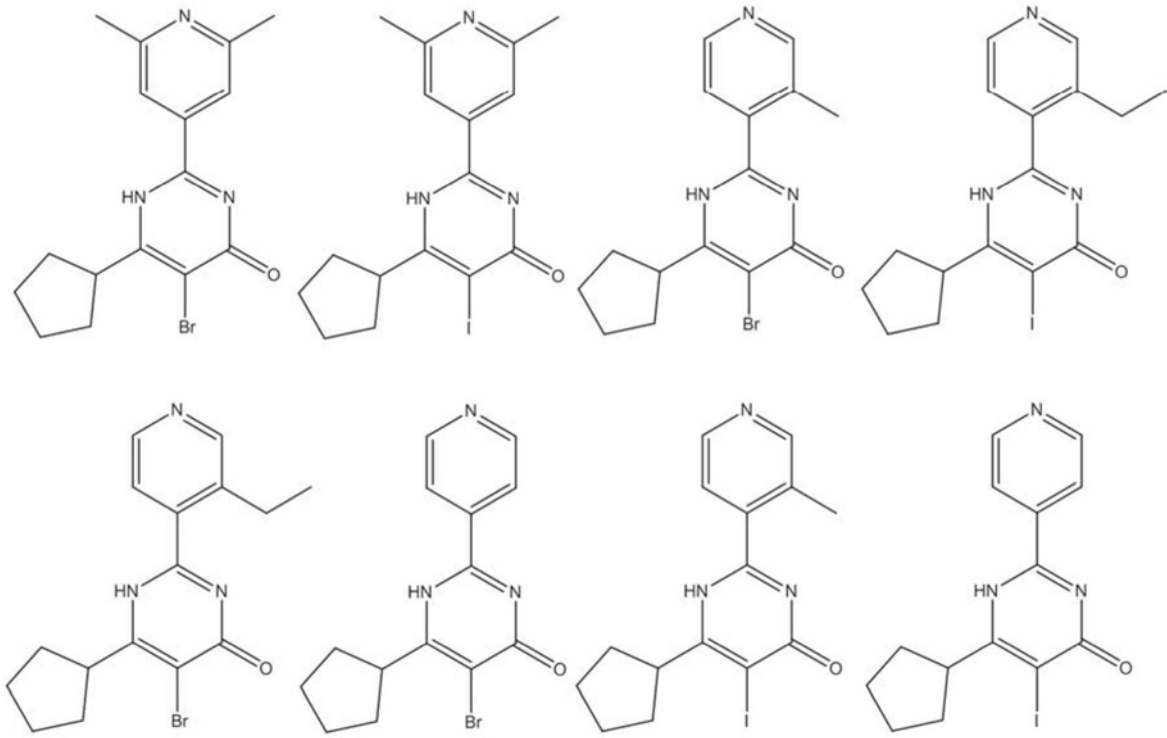
(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN；

每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基和C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基；

每个p独立地为0、1或2；并且

每个n独立地为0、1、2、3或4；

条件是该化合物不是以下中的一种：



2. 根据权利要求1所述的化合物，其中X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>和CN。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂芳基、-CN、-C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基R<sup>3</sup>、-C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基OR<sup>3</sup>、-C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)R<sup>3</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)OR<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基OR<sup>3</sup>。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、-CN、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基OR<sup>3</sup>。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自卤素、CF<sub>3</sub>或OH。

6. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为基团A-B-C,其中:

A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基;

B不存在或选自S、NR<sup>3</sup>或O;并且

C为3至12元杂环烷基或4至8元环烷基,该3至12元杂环烷基或4至8元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代。

7. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代的3至8元杂环烷基,其中R<sup>5</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤素。

8. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

9. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代。

10. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代。

11. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>。

12. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基OR<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基OR<sup>8</sup>、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>。

13. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

14. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中n为0或1。

15. 根据任一项前述权利要求所述的化合物,其中p为2。

16. 一种选自下列各项中的一项的化合物:

4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯;

5-氯-4-(4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-溴-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;

- 5-碘-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氟-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-2-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(4-甲基四氢吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-甲基四氢吡喃-4-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-3-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢呋喃-3-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(2-异丙基四氢吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-2-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-3-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氟-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-氟四氢吡喃-4-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3-氟-3-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-吗啉-2-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(4-氟-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯；  
5-氯-2-(2-氯-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-四氢吡喃-4-基-2-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯；  
5-氯-4-(1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(4-乙氧基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-1-基-1H-嘧啶-6-酮；  
5-溴-4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯；  
5-氯-4-(3-氧代哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(2-甲基丙酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
N-[2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯；  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-N-异丙基-哌啶-1-甲酰胺；  
4-[1-(苯磺酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(2,2,2-三氟乙酰基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(1-异丁基-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(1-乙酰基-4-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(1-苯甲酰基-4-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；

4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯甲腈；  
5-氯-4-[1-(吡嗪-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
3-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯甲腈；  
5-氯-4-[1-(2-碘苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(3-羟基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(呋喃-2-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-[2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基]-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(2,4-二甲基噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(1-甲基咪唑-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(2,5-二甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(噁唑-4-羰基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(1,5-二甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(噁二唑-4-羰基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[1-(4-乙酰基苯甲酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
3-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-苯磺酰胺；  
N-[4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯基]乙酰胺；  
5-氯-4-[1-(4-异丙氧基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
N-[(1S)-2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯；  
N-[4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯基]-N-甲基-甲烷磺酰胺；  
5-氯-4-[1-(2-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(4-甲基噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(1H-吡唑-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(5-甲基异噁唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-(2,2-二氟环丙烷羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
N-[(1R)-2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯；  
5-氯-4-[1-(3-甲基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[1-[4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
N-[1-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]丁基]氨基甲酸叔丁酯；

4-[1-(2-氨基丙酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1-甲基-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-[(3-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异丁基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异戊基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(环戊基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-异丁基-4-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-吗啉代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-苯基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-异丁基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(2-羟基乙基)吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-丙基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吗啉-2-甲酰胺;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-N,N-二甲基-吗啉-2-甲酰胺;  
N-[[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吗啉-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-[2-(2-甲氧基乙基)吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-4-甲酰胺;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-苄基-1-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,5-二甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-羟基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;  
5-氯-4-[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;



- 4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌嗪-1-甲酸苄酯；  
5-氯-4-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
4-(氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(3-吡啶基)哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮；  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮；  
(2R)-1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺；  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲醛；  
4-[(9aS)-1,3,4,5,7,8,9,9a-八氢吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂萘-2-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[3-(羟基甲基)-1-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-硫代吗啉代-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(3-氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[4-(2-羟基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
4-(4-叔丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-咪啉-6-酮；  
酮；  
5-氯-4-(4-丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-咪啉-6-酮；  
酮；  
5-氯-4-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮；  
5-氯-4-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮；

- 2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌嗪-1-基]乙腈;
- 4-[(8aS)-7,7-二氟-1,3,4,6,8,8a-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-(4-丙-2-炔基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,3,3-四氟丙基)哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮;
- 1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌啶-4-甲腈;
- 5-氯-4-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 4-(4-叔丁基哌嗪-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-(5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)吗啉-4-基]-1H-咪啉-6-酮;
- 4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- (2S)-4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌嗪-1,2-二羧酸O1-叔丁基O2-甲酯;
- (2S)-4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌嗪-2-甲酸甲酯;
- 4-[(3S)-3-苄基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 4-[(3R)-3-苄基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-(3-羟基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[3-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[3-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[(3R)-3-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[(3S)-3-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-1-哌啶基]-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(2-噻吩基)哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[3-(3-羟基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[3-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;
- 5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基]-1H-咪啉-6-酮;

- 4-[(3R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[外消旋-(3S,8aS)-3-异丁基-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氟-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S,5R)-3,5-二羟基-1-哌啶基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基硫烷基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基硫烷基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(1R,3S)-3-氨基环戊氧基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(甲基氨基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(甲基氨基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(1-哌啶基甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]氮杂环庚烷-4-酮;  
5-氯-4-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R)-2-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(6-羟基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-酮;  
4-[(3S)-3-苯胺基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3,3-二甲基-4-哌啶基)-甲基-氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3,3-二甲基-4-哌啶基)氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[3-(吗啉代甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

- 5-氯-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基氨基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉-3-基甲基氨基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-四氢吡喃-4-基吡咯烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基(四氢吡喃-4-基)氨基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;  
N-[1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-4-哌啶基]乙酰胺;  
8-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-氧代-1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N,N-二甲基-哌嗪-1-甲酰胺;  
5-氯-4-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(2,3,3a,5,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡咯-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(吗啉代甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
(2R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺;  
(3R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-甲酰胺;  
5-氯-4-(1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-9-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
(3S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-甲酰胺;  
4-(3-氨基-4-氟-1-哌啶基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-甲基-哌啶-3-甲酰胺;  
N-[1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙酰胺;  
胺;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-异丙基-哌啶-4-甲酰胺;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-(2-羟基乙基)哌啶-4-甲酰胺;  
胺;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-乙基-哌啶-4-甲酰胺;  
5-氯-4-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3aS,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-2H-1,5-萘啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基-[(3S)-3-哌啶基]氨基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基-[(3R)-3-哌啶基]氨基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-异丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基-3-甲基-吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
N-[(3S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基]乙酰胺;  
4-(1,2,3,3a,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-吡咯烷-1-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

- 5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-甲氧基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲氧基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(苯氧基甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(4-氨基苯氧基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮；  
4-[苄基(甲基)氨基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(苄基氨基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(1,9-二氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-苄基氧基-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[5-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(2,2-二甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(2,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(5-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(6-氟-6-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基氧基-1H-嘧啶-6-酮；  
2-[(2S)-4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-基]乙腈；  
5-氯-4-[(3R)-3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氟-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(1-羟基环丙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-吗啉代-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(3S)-3-氨基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(3S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[外消旋-(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氟-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[外消旋-(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[外消旋-(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-异丙基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基氧基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[[ (3R)-3-哌啶基]氧基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[[ (3S)-3-哌啶基]氧基]-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(4aS,8aS)-2,3,4a,5,6,7,8,8a-八氢苯并[b][1,4]噁嗪-4-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3S)-3-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3,3-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(2,5-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3R,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
(2R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲脞；  
(2S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲脞；  
5-氯-4-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；

4-[(8aS)-7,7-二氟-1,3,4,6,8,8a-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3S,8aS)-3-异丁基-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(5,6,8,9-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂革-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[5,8-二甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,3-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-哌嗪-1-基-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3R)-3-(氨基甲基)-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3S)-3-(氨基甲基)-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3-丙基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3-异丁基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2S)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(2S)-2-异丙基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3-苯基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[2S-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;



- 5-氯-4-[2R-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;
- 5-氯-4-[6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[6S-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[6R-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3S-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3R-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;
- 5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6S-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;
- 5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6R-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;
- 5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2S-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2R-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2R-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2S-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3S-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3R-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;
- 顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2R-甲基-5S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;
- 顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2S-甲基-5R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;
- 5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉代甲基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(哌嗪-1-基甲基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(3-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氯-4-吡啶基)-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-羟基-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
6-氧代-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-5-甲腈;  
5-氯-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯;  
2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-溴-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈;  
5-溴-4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]乙酰胺;

5-氯-4-(6,6-二氟-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-哌嗪-1-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮,  
或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

17. 一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体配混的根据权利要求1至16所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,除了不排除权利要求1的条件中所鉴定的那些化合物。

18. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,所述化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于在疗法中使用,除了不排除权利要求1的条件中所鉴定的那些化合物。

19. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,所述化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗增殖性障碍,除了不排除权利要求1的条件中所鉴定的那些化合物。

20. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,所述化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗癌症,除了不排除权利要求1的条件中所鉴定的那些化合物。

21. 一种治疗需要这种治疗的患者体内的增殖性障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至16所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物,除了不排除权利要求1的条件中所鉴定的那些化合物。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中该增殖性病症为癌症。

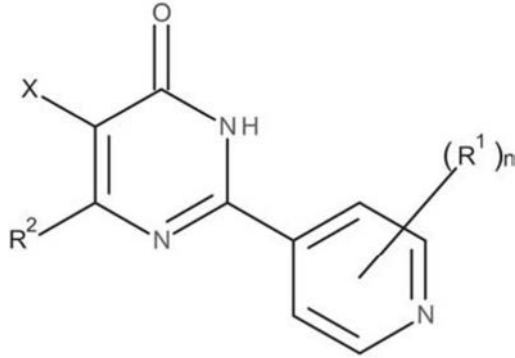
23. 一种组合产品,该组合产品包含根据权利要求1至16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物、以及一种或多种附加的治疗剂,除了不排除权利要求1的条

件中所鉴定的那些化合物。

## 嘧啶酮衍生物的制备和用途

### 前言

[0001] 本申请涉及式I化合物



式 I

和/或其盐或溶剂化物,其中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和n如本文所定义。

[0002] 式I化合物及其盐具有Cdc7抑制活性,并且可以用于治疗至少部分由Cdc7介导的疾病或病症。

[0003] 本申请还提供了药物组合物,这些药物组合物包含式I化合物和/或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0004] 在另一个方面,本申请提供了治疗被识别为有需要的受试者体内至少部分由Cdc7介导的疾病或病症的方法,包括向受试者施用式I化合物和/或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0005] 本文使用的章节标题仅用于索引和搜索目的,而不应理解为以任何方式进行限制。

### 背景技术

[0006] 真核细胞通过定向的、受高度调节的逐步过程进行分裂,称为细胞周期。DNA复制是细胞周期进程的基本组成部分,并且严格的调节确保DNA在S期期间仅被准确复制一次。在哺乳动物细胞中,DNA复制在多个位点(复制起始点)处开始。在G1期间,沿每条DNA链在复制起始点处形成许多复制前复合物(pre-RC),以确保整个基因组在S期中完全复制。无活性的pre-RC由下列部分组成:异源六聚体解旋酶复合物、微小染色体维持蛋白2-7(MCM2-7)、细胞分裂周期6(Cdc6)以及染色质许可和DNA复制因子1(Cdt1)(Donaldson等人,1998年;Masai等人,2002年)。细胞分裂周期7(Cdc7)是Ser/Thr激酶,连同其调节配偶体哑铃状形成体4(Dbf4)一起形成活性S期激酶复合物,即Dbf4依赖性激酶(DDK)(Kumagai等人,1999年;Jiang等人,1999年;Duncker等人,2003年)。DDK在通过激活或许可pre-RC来结合Cdk/细胞周期蛋白控制DNA复制起始方面是必不可少的;这种激活涉及MCM2和MCM4的磷酸化(Kim2003;Bousset等人,1998年;Takeda等人,2001年;Bruck等人,2009年;Francis等人,2009年;Sheu等人,2006年;Sheu等人,2010)。Cdc7在各种位点处将MCM2磷酸化,这些位点排

他性地包括Ser53和Ser40 (Charych等人,2008年;Tsuji等人,2006年;Montagnoli等人,2006年;Cho等人,2006年)。Cdc7对MCM4的氨基末端的磷酸化对于复制也是必需的,但确切的磷酸化位点是未知的(Masai等人,2006年;Pereverzeva等人,2000年)。

[0007] siRNA引起的Cdc7耗尽抑制了非转化的原代成纤维细胞和癌细胞系这两者中MCM2的磷酸化,但非转化的原代成纤维细胞停滞在G1期,而癌细胞则发生程序性死亡(Rodriguez-Acebes等人,2010年;Kulkami等人,2009年;Montagnoli等人,2004年)。据信,正常细胞中缺乏细胞死亡是由于诱导了功能性G1检查点,该功能性G1检查点在癌细胞系中不足。因此,当Cdc7耗尽时,癌细胞进入有缺陷的S期,并由于检查点功能障碍而发生细胞凋亡(Tudzarova等人,2010年;Im等人,2008年;Shreeram等人,2002年)。siRNA结合羟基脲或依托泊苷治疗引起的Cdc7耗尽削弱了Mcm2在特定的Cdc7依赖性磷酸化位点处的过度磷酸化,以及染色质结合的Mcm4的药物诱导的过度磷酸化。实际上,在羟基脲或依托泊苷的存在下持续抑制Cdc7增加了细胞死亡,从而支持以下观点:Cdc7激酶在复制压力期间发挥维持细胞活力的作用(Tenca等人,2007年)。

[0008] 在一组62个癌细胞系中,发现Cdc7蛋白表达在所检查的约50%人肿瘤细胞系中增加,而Cdc7蛋白在正常的组织和细胞系中却非常少或无法检测到。此外,Cdc7蛋白水平增加的大多数癌细胞系还具有增大的Dbf4丰度,并且在原发性的乳腺肿瘤、结肠肿瘤和肺肿瘤中也检测到Cdc7蛋白的高表达,在匹配的正常组织中却未检测到这种高表达(Bonte等人,2008年)。对来自乳腺癌和卵巢癌的肿瘤样本的分析已显示,Cdc7的过表达与较差的存活率、肿瘤分级、遗传不稳定性和非整倍性之间存在相关性(Rodriguez-Acebes等人,2010年;Kulkami等人,2009年;Choschzick等人,2010年),从而支持了Cdc7在调节细胞增殖方面具有重要性这一结论。此外,Cdc7-Dbf4在口腔鳞状细胞癌中过表达,其表达与不良临床结果正相关,并且增强了对DNA损伤性细胞毒性剂诸如羟基脲和喜树碱的抗性(Cheng等人,2013年)。

[0009] 观察到siRNA介导的Cdc7敲低导致了多种癌细胞系中的细胞凋亡而不是正常细胞中的细胞凋亡,这使得Cdc7成为有吸引力的癌症靶标。此外,已经证明抑制Cdc7催化活性导致多种癌细胞类型中的凋亡细胞死亡和临床前癌症模型中的肿瘤生长抑制(Montagnoli等人,2008年)。此外,抑制Cdc7阻断DNA合成,阻止复制起始点激活但不阻碍复制叉进展,而且不会触发持续的DNA损伤反应(Montagnoli等人,2008年)。综上所述,这些研究表明选择性抑制Cdc7是有前景的抗癌治疗手段。

## 发明内容

[0010] 在一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物,和/或其盐或溶剂化物。

[0011] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,该药物组合物包含如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0012] 在另一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物,用于在疗法中使用。

[0013] 在另一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物,用于治疗增殖性病症。

[0014] 在另一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物,用于治疗癌症。在一个具体实施例中,该癌症为人类癌症。

[0015] 在另一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物,用于产生Cdc7抑制作用。

[0016] 在另一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0017] 在另一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。适当地,该药物用于治疗人类癌症。

[0018] 在另一个方面,本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于产生Cdc7抑制作用的药物中的用途。

[0019] 在另一个方面,本发明提供了在体外或在体内抑制Cdc7的方法,所述方法包括让细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0020] 在另一个方面,本发明提供了在体外或在体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括让细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0021] 在另一个方面,本发明提供了治疗需要这种治疗的患者体内的增殖性障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0022] 在另一个方面,本发明提供了治疗需要这种治疗的患者体内的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所定义的药物组合物。

[0023] 本发明的任何一个特定方面的优选的、合适的和任选的特征也是任何其他方面的优选的、合适的和任选的特征。

## 具体实施方式

### 定义

[0024] 本文所述的化合物和中间体可以根据IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或CAS(化学文摘社)命名系统来命名。应当理解,除非明确相反地陈述,否则术语“式I化合物”和更通用的术语“化合物”是指并且包括由式I以及式Ia<sub>1</sub>至式If(包括式Ia<sub>1</sub>和式If在内)描述和/或参考其描述的任何及所有化合物。还应当理解,术语“式I化合物”和更通用的术语“化合物”涵盖了这些化合物和其所有盐的所有立体异构体,即顺式异构体和反式异构体,以及光学异构体,即R对映异构体和S对映异构体,它们以基本上纯的形式和/或任何比例的前述物质的任何混合物存在。该理解延伸至单独地或结合附加药剂采用或包含一种或多种式I化合物的药物组合物和治疗方法。

[0025] 本文所提供的各种含烃部分可以使用指明该部分中碳原子的最小数目和最大数目的前缀来描述,即“(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)”。例如,(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)烷基指示具有整数“a”至整数“b”(包括端值在内)个碳原子的烷基部分。某些部分也可以在具体参照或未具体参照特定原子或总体结构的情况下,根据成员的最小数目和最大数目来描述。例如,术语“a至b元环”或“具有介于a个至b个之间的环元”是指具有整数“a”至整数“b”(包括端值在内)个原子的部分。

[0026] “约”当在本文中结合可测量值(诸如,某个量或某个时间段等)使用时,意味着涵

盖该值的合理变化,诸如指定值的 $\pm 10\%$ 。因此,短语“约50”应当理解为涵盖数值50的 $\pm 10\%$ ,或从45至55(包括端值在内)。

[0027] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“烷基”和“烷基基团”是指支链或非支链的饱和烃链。除非另外指明,否则烷基基团典型地含有1至10个碳原子,诸如1至6个碳原子或1至4个碳原子,并且可以是经取代或未经取代的。代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、异丙基、叔丁基、异丁基等。

[0028] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“亚烷基”和“亚烷基基团”是指支链或非支链的饱和烃链。除非另外指明,否则亚烷基基团典型地含有1至10个碳原子,诸如1至6个碳原子,并且可以是经取代或未经取代的。代表性实例包括但不限于亚甲基( $-\text{CH}_2-$ ),亚乙基异构体( $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ),亚丙基异构体( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ),等等。

[0029] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“烯基”和“烯基基团”是指含有至少一个双键的支链或非支链烃链。除非另外指明,否则烯基基团典型地含有2至10个碳原子,诸如2至6个碳原子或2至4个碳原子,并且可以是经取代或未经取代的。代表性实例包括但不限于乙烯基、3-丁烯-1-基、2-乙基丁基和3-己烯-1-基。

[0030] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“炔基”和“炔基基团”是指含有至少一个三键的支链或非支链烃链。除非另外指明,否则炔基基团典型地含有2至10个碳原子,诸如2至6个碳原子或2至4个碳原子,并且可以是经取代或未经取代的。代表性实例包括但不限于乙炔基、3-丁炔-1-基、丙炔基、2-丁炔-1-基和3-戊炔-1-基。

[0031] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“芳族的”是指含有 $4n+2$ 个 $\pi$ 电子(其中 $n$ 为整数)的单环环系和多环环系。芳族应当理解为是指并且包括仅含有碳原子的环系(即“芳基”),以及含有选自N、O或S的至少一个杂原子的环系(即“杂芳族”或“杂芳基”)。芳族环系可以是经取代或未经取代的。

[0032] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“非芳族”是指具有不是延伸的共轭 $\pi$ 体系的一部分的至少一个双键的单环环系或多环环系。如本文所用,非芳族是指并且包括仅含有碳原子的环系,以及含有选自N、O或S的至少一个杂原子的环系。非芳族环系可以是经取代或未经取代的。

[0033] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“芳基”和“芳基基团”是指苯基和7至15元的双环或三环烃环系,包括桥环系、螺环系和/或稠环系,其中至少一个环是芳族的。芳基基团可以是经取代或未经取代的。除非另外指明,否则芳基基团可以含有6个环原子(即,苯基)或为含有9至15个原子(诸如9至11个环原子,或者9个或10个环原子)的环系。代表性实例包括但不限于萘基、茚满基、1,2,3,4-四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基和6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基。

[0034] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“亚芳基”和“亚芳基基团”是指亚苯基( $-\text{C}_6\text{H}_4-$ )或7至15元的双环或三环烃环系,包括桥环系、螺环系和/或稠环系,其中至少一个环是芳族的。亚芳基基团可以是经取代或未经取代的。在一些实施例中,亚芳基基团可以含有6个环原子(即,亚苯基)或为含有9至15个原子(诸如9至11个环原子;或者9个或10个环原子)的环系。亚芳基基团可以是经取代或未经取代的。

[0035] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“烷基芳基”和“烷基芳基基团”是指其中氢原子被芳基基团替代的烷基基团,其中烷基基团和芳基基团如前所定义,诸如苄基( $C_6H_5CH_2-$ )。烷基芳基基团可以是经取代或未经取代的。

[0036] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“碳环基团”和“碳环”是指在一个或多个环中仅含有碳原子的单环环系和多环环系,即烃环系,该定义不考虑也不提及芳香性或不饱和度。因此,碳环基团应当理解为是指并且包括完全饱和的环系(诸如环己基基团)、芳族环系(诸如苯基基团),以及具有完全饱和部分、芳族部分和/或不饱和部分的环系(诸如,环己烯基、2,3-二氢-茛基和1,2,3,4-四氢-萘基)。术语“碳环的”和“碳环”还包括桥环系、稠环系和螺环系。

[0037] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“环烷基”和“环烷基基团”是指非芳族的碳环环系,可以是单环、双环或三环,饱和或不饱和的,并且可以被桥联、螺联和/或稠合。环烷基基团可以是经取代或未经取代的。除非另外指明,否则环烷基基团典型地含有3至12个环原子。在一些情况下,环烷基基团可以含有4至10个环原子(例如,4个环原子、5个环原子、6个环原子、7个环原子,等等)。代表性实例包括但不限于环丙基、环丙烯基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、降冰片基、降冰片烯基、双环[2.2.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烯、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[3.3.2]癸烷。

[0038] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“烷基环烷基”和“烷基环烷基基团”是指其中氢原子被环烷基基团替代的烷基基团,其中烷基基团和环烷基基团如前所定义,诸如环己基甲基( $C_6H_{11}CH_2-$ )。烷基环烷基基团可以是经取代或未经取代的。

[0039] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“卤代烷基”和“卤代烷基基团”是指其中一个或多个氢原子被卤素原子替代的烷基基团。卤代烷基既包括饱和的烷基基团,也包括不饱和的烯基基团和炔基基团。代表性实例包括但不限于 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCI=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CI=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 和 $-CHFCH_2CF_3$ 。卤代烷基基团可以是经取代或未经取代的。

[0040] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“卤代”和“卤素”包括氟、氯、溴和碘这些原子和取代基。

[0041] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“杂芳基”和“杂芳基基团”是指(a) 5和6元的单环芳族环,除了一个或多个碳原子之外还含有至少一个杂原子,诸如氮、氧或硫,和(b) 7至15元的双环和三环,除了一个或多个碳原子之外还含有至少一个杂原子,诸如氮、氧或硫,其中至少一个环是芳族的。在一些情况下,杂芳基基团可以含有两个或更多个杂原子,这些杂原子可以相同也可以不同。杂芳基基团可以是经取代或未经取代的,并且可以被桥联、螺联和/或稠合。在一些情况下,杂芳基基团可以含有5、6或8个至15个环原子。在其他情况下,杂芳基基团可以含有5至10个环原子,诸如5、6、9或10个环原子。代表性实例包括但不限于2,3-二氢苯并咪唑基、1,2-二氢喹啉基、3,4-二氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、苯并二氢吡喃基、咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基、嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基、吡唑基、吡咯基、2-吡咯基或



3-吡咯基、吡嗪基、哒嗪基、3-哒嗪基或4-哒嗪基、2-吡嗪基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、四唑基、噻唑基、噻二唑基、三嗪基、三唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、哒嗪-4-基、吡嗪-2-基、茶啶基、蝶啶基、酞嗪基、嘌呤基、咯嗪基(alloxazinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基(benzofurazanyl)、2H-1-苯并吡喃基、苯并噻二嗪、苯并噻嗪基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、噌啉基、呋喃吡啶基(furopyridinyl)、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基或者2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基或7-吡啶基,3H-吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、异吡啶基、异喹啉基、10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二碳-2(7)、3,5-三烯基、12-氧杂-10-氮杂-三环[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]十二碳-2(7)、3,5-三烯基、12-氮杂-三环[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]十二碳-2(7)、3,5-三烯基、10-氮杂-三环[6.3.2.0<sup>2,7</sup>]十三碳-2(7)、3,5-三烯基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂环庚烯基(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepinyl)、1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂环庚烯-2-酮基、1,3,4,5-四氢-苯并[b]氮杂环庚烯-2-酮基、2,3,4,5-四氢-苯并[c]氮杂环庚烯-1-酮基、1,2,3,4-四氢-苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯-5-酮基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂环庚烯基、5,6,8,9-四氢-7-氧杂-苯并环庚烯基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚烯基、1,2,4,5-四氢-苯并[e][1,3]二氮杂环庚烯-3-酮基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、3,4-二氢-2H-苯并[f][1,4]氧杂氮杂环庚烯-5-酮基、6,7,8,9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯基、5,5-二氧代-6,7,8,9-四氢-5-硫杂-8-氮杂-苯并环庚烯基和2,3,4,5-四氢-苯并[f][1,4]氧杂氮杂环庚烯基。

[0042] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“烷基杂芳基”和“烷基杂芳基基团”是指其中氢原子被杂芳基基团替代的烷基基团,其中烷基基团和杂芳基基团如前所定义。烷基杂芳基基团可以是经取代或未经取代的。

[0043] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“杂环基团”和“杂环”是指在一个或多个环中含有碳原子和选自氮、氧、硫或磷的至少一个杂原子的单环环系和多环环系,该定义不考虑也不提及芳香性或不饱和度。因此,杂环基团应当理解是指并且包括完全饱和的环系(诸如,哌啶基基团)、芳族环系(诸如吡啶基基团),以及具有完全饱和部分、芳族部分和/或不饱和部分的环系(诸如,1,2,3,6-四氢吡啶基和6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基)。术语“杂环的”和“杂环”还包括桥环系、稠环系和螺环系。

[0044] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“杂环烷基”和“杂环烷基基团”是指3至15元的单环、双环和三环非芳族环系,除了一个或多个碳原子之外还含有至少一个杂原子,诸如氮、氧、硫或磷。杂环烷基基团可以是完全饱和的或含有不饱和部分,并且可以是桥环系、螺环系和/或稠环系。在一些情况下,杂环烷基基团可以含有至少两个杂原子,这些杂原子可以相同也可以不同。杂环烷基基团可以是经取代或未经取代的。在一些情况下,杂环烷基基团可以含有3至10个环原子、或3至7个环原子、或5至7个环原子,诸如5个环原子、6个环原子或7个环原子。代表性实例包括但不限于四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶啉基、异吡啶啉基、吗啉基、硫代吗啉基、高吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、硫代吗啉基-5-氧化物、硫代吗啉基-S, S-二氧化物、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻吩基、高哌啶基、高硫代吗啉基-S, S-二氧化物、噁唑烷酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基-5-氧化物、四氢噻吩基-S, S-二氧化物、高硫代吗啉基-5-

氧化物、奎宁环基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、3,9-二氮杂-双环[4.2.1]壬基、2,6-二氮杂-双环[3.2.2]壬基、[1,4]氧磷杂环己基-4-氧化物、[1,4]氮磷杂环己基-4-氧化物、[1,2]氧磷杂环戊基-2-氧化物、磷杂环己基-1-氧化物、[1,3]氮磷杂环戊基-3-氧化物([1,3]azaphospholidinyl-3-oxide)、[1,3]氧磷杂环戊基-3-氧化物、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基、5,6,8,9-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂环庚烯-7-基和6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基。

[0045] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“杂环亚烷基”和“杂环亚烷基基团”是指3至15元的单环、双环或三环非芳族环系,除了一个或多个碳原子之外还含有至少一个杂原子,诸如氮、氧、硫或磷。杂环亚烷基基团可以是完全饱和的或含有不饱和部分,并且可以被桥联、螺联和/或稠合。杂环亚烷基基团可以是经取代或未经取代的。在某些情况下,杂环亚烷基基团可以含有3至10个环原子;诸如3至7个环原子。在其他情况下,杂环亚烷基基团可以含有5至7个环原子,诸如5个环原子、6个环原子或7个环原子。

[0046] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“烷基杂环烷基”和“烷基杂环烷基基团”是指其中氢原子被杂环烷基基团替代的烷基基团,其中烷基基团和杂环烷基基团如前所定义,诸如,吡咯烷基甲基( $C_4H_8NCH_2-$ )。烷基杂环烷基基团可以是经取代或未经取代的。

[0047] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“药学上可接受的”是指通常与其他成分化学和/或物理相容(诸如,相对于制剂来说),并且/或者通常与其接受者(诸如,受试者)生理相容的材料。

[0048] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“药物组合物”是指可以用于治疗受试者(包括人)体内的疾病、病症或障碍的组合物。

[0049] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“拟卤素”是指-OCN、-SCN、-CF<sub>3</sub>和-CN。

[0050] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“稳定的”和“化学稳定的”是指足够稳固以便以有用的纯度从反应混合物中分离的化合物。本申请仅涉及制备稳定的化合物。当替代性取代基的清单包括由于化合价要求、化学稳定性或其他原因而不能用于替代特定基团的成员时,该清单的意图是在上下文中阅读,以包括该清单中适用于替换特定基团的那些成员。例如,当考虑特定部分的任选取代程度时,应当理解,取代基的数目不超过适合于该部分的化合价。例如,如果R<sup>1</sup>为甲基基团(-CH<sub>3</sub>),则它可以任选地被1至3个R<sup>5</sup>取代。

[0051] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“受试者”和“患者”是指哺乳动物,包括人。

[0052] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“取代的”指示分子上的氢原子已被不同的原子或一组原子替代,替代氢原子的原子或一组原子为“取代基”。应当理解,除非另外指明,否则术语“取代基”、“部分”或“基团”当与短语“任选地被取代”结合使用时是指一个或多个取代基。

[0053] 如本文单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的,“治疗剂”和“治疗有效量”是指一定量的化合物、组合物或药物,该一定量的化合物、组合物或药物:(a)抑制特定的疾病、病症或障碍,或引起特定的疾病、病症或障碍改善;(b)减弱、改善或消除特定的疾病、病症或障碍的一种或多种症状;(c)或延迟本文所述的特定的疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。应当理解,术语“治疗性”和“治疗有效性”涵盖了前述效果(a)至(c)中的任一项,要么是单独的一项,要么是与(a)至(c)中另外几项中的任一项相结合。应当理解,在例如人或哺乳动物体内,治疗有效量可以在实验室或临床环境中通过实验确定,或者治疗有效量可以是美国食品药品监督管理局(FDA)或相当的美国以外其他国家的监管机构的指南针对特定的疾病和正在接受治疗的受试者所要求的量。应当理解,制药领域和医学领域的普通技术人员完全有水平确定适当的剂型、剂量和施用途径。

[0054] 如本文所用,不管是单独使用、还是与另外一个或多个术语结合使用,“治疗”是指并且包括预防性、改善性、姑息性和治愈性用途和结果。在一些实施例中,术语“治疗”是指治愈性用途和结果,以及减轻或降低本文所述特定的病症、特征、症状、障碍或疾病的严重程度的用途和结果。例如,治疗可以包括减轻病症或障碍的几种症状,或者完全根除所述的病症或障碍。应当理解,如本文所用的术语“预防性”并不是绝对的,而是指以下用途和结果,其中施用化合物或组合物减轻病症、症状或疾病状态的可能性或严重性,并且/或者在一段时间内延迟病症、症状或疾病状态的发作。

[0055] 如本文所用,“治疗活性剂”,不管是单独使用、还是与另外一个或多个术语结合使用,都是指已被发现可用于治疗疾病、障碍或病症并且不是由式I描述的任何化合物(即,药物)。应当理解,治疗活性剂可能未得到FDA或相当的美国以外其他国家的监管机构的批准。

[0056] “治疗有效量”意指在向受试者或患者施用以用于治疗某种疾病时,足以影响对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的受试者或患者的年龄、体重等而变化。

#### 本发明的化合物

[0057] 以下提供了本文建议或披露的化合物的附加的非限制性细节,这些化合物包括式I化合物、其子类(式Ia<sub>1</sub>、Ia<sub>2</sub>和Ib-I<sub>f</sub>),以及式I及以下诸式的化合物、中间体和其他感兴趣的化合物的各种种类和/或实施例。

[0058] 本文所述的化合物(包括最终产物和中间体)可以分离并按原样使用,或者可以以盐(适当的是药学上可接受的盐)的形式分离。应当理解,除非另外指明,否则单独使用或与另外一个或多个术语结合使用的术语“盐”和“盐形式”涵盖所有的无机盐和有机盐,包括如本文所定义的工业上可接受的盐,以及如本文所定义的药学上可接受的盐。如本文所用,工业上可接受的盐是通常适用于制造和/或加工(包括纯化)以及运输和储存的盐,但可以不是典型地为了临床或治疗用途而施用的盐。工业上可接受的盐可以在实验室规模上制备(即,多克或更少的克数),也可以在更大的规模上制备(即,至多并包括一千克或更多的克数)。

[0059] 如本文所用,药学上可接受的盐是通常与构成制剂的其他成分化学和/或物理相容、并且/或者通常与其接受者生理相容的盐。药学上可接受的盐可以在实验室规模上制备(即,多克或更少的克数),也可以在更大的规模上制备(即,至多并包括一千克或更多的克数)。应当理解,药学上可接受的盐不限于典型地为了人类的临床或治疗用途而施用、或者

由FDA或相当的美国以外其他国家的监管机构批准用于人类的临床或治疗用途的盐。普通技术人员将容易理解,一些盐是既在工业上可接受、又在药学上可接受的盐。应当理解,所有这些盐(包括混合的盐形式)都在本申请的范围之内。

[0060] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是例如为足够碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如,与例如无机酸或有机酸形成的酸加成盐,该酸为例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸或马来酸。此外,足够酸性的本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐(例如钠或钾盐)、碱土金属盐(例如钙或镁盐)、铵盐或与提供生理上可接受的阳离子的有机碱形成的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐)。

[0061] 一般来讲,本申请的盐可以在化合物(包括中间体)的分离和/或纯化期间原位制备,或者通过使化合物(或中间体)分别与合适的有机或无机酸或碱(视情况而定)反应并分离由此所形成的盐而制备。该盐的电离程度可以在从完全电离至几乎不电离的范围内变化。在实施过程中,可以将各种盐沉淀(在添加或不添加一种或多种共溶剂和/或反溶剂的情况下)并通过过滤收集,或者可以通过蒸发一种或多种溶剂来将盐回收。本申请的盐也可以经由“盐转换”或离子交换/双置换反应来形成,其中离子交换/双置换反应即其中一个离子被具有相同电荷的另一个离子(全部或部分)替代的反应。本领域的技术人员将会理解,可以使用单种方法或方法的组合来制备和/或分离盐。

[0062] 代表性的盐包括但不限于乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯碳酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、盐酸化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酚盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、糖质酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐等等。代表性盐的其他实例包括碱金属或碱土金属阳离子,诸如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、赖氨酸、精氨酸、苜星青霉素、胆碱、氨丁三醇、二乙醇胺(diethylamine)、甘氨酸、葡甲胺、乙醇胺(olamine)等。

[0063] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。术语“立体异构体”是其原子在空间排列上不同的异构体。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,彼此是无法重叠的镜像的那些立体异构体则称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,该不对称中心键合到四个不同的基团时,可能有一对对映异构体。对映异构体以其不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则、或通过分子旋转偏振光平面的方式被描述并指定为右旋或左旋的(即,分别作为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。包含相等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0064] 某些式I化合物可以具有一个或多个不对称中心,因而能够以多种立体异构构型存在。因此,此类化合物可以作为对映异构体的混合物和/或作为单独的(纯)对映异构体来合成和/或分离,并且在具有两个或更多个不对称中心的情况下,作为单种非对映异构体和/或非对映异构体的混合物来合成和/或分离。应当理解,本申请包括所有这些对映异构

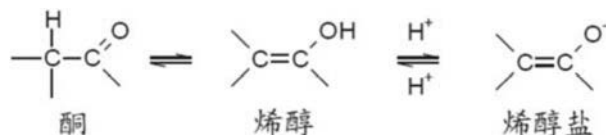
体和非对映异构体,及其所有比例的混合物。

[0065] 本文使用不明确列举组成原子的质量数或同位素比例的结构式来描述本发明的化合物。因此,本申请旨在包括其中组成原子以同位素形式的任何比例存在的化合物。例如,碳原子可以以 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的任何比例存在;氢原子可以以 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 和 $^3\text{H}$ 的任何比例存在;诸如此类。优选地,本发明化合物中的组成原子以其天然存在的同位素形式比例存在。

[0066] 还应当理解,某些式I化合物可以以溶剂化形式以及非溶剂化形式(诸如水合形式)存在。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有此类溶剂化形式。

[0067] 还应当理解,某些式I化合物可以呈现出多态性,并且本发明涵盖具有抗增殖活性的所有此类形式。

[0068] 式I化合物可以以许多不同的互变异构形式存在,并且提到式I化合物包括所有此类形式。为避免疑问,如果化合物可以以几种互变异构形式中的一种存在,并且仅具体地描述或示出了一种形式,尽管如此,所有其他形式仍被式I所包含。互变异构形式的实例包括酮、烯醇和烯醇盐这些形式,如在下列互变异构对中的那样:酮/烯醇(在下文中展示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/脞、硫酮/烯硫醇和硝基/酸式硝基。



[0069] 含有胺官能团的式I化合物也可以形成N-氧化物。本文提及的包含胺官能团的式I化合物还包括N-氧化物。当化合物含有若干个胺官能团时,可以将一个或多个氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。N-氧化物可以通过用氧化剂诸如过氧化氢或过酸(例如,过氧羧酸)处理对应的胺来形成,参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学],Jerry March编辑,第4版,威利国际科学公司(Wiley Interscience),页。更具体地,N-氧化物可以通过L.W.Deady(Syn.Comm.[合成通讯],1977,7,509-514)中的程序来制备,其中胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA)反应,例如,在惰性溶剂诸如二氯甲烷中。

[0070] 式I化合物能够以前药的形式来施用,该前药在人体或动物体内分解以释放本发明的化合物。可以使用前药来改变本发明化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明的化合物含有改性基团(property-modifying group)可以附接的合适的基团或取代基时,可以形成前药。前药的实例包括可以在式I化合物中的羧基基团或羟基基团处形成的可体内裂解的酯衍生物和可以在式I化合物中的羧基基团或氨基基团处形成的可体内裂解的酰胺衍生物。

[0071] 因此,本发明包括当可通过有机合成获得时以及当可通过裂解其前药的方式在人体或动物体内获得时如上文所定义的那些式I化合物。因此,本发明包括通过有机合成手段产生的那些式I化合物,还包括通过代谢前体化合物的方式在人体或动物体内产生的此类化合物,即,可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物的式I化合物。

[0072] 式I化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断作为适合于向人体或动物体内施用而没有不希望的药理学活性、也没有异常毒性的药学上可接受的前药。

[0073] 例如,在下列文献中,已经描述了各种形式的前药:-

a) Methods in Enzymology[酶学方法],第42卷,第309至396页,K.Widder等人编辑(学

术出版社 (Academic Press), 1985年);

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

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

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

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

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

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

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

[0074] 式I化合物的合适的药学上可接受的前药 (该前药具有羧基基团) 是例如其可体内裂解的酯。包含羧基基团的式I化合物的可体内裂解的酯是例如在人体或动物体中裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包括C<sub>1-6</sub>烷基酯诸如甲基酯、乙基酯和叔丁基酯, C<sub>1-6</sub>烷氧基甲基酯诸如甲氧基甲基酯, C<sub>1-6</sub>烷酰氧基甲基酯诸如新戊酰氧基甲基酯、3-酞基酯, C<sub>3-8</sub>环烷基羰氧基-C<sub>1-6</sub>烷基酯诸如环戊基羰氧基甲基酯和1-环己基羰氧基乙基酯、2-氧代-1,3-二氧戊环烯基甲基酯诸如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环烯-4-基甲基酯, 以及C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基酯诸如甲氧基羰基氧基甲基酯和1-甲氧基羰基氧基乙基酯。

[0075] 式I化合物的合适的药学上可接受的前药 (该前药具有羟基基团) 是例如其可体内裂解的酯或醚。包含羟基基团的式I化合物的可体内裂解的酯或醚是例如在人体或动物体中裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基基团的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯, 诸如磷酸酯 (包括磷酸胺环酯)。羟基基团的其他合适的药学上可接受的酯形成基团包括: C<sub>1-10</sub>烷酰基基团诸如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和经取代的苯甲酰基和苯基乙酰基基团, C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基基团诸如乙氧基羰基、N,N-(C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基基团。苯基乙酰基基团和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括: 氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C<sub>1-4</sub>烷基)哌嗪-1-基甲基。羟基基团的合适的药学上可接受的醚形成基团包括α-酰氧基烷基基团, 诸如乙酰氧基甲基基团和新戊酰氧基甲基基团。

[0076] 具有羧基基团的式I化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酰胺, 例如与胺形成的酰胺, 其中胺诸如: 氨, C<sub>1-4</sub>烷基胺诸如甲胺, (C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>胺诸如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺, C<sub>1-4</sub>烷氧基-C<sub>2-4</sub>烷基胺诸如2-甲氧基乙胺, 苯基-C<sub>1-4</sub>烷基胺诸如苄胺, 以及氨基酸 (诸如甘氨酸) 或其酯。

[0077] 式I化合物的合适的药学上可接受的前药 (该前药具有氨基基团) 是例如其可体内裂解的酰胺衍生物。来自氨基基团的合适的药学上可接受的酰胺包括例如用C<sub>1-10</sub>烷酰基基

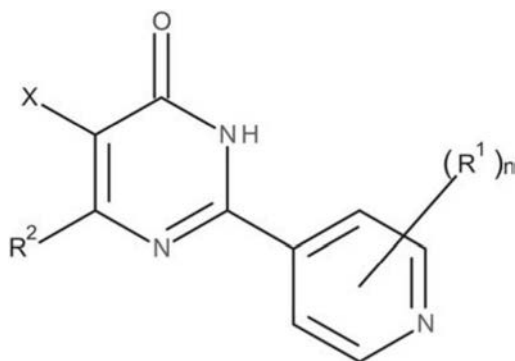
团形成的酰胺,所述基团诸如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基和苯基乙酰基基团。苯基乙酰基基团和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括:氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C<sub>1-4</sub>烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0078] 式I化合物的体内作用可以部分地通过在施用式I化合物之后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物而发挥出来。如上文所指出,式I化合物的体内作用还可以通过前体化合物(前药)的代谢来发挥。

[0079] 尽管本发明可以涉及通过任选的、优选的或合适的特征的方式或另外就特定实施例而言的本文所定义的任何化合物或具体的化合物组,但本发明还可以涉及特别排除所述任选的、优选的或合适的特征或具体实施例的任何化合物或具体的化合物组。

[0080] 适当地,本发明排除了不具有本文所定义的生物活性的任何单独的化合物。

[0081] 在一个方面,本发明涉及如下所示的式(I)化合物:



式 I

和/或其盐或溶剂化物,其中,

X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>和CN;每个R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>3</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sub>3</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中的任一项任选地被

一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

相邻原子上的任何两个R<sup>1</sup>可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

R<sup>2</sup>为:

i) 基团A-B-C,其中:

A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;

B不存在或选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>、O、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基;并且

C为3至15元杂环烷基或4至11元环烷基,该3至15元杂环烷基或4至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

ii) 基团D-E-F,其中:

D选自NR<sup>3</sup>或O;

E为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;并且

F为3至15元杂环烷基或芳基,该3至15元杂环烷基或芳基中的每一者任选地被选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤素、氨基或烷氧基的一个或多个基团取代;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中的任一者任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

两个R<sup>5</sup>基团连同它们所附接的一个或多个碳原子一起可以连接形成稠合的芳基、杂芳基、3至6元杂环烷基或3至6元环烷基;

每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳



基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基，其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；或

两个R<sup>6</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系，其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；

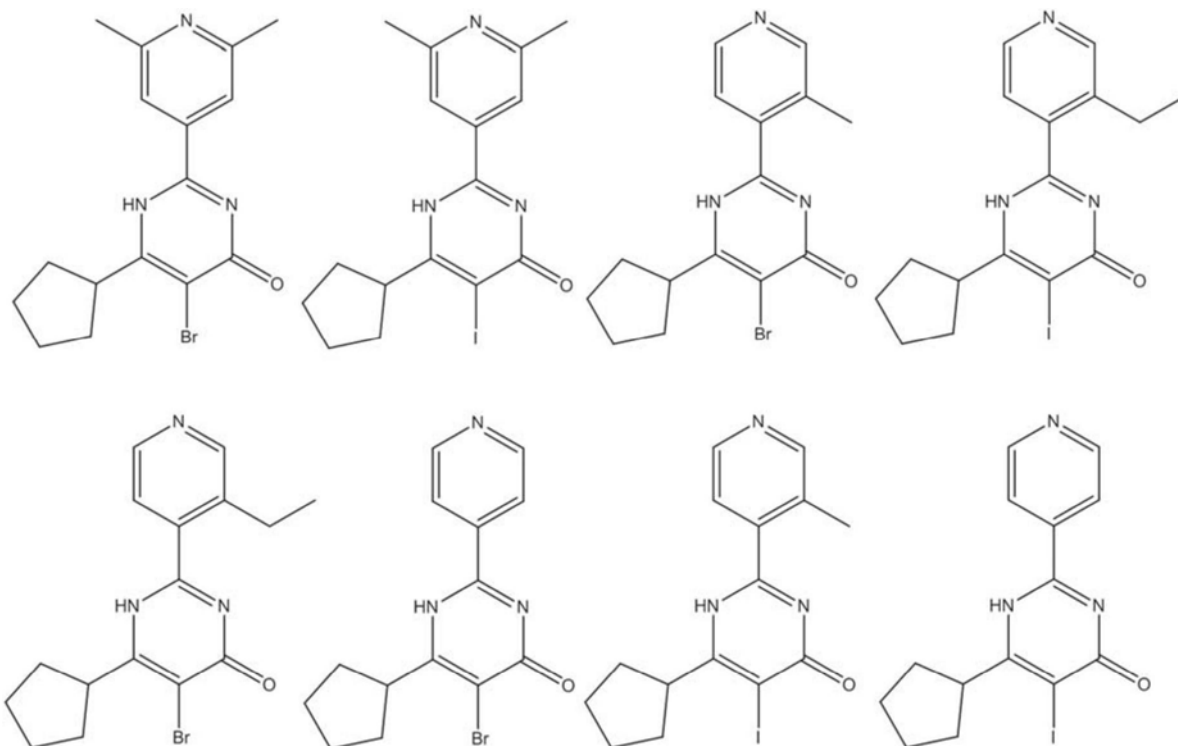
每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN；

每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基和C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基；

每个p独立地为0、1或2；并且

每个n独立地为0、1、2、3或4，

条件是该化合物不是以下中的一种：



[0082] 本发明的具体化合物包括例如式I化合物,或其盐和/或溶剂化物,其中,除非另外指明,否则n、p、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、X和任何相关的取代基基团中的每一者都具有上文所定义或下文第(1)至(64)段中的任一段所定义的任何含义:-

- (1) 每个n独立地为0、1、2或3;
- (2) 每个n独立地为0、1或2;
- (3) n为0或1;
- (4) 每个p独立地为1或2;
- (5) p为2;
- (6) X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>和CN;
- (7) X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基和CN;
- (8) X选自卤素、CF<sub>3</sub>和CN;
- (9) X为卤素;
- (10) X选自氯或氟;
- (11) X为氯;

(12) 每个R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>3</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sub>3</sub>、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-

$C_6$ 烷基 $NR^3S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OR^3$ 、 $(=O)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $OR^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)R^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(NR^3R^4)(NR^3R^4)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(OR^3)(OR^4)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(SR^3)(SR^4)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)R^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(NR^3R^4)(NR^3R^4)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(OR^3)(OR^4)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(SR^3)(SR^4)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $SCN$ ;

(13) 每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_0-C_6$ 烷基芳基、 $C_0-C_6$ 烷基环烷基、 $C_0-C_6$ 烷基杂环烷基、 $C_0-C_6$ 烷基杂芳基、 $-C_0-C_6$ 烷基 $CN$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $R^3$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)OR^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^3$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^3$ 、卤代 $C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR_3C_0-C_6$ 烷基 $OR^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^3C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^3C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)OR^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^3C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OR^3$ ;

(14) 每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_0-C_2$ 烷基芳基、 $C_0-C_2$ 烷基环烷基、 $C_0-C_2$ 烷基杂环烷基、 $C_0-C_2$ 烷基杂芳基、 $-C_0-C_2$ 烷基 $CN$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $R^3$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $NR^3C(=O)OR^4$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $OR^3$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)R^3$ 、卤代 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $NR_3C_0-C_2$ 烷基 $OR^4$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $NR^3C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)R^4$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $NR^3C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)OR^4$ 、 $-C_0-C_2$ 烷基 $NR^3C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_4$ 烷基 $OR^3$ ;

(15) 每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_0-C_2$ 烷基芳基、 $C_0-C_2$ 烷基环烷基、 $C_0-C_2$ 烷基杂环烷基、 $C_0-C_2$ 烷基杂芳基、 $-CN$ 、 $-C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $R^3$ 、 $-C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $OR^3$ 、 $-C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C(=O)C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)R^3$ 、卤代 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR_3C_0-C_2$ 烷基 $OR^4$ 、 $-NR^3C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)R^4$ 、 $-NR^3C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)OR^4$ 、 $-NR^3C_0-C_2$ 烷基 $C(=O)NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_4$ 烷基 $OR^3$ ;

(16) 每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、卤代 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(=O)R^4$ 、 $-NR^3C(=O)OR^4$ 、 $-NR^3C(=O)NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_4$ 烷基 $OR^3$ ;

(17) 每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、卤代 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(=O)R^4$ 、 $-NR^3C(=O)OR^4$ 、 $-NR^3C(=O)NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_4$ 烷基 $OR^3$ ;

(18) 每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1-C_2$ 烷基、 $-CN$ 、卤代 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-C_0-C_4$ 烷基 $OR^3$ ;

(19) 每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1-C_2$ 烷基、 $-CN$ 、卤代 $C_1-C_2$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-C_1-C_2$ 烷基 $OR^3$ ;

(20) 每个 $R^1$ 独立地选自卤代 $C_1-C_2$ 烷基、卤素、 $-C_1-C_2$ 烷基 $OR^3$ ;

(21) 每个 $R^1$ 独立地选自卤素、 $CF_3$ 或 $OH$ ;

(22) 每个 $R^1$ 独立地选自卤素(例如,氟、氯)或 $OH$ ;

(23)  $R^1$ 为氟;

(24)  $R^2$ 为:

- i) 基团A-B-C, 其中:  
A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;  
B不存在或选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>、O、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基; 并且  
C为3至15元杂环烷基或4至11元环烷基, 该3至15元杂环烷基或4至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代; 或
- ii) 基团D-E-F, 其中:  
D选自NR<sup>3</sup>或O;  
E为键或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 并且  
F为6元杂环烷基或苯基, 该6元杂环烷基或苯基中的每一者任选地被选自C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、卤素或氨基的一个或多个基团取代;
- (25) R<sup>2</sup>为基团A-B-C, 其中:  
A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;  
B不存在或选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>、O、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基; 并且  
C为3至15元杂环烷基或4至11元环烷基, 该3至15元杂环烷基或4至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;
- (26) R<sup>2</sup>为基团A-B-C, 其中:  
A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;  
B不存在或选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>或O; 并且  
C为3至15元杂环烷基或4至11元环烷基, 该3至15元杂环烷基或4至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;
- (27) R<sup>2</sup>为基团A-B-C, 其中:  
A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;  
B不存在或选自S、NR<sup>3</sup>或O; 并且  
C为3至12元杂环烷基或6至11元环烷基, 该3至12元杂环烷基或6至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;
- (28) R<sup>2</sup>为基团A-B-C, 其中:  
A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基;  
B不存在或选自S、NR<sup>3</sup>或O; 并且  
C为3至12元杂环烷基或6至11元环烷基, 该3至12元杂环烷基或6至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;
- (29) R<sup>2</sup>为3至12元杂环烷基或6至11元环烷基, 该3至12元杂环烷基或6至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;
- (30) R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代的3至12元杂环烷基;
- (31) R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代的3至8元杂环烷基, 其中R<sup>5</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤素;
- (32) R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代的4至8元杂环烷基, 其中R<sup>5</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤素;
- (33) R<sup>2</sup>为任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代的5至8元杂环烷基, 其中R<sup>5</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤素;

(34)  $R^2$ 为任选地被一个或多个 $R^5$ 取代的6至8元杂环烷基,其中 $R^5$ 选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代 $C_1$ - $C_4$ 烷基或卤素;

(35)  $R^2$ 为任选地被一个或多个 $R^5$ 取代的6和7元杂环烷基,其中 $R^5$ 选自 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代 $C_1$ - $C_4$ 烷基或卤素;

(36)  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自H、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基芳基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂芳基、或 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂环烷基;

(37)  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_0$ - $C_2$ 烷基芳基、 $C_0$ - $C_2$ 烷基环烷基、 $C_0$ - $C_2$ 烷基杂芳基、或 $C_0$ - $C_2$ 烷基杂环烷基;

(38)  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基;

(39)  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或卤代 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

(40)  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

(41) 每个 $R^5$ 独立地选自 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基芳基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂芳基、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基CN、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $N=NR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C(=O)OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_2R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OS(=O)_2R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)R^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)(NR^6R^6)(NR^6R^6)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)(OR^6)(OR^6)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)(SR^6)(SR^6)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $P(=O)R^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $P(=O)(OR^6)(OR^6)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^6$ 和 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_2C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ ,其中前述中的任一项任选地被一个或多个 $R^7$ 取代;或

两个 $R^5$ 基团连同它们所附接的碳原子一起可以连接形成稠合的芳基、杂芳基、3至6元杂环烷基或3至6元环烷基;

(42) 每个 $R^5$ 独立地选自 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基芳基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂芳基、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基CN、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)OR^6$ 、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_2R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 和 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^6$ ,其中前述中的任一项任选地被一个或多个 $R^7$ 取代;或

两个 $R^5$ 连同它们所附接的碳原子一起可以连接形成稠合的芳基、杂芳基、3至6元杂环烷基或3至6元环烷基;

(43) 每个 $R^5$ 独立地选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_0$ - $C_2$ 烷基芳基、 $C_0$ - $C_2$ 烷基环烷基、 $C_0$ - $C_2$ 烷基杂环烷基、 $C_0$ - $C_2$ 烷基杂芳基、 $-C_0$ - $C_4$ 烷基CN、 $-C_0$ - $C_2$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $R^6$ 、 $-C_0$ - $C_2$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_2$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_4$ 烷基 $C(=O)$   $C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)OR^6$ 、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0$ - $C_4$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_2$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_2R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷

基OR<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(44) 每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(45) 每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基CN、-C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>和S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(46) 每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基苯基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-3至6元环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基CN、-C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基OR<sup>6</sup>和S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(47) 每个R<sup>5</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或卤素;

(48) 每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

两个R<sup>6</sup>可以合在一起形成3至6元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(49) 每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(50) 每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(51) 每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基-5或6元杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

(52) 每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)



(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基OR<sup>8</sup>、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>;

(59) 每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基CN、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)OR<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤素、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>烷基OR<sup>8</sup>、C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>和-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>;

(60) 每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基;

(61) 每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基;

(62) 每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

(63) 每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和卤代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

(64) 每个R<sup>8</sup>独立地选自H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0083] 适当地,如本文所定义的杂环基烷基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的单环、双环或螺环杂环基基团。

[0084] 适当地,杂芳基是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5元或6元杂芳基环。

[0085] 适当地,杂环基烷基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的4元、5元或6元杂环基环。最适当地,杂环基基团是包含一个、两个或三个选自N、O或S的杂原子的5元或6元环[例如,吗啉基(例如4-吗啉基)、氧杂环丁烷、甲基氧杂环丁烷(例如3-甲基氧杂环丁烷)、吡咯烷酮(例如吡咯烷-2-酮)]。

[0086] 适当地,芳基基团为苯基。

[0087] 适当地,X如上文第(6)至(11)段中的任一段所定义。最适当地,X如第(11)段所定义。

[0088] 适当地,R<sub>1</sub>如上文第(12)至(23)段中的任一段所定义。更适当地,R<sub>1</sub>如第(16)至(23)段中的任一段所定义。最适当地,R<sub>1</sub>如第(23)段所定义。

[0089] 适当地,R<sub>2</sub>如上文第(24)至(35)段中的任一段所定义。更适当地,R<sub>2</sub>如第(29)至(35)段中的任一段所定义。最适当地,R<sub>2</sub>如第(35)段所定义。

[0090] 适当地,R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>如上文第(36)至(40)段中的任一段所定义。最适当地,R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>如第(40)段所定义。

[0091] 适当地,R<sub>5</sub>如上文第(41)至(47)段中的任一段所定义。更适当地,R<sub>5</sub>如第(45)至(47)段中的任一段所定义。最适当地,R<sub>5</sub>如第(47)段所定义。

[0092] 适当地,R<sub>6</sub>如上文第(48)至(51)段中的任一段所定义。最适当地,R<sub>6</sub>如第(51)段所定义。

[0093] 适当地,R<sub>7</sub>如上文第(52)至(59)段中的任一段所定义。更适当地,R<sub>7</sub>如第(54)至(59)段中的任一段所定义。最适当地,R<sub>7</sub>如第(59)段所定义。

[0094] 适当地,R<sub>8</sub>如上文第(60)至(64)段中的任一段所定义。最适当地,R<sub>8</sub>如第(64)段所定义。

[0095] 在一个实施例中,X如第(6)、(7)、(8)、(9)、(10)和(11)段中的任一段所定义,R<sup>1</sup>如第(18)段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(27)段所定义。



[0096] 在另一个实施例中,X如第(6)、(7)、(8)、(9)、(10)和(11)段中的任一段所定义, $R^1$ 如第(20)段所定义,并且 $R^2$ 如第(33)段所定义。

[0097] 在另一个实施例中,X如第(6)、(7)、(8)、(9)、(10)和(11)段中的任一段所定义, $R^1$ 如第(23)段所定义,并且 $R^2$ 如第(35)段所定义。

[0098] 在一个实施例中,X如第(6)段所定义, $R^1$ 如第(18)段所定义,并且 $R^2$ 如第(24)至(35)段中的任一段所定义。

[0099] 在一个实施例中,X如第(8)段所定义, $R^1$ 如第(20)段所定义,并且 $R^2$ 如第(24)至(35)段中的任一段所定义。

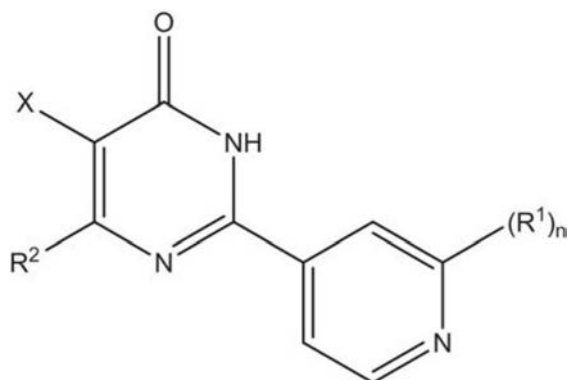
[0100] 在一个实施例中,X如第(11)段所定义, $R^1$ 如第(23)段所定义,并且 $R^2$ 如第(24)至(35)段中的任一段所定义。

[0101] 在一个实施例中,X如第(6)段所定义, $R^1$ 如第(12)至(23)段中的任一段所定义,并且 $R^2$ 如第(29)段所定义。

[0102] 在一个实施例中,X如第(8)段所定义, $R^1$ 如第(12)至(23)段中的任一段所定义,并且 $R^2$ 如第(33)段所定义。

[0103] 在一个实施例中,X如第(11)段所定义, $R^1$ 如第(12)至(23)段中的任一段所定义,并且 $R^2$ 如第(35)段所定义。

[0104] 在一组具体的本发明化合物中,这些化合物具有如下所示的结构式Ia<sub>1</sub>(式I的子定义):



式 Ia<sub>1</sub>

其中n、p、 $R_1$ 、 $R_2$ 和X以及任何相关的取代基基团各自具有本文所定义的任一项含义;或盐或溶剂化物。

[0105] 在式Ia<sub>1</sub>化合物的一个实施例中:

n如第(1)至(3)段中的任一段所定义;

p如第(4)至(5)段中的任一段所定义;

X如第(6)至(11)段中的任一段所定义;

$R_1$ 如第(12)至(23)段中的任一段所定义;

$R_2$ 如第(24)至(35)段中的任一段所定义;

$R_3$ 和 $R_4$ 如第(36)至(40)段中的任一段所定义;

$R_5$ 如上文第(41)至(47)段中的任一段所定义;

$R_6$ 如上文第(48)至(51)段中的任一段所定义;

R<sub>7</sub>如上文第(52)至(59)段中的任一段所定义;并且

R<sub>8</sub>如上文第(60)至(64)段中的任一段所定义。

[0106] 在一个实施例中,X如第(6)、(7)、(8)、(9)、(10)和(11)段中的任一段所定义,R<sup>1</sup>如第(18)段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(29)段所定义。

[0107] 在另一个实施例中,X如第(6)、(7)、(8)、(9)、(10)和(11)段中的任一段所定义,R<sup>1</sup>如第(20)段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(33)段所定义。

[0108] 在另一个实施例中,X如第(6)、(7)、(8)、(9)、(10)和(11)段中的任一段所定义,R<sup>1</sup>如第(23)段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(35)段所定义。

[0109] 在一个实施例中,X如第(6)段所定义,R<sup>1</sup>如第(18)段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(24)至(35)段中的任一段所定义。

[0110] 在一个实施例中,X如第(8)段所定义,R<sup>1</sup>如第(20)段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(24)至(35)段中的任一段所定义。

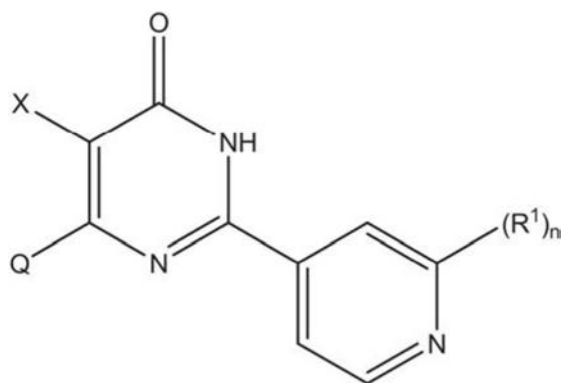
[0111] 在一个实施例中,X如第(11)段所定义,R<sup>1</sup>如第(23)段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(24)至(35)段中的任一段所定义。

[0112] 在一个实施例中,X如第(6)段所定义,R<sup>1</sup>如第(12)至(23)段中的任一段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(29)段所定义。

[0113] 在一个实施例中,X如第(8)段所定义,R<sup>1</sup>如第(12)至(23)段中的任一段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(33)段所定义。

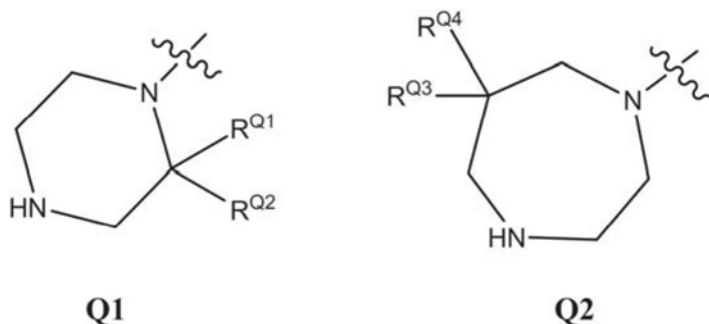
[0114] 在一个实施例中,X如第(11)段所定义,R<sup>1</sup>如第(12)至(23)段中的任一段所定义,并且R<sup>2</sup>如第(35)段所定义。

[0115] 在一组具体的本发明化合物中,这些化合物具有如下所示的结构式Ia<sub>2</sub>(式I的子定义):



式 Ia<sub>2</sub>

其中Q选自如下所示的式Q<sub>1</sub>或Q<sub>2</sub>基团:



Q1

Q2

并且其中：

$R^{Q1}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{Q3}$ 和 $R^{Q4}$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代 $C_1$ - $C_4$ 烷基或卤素；并且  
 $n$ 、 $R_1$ 和 $X$ 以及任何相关的取代基基团各自具有本文所定义的任一项含义；  
 或盐或溶剂化物。

[0116] 在式Ia<sub>2</sub>化合物的一个实施例中：

$R^{Q1}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{Q3}$ 和 $R^{Q4}$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代 $C_1$ - $C_4$ 烷基或卤素；  
 $n$ 如第(1)至(3)段中的任一段所定义；  
 $X$ 如第(6)至(11)段中的任一段所定义；并且  
 $R_1$ 如第(12)至(23)段中的任一段所定义。

[0117] 在式Ia<sub>2</sub>化合物的一个实施例中：

$R^{Q1}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{Q3}$ 和 $R^{Q4}$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_2$ 烷基、卤代 $C_1$ - $C_2$ 烷基或卤素；  
 $n$ 如第(2)至(3)段中的任一段所定义；  
 $X$ 如第(8)至(11)段中的任一段所定义；并且  
 $R_1$ 如第(15)至(23)段中的任一段所定义。

[0118] 在式Ia<sub>2</sub>化合物的一个实施例中：

$R^{Q1}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{Q3}$ 和 $R^{Q4}$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_2$ 烷基、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 或氟；  
 $n$ 如第(3)段所定义；  
 $X$ 如第(10)至(11)段中的任一段所定义；并且  
 $R_1$ 如第(20)至(23)段中的任一段所定义。

[0119] 在式Ia<sub>2</sub>化合物的一个实施例中：

$R^{Q1}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{Q3}$ 和 $R^{Q4}$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_2$ 烷基、卤代 $C_1$ - $C_2$ 烷基或卤素；  
 $n$ 为1；  
 $X$ 如第(8)至(11)段中的任一段所定义；并且  
 $R_1$ 如第(20)段中的任一段所定义。

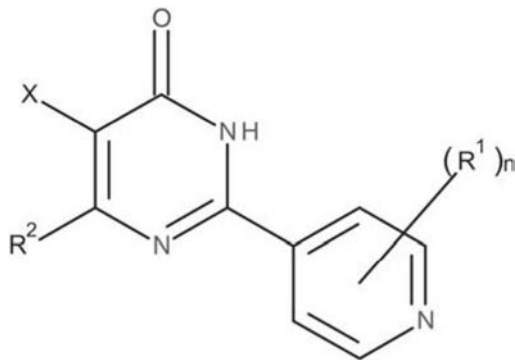
[0120] 在式Ia<sub>2</sub>化合物的一个实施例中：

$R^{Q1}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{Q3}$ 和 $R^{Q4}$ 各自独立地选自氢、 $C_1$ - $C_2$ 烷基、卤代 $C_1$ - $C_2$ 烷基或卤素；  
 $n$ 为1；  
 $X$ 如第(11)段所定义；并且  
 $R_1$ 如第(20)至(23)段中的任一段所定义。

[0121] 本发明的具体化合物包括例如下文所示的式Ia至If化合物，其中 $n$ 、 $p$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $X$ 和任何相关的取代基基团中的每一者都具有上文第(1)至(64)段中的任一段所定义的任何含义、或下文所述实施例中所定义的任何含义。

[0122] 除了上文所定义每个取代基基团的定义之外,本发明的化合物可以根据以下编号的实施例进行定义。当较高编号的实施例在替代方案中重新提及多个先前的较低编号的实施例并且包含在较低编号的实施例中不存在的新的限制时,较高编号的实施例旨在是对每一个替代方案的明确描述。例如,如果实施例2重新提及实施例1并包含实施例1中不存在的限制,实施例3重新提及实施例1或2并包含实施例1或2中不存在的一种或多种限制,并且实施例4重新提及实施例1至3中的任一者并包含实施例1、2或3中不存在的一种或多种限制,则实施例4旨在是对具有实施例1和实施例4的限制的类别的明确描述、对具有实施例2和实施例4(即,1、2和4)的限制的类别的明确描述,以及对具有实施例3和实施例4(即,1、3和4,以及1、2、3和4)的限制的类别的明确描述。就这一点而言应当注意,当较高编号的实施例提及较低编号的实施例并包含对较低编号的实施例中不存在的一个或多个基团的限制时,应当在上下文中解释该较高编号的实施例,以忽略在较低编号的实施例中缺少的一个或多个基团。

[0123] 实施例1. 一种式I化合物:



式 I

和/或其盐,其中,

X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>和CN;

每个R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>3</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷

基P(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

相邻原子上的任何两个R<sup>1</sup>可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

R<sup>2</sup>为基团A-B-C,其中:

A为键或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基;

B不存在或选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>、O、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基;并且

C为3至15元杂环烷基或4至11元环烷基,该3至15元杂环烷基或4至11元环烷基中的任一者任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

两个R<sup>6</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-

$C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^8$ 、卤代 $C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $N=NR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_2R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $(=O)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)R^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(NR^8R^8)(NR^8R^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(OR^8)(OR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(SR^8)(SR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)R^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(NR^8R^8)(NR^8R^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(OR^8)(OR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(SR^8)(SR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $SCN$ ;

每个 $R^8$ 独立地选自 $H$ 、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、卤代 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_0-C_6$ 烷基芳基、 $C_0-C_6$ 烷基环烷基、 $C_0-C_6$ 烷基杂芳基和 $C_0-C_6$ 烷基杂环烷基;

每个 $p$ 独立地为0、1或2;并且

每个 $n$ 独立地为0、1、2、3或4。

[0124] 实施例2. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤素、卤代 $C_1-C_6$ 烷基或 $CN$ 。

[0125] 实施例3. 根据实施例1或2的化合物, 其中 $X$ 为卤代 $C_1-C_6$ 烷基。

[0126] 实施例4. 根据实施例1或2的化合物, 其中 $X$ 为卤素。

[0127] 实施例5. 根据实施例1或2的化合物, 其中 $X$ 为 $CN$ 。

[0128] 实施例6. 根据实施例1至5中任一项的化合物, 其中 $A$ 为键。

[0129] 实施例7. 根据实施例1至6中任一项的化合物, 其中 $B$ 不存在。

[0130] 实施例8. 根据实施例1至6中任一项的化合物, 其中 $B$ 选自 $S(O)_p$ 、 $NR^3$ 和 $O$ 。

[0131] 实施例9. 根据实施例1的化合物, 其中 $A$ 为键, 并且 $B$ 选自 $S(O)_p$ 、 $NR^3$ 和 $O$ 。

[0132] 实施例10. 根据实施例1的化合物, 其中 $A$ 为键, 并且 $B$ 不存在。

[0133] 实施例11. 根据实施例1至5中任一项的化合物, 其中 $A$ 为 $C_1-C_{10}$ 烷基。

[0134] 实施例12. 根据实施例1的化合物, 其中 $A$ 为 $C_1-C_{10}$ 烷基, 并且 $B$ 不存在。

[0135] 实施例13. 根据实施例1的化合物, 其中 $A$ 为 $C_1-C_{10}$ 烷基, 并且 $B$ 选自 $S(O)_p$ 、 $NR^3$ 和 $O$ 。

[0136] 实施例14. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤素, 并且 $A$ 为键。

[0137] 实施例15. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤素, 并且 $A$ 为 $C_1-C_{10}$ 烷基。

[0138] 实施例16. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤素,  $A$ 为键, 并且 $B$ 不存在。

[0139] 实施例17. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤素,  $A$ 为键, 并且 $B$ 选自 $S(O)_p$ 、 $NR^3$ 和 $O$ 。

[0140] 实施例18. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤素,  $A$ 为 $C_1-C_{10}$ 烷基, 并且 $B$ 不存在。

[0141] 实施例19. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤素,  $A$ 为 $C_1-C_{10}$ 烷基, 并且 $B$ 选自 $S(O)_p$ 、 $NR^3$ 和 $O$ 。

[0142] 实施例20. 根据实施例1的化合物, 其中 $X$ 为卤代 $C_1-C_6$ 烷基、 $A$ 为键, 并且 $B$ 选自 $S(O)_p$ 、 $NR^3$ 和 $O$ 。

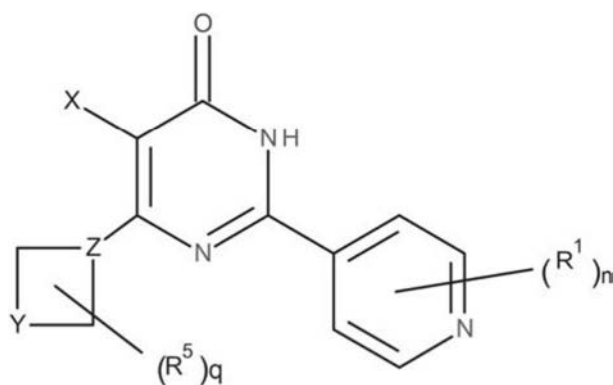
[0143] 实施例21. 根据实施例1的化合物, 其中X为卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、A为C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基, 并且B不存在。

[0144] 实施例22. 根据实施例1的化合物, 其中X为卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、A为C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基, 并且B选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>和O。

[0145] 实施例23. 根据前述实施例中任一项的化合物, 其中至少一个R<sup>5</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、(=O)和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, 其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代。

[0146] 实施例24. 根据前述实施例中任一项的化合物, 其中C为杂环烷基, 选自哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂硫化环戊烷基、四氢吡喃基、吡咯烷基、二氮杂环庚烷基、咪唑基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、二氮杂螺[3.5]壬烷基、氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、二氢吡喃基、八氢-1H-吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂萘基、六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基、二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、四氢吡啶基、氧杂氮杂环庚烷基、八氢苯并[b][1,4]噁嗪基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、二氮杂螺[4.4]壬烷基、八氢吡咯并[2,3-c]吡啶基、六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,2-c]吡啶基、氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、八氢吡咯并[3,2-b]吡啶基、八氢吡咯并[3,2-c]吡啶基、氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基、氮杂双环[3.1.0]己烷基、氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷基、二氮杂螺[3.3]庚烷基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、三氮杂螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡啶基、八氢吡咯并[3,4-b]吡啶基、六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、六氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡咯基、二氮杂螺[3.4]辛烷基、六氢-2H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡咯基、二氮杂双环[3.2.1]辛烷基、八氢-2H-萘啶基和二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基。

[0147] 实施例25. 一种式Ia化合物:



式 Ia

和/或其盐, 其中:

X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>和CN;

每个R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷

基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>3</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中除了卤素和NO<sub>2</sub>以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

相邻原子上的任何两个R<sup>1</sup>可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

Z为CR<sup>9</sup>或N;

Y选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>10</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷



基P(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中除了卤素和NO<sub>2</sub>以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

任何两个R<sup>5</sup>或R<sup>5</sup>和R<sup>10</sup>可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;或

两个R<sup>6</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代;

每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN;

每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基和C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基;

R<sup>9</sup>选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和卤素;

R<sup>10</sup>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基

$\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})_2\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})_2\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OP}(=\text{O})\text{R}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^8\text{R}^8)(\text{NR}^8\text{R}^8)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^8)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^8)(\text{SR}^8)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{P}(=\text{O})\text{R}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^8\text{R}^8)(\text{NR}^8\text{R}^8)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^8)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^8)(\text{SR}^8)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{S}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^8\text{R}^8$ 和 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{SCN}$ ；其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个 $\text{R}^7$ 取代；

每个p独立地为0、1或2；

每个n独立地为0、1、2、3或4；

每个q独立地为介于0与8之间(包括端值在内)的整数；并且

每个m独立地为介于1与5之间(包括端值在内)的整数。

[0148] 实施例26. 根据实施例25的化合物, 其中X为卤素、卤代 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或CN。

[0149] 实施例27. 根据实施例25或26的化合物, 其中X为卤代 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基

[0150] 实施例28. 根据实施例25或26的化合物, 其中X为卤素。

[0151] 实施例29. 根据实施例25或26的化合物, 其中X为CN。

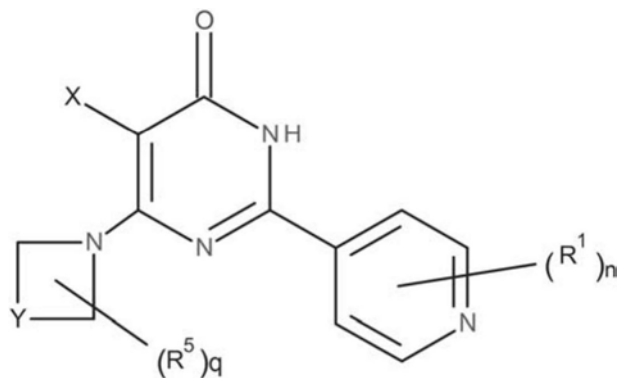
[0152] 实施例30. 根据实施例25至29中任一项的化合物, 其中至少一个 $\text{R}^5$ 选自 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 炔基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基芳基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基环烷基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基杂环烷基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基杂芳基、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基CN、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、卤代 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、卤素、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^6\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^6\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^6$ 、 $(=\text{O})$ 和 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 。

[0153] 实施例31. 根据实施例25至30中任一项的化合物, 其中n为0、1或2。

[0154] 实施例32. 根据实施例25至31中任一项的化合物, 其中 $\text{R}^1$ 选自 $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基芳基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基环烷基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基杂环烷基、 $\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基杂芳基、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基CN、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{R}^4$ 、卤代 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{C}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^3$ 、 $(=\text{O})$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})_2\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OS}(=\text{O})_2\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OP}(=\text{O})\text{R}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^3)(\text{OR}^4)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{P}(=\text{O})\text{R}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^3)(\text{OR}^4)$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{S}(=\text{O})\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{NR}^3\text{R}^4$ 和 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{SCN}$ , 其中前述中的任一项任选地被一个或多个 $\text{R}^5$ 取代。

[0155] 实施例33. 根据实施例25至32中任一项的化合物, 其中 $\text{R}^1$ 选自卤代 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、卤素、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ 烷基 $\text{OR}^3$ 和 $(=\text{O})$ 。

[0156] 实施例34. 一种式Ib化合物:



式 Ib

和/或其盐,其中:

X选自卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、NO<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>和CN;

每个R<sup>1</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>3</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>3</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>3</sup>)(SR<sup>4</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN,其中前述中的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

相邻原子上的任何两个R<sup>1</sup>可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

Y选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>10</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基,其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系,其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代;

每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-

$C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、卤代 $C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $N=NR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C_0-C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C(=O)OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_2R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^6S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $(=O)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)R^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(NR^6R^6)(NR^6R^6)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(OR^6)(OR^6)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(SR^6)(SR^6)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)R^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(NR^6R^6)(NR^6R^6)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(OR^6)(OR^6)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(SR^6)(SR^6)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $SCN$ ，其中前述中的任一项任选地被一个或多个 $R^7$ 取代；或

任何两个 $R^5$ 或 $R^5$ 和 $R^{10}$ 可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系，其中所述环系任选地被一个或多个 $R^7$ 取代；

每个 $R^6$ 独立地选自H、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、卤代 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_0-C_6$ 烷基芳基、 $C_0-C_6$ 烷基环烷基、 $C_0-C_6$ 烷基杂芳基、 $C_0-C_6$ 烷基杂环烷基，其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个 $R^7$ 取代；或

两个 $R^6$ 可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系，其中所述环系任选地被一个或多个 $R^7$ 取代；

每个 $R^7$ 独立地选自 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_0-C_6$ 烷基芳基、 $C_0-C_6$ 烷基环烷基、 $C_0-C_6$ 烷基杂环烷基、 $C_0-C_6$ 烷基杂芳基、 $-C_0-C_6$ 烷基 $CN$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^8$ 、卤代 $C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $N=NR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $C(=O)NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8C(=O)C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_2R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $NR^8S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $(=O)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $OR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)R^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(NR^8R^8)(NR^8R^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(OR^8)(OR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $OP(=O)(SR^8)(SR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)R^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(NR^8R^8)(NR^8R^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(OR^8)(OR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $P(=O)(SR^8)(SR^8)$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)_2C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $S(=O)C_0-C_6$ 烷基 $NR^8R^8$ 和 $-C_0-C_6$ 烷基 $SCN$ ；

每个 $R^8$ 独立地选自H、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、卤代 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_0-C_6$ 烷基芳

基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基和C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基；

R<sup>10</sup>为H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN；其中前述中除了H以外的任一任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；

每个p独立地为0、1或2；

每个n独立地为0、1、2、3或4；

每个q独立地为介于0与8之间(包括端值在内)的整数；并且

每个m独立地为介于1与5之间(包括端值在内)的整数。

[0157] 实施例35. 根据实施例34的化合物, 其中X为卤素或卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

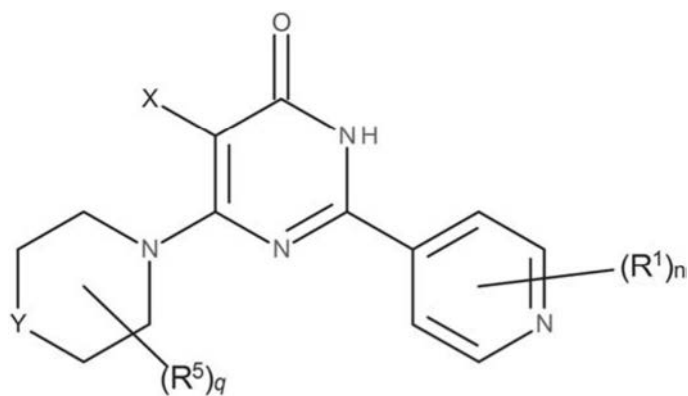
[0158] 实施例36. 根据实施例34或35的化合物, 其中X为卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0159] 实施例37. 根据实施例34或35的化合物, 其中X为卤素。

[0160] 实施例38. 根据实施例34的化合物, 其中X为CN。

[0161] 实施例39. 根据前述实施例34至38中任一项的化合物, 其中至少一个R<sup>5</sup>选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、(=O)和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>。

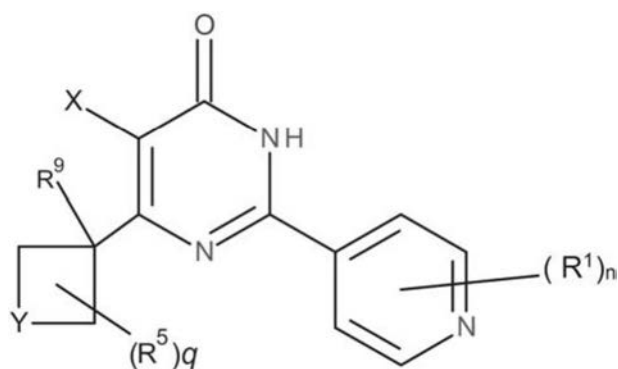
[0162] 实施例40. 实施例34的式Ic化合物：



式 Ic

和/或其盐。

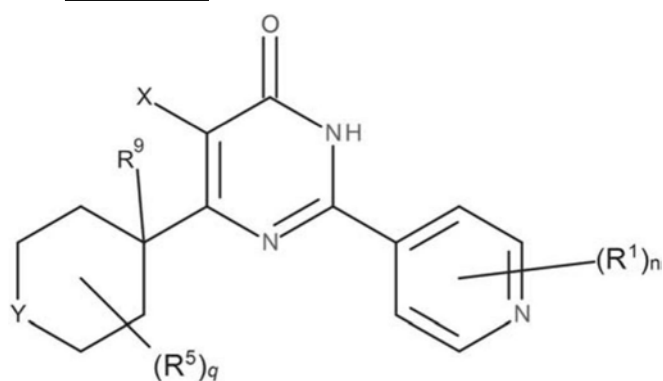
[0163] 实施例41. 实施例25的式Id化合物:



式 Id

和/或其盐。

[0164] 实施例42. 实施例41的式Ie化合物:



式 Ie

和/或其盐。

[0165] 实施例43. 根据实施例40、41或42中任一项的化合物, 其中X为卤素或卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

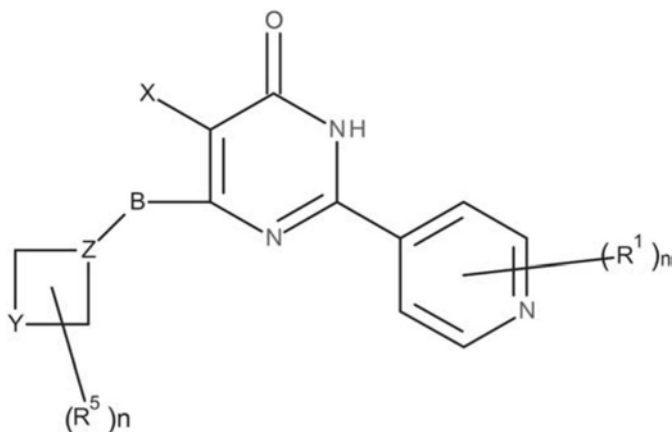
[0166] 实施例44. 根据实施例40、41、42或43中任一项的化合物, 其中X为卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0167] 实施例45. 根据实施例40、41、42或43中任一项的化合物, 其中X为卤素。

[0168] 实施例46. 根据实施例40、41或42中任一项的化合物, 其中X为CN。

[0169] 实施例47. 根据前述实施例40至46中任一项的化合物, 其中至少一个 $R^5$ 选自 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基芳基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂芳基、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基CN、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C(=O)OR^6$ 、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤素、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6R^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^6C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)OR^6$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^6$ 、 $(=O)$ 和 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^6$ 。

[0170] 实施例48. 一种式If化合物:



式 If

和/或其盐, 其中:

X选自卤素、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $NO_2$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NHS(O)_2R^6$ 和CN;

每个 $R^1$ 独立地选自 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基芳基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂环烷基、 $C_0$ - $C_6$ 烷基杂芳基、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基CN、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $R^3$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)OR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^3$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^3$ 、卤代 $C_1$ - $C_6$ 烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $N=NR^3$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)OR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)C(=O)OR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)OR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $C(=O)NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_2R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3S(=O)_2C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^3$ 、 $(=O)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OC(=O)C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OS(=O)R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OS(=O)_2R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0$ - $C_6$ 烷基 $OR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OS(=O)_2C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)R^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)(NR^3R^4)(NR^3R^4)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)(OR^3)(OR^4)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $OP(=O)(SR^3)(SR^4)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $P(=O)R^3R^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $P(=O)(NR^3R^4)(NR^3R^4)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $P(=O)(OR^3)(OR^4)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $P(=O)(SR^3)(SR^4)$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_pR^4$ 、 $-C_0$ - $C_6$ 烷基 $S(=O)_2C_0$ - $C_6$ 烷基 $NR^3R^4$ 和 $-C_0$ - $C_6$ 烷基SCN, 其中前述中除了卤素和 $NO_2$ 以外的任一项任选地被一个或多个 $R^5$ 取代; 或

相邻原子上的任何两个 $R^1$ 可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系, 其中所述环

系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代；

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基，其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代；或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系，其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代；

B选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>、O、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基；

Z为CR<sup>9</sup>或N；

Y选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>10</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-和-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>；

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基，其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代；或

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系，其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代；

每个R<sup>5</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)(NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>6</sup>)(SR<sup>6</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN，其中前述中除了卤素和NO<sub>2</sub>以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；或

两个R<sup>5</sup>或R<sup>5</sup>和R<sup>10</sup>可以合在一起形成4至12元的碳环或杂环环系，其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；

每个R<sup>6</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基，其中前述中除了H以外的任一项任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；或

两个R<sup>6</sup>可以合在一起形成3至15元的碳环或杂环环系，其中所述环系任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；

每个R<sup>7</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷



基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN；

每个R<sup>8</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基和C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基；

R<sup>9</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和卤素；

R<sup>10</sup>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基芳基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂环烷基、C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基杂芳基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基CN、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基N=NR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、(=O)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OC(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OR<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OS(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基OP(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)(NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(OR<sup>8</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基P(=O)(SR<sup>8</sup>)(SR<sup>8</sup>)、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)<sub>2</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>、-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基S(=O)C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>和-C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基SCN；其中前述中除了H以外的任一任选地被一个或多个R<sup>7</sup>取代；

每个p独立地为0、1或2；

每个n独立地为0、1、2、3或4；

每个q独立地为介于0与8之间(包括端值在内)的整数；并且

每个m独立地为介于1与5之间(包括端值在内)的整数。

- [0171] 实施例49. 根据实施例49的化合物, 其中B选自S(O)<sub>p</sub>、NR<sup>3</sup>和O。
- [0172] 实施例50. 根据实施例48或49的化合物, 其中B为S(O)<sub>p</sub>。
- [0173] 实施例51. 根据实施例48或49的化合物, 其中B为NR<sup>3</sup>。
- [0174] 实施例52. 根据实施例48或49的化合物, 其中B为O。
- [0175] 实施例53. 根据实施例48至52中任一项的化合物, 其中X为卤素或卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- [0176] 实施例54. 根据实施例48至53中任一项的化合物, 其中X为卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- [0177] 实施例55. 根据实施例48至53中任一项的化合物, 其中X为卤素。
- [0178] 实施例56. 根据实施例48至52中任一项的化合物, 其中X为CN。
- [0179] 实施例57. 一种药物组合物, 该药物组合物包含根据前述实施例1至57中任一项的化合物和/或其盐, 以及药学上可接受的赋形剂。
- [0180] 实施例58. 一种治疗至少部分由Cdc7介导的疾病或病症的方法, 该方法包括向被识别为有需要的受试者施用根据实施例1至56中任一项的化合物和/或其药学上可接受的盐。
- [0181] 本发明的具体化合物包括本申请中例举的任何化合物、或者其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且特别是以下任何一种:

4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-(4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2-甲基丙酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(1-乙酰基-4-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;  
4-(1-苯甲酰基-4-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-N-异丙基-哌啶-1-甲酰胺;  
4-[1-(苯磺酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1-甲基-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1-异丁基-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-[(3-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异丁基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异戊基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(环戊基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-2-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-吗啉代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
N-[2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯;

5-氯-4-[1-(吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯甲腈;  
5-氯-4-[1-(哒嗪-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
3-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯甲腈;  
5-氯-4-[1-(2-碘苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(3-羟基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(呋喃-2-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-[2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基]-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2,4-二甲基噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(1-甲基咪唑-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2,5-二甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(噁唑-4-羰基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(1,5-二甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(噁二唑-4-羰基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[1-(4-乙酰基苯甲酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
3-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;

N-[4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯基]乙酰胺;  
5-氯-4-[1-(4-异丙氧基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
N-[(1S)-2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯;

N-[4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]苯基]-N-甲基-甲烷磺酰胺;

5-氯-4-[1-(2-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(4-甲基噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(1H-吡唑-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(5-甲基异噁唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2,2-二氟环丙烷羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
N-[(1R)-2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯;

5-氯-4-[1-(3-甲基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-[4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-异丁基-4-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-3-基-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(4-乙氧基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
N-[1-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-羰基]丁基]氨基甲酸叔丁酯;

4-[1-(2-氨基丙酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢呋喃-3-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-异丙基四氢吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-2-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-1-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-溴-4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-苯基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-氧代哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-3-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-异丁基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(2-羟基乙基)吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-丙基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吗啉-2-甲酰胺;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-N,N-二甲基-吗啉-2-甲酰胺;  
N-[[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吗啉-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯;

5-氯-4-[2-(2-甲氧基乙基)吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-4-甲酰胺;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-羟基-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-苄基-1-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,5-二甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-羟基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氟-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氟-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;  
5-氯-4-[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸苄酯；  
5-氯-4-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(3-吡啶基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮；  
5-溴-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
6-氧代-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-5-甲腈；  
5-碘-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
(2R)-1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺；  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲醛；  
4-[(9aS)-1,3,4,5,7,8,9,9a-八氢吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂萘-2-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[3-(羟基甲基)-1-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-硫代吗啉代-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3-氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[4-(2-羟基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-(4-叔丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-哌嗪-1-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-(4-甲基四氢吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-甲基四氢吡喃-4-基)-1H-嘧啶-6-酮；

4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(2,2,2-三氟乙酰基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙腈;  
4-[(8aS)-7,7-二氟-1,3,4,6,8,8a-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-丙-2-炔基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,3,3-四氟丙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-氟四氢吡喃-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-吗啉代-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-氟-3-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-4-甲腈;  
5-氯-4-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-叔丁基哌嗪-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-吗啉-2-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-氟-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-哌嗪-1-基-1H-嘧啶-6-酮;  
(2S)-4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1,2-二羧酸O1-叔丁基O2-甲酯;  
(2S)-4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲酸甲酯;  
4-[(3S)-3-苄基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-苄基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氯-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-羟基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(2-噻吩基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(3-羟基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-四氢吡喃-4-基-2-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-(氨基甲基)-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-(氨基甲基)-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氟-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S,8aS)-3-异丁基-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氟-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氟-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-溴-4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-溴-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈;  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-丙基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-异丁基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S)-2-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-苯基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-异丙基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基氧基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[[ (3R)-3-哌啶基]氧基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[[ (3S)-3-哌啶基]氧基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-  
6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(4aS,8aS)-2,3,4a,5,6,7,8,8a-八氢苯并[b][1,4]噁嗪-4-基]-5-氯-2-(2-氟-4-  
吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-1H-嘧啶-6-



酮;

5-氯-4-[(3,3-二甲基-4-哌啶基)-甲基-氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(3,3-二甲基-4-哌啶基)氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(3S,5R)-3,5-二羟基-1-哌啶基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[3-(吗啉代甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

4-(3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基氨基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;

1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基硫烷基-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉-3-基甲基氨基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基硫烷基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-四氢吡喃-4-基吡咯烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(1R,3S)-3-氨基环戊氧基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(甲基氨基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(甲基氨基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基(四氢吡喃-4-基)氨基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;  
N-[1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-4-哌啶基]乙酰胺;  
8-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-氧代-1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉代甲基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(哌嗪-1-基甲基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N,N-二甲基-哌嗪-1-甲酰胺;  
5-氯-4-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(2,3,3a,5,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡咯-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(1-哌啶基甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]氮杂环庚烷-4-酮;  
5-氯-4-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R)-2-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(吗啉代甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
(2R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺;  
(2S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺;  
(3R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-甲酰胺;  
5-氯-4-(1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-9-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
(3S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-甲酰胺;  
4-(3-氨基-4-氟-1-哌啶基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-甲基-哌啶-3-甲酰胺;  
N-[1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙酰

胺;

1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-异丙基-哌啶-4-甲酰胺;

1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-(2-羟基乙基)哌啶-4-甲酰胺;

胺;

1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-乙基-哌啶-4-甲酰胺;

5-氯-4-[(3R)-3-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(3S)-3-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3aS,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-2H-1,5-萘啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基-[(3S)-3-哌啶基]氨基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基-[(3R)-3-哌啶基]氨基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3,3-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(6-羟基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-酮;

5-氯-4-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-异丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3S)-3-苯胺基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3S)-3-氨基-3-甲基吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(1,2,3,3a,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

N-[(3S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基]乙酰胺;

5-氯-4-(2,5-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(4-吡啶基)-4-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(苯氧基甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-吡咯烷-1-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-氨基苯氧基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮;  
4-[苄基(甲基)氨基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(苄基氨基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
(2R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲腈;  
(2S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲腈;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,9-二氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-甲氧基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲氧基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-苄基氧基-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(1-羟基环丙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(8aS)-7,7-二氟-1,3,4,6,8,8a-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S,8aS)-3-异丁基-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[5-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(5,6,8,9-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂萘-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,2-二甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[5,8-二甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,3-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(5-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6-氟-6-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R,5S)-2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]乙酰胺;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基氧基-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[(2S)-4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-基]乙腈;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2R-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S)-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R)-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S)-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[6R-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[6S-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6S-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6R-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(3-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氯-4-吡啶基)-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;以及  
5-氯-4-(6,6-二氟-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮。

在另一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物选自由以下项组成的组:

4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-(4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-溴-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-碘-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氟-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-2-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基四氢吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-甲基四氢吡喃-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-3-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢呋喃-3-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-异丙基四氢吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-2-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-3-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氟-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-氟四氢吡喃-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-氟-3-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-吗啉-2-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-氟-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-2-(2-氯-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-四氢吡喃-4-基-2-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-(1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-乙氧基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-吡咯烷-1-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-溴-4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-(3-氧代哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2-甲基丙酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
N-[2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-N-异丙基-哌啶-1-甲酰胺;  
4-[1-(苯磺酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(2,2,2-三氟乙酰基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1-异丁基-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(1-乙酰基-4-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(1-苯甲酰基-4-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[1-(吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌啶-1-羰基]苯甲腈;  
5-氯-4-[1-(吡嗪-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
3-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌啶-1-羰基]苯甲腈;  
5-氯-4-[1-(2-碘苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(3-羟基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(呋喃-2-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-[2-(1H-咪唑-4-基)乙酰基]-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2,4-二甲基噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(1-甲基咪唑-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2,5-二甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(噁唑-4-羰基)-4-哌啶基]-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(1,5-二甲基吡唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(噁二唑-4-羰基)-4-哌啶基]-1H-咪啉-6-酮;  
4-[1-(4-乙酰基苯甲酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
3-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;  
N-[4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌啶-1-羰基]苯基]乙酰胺;  
5-氯-4-[1-(4-异丙氧基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
N-[(1S)-2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯;  
N-[4-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌啶-1-羰基]苯基]-N-甲基-甲烷磺酰胺;  
5-氯-4-[1-(2-氯苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(4-甲基噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(1H-吡唑-4-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(5-甲基异噁唑-3-羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-(2,2-二氟环丙烷羰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
N-[(1R)-2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]-1-哌啶基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯;  
5-氯-4-[1-(3-甲基苯甲酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[1-[4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰基]-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
N-[1-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌啶-1-羰基]丁基]氨基甲酸叔丁酯;  
4-[1-(2-氨基丙酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-1H-咪啉-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-



6-酮;

4-[(3S)-4-乙酰基-3-甲基-哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1-甲基-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-[(3-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异丁基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异戊基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(环戊基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-异丁基-4-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-吗啉代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-苯基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-异丁基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(2-羟基乙基)吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-丙基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吗啉-2-甲酰胺;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-N,N-二甲基-吗啉-2-甲酰胺;  
N-[[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吗啉-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁

酯;

5-氯-4-[2-(2-甲氧基乙基)吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-4-甲酰胺;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-苄基-1-哌啶基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,5-二甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-羟基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(羟基甲基)-1-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;  
5-氯-4-[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酸苄酯;  
5-氯-4-[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(3-吡啶基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮;  
(2R)-1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲醛;  
4-[(9aS)-1,3,4,5,7,8,9,9a-八氢吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂萘-2-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(羟基甲基)-1-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-硫代吗啉代-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(2-羟基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-叔丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-2-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(4-甲基磺酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙腈;  
4-[(8aS)-7,7-二氟-1,3,4,6,8,8a-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(4-丙-2-炔基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[4-(2,2,3,3-四氟丙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌啶-4-甲腈;  
5-氯-4-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-叔丁基哌嗪-1-基)-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
酮;  
(2S)-4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1,2-二羧酸O1-叔丁基O2-甲酯;  
(2S)-4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲酸甲酯;  
4-[(3S)-3-苄基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-苄基哌嗪-1-基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3-羟基-1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[3-(2-噻吩基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(3-羟基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[外消旋-(3S,8aS)-3-异丁基-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-1H-嘧啶-6-酮;

4-[ (3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氟-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[ (3S)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S,5R)-3,5-二羟基-1-哌啶基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基硫烷基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基硫烷基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(1R,3S)-3-氨基环戊氧基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(甲基氨基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(甲基氨基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-四氢呋喃-3-基]氧基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(1-哌啶基甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]氮杂环庚烷-4-酮;  
5-氯-4-(4,4-二氟氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(2R)-2-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(6-羟基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-6-酮;  
4-[(3S)-3-苯胺基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3,3-二甲基-4-哌啶基)-甲基-氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3,3-二甲基-4-哌啶基)氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[3-(吗啉代甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(3,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基氨基)-1H-嘧啶-6-酮

4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉-3-基甲基氨基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-四氢吡喃-4-基吡咯烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基(四氢吡喃-4-基)氨基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-甲基-哌啶-4-甲酰胺;

N-[1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-4-哌啶基]乙酰胺;

8-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-氧代-1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3R,4R)-3-氨基-4-羟基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-六氢-2H-吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-1-甲酰胺;

4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N,N-二甲基-哌嗪-1-甲酰胺;

5-氯-4-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-(2,3,3a,5,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡咯-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(吗啉代甲基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

(2R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-2-甲酰胺;

(3R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-甲酰胺;

5-氯-4-(1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-9-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

(3S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-甲酰胺;  
4-(3-氨基-4-氟-1-哌啶基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-甲基-哌啶-3-甲酰胺;  
N-[1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-4-哌啶基]-2-甲基-丙酰胺;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-异丙基-哌啶-4-甲酰胺;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-(2-羟基乙基)哌啶-4-甲酰胺;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-N-乙基-哌啶-4-甲酰胺;  
5-氯-4-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3aS,6aS)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-2H-1,5-萘啶-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基-[(3S)-3-哌啶基]氨基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[甲基-[(3R)-3-哌啶基]氨基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-异丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基-3-甲基-吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
N-[(3S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基]乙酰胺;  
4-(1,2,3,3a,5,6,7,7a-八氢吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-吡咯烷-1-基-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1-哌啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-甲氧基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲氧基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(苯氧基甲基)吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-氨基苯氧基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮;  
4-[苄基(甲基)氨基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(苄基氨基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,9-二氧杂-4-氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-苄基氧基-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[5-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,2-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,2-二甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(5-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6-氟-6-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基氧基-1H-嘧啶-6-酮;  
2-[(2S)-4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-基]乙腈;  
5-氯-4-[(3R)-3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氟-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-异丙基哌嗪-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-(1-羟基环丙基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-吗啉代-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[外消旋-(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-5-氟-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[外消旋-(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[外消旋-(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-异丙基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(4-哌啶基氧基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[[ (3R)-3-哌啶基]氧基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[[ (3S)-3-哌啶基]氧基]-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(4aS,8aS)-2,3,4a,5,6,7,8,8a-八氢苯并[b][1,4]噁嗪-4-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R)-3-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S)-3-乙基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(3,3-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(2,5-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3R,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[(3S,5R)-3,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
(2R)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲脞;  
(2S)-1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]哌嗪-2-甲脞;  
5-氯-4-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(8aS)-7,7-二氟-1,3,4,6,8,8a-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
4-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶



基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3S,8aS)-3-异丁基-3,4,6,7,8,8a-六氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(7-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(5,6,8,9-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂革-7-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(3-甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[5,8-二甲基-3-(三氟甲基)-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吗啉-4-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2,3-二甲基吗啉-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-哌嗪-1-基-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3R)-3-(氨基甲基)-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

4-[(3S)-3-(氨基甲基)-1-哌啶基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3-丙基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3-异丁基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(2-甲基哌嗪-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2S)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[(2S)-2-异丙基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[(2R)-2-乙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(3-苯基吗啉-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[2S-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-[2R-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-4-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;

顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-

酮;

5-氯-4-[6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[6S-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[6R-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3S-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3R-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-

酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6S-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-

酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[6R-(三氟甲基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]-1H-嘧啶-6-

酮;

5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[2R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2S-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2R-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2-(二氟甲基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2R-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[2S-(1,1-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3S-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-[3R-环丙基哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-

酮;

顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2R-甲基-5S-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-

酮;

顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2S-甲基-5R-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-

酮;

5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉代甲基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(哌嗪-1-基甲基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(3-氟-4-吡啶基)-4-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮;  
5-氯-2-(2-氯-4-吡啶基)-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-嘧啶-6-酮;

5-氯-2-(2-羟基-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-6-酮；  
6-氧代-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-嘧啶-5-甲腈；  
5-氯-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-3,6-二氢-2H-吡喃-1-甲酸叔丁酯；  
2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-5-(三氟甲基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-[(3S)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-溴-4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈；  
5-溴-4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈；  
1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-6-酮；  
5-氯-2-(4-吡啶基)-4-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)-1H-嘧啶-6-酮；  
2-[4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]乙酰胺；  
5-氯-4-(6,6-二氟-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮；  
5-氯-4-哌嗪-1-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮。

#### 生物活性

[0182] 所附实例部分中描述的Cdc7酶和细胞测定可以用于测量本发明化合物的药理学作用。

[0183] 尽管式I化合物的药理学性质随结构变化而变化,但如所预期的,已发现本发明化合物在这些Cdc7测定中具有活性。

[0184] 一般来讲,本发明化合物在本文所述的Cdc7酶测定中表现出5 $\mu$ M或更低的IC<sub>50</sub>,本发明的优选化合物表现出1 $\mu$ M或更低的IC<sub>50</sub>,本发明的更优选化合物表现出500nM或更低的IC<sub>50</sub>,并且本发明的最优选化合物表现出200nM或更低的IC<sub>50</sub>。

[0185] 一般来讲,本发明化合物在本文所述的Cdc7细胞测定中表现出10 $\mu$ M或更低的IC<sub>50</sub>,本发明的优选化合物表现出5 $\mu$ M或更低的IC<sub>50</sub>,本发明的更优选化合物表现出1 $\mu$ M或更低的IC<sub>50</sub>,并且本发明的最优选化合物表现出500nM或更低的IC<sub>50</sub>。

#### 药物组合物

[0186] 根据本发明的另一个方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的如上文所定义的本发明化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0187] 本发明的组合物可以处于适合于以下使用的形式:口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散的散剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂),局部使用(例如作为霜剂、软膏剂、凝胶,或者水性或油性溶液剂或混悬剂),通过吸入施用(例如作为细碎的粉末或液体气溶胶剂),通过吹入施用(例如作为细碎的粉末)或肠胃外施用(例如作为静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液剂,或者作为直肠给药的栓剂)。

[0188] 本发明的组合物可以使用常规药物赋形剂,通过本领域众所周知的常规程序获

得。因此，旨在口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0189] 用于在疗法中使用的本发明化合物的有效量是足以治疗或预防本文提及的增殖性病症、减缓其进展和/或减轻与该病症相关联的症状的量。

[0190] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必然将根据所治疗的个体和具体施用途径而变化。例如，旨在向人类口服施用的配制物将通常包含例如与适量且便利量的赋形剂（按总组合物的重量计可以从约5%变化到约98%）配混的从0.5mg至0.5g（更适当地从0.5mg至100mg，例如从1mg至30mg）活性剂。

[0191] 根据众所周知的医学原理，针对治疗或预防目的，式I化合物的剂量大小将自然而然地根据病症的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而变化。

[0192] 应当注意，剂量和给药方案可以随待缓解的病症的类型和严重程度而变化，并且可以包括在特定的时间段（几天或几小时）之内施用单剂量或多剂量，即QD（每日一次）、BID（每日两次）等。应当进一步理解，对于任何特定的受试者或患者，可能需要根据个体需要以及施用或监督这些药物组合物的施用的人的专业判断随时间推移而调整具体的剂量方案。例如，可以基于药代动力学参数或药效学参数来调整剂量，这些参数可以包括临床效果，诸如毒性作用和/或实验室值。因此，本申请涵盖由本领域技术人员确定的患者内剂量递增。用于确定适当的剂量和给药方案的程序和方法在相关领域中是众所周知的，并且可由技术人员轻易地探知。因此，普通技术人员将容易理解并认识到，本文提出的剂量范围仅仅是示例性的，并不旨在限制本文所述药物组合物的范围或实践。

[0193] 在使用本发明的化合物用于治疗目的或预防目的时，通常这样将其施用：使得如果需要分剂量，则接受例如0.1mg/kg体重至75mg/kg体重范围内的日剂量。一般来讲，当采用肠胃外途径时，将施用较低剂量。因此，例如，对于静脉内或腹膜内施用，将通常使用例如0.1mg/kg体重至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地，对于通过吸入施用，将使用例如0.05mg/kg体重至25mg/kg体重范围内的剂量。口服施用也可以是合适的，特别是以片剂形式。典型地，单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

#### 治疗性用途及应用

[0194] 上述化合物定义中所述的条件排除了某些非新颖的化合物，但这些化合物在本文所定义的任何治疗方法或联合疗法中的用途仍由本发明涵盖。

[0195] 本发明提供了用作Cdc7抑制剂的化合物。

[0196] 本发明因此提供了一种在体外或在体内抑制Cdc7酶活性的方法，所述方法包括让细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0197] 本发明还提供了一种治疗需要这种治疗的患者体内牵涉Cdc7活性的疾病或障碍的方法，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，或药物组合物。

[0198] 本发明提供了一种在体外或在体内抑制细胞增殖的方法，所述方法包括让细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0199] 本发明提供了一种治疗需要这种治疗的患者体内的增殖性障碍的方法，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，或药物组合物。

[0200] 本发明提供了一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0201] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于在疗法中使用。

[0202] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于治疗增殖性病征。

[0203] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于治疗癌症。在一个具体实施例中,该癌症为人类癌症。

[0204] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于抑制Cdc7酶活性。

[0205] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于治疗牵涉Cdc7活性的疾病或障碍。

[0206] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病征的药物中的用途。

[0207] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。适当地,该药物用于治疗人类癌症。

[0208] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于抑制Cdc7酶活性的药物中的用途。

[0209] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗牵涉Cdc7活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[0210] 术语“增殖性障碍”在本文中可互换使用,涉及不希望出现的过量或异常细胞的不需要或不受控制的细胞增殖(无论是在体外还是在体内),诸如赘生性生长或增生性生长。增殖性病征的实例包括但不限于恶变前细胞增殖和恶性细胞增殖,包括但不限于恶性赘生物和肿瘤、癌症、白血病、银屑病、骨病、纤维增殖性障碍(例如结缔组织的纤维增殖性障碍),以及动脉粥样硬化。可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于肺、结肠、乳腺、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑和皮肤。

[0211] 本发明化合物的抗增殖作用特别适用于治疗人类癌症(由于它们抑制Cdc7酶活性)。

[0212] 抗癌作用可以通过一种或多种机制产生,包括但不限于:调节细胞增殖、抑制血管生成(新血管形成)、抑制转移(肿瘤从其起源扩散)、抑制侵袭(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构中)或促进细胞凋亡(程序性细胞死亡)。

[0213] 在本发明的一个具体实施例中,待治疗的增殖性病征是癌症。

#### 施用途径

[0214] 可以将本发明的化合物或包含这些化合物的药物组合物通过任何方便的施用途径施用至受试者,无论是全身/外周还是局部(即在所希望作用的部位)。

[0215] 施用途径包括但不限于口服(例如通过咽下);经颊;舌下;经皮(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);经粘膜(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);鼻内(例如通过鼻喷剂);眼睛(例如通过滴眼剂);肺部(例如通过吸入或吹入疗法,使用例如气溶胶剂,例如通过嘴部或鼻部);

直肠(例如通过栓剂或灌肠);阴道(例如通过子宫托);胃肠外,例如通过注射,包括皮下、真皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、角质层下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入贮库或储库,例如皮下或肌内。

#### 联合疗法

[0216] 上文所定义的抗增殖治疗可以作为唯一疗法来应用,或者除了本发明的化合物之外,还可以涉及常规的手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可以包括以下类别的抗肿瘤剂中的一种或多种:-

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

(ii) 细胞生长抑制剂,诸如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和吡哌昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西关坦)以及5 $\alpha$ -还原酶抑制剂(诸如非那雄胺);

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

(iv) 生长因子功能的抑制剂:例如,此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[Herceptin<sup>TM</sup>]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[爱必妥,C225]以及Stem等人披露的任何生长因子抗体或生长因子受体抗体(Critical reviews in oncology/haematology[肿瘤学/血液学关键评论], 2005年,第54卷,第11-29页);此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,诸如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺(埃罗替尼,OSI-774)和6-丙烯酰基酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂诸如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,诸如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂诸如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY43-9006)、替吡法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336))、通过MEK和/或AKT激酶进行的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶

抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂诸如CDK2和/或CDK4抑制剂;

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

(vi) 血管损伤剂,诸如康普瑞汀A4以及国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中所披露的化合物;

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

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

(ix) 基因治疗方法,包括例如替换异常基因的方法,诸如异常p53或异常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因定向酶前药治疗)方法,诸如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些,以及增加患者对于化学疗法或放射疗法的耐受性的方法,诸如多种药物抗性基因疗法;以及

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

[0217] 在一个具体实施例中,除了本发明的化合物之外,上文所定义的抗增殖治疗还可以涉及常规的手术或放射疗法或化学疗法。

[0218] 这种结合治疗可以通过同时、顺序或单独地将该治疗的各个组分给药的方式来实现。此类组合产品采用在上文所述的剂量范围内的本发明化合物,以及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。

[0219] 根据本发明的此方面,提供了一种用于治疗癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,该组合包含如上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及另一种抗肿瘤剂。

[0220] 根据本发明的此方面,提供了一种用于治疗增殖性病症诸如癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,该组合包含如上文所定义的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及上文列出的任何一种抗肿瘤剂。

[0221] 在本发明的又一个方面,提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与另一种抗肿瘤剂组合用于治疗癌症,所述另一种抗肿瘤剂任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂。

[0222] 本文中,在使用术语“组合”的情况下,应当理解,这是指同时施用、单独施用或顺序施用。在本发明的一个方面,“组合”是指同时施用。在本发明的另一个方面,“组合”是指单独施用。在本发明的又一个方面,“组合”是指顺序施用。在顺序施用或单独施用时,延迟施用第二组分不应当导致该组合的有益作用丧失。

[0223] 根据本发明的又一个方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合且与抗肿瘤剂(任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂)组合的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

#### 实例

提供以下实例仅用于展示本发明,而不旨在限制本发明的范围,如本文所述。

为方便起见,本文使用以下常用缩写:

Boc为叔丁氧基羰基

DAST为二乙胺基三氟化硫

DBU为1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯

DCE为1,1-二氯乙烷

DCM为二氯甲烷

DEA为二乙醇胺

DIPEA为N,N-二异丙基乙胺,Hünig氏碱

DMA为N,N-二甲基乙酰胺

DMAP为4-(二甲氨基)吡啶

DMF为N,N-二甲基甲酰胺

DMSO为二甲基亚砷。

h为小时

HATU为N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物

HBTU为(1H-苯并三唑-1-基氧基)(二甲基氨基)-N,N-二甲基甲铵六氟磷酸盐

HPLC为高压液相色谱。

IPA为异丙醇

LCMS为液相色谱-质谱。

mCPBA为间氯过氧苯甲酸

MI为分子离子

Min为分钟

MW为微波

NBS为N-溴琥珀酰胺

NCS为N-氯琥珀酰胺

NIS为N-碘琥珀酰胺

NMM为N-甲基吗啉

NMP为1-甲基-2-吡咯烷酮

NMR为核磁共振。

Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)



Pd(dba)<sub>2</sub>为双(二亚苄基丙酮)钯

RT为保留时间。

SCX-2为具有化学键合的丙基磺酸官能团的二氧化硅基吸附剂

SFC为超临界流体色谱

TBAF为四正丁基氟化铵

TBDMS为叔丁基二甲基甲硅烷基

TFAA为三氟乙酸酐

TFA为三氟乙酸

THF为四氢呋喃

一般方法:NMR

质子NMR光谱是使用Bruker AMX-300NMR仪器在300MHz下、使用Bruker AMX-400NMR仪器在400MHz下或使用Bruker Avance 500仪器在500MHz下记录的。相对于四甲基硅烷(TMS)内标或残留质子溶剂,以ppm值报告了移位。使用以下缩写来描述分裂模式:s(单峰),d(双峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰),dd(双重双峰),dt(双重三重峰),br(宽峰)。

一般方法:LCMS方法

方法:LCMS6

方法LCMS6采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2487二极管阵列检测器。检测在254nm下进行。质谱仪为Waters micromass ZQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,经过2.5分钟渐变为5%水:95%乙腈,将这些条件保持0.65分钟,之后经过0.4分钟将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持0.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了3.95分钟。

方法:1LCMS1

方法1LCMS1采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2487二极管阵列检测器。检测在254nm下进行。质谱仪为Waters micromass ZQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和甲醇组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以85%水:15%甲醇开始,经过4.5分钟渐变为15%水:85%甲醇,将这些条件保持1分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到85%水:15%甲醇的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

方法:1LCMS5

方法1LCMS5采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2998二极管阵列检测器。检测在210nm与400nm之间进行。质谱仪为Waters micromass ZQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和甲醇组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以85%水:15%甲醇开始,经过4.5分钟渐变为15%水:85%甲醇,将这些条件保持1分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到85%水:15%甲醇的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总

共持续了7分钟。

方法:1LCMS6

方法1LCMS6采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2998二极管阵列检测器。检测在210nm与400nm之间进行。质谱仪为Waters micromass ZQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和甲醇组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以85%水:15%甲醇开始,经过3分钟渐变为15%水:85%甲醇,将这些条件保持2.5分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到85%水:15%甲醇的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

方法:1LCMS12

方法1LCMS12采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2998二极管阵列检测器。检测在210nm与400nm之间进行。质谱仪为Waters micromass ZQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,经过5分钟渐变为5%水:95%乙腈,将这些条件保持0.5分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

方法:1LCMS13

方法1LCMS13采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2998二极管阵列检测器。检测在210nm与400nm之间进行。质谱仪为Waters micromass ZQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,经过2.5分钟渐变为5%水:95%乙腈,将这些条件保持3分钟,之后经过18秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.2分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

方法:1LCMS15

方法1LCMS15采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2996二极管阵列检测器。检测在210nm与650nm之间进行。使用的质谱仪为Waters 3100,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为XBridge的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL溶液,该溶液的最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,流动相为水(pH为10)(35%氨溶液(水性),0.3mL/L)和甲醇(35%氨溶液(水性),0.3mL/L)。洗脱以85%水:15%甲醇开始,经过4.5分钟渐变为15%水:85%甲醇。将这些条件保持1分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到85%水:15%甲醇的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

方法:2LCMS1

方法2LCMS1采用了Waters 515泵、Waters 2545混合器(具有导向不同柱的阀)和

Waters 2996二极管阵列检测器。检测在210nm与650nm之间进行。质谱仪为Waters 3100,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为XBridge的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,流动相为水(pH为10)(35%氨溶液(水性),0.3mL/L)和甲醇(35%氨溶液(水性),0.3mL/L)。洗脱以85%水:15%甲醇开始,经过4.5分钟渐变为15%水:85%甲醇。将这些条件保持1分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到85%水:15%甲醇的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

#### 方法:4LCMS1

方法4LCMS1采用了Alliance e2695液体处理器,以及具有Waters 2998二极管阵列检测器的SF0。检测在254nm下进行,阵列检测波长介于210nm至600nm之间。使用的质谱仪为Acquity SQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,经过5分钟渐变为5%水:95%乙腈,将这些条件保持0.5分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

#### 方法:4LCMS2

方法4LCMS2采用了Alliance e2695液体处理器,以及具有Waters 2998二极管阵列检测器的SF0。检测在254nm下进行,阵列检测波长介于210nm至600nm之间。使用的质谱仪为Acquity SQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,经过10分钟渐变为5%水:95%乙腈,将这些条件保持0.5分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了12分钟。

#### 方法:4LCMS5

方法4LCMS5采用了Alliance e2695液体处理器,以及具有Waters2998二极管阵列检测器的SF0。检测在254nm下进行,阵列检测波长介于210nm至600nm之间。使用的质谱仪为Acquity SQ,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,保持该条件2分钟,之后经过3分钟渐变为50%水:50%乙腈。然后经过0.5分钟将该条件渐变为5%水:95%乙腈。经过6秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

#### 方法:5LCMS1

方法5LCMS1采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2998二极管阵列检测器。检测在254nm下进行,阵列检测波长介于210nm至600nm之间。使用的质谱仪为Waters 3100,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流

速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,经过5分钟渐变为5%水:95%乙腈,将这些条件保持0.5分钟,之后经过6秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

#### 方法:5LCMS5

方法5LCMS5采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2998二极管阵列检测器。检测在254nm下进行,阵列检测波长介于210nm至600nm之间。使用的质谱仪为Waters 3100,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为SunFire的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×4.60mm。进样量为10μL,最大浓度为1mg/mL。流速为1.5mL/min,水和乙腈组成的流动相含有0.1%甲酸。洗脱以95%水:5%乙腈开始,保持该条件2分钟,之后经过3分钟渐变为50%水:50%乙腈。然后经过0.5分钟将该条件渐变为5%水:95%乙腈。经过6秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

#### 一般方法:制备型HPLC

经质谱法指导的高效液相色谱法纯化的样品采用了以下条件。

#### 方法A

方法A采用了Waters 515泵、Waters 2525混合器和Waters 2487 UV检测器(单波长254nm)。质谱仪为Waters micromass ZQ,所使用的柱为Waters SunFire的5μm孔径C18柱,尺寸为50mm×19mm。进样量最多为500μL溶液,最大浓度为50mg/mL。流动相由水和乙腈的混合物组成,该混合物含有0.1%甲酸。洗脱剂流速为25mL/min,使用95%水和5%乙腈,经过5.3分钟线性变化为95%乙腈和5%水,维持该条件0.5分钟。经过30秒将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。

#### 方法B

方法B采用了Waters 515泵、Waters 2545混合器(具有导向不同柱的阀)和Waters 2996二极管阵列检测器。检测在210nm与650nm之间进行。使用的质谱仪为Waters 3100,它检测介于100g/mol与700g/mol之间的质量。使用的柱为XBridge的5微米孔径C18柱,尺寸为50mm×19mm。进样量由使用者选择,最多可以为500μL溶液(最大浓度为50mg/mL)。流速为25mL/min,流动相为水(pH为10)(35%氨溶液(水性),0.3mL/L)和乙腈(35%氨溶液(水性),0.3mL/L)。洗脱以95%水:5%乙腈开始,经过5.30分钟渐变为5%水:95%乙腈。经过0.6分钟将洗脱水平返回到95%水:5%乙腈的起始条件。将这些条件保持1.4分钟,以允许在注射下一个样品之前使柱平衡。运行总共持续了7分钟。

#### 合成

本文描述了用于化学合成本申请的5,6-取代-2-吡啶-4-基-3H-咪啶-4-酮化合物的几种方法。这些和/或其他众所周知的方法可以按各种方式进行修改和/或调整,以便于合成在本申请和权利要求范围内的另外的化合物。应当理解,此类替代性的方法和修改在本申请和权利要求的实质和范围之内。因此,应当理解,以下描述、方案和实例中阐述的方法旨在用于说明目的,而不应理解为限制本披露的范围。

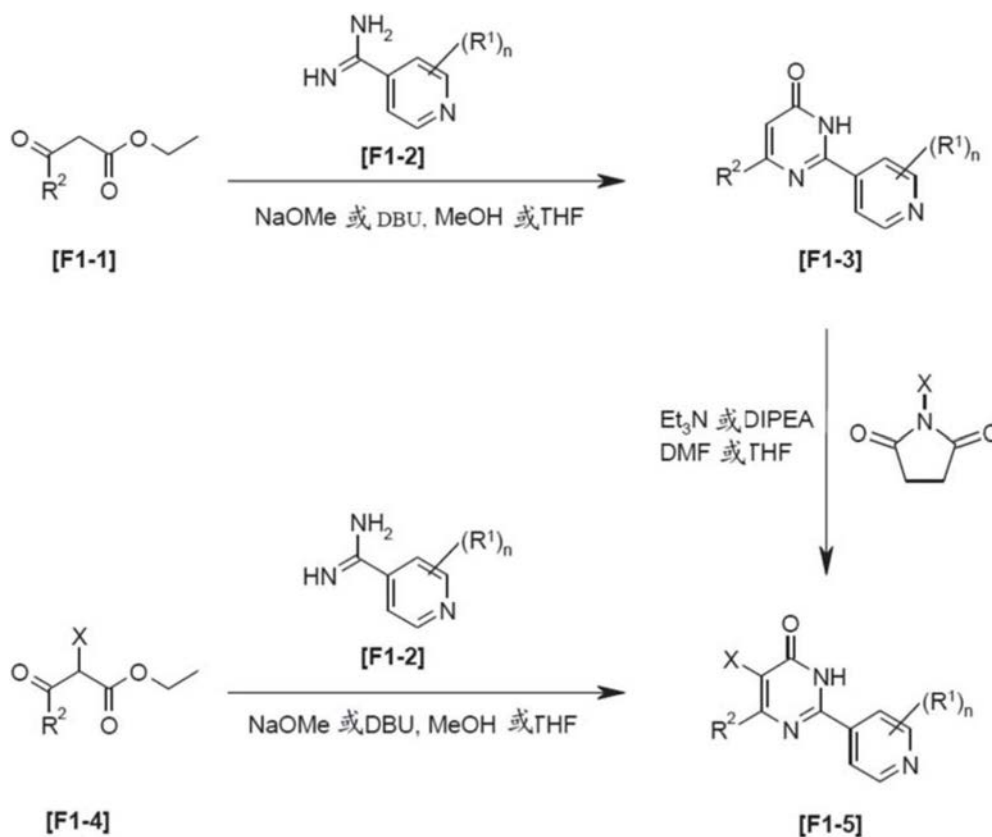
在一种方法(方案1)中,式[F1-3]化合物是通过式[F1-1]的3-取代β-酮丙基酯化合物在碱诸如甲醇钠或DBU存在下,在极性溶剂诸如甲醇或THF中利用通式[F1-2]的合适的经取

代吡啶-4-甲脒衍生物发生缩合反应来制备的。该反应适合在环境温度下、或者通过加热或使用微波反应器而实现的高温下进行。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F1-5]衍生物是通过卤化剂诸如NCS或NBS在极性溶剂诸如DMF或THF中与碱诸如Et<sub>3</sub>N或DIPEA在室温下反应来制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。

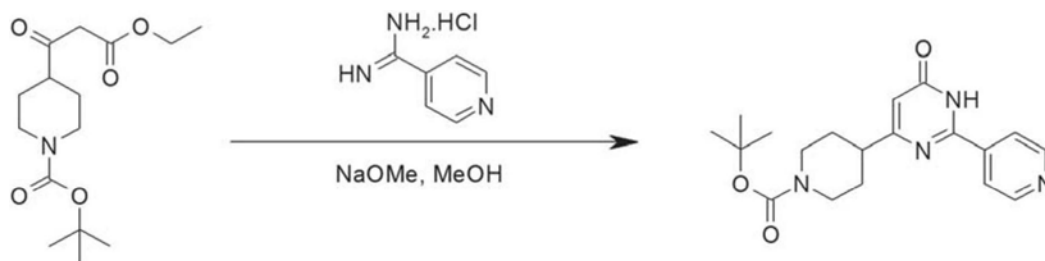
替代性地,式[F1-5]化合物是通过式[F1-4]的2,3-二取代β-酮丙基酯化合物在碱诸如甲醇钠或DBU存在下,在极性溶剂诸如甲醇或THF中利用通式[F1-2]的合适的经取代吡啶-4-甲脒衍生物发生缩合反应来制备的。该反应适合在环境温度下、或者通过加热或使用微波反应器而实现的高温下进行。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。

在取代基R<sup>2</sup>含有被标准的胺保护基团诸如叔丁氧基羰基(Boc)保护的胺的情况下,式[F1-5]化合物可以在环境温度下,在合适的溶剂诸如DCM中通过合适的脱保护反应(例如与酸诸如TFA反应)脱保护。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,可以通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

#### 方案1

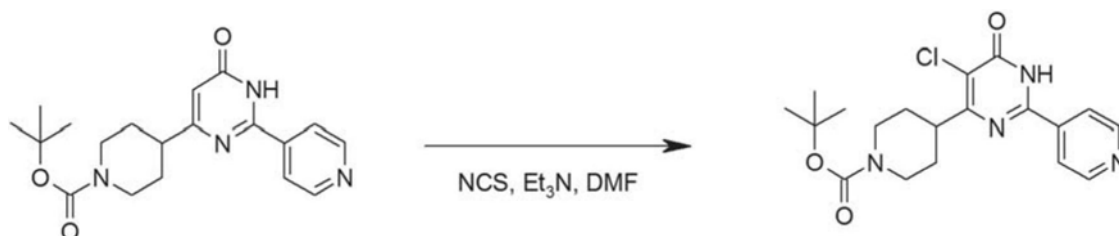


例如,合成5-氯-6-哌啶-4-基-2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮(2)



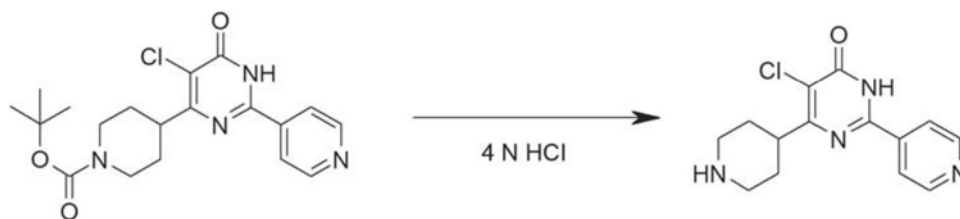
## 4-[6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1-001)

将吡啶-4-甲脒盐酸盐(0.30g,2mmol)添加到圆底烧瓶中,然后添加甲醇(5mL)和甲醇钠(0.152g,4mmol)。在室温下搅拌混合物10分钟,然后添加4-(2-乙氧基羰基-乙酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.59g,2mmol),在60℃下将反应混合物加热4小时。减压除去溶剂,用二异丙醚研磨残余物,得到灰色固体。将该固体溶解在乙酸乙酯(10mL)中,用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤,然后减压蒸发,得到标题化合物,为灰白色固体(0.12g,收率17%)。LCMS:RT:3.08min,MI 357,方法(4LCMS1)。



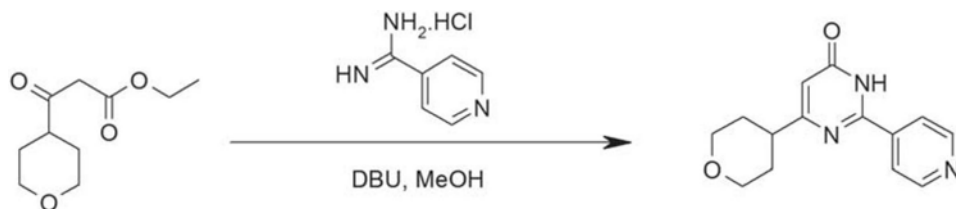
## 4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)

将4-[6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1-001)(0.107g,0.3mmol)溶解在DMF(2mL)中,添加三乙胺(0.084mL,0.6mmol)。用NCS(0.048g,0.36mmol)处理反应混合物,在室温下搅拌30分钟。减压除去溶剂,吸收在乙酸乙酯(10mL)中,然后用水(10mL)洗涤。将有机物干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤,然后减压蒸发为棕色胶状物。通过HPLC(方法A)纯化残余物,得到标题化合物,为白色固体(0.05g,收率42%)。LCMS:RT3.70min,MI 389/391,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d<sub>6</sub>-DMSO) δ8.70(2H,dd,J=1.6,4.5Hz),7.98(2H,dd,J=1.6,4.5Hz),4.01(2H,s),3.18(1H,m),2.74(2H,br),1.66(4H,m),1.33(9H,s)。



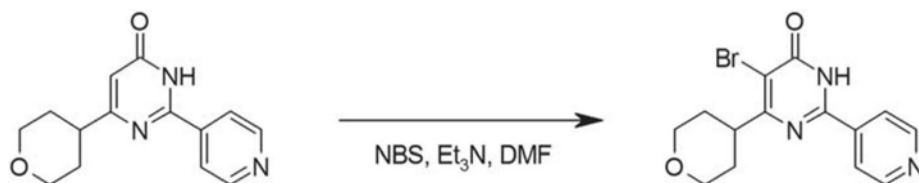
## 5-氯-6-哌啶-4-基-2-吡啶-4-基-3H-咪唑-4-酮(2)

将4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1)(0.039g,0.1mmol)悬浮在4N HCl的二噁烷(5mL)溶液中,在室温下搅拌4小时。减压除去溶剂,得到白色固体。将该固体溶解在甲醇中并吸收到SCX柱上。用DCM(4mL)和甲醇(4mL)洗涤该柱。然后用2M氨的甲醇溶液洗脱产物,得到标题化合物,为白色固体(0.01g,收率33%)。LCMS:RT 0.69min,MI 291,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d<sub>6</sub>-DMSO) δ8.61(2H,dd,J=1.6,4.5Hz),8.09(2H,dd,J=1.6,4.5Hz),3.36(2H,m),3.04(2H,m),2.68(1H,m),2.33(1H,m),2.03(2H,m),1.84(2H,m)。



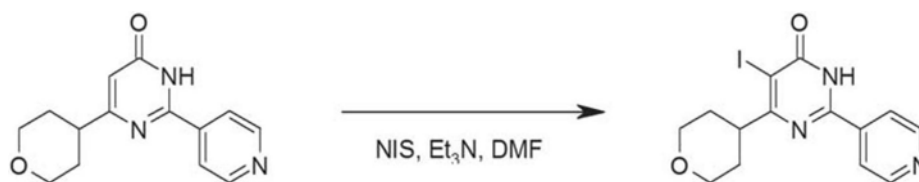
2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪啶-6-酮 (1-002)

将吡啶-4-甲脒盐酸盐 (0.83g, 5.26mmol) 添加到圆底烧瓶中, 然后添加甲醇 (20mL) 和 DBU (1.56g, 5.26mmol)。在室温下将混合物搅拌10分钟, 然后添加3-氧代-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酸乙酯 (1.0g, 4.99mmol), 在75°C下将反应混合物加热24小时。冷却反应混合物, 加水 (15mL), 然后通过添加2N HCl将混合物酸化至pH 5, 过滤收集沉淀物, 用水洗涤, 减压干燥, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (1.02g, 收率80%)。LCMS: RT 2.6min, MI 258, 方法 (4LCMS2);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, d6-DMSO)  $\delta$ 12.72 (1H, s), 8.77 (2H, m), 8.10 (2H, m), 6.36 (1H, s), 3.94 (4H, m), 2.78 (1H, m), 1.82 (4H, m)。



5-溴-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪啶-6-酮 (3)

将2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪啶-6-酮 (1-002) (0.772g, 3.0mmol) 溶解在 DCM (10mL) 中, 添加三乙胺 (0.84mL, 6.0mmol)。用NBS (0.8g, 4.5mmol) 处理反应混合物, 在室温下搅拌30分钟。减压除去溶剂, 吸收在乙酸乙酯 (100mL) 中, 然后用水 (100mL) 洗涤。将有机物干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发为棕色胶状物。通过HPLC (方法A) 纯化残余物, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.95g, 收率94%)。LCMS: RT2.69min, MI335/337, 方法 (4LCMS1);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, d6-DMSO)  $\delta$ 13.28 (1H, s), 8.64 (2H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 7.93 (2H, dd, J=4.5, 1.6Hz), 3.82 (2H, dd, J=11.3, 3.5Hz), 3.32 (2H, t, J=11.0Hz), 3.21 (1H, m, 部分被水掩蔽), 1.77 (2H, tt, J=12.4, 6.3Hz), 1.49 (2H, d, J=10.9Hz)。



5-碘-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪啶-6-酮 (4)

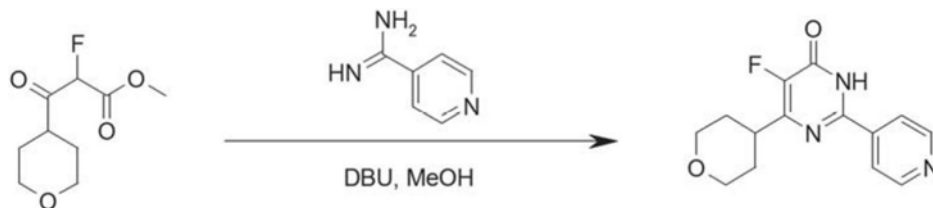
将2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪啶-6-酮 (1-002) (0.772g, 3.0mmol) 溶解在 DCM (10mL) 中, 添加三乙胺 (0.84mL, 6.0mmol)。用NIS (1.01g, 4.5mmol) 处理反应混合物, 在室温下搅拌30分钟。减压除去溶剂, 吸收在乙酸乙酯 (100mL) 中, 然后用水 (100mL) 洗涤。将有机物干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发为棕色胶状物。通过HPLC (方法A) 纯化残余物, 得到标题化合物, 为白色固体。LCMS: RT 2.85min, MI 384, 方法 (4LCMS1);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, d6-DMSO)  $\delta$ 13.28 (1H, m), 8.77 (2H, dd, J=4.5, 1.6Hz), 8.10 (2H, dd, J=4.5, 1.6Hz), 3.98 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=11.0Hz), 3.28 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.64 (2H, m)。

合成5-氟-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪啶-6-酮 (5)



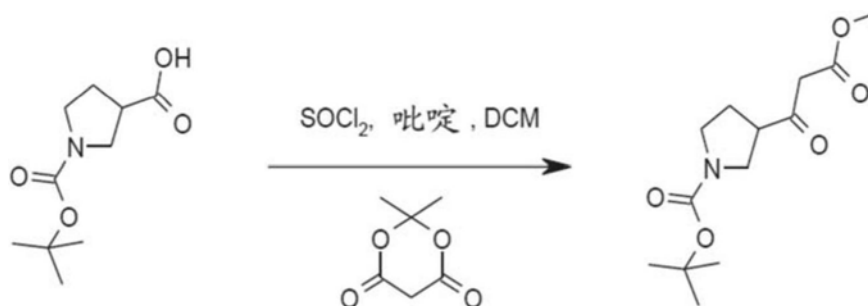
合成2-氟-3-氧代-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酸甲酯(1-003)

将3-氧代-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酸甲酯(0.4g, 2.0mmol)溶解在乙腈中,添加氟试剂 Selectfluor(0.78g, 2.20mmol),在室温下将混合物搅拌2天。减压蒸发反应混合物,通过柱色谱(3:7EtOAc:环己烷)纯化粗制黄色油状物,得到标题化合物(0.38g, 收率86%),为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ5.25(1H, d), 4.32(2H, m), 4.00(2H, m), 3.45(3H, s), 3.18(1H, m), 1.75(4H, m)。



合成5-氟-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪啶-6-酮(5)

将2-氟-3-氧代-3-(四氢-吡喃-4-基)-丙酸甲酯(1-003)(0.140g, 0.640mmol)称入圆底烧瓶中,然后添加甲醇(5mL)和DBU(0.300g, 2.00mmol)。用吡啶-4-甲脒(0.121g, 1.00mmol)处理反应混合物,在50℃下将所得的溶液加热2小时。减压除去溶剂,将残余物溶解在DCM(10mL)中,并用饱和柠檬酸钠溶液(10mL)洗涤。分离有机物并减压蒸发,得到白色固体。将该固体溶解在DMSO中,通过HPLC(方法A)纯化,得到白色固体。用二乙醚研磨该固体并过滤,用二乙醚(5mL)洗涤,得到标题化合物(0.05g, 收率28%),为白色固体。LCMS:RT 2.28min, MI 276, 方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ13.46(1H, s), 8.77(2H, dd, J=4.5, 1.7Hz), 8.03(2H, d, J=6.1Hz), 3.95(2H, d, J=10.9Hz), 3.48(2H, t, J=11.0Hz), 3.19(1H, m), 1.93(2H, d, J=8.5Hz), 1.63(2H, d, J=13.0Hz)。



合成3-(2-甲氧基羰基-乙酰基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1-004)

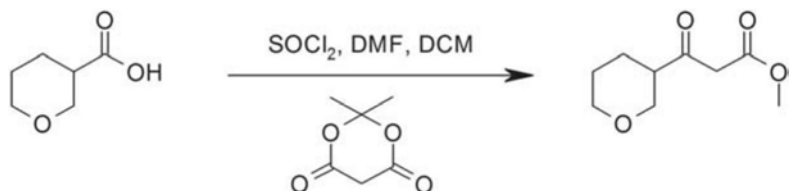
将亚硫酰氯(0.16mL, 2.4mmol)添加到经搅拌的吡咯烷-1,3-二羧酸1-叔丁酯(0.43g, 2.0mmol)、DMAP(0.61g, 5.0mmol)的DCM(4mL)溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟,然后添加米氏酸(Meldrum's acid)(0.58g, 4.0mmol),在室温下将混合物搅拌1小时。用2N HCl(水性)溶液洗涤反应混合物,并减压蒸发。将残余物溶解在甲醇中并加热至回流维持6小时。通过柱色谱(0%至10%DCM:MeOH)纯化,得到标题化合物(0.27g, 收率44%),不进一步纯化即用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.75(3H, s), 3.46(2H, s), 3.41(3H, m), 3.36(2H, m), 2.11(2H, m), 1.52(9H, s)。





#### 合成3-(2-异丙基-四氢-吡喃-4-基)-3-氧代-丙酸甲酯(1-005)

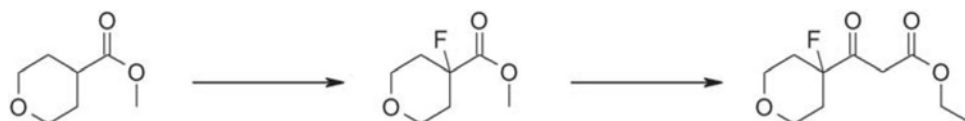
将亚硫酸氯(0.65mL, 9.0mmol)添加到经搅拌的2-异丙基-四氢-吡喃-4-甲酸(0.31g, 1.8mmol)的DCM(2mL)和DMF(0.1mL)溶液中。将混合物加热回流3小时,然后减压蒸发。添加DCM(4mL)和吡啶(0.32mL, 4mmol),在室温下将混合物搅拌5分钟,然后添加米氏酸(0.403g, 3.6mmol),在室温下将混合物搅拌1小时。用2N HCl(水性)溶液洗涤反应混合物,并减压蒸发。将残余物溶解在甲醇中并加热至回流维持6小时。然后减压浓缩,得到标题化合物(0.110g, 收率27%),不进一步纯化即用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 作为非对映异构体的混合物 $\delta$ 4.48(1H, m), 4.20(1H, m), 3.75(3H, s), 3.65(2H, m), 3.40(1H, m), 3.15(1H, m), 2.60(1H, m), 2.25(1H, m), 1.80(1H, m), 1.55(1H, m), 1.20(6H, m)。



#### 合成3-氧代-3-(四氢-吡喃-3-基)-丙酸甲酯(1-006)

将亚硫酸氯(0.17mL, 2.4mmol)添加到经搅拌的四氢-吡喃-3-甲酸(0.26g, 2.0mmol)的DCM(4mL)和DMF(0.1mL)溶液中。在室温下将混合物搅拌30分钟,然后添加米氏酸(0.576g, 4.0mmol),在室温下将混合物搅拌1小时。用2N HCl(水性)溶液洗涤反应混合物,并减压蒸发。将残余物溶解在甲醇中并加热至回流维持6小时。然后减压浓缩该混合物,得到标题化合物(0.27g, 收率75%),不进一步纯化即用于下一步骤。

#### 合成3-(4-氟-四氢-吡喃-4-基)-3-氧代-丙酸乙酯(1-008)



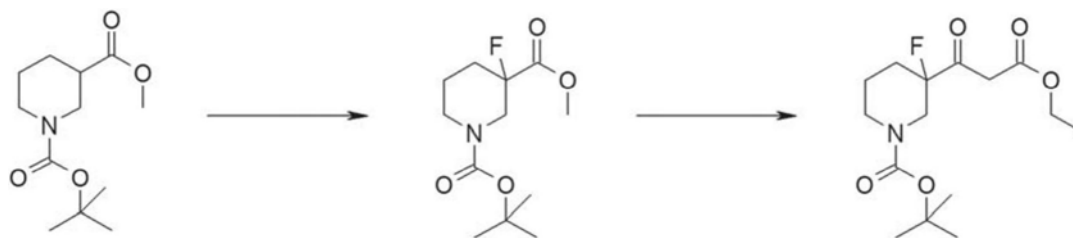
#### 合成4-氟-四氢-吡喃-4-甲酸甲酯(1-007)

在氮气氛下将二异丙胺(2.95mL, 21.0mmol)的THF(25mL)溶液冷却到-78℃。在10分钟的时段内添加正丁基锂(13.6mL, 21.0mmol, 1.6M己烷溶液),在-78℃下将混合物搅拌30分钟,然后使反应混合物升温至室温。接着在-78℃下在10分钟内滴加到四氢-吡喃-4-甲酸甲酯(2.83g, 20.0mmol)的THF(30mL)溶液中,保持温度低于-60℃。在-78℃下将反应混合物搅拌30分钟,然后升温至0℃维持30分钟,再冷却到-78℃。在5分钟内滴加N-氟苯磺酰亚胺(6.30g, 20.0mmol)的THF(25mL)溶液。在-78℃下将反应混合物搅拌2小时,然后移去冷却浴,使其升温至室温,再搅拌15小时。减压浓缩反应混合物,然后用饱和氯化铵溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水相。合并萃取物,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压蒸发,得到棕色油状物,通过快速柱色谱(1:9二乙醚:环己烷至1:1二乙醚:环己烷)纯化,得到标题化合物(0.66g, 收率20.3%),为黄色液体。

## 合成3-(4-氟-四氢-吡喃-4-基)-3-氧代-丙酸乙酯(1-008)

将六甲基二硅基氨基钠(1.54mL, 1.4mmol, 1M THF溶液)冷却到-78℃, 然后滴加乙酸乙酯(0.135mL, 1.5mmol)。将所得的混合物搅拌30分钟, 然后在-78℃下滴加4-氟-四氢-吡喃-4-甲酸甲酯(1-007)(0.227g, 1.4mmol)的THF(2mL)溶液。在该温度下将反应混合物搅拌3小时, 然后使其升温至室温, 添加饱和氯化铵溶液(10mL)。将该反应混合物搅拌15小时, 然后用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥之后过滤, 再减压蒸发, 得到标题化合物(0.24g, 收率77%), 为黄色油状物, 不进一步纯化即用于下一步骤。

## 合成3-(2-乙氧基羰基-乙酰基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1-010)



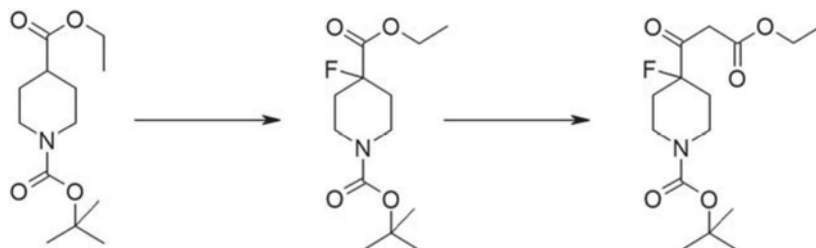
## 合成3-氟-哌啶-1,3-二羧酸1-叔丁酯3-甲酯(1-009)

以哌啶-1,3-二羧酸1-叔丁酯3-乙酯为起始物, 根据上述程序合成该物质, 得到标题化合物(0.33g, 收率6%), 不进一步纯化即用于下一步骤。

## 合成3-(2-乙氧基羰基-乙酰基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1-010)。

以3-氟-哌啶-1,3-二羧酸1-叔丁酯3-甲酯(1-009)为起始物, 根据上述程序合成该物质, 得到标题化合物(0.38g, 收率100%), 不进一步纯化即用于下一步骤。

## 合成4-(2-乙氧基羰基-乙酰基)-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1-012)

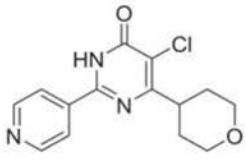
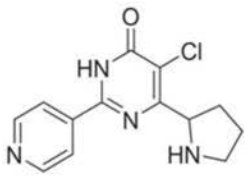
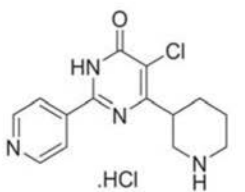
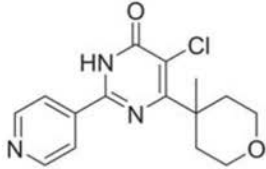
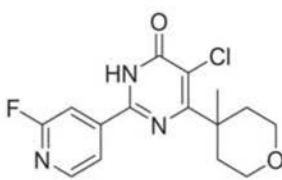
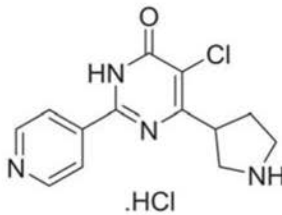


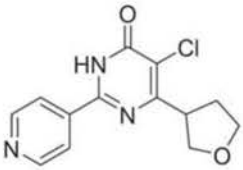
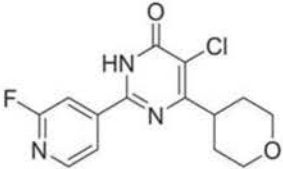
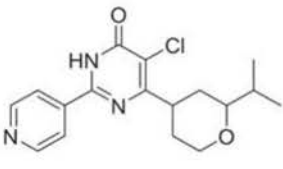
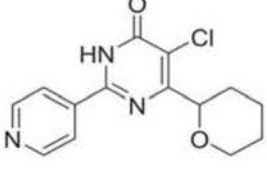
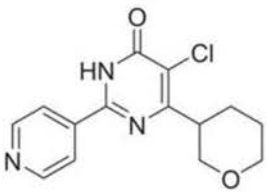
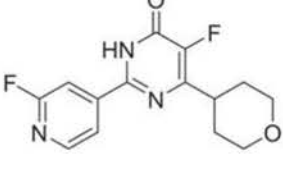
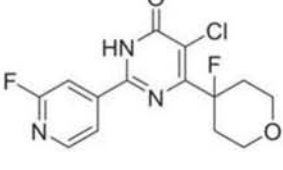
合成4-氟-哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯(1-011)以哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯为起始物, 根据上述程序合成该物质, 得到标题化合物(0.8g, 收率94%), 不进一步纯化即用于下一步骤。

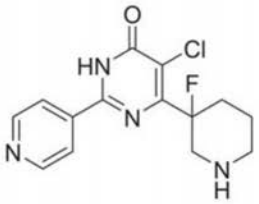
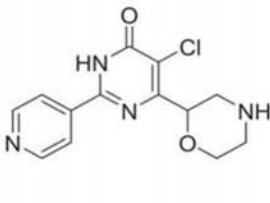
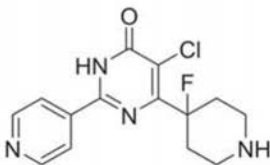
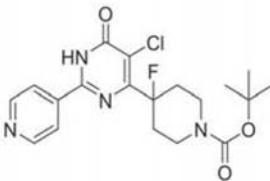
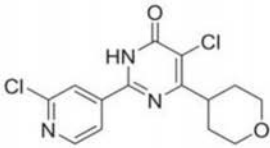
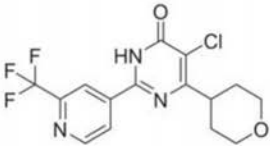
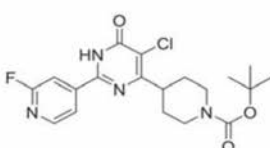
## 合成4-(2-乙氧基羰基-乙酰基)-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1-012)。

以哌啶-4-氟-哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯(1-011)为起始物, 根据上述程序合成该物质, 得到标题化合物(0.74g, 收率100%), 不进一步纯化即用于下一步骤。

根据方案[1]中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

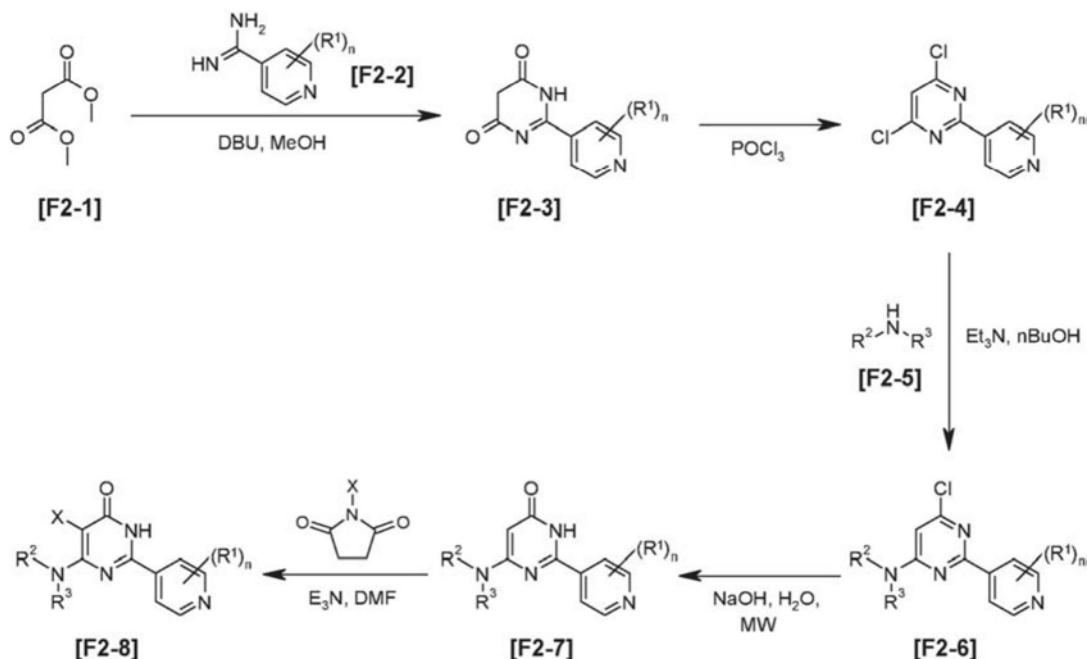
编号	起始物质的通式	产物[F1-5]	表征
6	F1-1		RT 2.62 min, MI 292, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.80 (2H, m), 8.09 (2H, m), 3.99 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.45 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.62 (2H, m)。
7	F1-1		MI 277, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.80 (2H, m), 8.33 (2H, m), 5.60 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.52 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.25 (2H, m), 2.07 (1H, m)。
8	F1-1		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 9.08 (2H, d), 8.92 (2H, d), 3.75 (1H, m), 3.60 (3H, m), 3.20 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.0 (2H, m)。
9	F1-1		RT 2.97 min, MI 306, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 13.55 (1H, s), 8.78 (2H, dd, $J$ 4.5, 1.6 Hz), 8.05 (2H, dd, $J$ = 4.5, 1.7 Hz), 3.73 (2H, m), 3.55 (2H, ddd, $J$ = 11.5, 8.7, 2.8 Hz), 2.55 (2H, dd, $J$ = 12.8, 8.6 Hz), 1.76 (2H, m), 1.43 (3H, s)。
10	F1-1		RT 3.73 min, MI 324, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 13.68 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J$ = 5.2 Hz), 8.02 (1H, d, $J$ = 5.2 Hz), 7.80 (1H, s), 3.72 (2H, m), 3.54 (2H, m), 2.53 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.43 (3H, s)。
11	F1-1		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.02 (2H, d), 8.78 (2H, d), 4.25 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.23 (1H, m)。

12	F1-1		RT 2.43 min, MI 278, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.80 (2H, d), 8.20 (2H, d), 4.25 (1H, t), 4.10 (1H, m), 4.05 (3H, m), 2.35 (2H, m)。
13	F1-1		RT 3.52 min, MI 310/312, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) 13.54 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.85 (1H, s), 3.97 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.33 (1H, m), 1.93 (2H, m), 1.63 (2H, m)。
14	F1-1		RT 3.81 min, MI 334, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.91 (2H, d), 8.15 (2H, d), 4.20 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.62 (4H, m), 1.01 (3H, d), 0.95 (3H, d)。
15	F1-1		RT 2.66 min, MI 292, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.88 (2H, m), 8.18 (2H, m), 4.89 (1H, d), 4.21 (1H, d), 3.68 (1H, t), 2.05 (2H, m), 1.75 (3H, m), 1.62 (1H, m)。
16	F1-1		RT 2.78 min, MI 291, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.82 (2H, d), 8.05 (2H, d), 3.88 (2H, m), 3.58 (1H, t), 3.42 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.68 (2H, m)。
17	F1-4		RT 3.27 min, MI 294, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.52 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.81 (1H, s), 3.95 (2H, m), 3.48 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 3.21 (1H, s), 1.93 (2H, dd, $J = 12.8, 4.3$ Hz), 1.63 (2H, d, $J = 11.3$ Hz)。
18	F1-1		RT 3.69 min, MI 328/330, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.69 (br s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (dt, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J = 11.4, 5.1, 2.1$ Hz, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 2.37 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.87

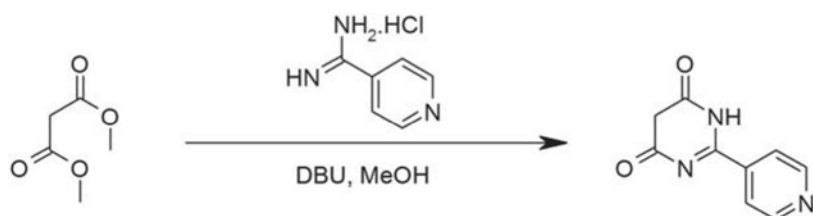
			(m, 2H)。
19	F1-1		RT 0.6 min, MI 309, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.20 (2H, d), 8.09 (2H, d), 3.75 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.18 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.20 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.78 (1H, m)。
20	F1-1		MI 293, 方法 (4LCMS5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 9.35 (s, 1H), 8.79-8.67 (m, 2H), 8.14-7.92 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 12.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H)。
21	F1-1		RT 1.25 min, MI 309, 方法 (4LCMS5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.87 - 8.76 (m, 2H), 8.38 - 8.21 (m, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 4H), 2.81 - 2.50 (m, 4H)。
22	F1-1		RT 3.92 min, MI 409, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.84 - 8.61 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 4.19 - 3.98 (m, 2H), 3.31 (p, 2H), 2.50 - 2.14 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。
23	F1-1		RT 3.27 min, MI 327, 方法 (1LCMS5) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.62 (dd, $J = 5.2, 0.6$ Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H)。
24	F1-1		RT 4.60 min, MI 360, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H)。
25	F1-1		RT 4.68 min, MI 409, 方法 (4LCMS1)

在一种方法(方案2)中,式[F2-3]化合物是通过丙二酸二甲酯[F2-1]在碱诸如甲醇钠、叔丁醇钾或DBU存在下,在极性溶剂诸如甲醇或THF中利用通式[F2-2]的合适的经取代吡啶-4-甲脒衍生物发生缩合反应来制备的。该反应适合在环境温度下、或者通过加热或使用微波反应器而实现的高温下进行。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F2-4]衍生物通过卤化剂诸如三氯氧磷在高温下反应来制备。在典型地通过加水、然后添加碱诸如氢氧化钠水性溶液进行的反应后处理之后,通过液-液萃取纯化粗制的反应混合物,然后取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型色谱或重结晶加以纯化。通式[F2-6]衍生物是在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、丁醇、DMA或DMF中,在利用合适的通式[F2-5]胺、以及碱诸如Et<sub>3</sub>N或NaH的亲核芳族取代型反应中制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F2-7]化合物是在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,利用通式[F2-6]的4-氯-2-吡啶-4-基-嘧啶衍生物与碱水性溶液诸如氢氧化钠或氢氧化钾反应来制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F2-8]的化合物是利用通式[F2-7]的2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮衍生物在极性溶剂(诸如DMF或THF)和碱(诸如Et<sub>3</sub>N或DIPEA)中,在环境温度下与卤化剂(诸如NCS或NBS)反应而制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取反应产物通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。

## 方案2

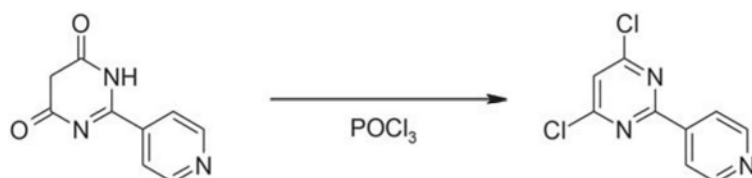


例如,合成5-氯-4-(1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(26)



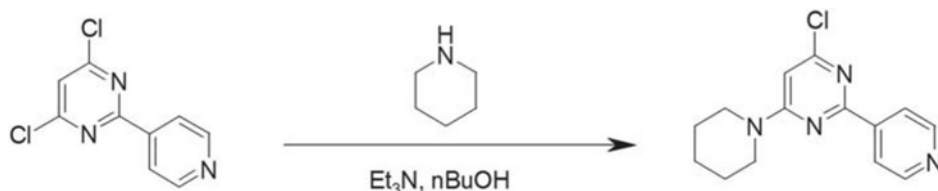
#### 合成2-(4-吡啶基)-1H-咪啶-4,6-二酮2-001

向4-甲脒基吡啶盐酸盐(10.0g,63.5mmol)和丙二酸二甲酯(8.40g,63.5mmol)在甲醇(200mL)中的经搅拌混合物中添加DBU(38.6g,253mmol),然后将混合物加热回流过夜。减压蒸发得到橙色溶液,将所得的胶状物溶解在1M盐酸中。加冰冷却该混合物,然后通过添加氢氧化铵溶液(水性)(35重量%)将其中和,得到澄清的黄色溶液。添加浓盐酸,直到pH达到6,将混合物放置过夜。过滤收集沉淀物,得到标题化合物(7.3g,收率61%)。LCMS:RT1.38min,MI 190,方法(5LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d6-DMSO)δ12.05(2H,br s),8.76(2H,d),8.04(2H,d),5.60(1H,s)。



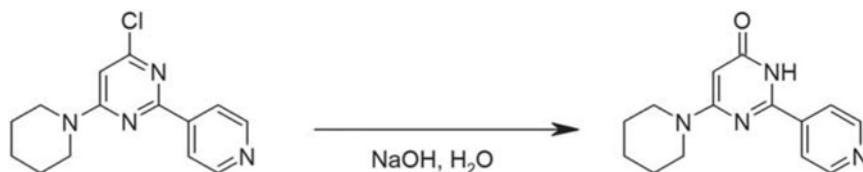
#### 合成4,6-二氯-2-吡啶-4-基-咪啶(2-002)

向经搅拌的三氯氧磷(50mL)溶液中添加2-(4-吡啶基)-1H-咪啶-4,6-二酮(2-001)(5.20g,27.5mmol),将混合物加热回流过夜,得到黑色反应混合物。减压蒸发除去过量的磷酰氯,得到黑色胶状物。滴加水,同时用玻璃棒剧烈搅拌,得到黑色溶液,用氢氧化铵溶液(水性)(35重量%)中和。用DCM萃取所得的灰色混合物,合并萃取物,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压蒸发,得到标题化合物(5.16g,收率83%),为棕色粉末。LCMS:RT 3.57min,MI 226,方法(5LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d6-DMSO)δ8.82(2H,d),8.27(2H,d),7.41(1H,s)。



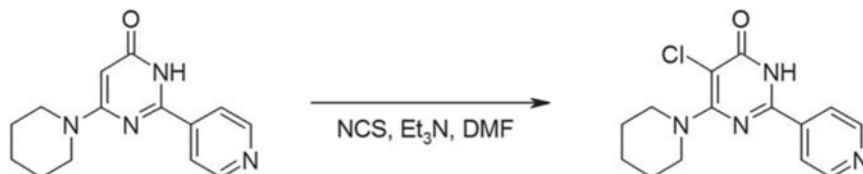
#### 合成4-氯-6-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-咪啶(2-003)

利用微波辐射,在150℃下将4,6-二氯-2-吡啶-4-基-咪啶(2-002)(1.00g,4.42mmol)、哌啶(0.40g,4.70mmol)、三乙胺(1.00g,10.0mmol)和正丁醇(20mL)的混合物加热1小时。减压蒸发除去溶剂,得到棕色胶状物,将其用水洗涤并用二氯甲烷萃取,干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并减压蒸发,得到棕色半固体。通过柱色谱(0%至50%EtOAc:环己烷)纯化,得到标题化合物(0.4g,收率33%)。LCMS:RT 3.65min,MI 275,方法(5LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d6-DMSO)δ8.73(2H,m),8.20(2H,d),6.49(1H,s),3.65(4H,m),1.68(6H,m)。



## 合成6-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮(2-004)

利用微波辐射,在150℃下将4-氯-6-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-嘧啶(2-003) (0.349g, 1.27mmol) 的氢氧化钠(0.250g, 6.25mmol) 溶液在水(20mL) 中的悬浮液加热1小时。用二氯甲烷(3×20mL) 萃取该混合物,收集有机相,减压蒸发,通过制备型HPLC(方法A) 纯化,得到标题化合物(0.03g, 收率9%)。LCMS:RT 3.73min, MI 275, 方法(5LCMS1); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.82(2H, d), 8.19(2H, d), 5.53(1H, s), 3.67(4H, m), 1.69(6H, m)。



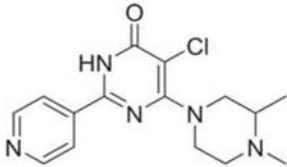
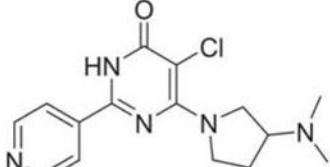
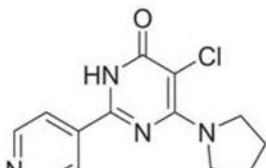
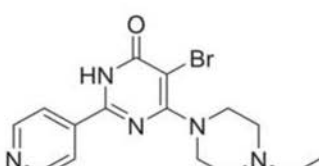
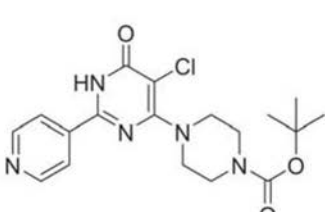
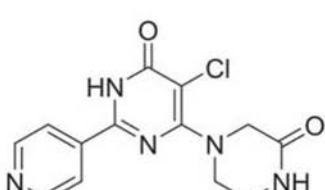
## 合成5-氯-4-(1-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(26)

在室温下搅拌6-哌啶-1-基-2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮(2-004) (0.027g, 0.105mmol) 和三乙胺(0.037g, 0.360mmol) 在DMF(10mL) 中的混合物,然后添加N-氯琥珀酰胺(0.023g, 0.172mmol)。将混合物搅拌过夜。通过减压蒸发除去溶剂,得到棕色残余物,将其上样到SCX柱上,用MeOH洗涤,然后用2M氨/甲醇将产物洗脱。减压浓缩氨/甲醇洗脱液。加水(5mL),之后添加饱和氯化铵溶液(1mL),搅拌混合物,然后用二氯甲烷萃取。合并萃取物,减压蒸发,得到标题化合物(0.018g, 收率58%) LCMS:RT 3.25min, MI 291, 方法(5LCMS1); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.83(2H, d), 8.21(2H, d), 3.81(4H, m), 1.74(6H, m)。

根据方案2中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

编号	产物[F2-8]	表征
27		RT 3.15 min, MI 335, 方法(4LCMS1) <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.70 - 8.76 (m, 2H), 8.02 - 8.05 (m, 2H), 4.18 (dt, 2H), 3.55 - 3.71 (m, 3H), 3.48 (ddd, 2H), 2.03 (ddd, 2H), 1.66 (ddt, 2H), 1.21 (t, 3H)。



28		RT 1.27 min, MI 320, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.77 (2H, d), 8.04 (2H, d), 4.22 (2H, m), 3.24 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.07 (3H, d)。
29		RT 1.29 min, MI 320, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.53 (2H, d), 7.81 (2H, d), 3.79 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.37 (6H, s), 1.90 (1H, m), 1.55 (1H, m)。
30		RT 2.81 min, MI 277, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.76 (2H, d), 8.04 (2H, d), 3.82 (4H, m), 1.88 (4H, m)。
31		RT 1.35 min, MI 364, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.77 (2H, d), 8.08 (2H, d), 3.69 (4H, m), 2.48 (6H, m), 1.08 (3H, t)。
32		RT 3.34 min, MI 392, 方法 (LCMS6)
33		RT 2.63 min, MI 306, 方法 (1LCMS1)

### 方案3

在一种方法(方案3)中,通式[F3-3]化合物是通过通式[F3-1]化合物在叔胺碱诸如 $\text{Et}_3\text{N}$ 、DIPEA或NMM存在下,在极性非质子溶剂诸如DMA、DMF或NMP中与通式[F3-2]酰氯反应以得到通式[F3-3]的N-酰化衍生物来制备的(方法A)。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。在另一种方法中,通式[F3-5]化合物是通过通式[F3-1]化合物在叔胺碱诸如

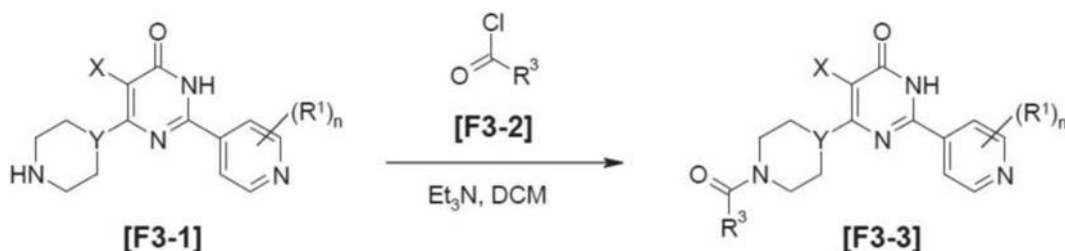
如Et<sub>3</sub>N、DIPEA或NMM存在下,在极性非质子溶剂诸如DMA或DMF中,使用合适的偶联剂诸如HBTU或HATU与通式[F3-4]羧酸反应以得到通式[F3-5]的N-酰化衍生物来制备的(方法B)。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。在另一种方法中,通式[F3-7]化合物是通过通式[F3-1]化合物在非质子溶剂诸如DCM、DMA或DMF中,在环境温度或高温下与通式[F3-6]异氰酸酯反应以得到通式[F3-7]的脲衍生物来制备的(方法C)。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。在另一种方法中,通式[F3-9]化合物是通过通式[F3-1]化合物在胺碱诸如Et<sub>3</sub>N、DIPEA、NMM或吡啶存在下,在极性非质子溶剂诸如DMA、DMF、NMP中,在环境温度或高温下与通式[F3-8]磺酰氯反应以得到通式[F3-9]的N-磺酰胺衍生物来制备的(方法D)。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。在另一种方法中,通式[F3-11]化合物是通过通式[F3-1]化合物在溶剂诸如DCM中,在环境温度或高温下与通式[F3-10]酸酐反应以得到通式[F3-11]的酰胺衍生物来制备的(方法E)。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。

在另一种方法中,式[F3-13]化合物是通过通式[F3-12]的醛或酮衍生物在乙酸和极性质子溶剂诸如MeOH或EtOH中使用还原剂诸如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或负载硼氢化物试剂与通式[F3-1]的胺衍生物发生还原胺化型反应以得到通式[F3-13]的M烷基化衍生物来制备的(方法F)。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。

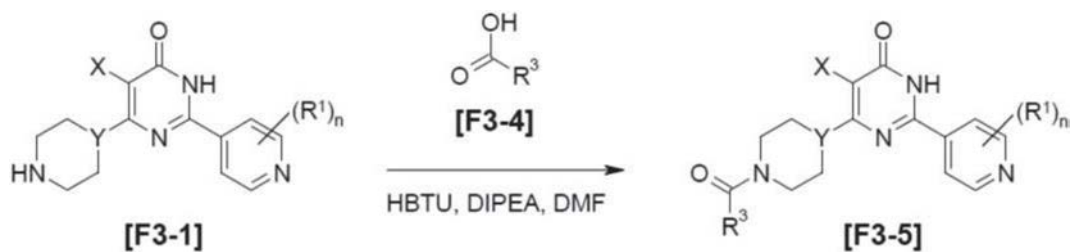
在取代基R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>含有被标准的胺保护基团诸如叔丁氧基羰基(Boc)保护的胺的情况下,式[F3-3]、[F3-5]、[F3-7]、[F3-9]、[F3-11]化合物可以在环境温度下,在合适的溶剂诸如DCM中通过合适的脱保护反应(例如与酸诸如TFA反应)脱保护。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,可以通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

方案3

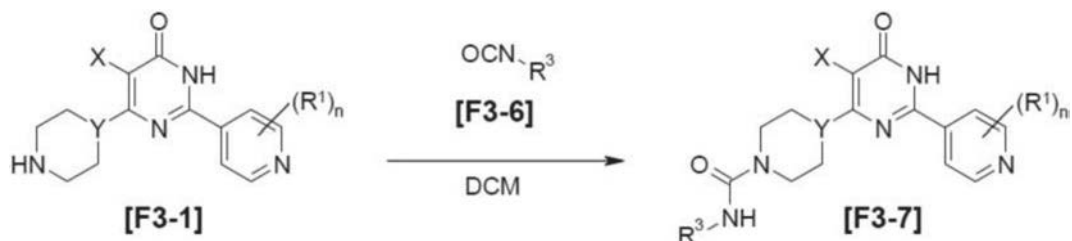
方法A



方法B



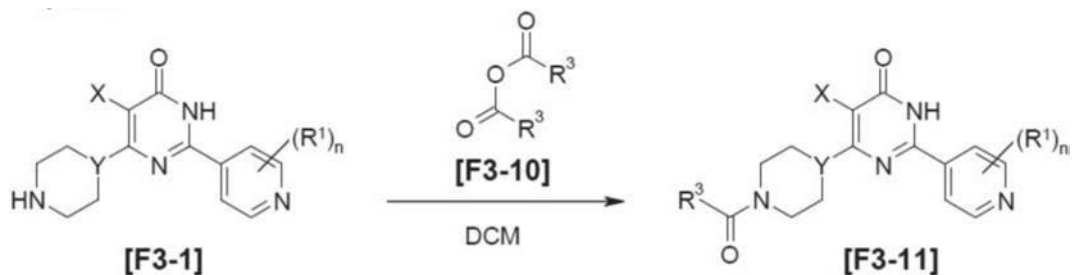
方法C



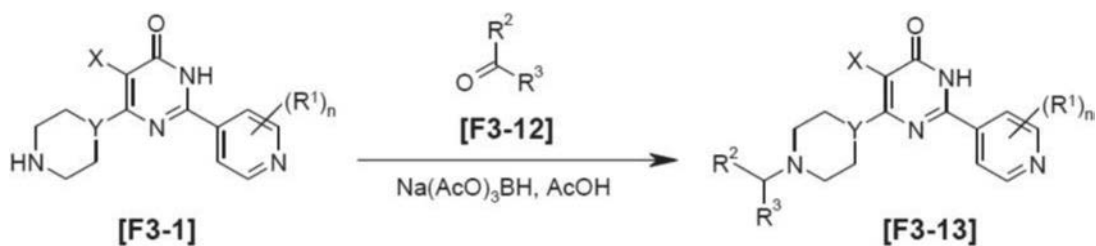
方法D



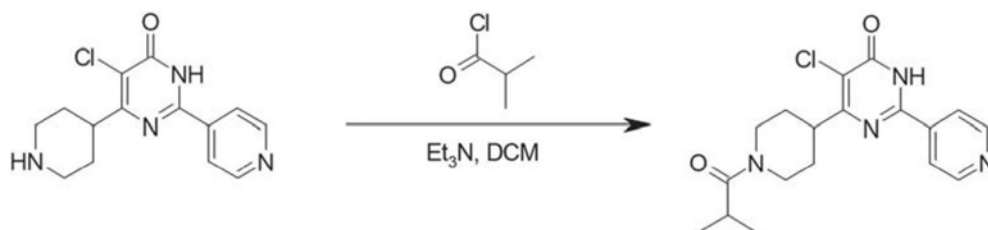
方法E



方法F



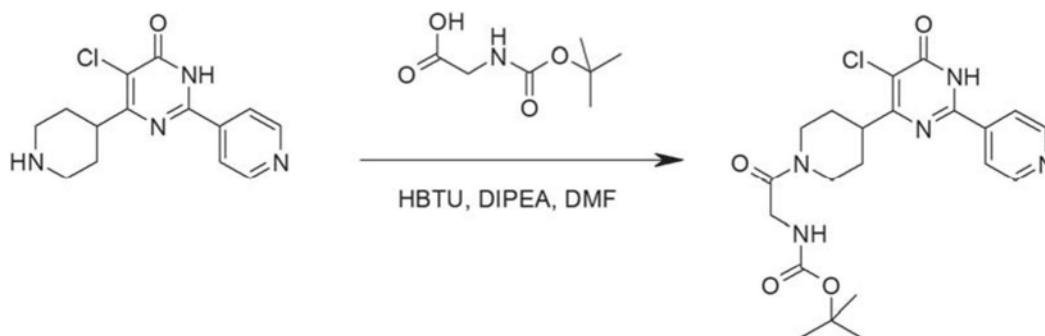
例如合成5-氯-4-[1-(2-甲基丙酰基)-4-哌啶基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮 (34), 方法A



向5-氯-6-哌啶-4-基-2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮 (2) (0.02g, 0.07mmol) 的二氯甲烷

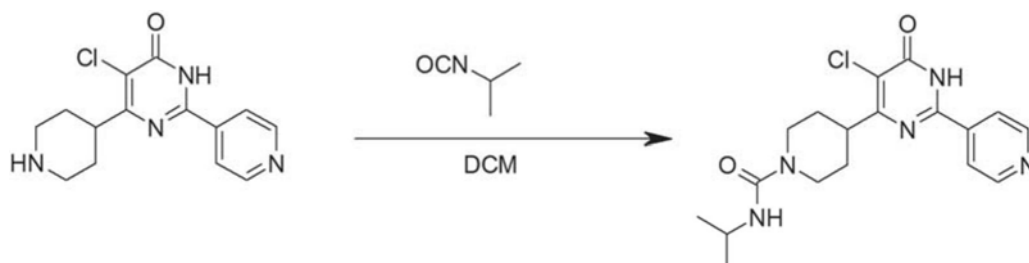
(5mL) 悬浮液中添加三乙胺 (0.007g, 0.07mmol), 之后添加异丙酰氯 (0.008g, 0.075mmol) 的 DCM (1mL) 溶液。在室温下将混合物搅拌过夜, 减压蒸发除去溶剂, 得到固体, 通过制备型 HPLC (方法A) 纯化, 得到标题化合物 (2.47mg, 收率10%)。LCMS: RT 2.66min, MI 361, 方法 (LCMS6)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.44 (s, 1H), 8.87 (d, 2H), 7.92–8.33 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.46 (tt, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.88 (p, 1H), 2.72 (t, 1H), 1.80–2.00 (m, 4H), 1.18 (dd, 6H)。

例如合成N-[2-[4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-1-哌啶基]-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯 (35), 方法B



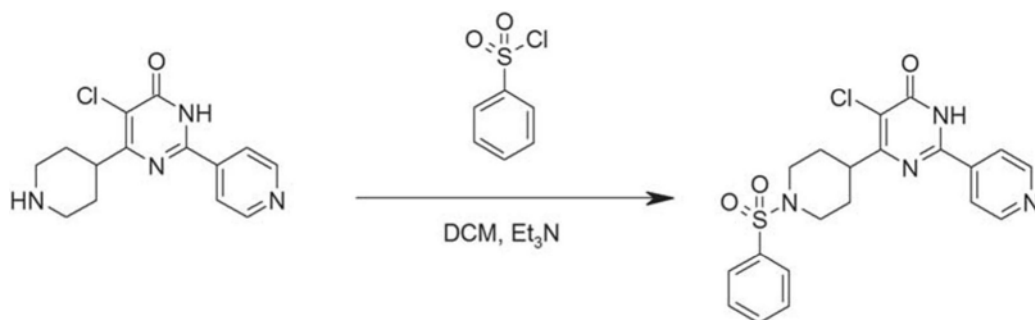
将DIPEA (0.065mL, 0.5mmol) 添加到HBTU (0.056g, 0.15mmol) 和N-(叔丁氧基羰基) 甘氨酸 (0.19g, 0.11mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物中。在室温下将混合物搅拌5分钟, 然后添加5-氯-6-哌啶-4-基-2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮 (2) (0.03g, 0.10mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物, 在室温下将混合物搅拌48小时。通过HPLC (方法A) 纯化粗制反应混合物, 得到标题化合物 (5.5mg, 收率12%) LCMS: RT4.43min, MI 446, 方法 (1LCMS1)。

例如合成4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-4-基]-N-异丙基-哌啶-1-甲酰胺 (36), 方法C



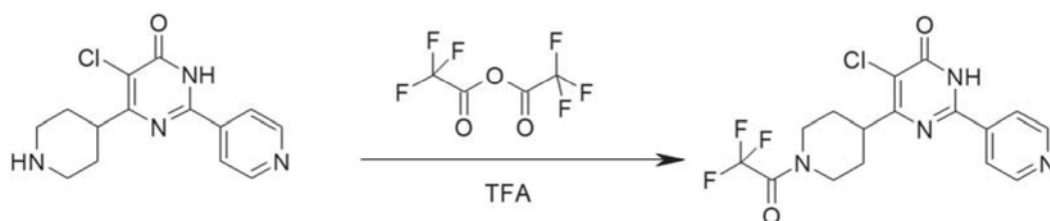
将异丙基异氰酸酯 (从玻璃移液管中滴3滴) 添加到5-氯-4-(4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮 (2) (0.02g, 0.062mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中, 在室温下将混合物搅拌48小时。通过HPLC (方法A) 纯化粗制反应混合物, 得到标题化合物 (2.9mg, 收率14%)。LCMS: RT 2.53min, MI 376, 方法 (1LCMS1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.70–8.83 (m, 1H), 8.04–8.20 (m, 1H), 4.16–4.29 (m, 2H), 3.96 (p, 1H), 3.46 (ddd, 1H), 2.96 (td, 2H), 1.75–2.12 (m, 4H), 1.20 (d, 6H)。

例如合成4-[1-(苯磺酰基)-4-哌啶基]-5-氯-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮 (37), 方法D



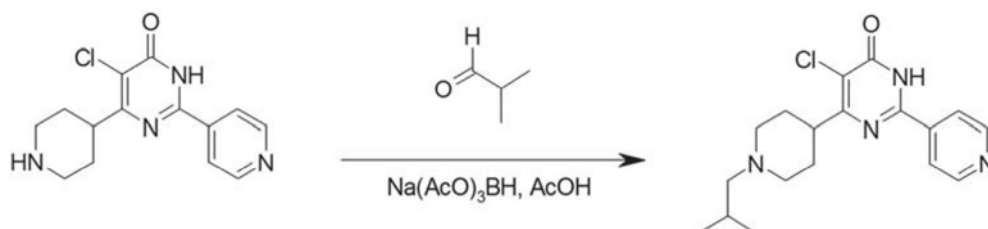
将三乙胺 (0.013mL, 0.092mmol) 添加到5-氯-4-(4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮 (2) (0.02g, 0.062mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中, 在室温下将混合物搅拌5分钟。添加苯磺酰氯 (16.4mg, 0.093mmol) 的DCM (2mL) 溶液, 在室温下将反应混合物搅拌5小时。通过反相制备型HPLC (方法A) 纯化粗制反应混合物, 得到标题化合物 (13.6mg, 收率45%)。LCMS: RT 3.49min, MI 431, 方法 (4LCMS1)。

例如合成5-氯-2-(4-吡啶基)-4-[1-(2,2,2-三氟乙酰基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-6-酮 (38), 方法E



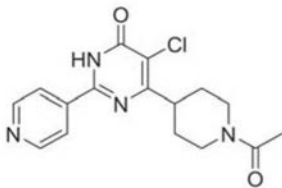
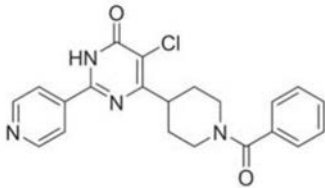
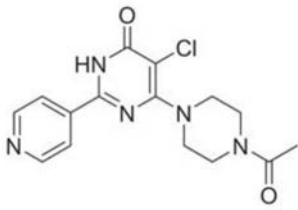
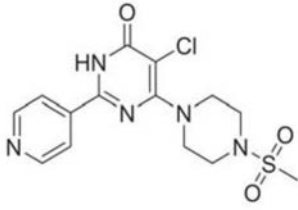
在90℃下将5-氯-4-(4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮 (2) (0.05g, 0.137mmol) 在TFA (5mL) 和TFAA (5mL) 中的混合物加热2小时。通过反相制备型HPLC (方法A) 纯化粗制反应混合物, 得到标题化合物 (13.6mg, 收率45%)。RT 3.39min, MI 387, 方法 (1LCMS1)。

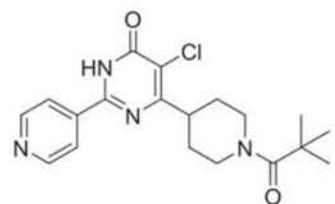
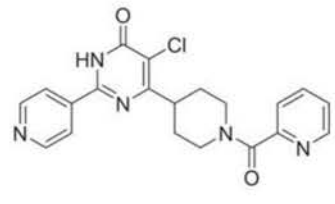
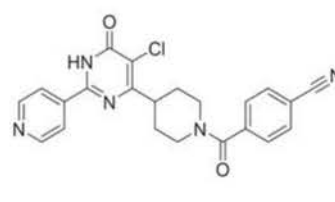
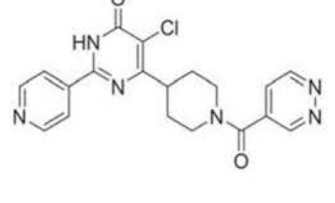
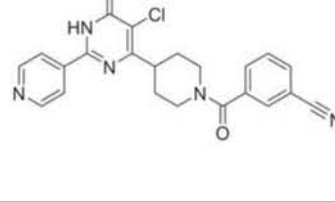
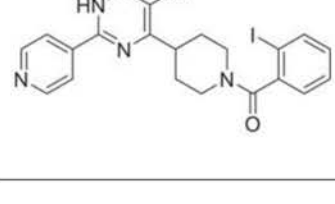
例如合成5-氯-4-(1-异丁基-4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮 (39): 方法F

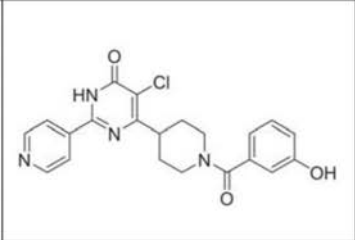
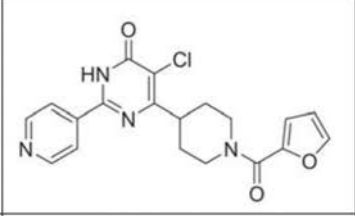
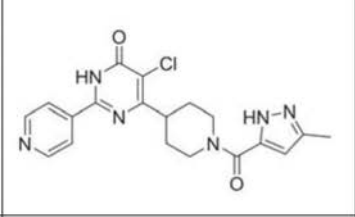
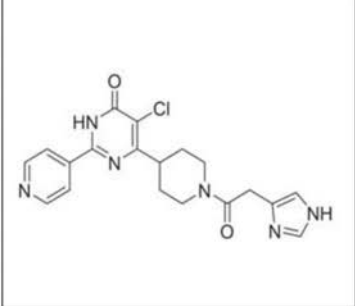
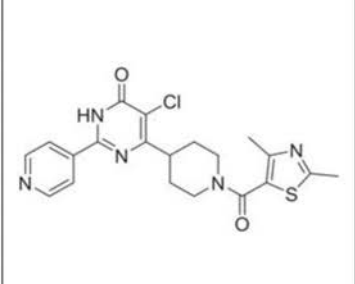
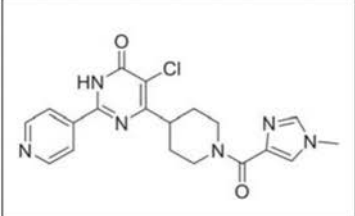
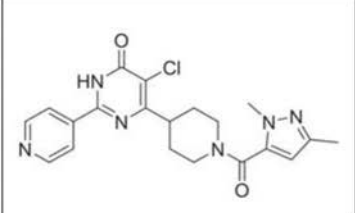


向5-氯-4-(4-哌啶基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮 (2) (0.01g, 0.34mmol) 的冰醋酸 (10mL) 溶液中添加异丙基甲醛 (0.5mL, 0.7mmol), 在室温下将混合物搅拌4小时, 得到澄清的均匀棕色溶液。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (0.35g, 1.65mmol), 在室温下将混合物搅拌过夜。减压蒸发除去溶剂, 得到棕色残余物。将粗制反应混合物上样到SCX柱上, 用MeOH洗涤, 然后用2M氨/甲醇将产物洗脱。减压浓缩氨/甲醇洗脱液, 通过HPLC (方法A) 纯化粗产物, 得到标题化合物 (64mg, 收率50%), 为棕色固体。LCMS: RT 1.64min, MI 347, 方法 (5LCMS1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.57-8.46 (m, 2H), 8.21-8.12 (m, 2H), 3.68 (d, J=11.9Hz, 2H), 3.44 (tt, J=11.6, 3.8Hz, 1H), 3.09 (td, J=12.7, 12.2, 2.7Hz, 2H), 2.98 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.39 (q, J=11.4Hz, 2H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.6Hz, 6H)。

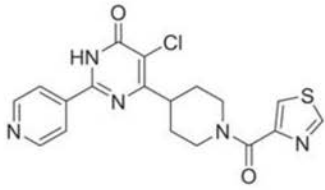
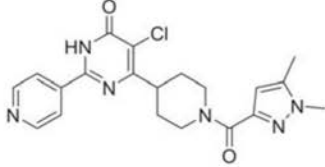
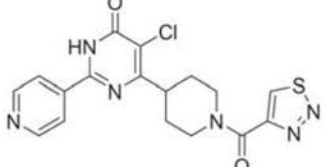
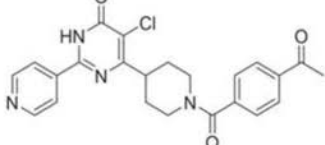
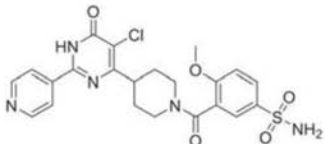
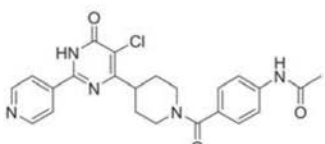
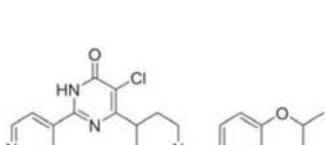
根据方案[3]中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

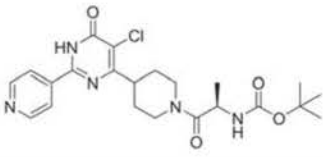
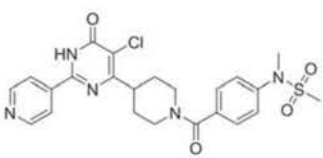
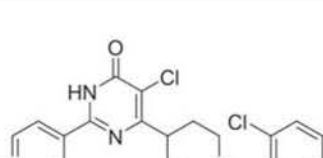
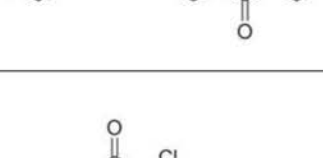
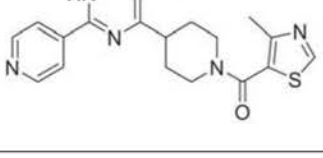
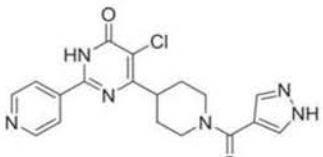
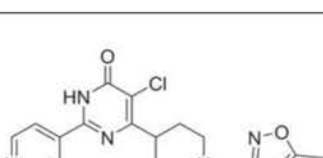
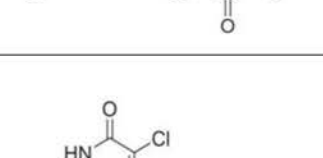
编号	方法	产物	表征
40	A		RT 2.17 min, MI 333, 方法 (LCMS6) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.72 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 4.53 - 4.72 (m, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77 - 1.95 (m, 3H)。
41	A		RT 2.90 min, MI 395, 方法 (4LCMS1)
42	A		RT 0.65 min, MI 334, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.71 - 8.85 (m, 2H), 8.01 - 8.19 (m, 2H), 3.83 - 3.93 (m, 4H), 3.72 - 3.80 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。
43	D		RT 2.38 min, MI 370, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) $\delta$ 8.78 (2H, d), 8.09 (2H, d), 3.75 (4H, m), 3.35 (4H, m), 2.91 (3H, s)。

44	A		RT 4.73 min, MI 375, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 8.77 (2H, m), 8.03 (2H, m), 4.44 (2H, m), 2.92 (2H, m), 1.75 (5H, m), 1.21 (9H, s)。
45	B		RT 3.58 min, MI 396, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.93 (td, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 1.95 - 1.61 (m, 4H)。
46	B		RT 4.04 min, MI 420, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 8.85 - 8.69 (m, 2H), 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.33 - 3.11 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 3.06 - 2.86 (m, 1H), 1.95 - 1.52 (m, 4H)。
47	B		RT 2.96 min, MI 397, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 9.40 - 9.26 (m, 2H), 8.91 - 8.68 (m, 2H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 3.08 - 2.90 (m, 1H), 1.97 - 1.63 (m, 4H)。
48	B		RT 4.05 min, MI 420, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.40 - 3.18 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 3.04 - 2.84 (m, 1H), 1.93 - 1.59 (m, 4H)。
49	B		RT 4.89 min, MI 521, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) $\delta$ 13.48 (s, 1H), 8.82 - 8.72 (m, 2H), 8.06 (dd, 2H), 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 3.26 - 3.06 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.17 - 1.58 (m, 5H)。

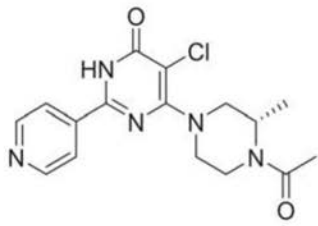
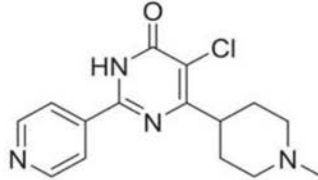
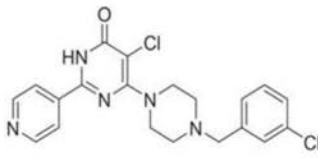
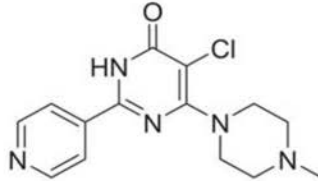
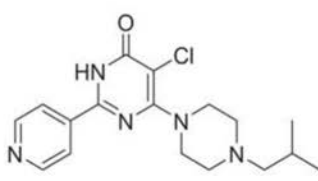
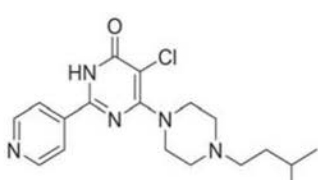
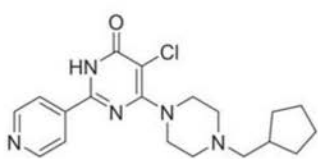
50	B		RT 4.04 min, MI 411, 方法 (1LCMS1)
51	B		RT 4.11 min, MI 385, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 13.50 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.59 - 4.27 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 1.92 - 1.67 (m, 4H)。
52	B		RT 3.73 min, MI 399, 方法 (1LCMS1)
53	B		RT 3.73 min, MI 399, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 13.85 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.45 - 3.14 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 2.77 (t, 1H), 1.91 - 1.56 (m, 4H)。
54	B		RT 4.01 min, MI 430, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 13.51 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 4.41 - 3.77 (m, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 3.24 - 3.03 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 4H)。
55	B		RT 2.60 min, MI 399, 方法 (1LCMS1)
56	B		RT 3.96 min, MI 413, 方法 (1LCMS1)

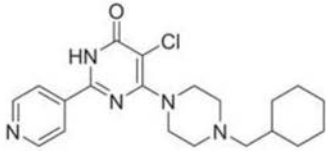
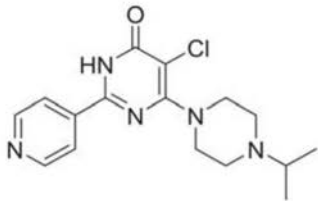
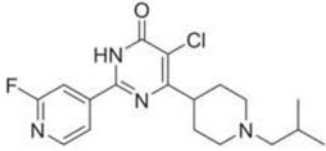
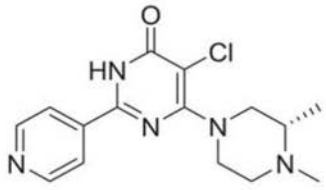


57	B		RT 3.61 min, MI 402, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 4.63 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.47 - 3.17 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 3.04 - 2.86 (m, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 4H)。
58	B		RT 3.89 min, MI 413, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.50 (s, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 1.68 (m, 4H)。
59	B		RT 3.77 min, MI 403, 方法 (1LCMS1)
60	B		RT 4.13 min, MI 437, 方法 (1LCMS1)
61	B		RT 3.44 min, MI 504, 方法 (1LCMS1)
62	B		RT 3.81 min, MI 452, 方法 (1LCMS1)
63	B		RT 5.16 min, MI 453, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.50 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.73 - 4.57 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.43 - 3.25 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 3.13 - 2.83 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 4H), 1.27 (d, 6H)。

64	B		RT 4.67 min, MI 462, 方法 (1LCMS1)
65	B		RT 3.86 min, MI 502, 方法 (1LCMS1)
66	B		RT 4.70 min, MI 429, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 13.50 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 2H), 8.04 (ddd, 2H), 7.62 - 7.30 (m, 4H), 4.66 (d, 1H), 3.45 - 3.10 (m, 3H, 部分被水掩蔽), 2.95 (ddd, 1H), 1.95 - 1.59 (m, 4H)。
67	B		RT 3.69 min, MI 416, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $D_6$ -DMSO) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 4.74 - 3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.27 (m, 1H, 部分被水掩蔽), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 - 1.66 (m, 4H)。
68	B		RT 3.22 min, MI 385, 方法 (1LCMS1)
69	B		RT 4.11 min, MI 400, 方法 (1LCMS1)
70	B		RT 4.10 min, MI 395, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 8.82 - 8.69 (m, 2H), 8.03 (ddd, 2H), 4.56 - 4.40 (m, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 3H), 2.92 - 2.70 (m, 1H), 2.02 - 1.55 (m, 6H)。
71	B		RT 4.67 min, MI 462, 方法 (1LCMS1)

72	B		RT 4.88 min, MI 409, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.50 (s, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 2H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.38 - 7.11 (m, 4H), 4.70 - 4.51 (m, 1H), 3.80 - 3.61 (m, 1H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.92 - 1.59 (m, 4H)。
73	B		RT 3.34 min, MI 487, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.51 (s, 1H), 8.85 - 8.67 (m, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.56 - 7.40 (m, 4H), 4.72 - 4.43 (m, 3H), 3.81 - 3.61 (m, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 4H), 1.92 - 1.64 (m, 4H)。
74	B		RT 5.23 min, MI 490, 方法 (1LCMS1)
75	B		RT 1.48 min, MI 362, 方法 (1LCMS1)
76	E		RT 3.18 min, MI 388, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 8H)。
77	E		RT 4.73 min, MI 402/404, 方法 (1LCMS1)

78	A		RT 3.42 min, MI 348/350, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.75 (2H, m), 8.09 (2H, m), 4.48 (2H, m), 4.34 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.13 (1H, m), 2.16 (3H, d)。
79	F		RT 0.63 min, MI 305, 方法 (5LCMS5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.61 (2H, m), 8.20 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.25 (2H, m), 2.15 (2H, m)。
80	F		RT 1.99 min, MI 416, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.76 - 8.68 (m, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 3.86 (t, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 4H)。
81	F		RT 0.56 min, MI 306, 方法 (5LCMS5)
82	F		RT 1.57 min, MI 348, 方法 (5LCMS1)
83	F		RT 1.54 min, MI 362, 方法 (5LCMS1)
84	F		RT 1.77 min, MI 374, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.82 - 8.69 (m, 2H), 8.10 - 7.95 (m, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 4H), 3.55 - 3.03 (m, 4H), 2.26 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (dq, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m,

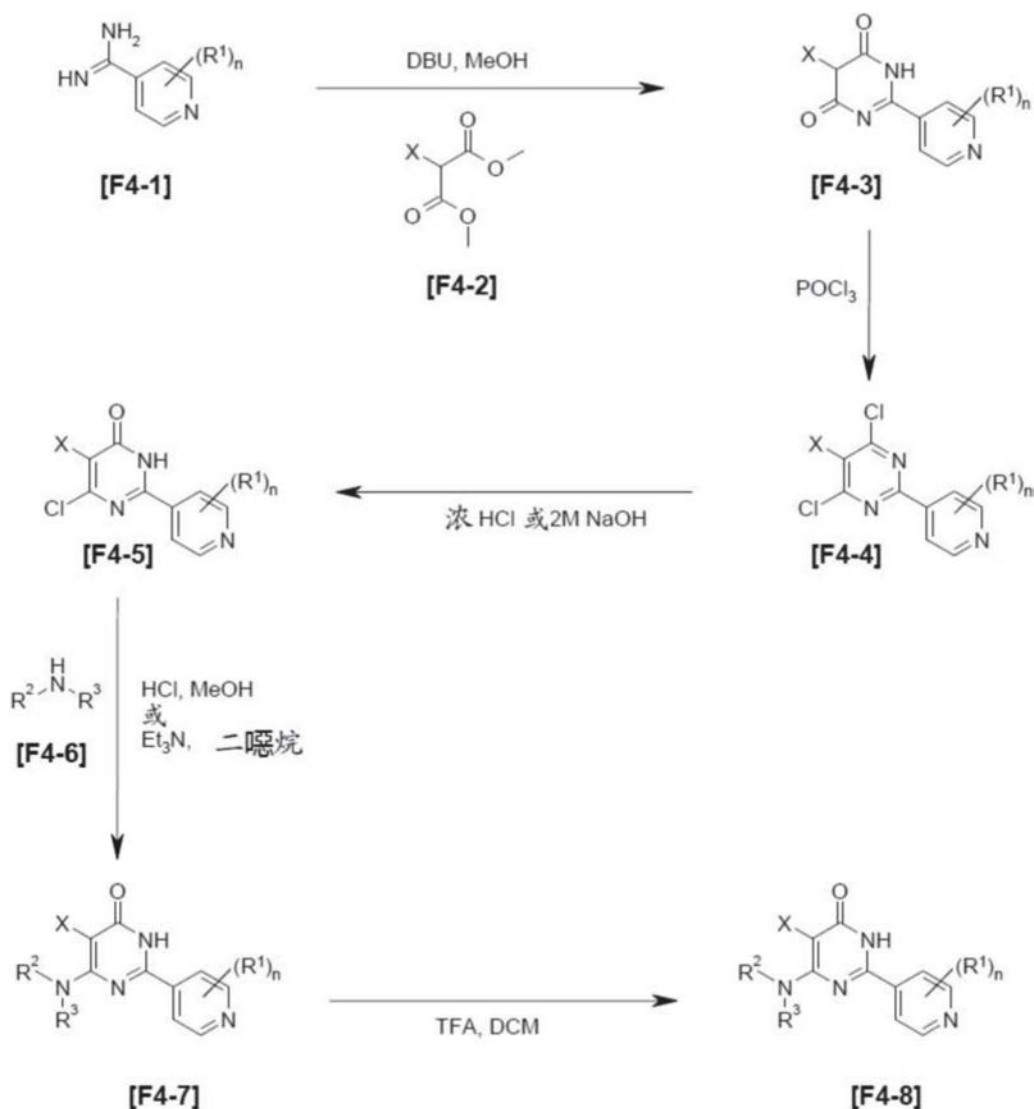
			4H), 1.25 - 1.14 (m, 2H)。
85	F		RT 1.92 min, MI 388, 方法 (5LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.75 (2H, m), 8.05 (2H, m), 3.25 (4H, m), 2.48 (4H, m), 2.18 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.20 (3H, m), 0.8 (2H, m)。
86	F		RT 1.57 min, MI 334, 方法 (5LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (2H, m), 8.14 (2H, m), 3.82 (4H, m), 3.13 (1H, m), 3.09 (4H, m), 1.29 (6H, d)。
87	F		RT 1.97 min, MI 365, 方法 (4LCMS1)
88	F		RT 0.64 min, MI 320/322, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.57 (2H, m), 8.03 (2H, m), 4.22 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.58 (3H, s), 1.26 (3H, d)。

#### 方案4

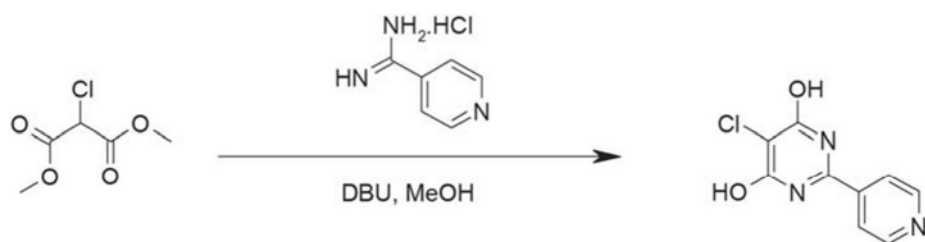
在一种方法(方案4)中,通式[F4-3]化合物是通过通式[F4-2]的 $\alpha$ -卤代-丙二酸酯衍生物在碱诸如甲醇钠、叔丁醇钾或DBU存在下,在极性溶剂诸如甲醇或THF中利用通式[F4-1]的合适的经取代吡啶-4-甲脒衍生物发生缩合反应来制备的。该反应适合在环境温度下、或者通过加热或使用微波反应器而实现的高温下进行。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F4-4]衍生物是通过通式[F4-3]的5-卤代-2-吡啶-4-基-1H-咪啶-4,6-二酮衍生物在高温下与卤化剂诸如三氯氧磷反应来制备的。在典型地通过加水、然后添加碱诸如氢氧化钠水性溶液进行的反应后处理之后,通过液-液萃取纯化粗制的反应混合物,然后取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F4-5]衍生物是通过通式[F4-4]的4,5,6-卤代-2-吡啶-4-基-咪啶衍生物在高温下与无机酸诸如HCl或H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或碱水性溶液诸如NaOH发生水解反应来制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速

柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F4-5]化合物是通过通式[F4-7]的5,6-二氯-2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、丁醇、二噁烷、DMA或DMF中,利用通式[F4-6]的合适胺、以及碱诸如Et<sub>3</sub>N或NaH,或者无机酸诸如HCl发生亲核芳族取代型反应来制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。在取代基R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>含有被标准的胺保护基团诸如叔丁氧基羰基(Boc)保护的胺的情况下,式[F4-8]化合物是在环境温度下,在合适的溶剂诸如DCM中通过合适的脱保护反应(例如与酸诸如TFA反应)来制备的,如方案1中所例示。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

## 方案4

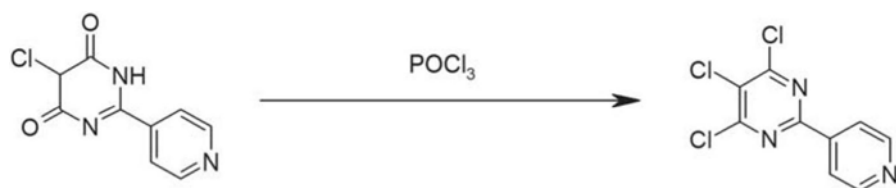


例如,合成5-氯-4-吗啉代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(89)



#### 合成5-氯-2-吡啶-4-基-1H-咪啶-4,6-二酮(4-001)

在室温下将4-甲脒基吡啶盐酸盐(15.76g, 100mmol)、氯代丙二酸二甲酯(16.66g, 100mmol)、DBU(60.08g, 400mmol)和MeOH(600mL)的混合物搅拌过夜。减压蒸发粗制反应混合物,得到棕色油状物。小心地添加2N HCl溶液,过滤收集沉淀物,用水洗涤并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(9.0g, 收率40%),不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:RT 1.89min, MI 223.99, 方法(1LCMS5)。



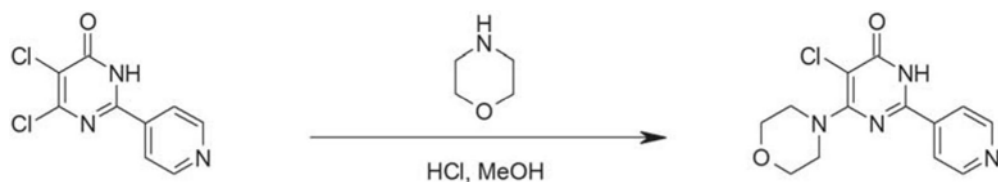
#### 合成4,5,6-三氯-2-吡啶-4-基-咪啶(4-002)

将5-氯-2-吡啶-4-基-1H-咪啶-4,6-二酮(4-001)(1.34g, 6mmol)在三氯氧磷(10mL)中的混合物加热回流过夜。冷却反应混合物并减压蒸发,得到棕色油状物。添加氯仿,之后缓缓加冰,将混合物搅拌10分钟,然后通过添加氢氧化铵将溶液中和。用CHCl<sub>3</sub>(2×100mL)萃取混合物,将萃取物合并,用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)之后过滤,再减压蒸发,得到标题化合物(1.0g, 收率64%),为灰白色固体,不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:RT5.82min, MI 261.9, 方法(1LCMS5)。



#### 合成5,6-二氯-2-吡啶-4-基-3H-咪啶-4-酮(4-003)

将4,5,6-三氯-2-吡啶-4-基-咪啶(4-002)(7.03g, 27mmol)在浓HCl(25mL)中的悬浮液加热回流48小时。将反应混合物冷却到0℃,过滤收集沉淀物,用水洗涤并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(6.54g, 收率58%),不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS RT 4.31min, MI 241.97, 方法:(1LCMS5); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) δ8.75(2H, m), 8.12(2H, m)。

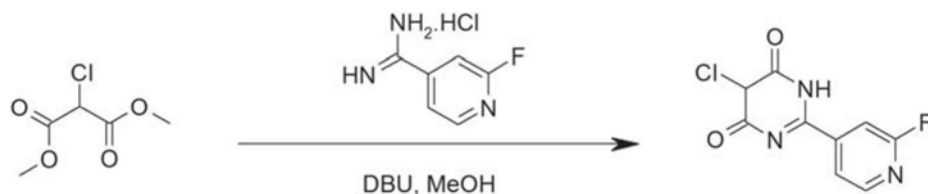


#### 合成5-氯-4-吗啉代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啶-6-酮(89)

向5,6-二氯-2-吡啶-4-基-3H-咪啶-4-酮(4-003)(0.726g, 3.0mmol)和吗啉(0.52g, 6mmol)在甲醇(20mL)中的悬浮液添加12滴1N HCl,利用微波辐射,在150℃下将混合物加热30分钟。过滤收集沉淀物,溶解在DCM(300mL)中,用水(50mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减

压蒸发,得到标题化合物(0.53g,收率60%)。LCMS:RT 2.28min,MI 293,方法(1LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) 13.60(1H,s),8.85(2H,m),8.19(2H,m),3.86(8H,m)。

例如,合成5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(90)



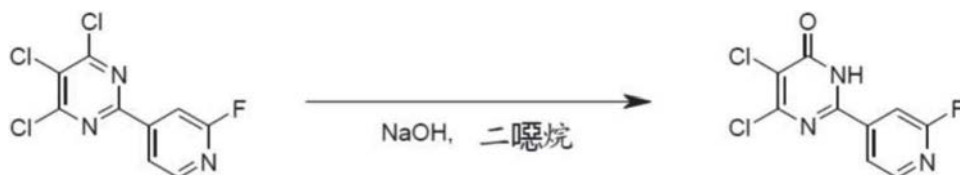
合成5-氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-1H-嘧啶-4,6-二酮(4-004)

在室温下将2-氟-4-甲脒基吡啶盐酸盐(5.7g,40.9mmol)、氯代丙二酸二甲酯(6.82g,40.98mmol)、DBU(24.4mL,163mmol)和iPrOH(80mL)的混合物搅拌过夜。减压蒸发粗制反应混合物,得到棕色油状物。小心地添加2N HCl溶液,过滤收集沉淀物,用水洗涤并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(5.4g,收率55%)。LCMS:RT 2.54min,MI 242,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d<sub>6</sub>-DMSO) δ13.01(2H,brs),8.40(1H,m),8.0(1H,m),7.7(1H,m)。



合成4,5,6-三氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-嘧啶(4-005)

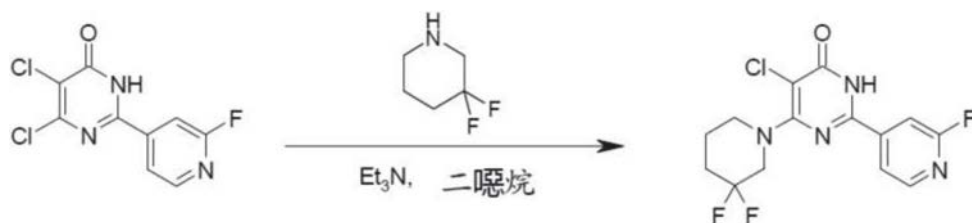
将5-氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-1H-嘧啶-4,6-二酮(4-004)(13.73g,56.85mmol)在甲苯(300mL)和二异丙基乙胺(29.38g,227mmol)中的溶液置于冰浴中冷却,分批添加三氯氧磷(34.87g,227mmol),确保温度不上升到超过10℃。移走冰浴,在110℃下将反应混合物加热2小时。在搅拌的同时将混合物冷却到10℃,分小份加冰,确保温度不超过10℃,然后进一步添加冰/水(200mL),以将混合物冷却。将混合物倾注到分液漏斗中,用DCM(3×250mL)萃取。合并萃取物,用盐水(200mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)之后过滤,然后减压蒸发,得到棕色油状物。通过柱色谱(1:9EtOAc:环己烷)纯化,得到标题化合物(6.6g,收率42%),为浅黄色固体。LCMS:RT 5.46min,MI 280,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ8.14(m,1H),7.89(m,1H),7.66(s,1H)。



合成5,6-二氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-嘧啶-4-醇(4-006)

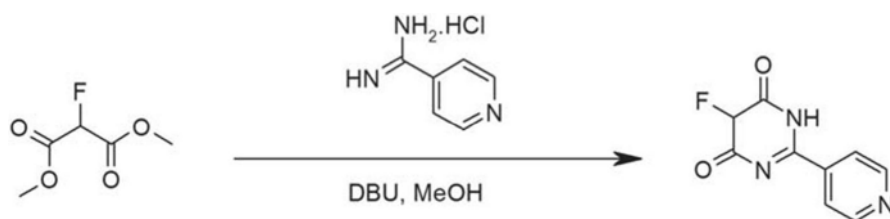
将4,5,6-三氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-嘧啶(4-005)(3.18g,11.45mmol)溶解在二噁烷(30mL)中,然后添加2N NaOH溶液(30mL)。在室温下将混合物搅拌30分钟。通过添加2M HCl溶液将反应混合物酸化,过滤收集沉淀物,用水洗涤之后置于真空烘箱中干燥。然后通过柱色谱纯化粗制反应混合物,得到标题化合物(2.15g,收率72%),为浅黄色固体。LCMS:RT 4.29min,MI 260/262,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d<sub>6</sub>-DMSO) δ14.08(1H,br s),8.46(1H,d),7.98(1H,m),7.77(1H,s)。





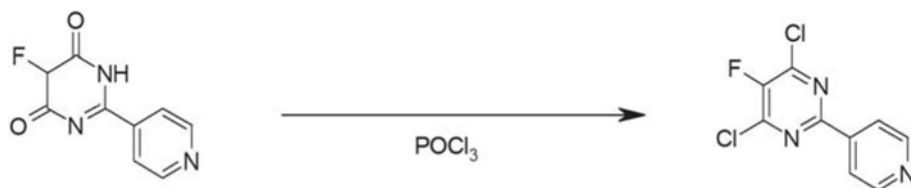
合成5-氯-4-(3,3-二氟-1-哌啶基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-咪啶-6-酮(90)

将5,6-二氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-咪啶-4-醇(4-006)(0.13g,0.50mmol)、3,3-二氟哌啶盐酸盐(0.94g,0.60mmol)和三乙胺(0.265mL,2.0mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物置于微波中加热到150℃维持2小时,然后加热到180℃维持2小时,之后加热到200℃维持1.5小时。然后真空浓缩反应混合物,将残余物溶解在DCM中,用水洗涤。真空浓缩DCM层,通过HPLC(方法A)纯化残余物,然后通过HPLC(方法B)再次纯化。接着将残余物溶解在DCM中,用饱和柠檬酸钠溶液洗涤,得到标题化合物(0.30g,收率56%)。LCMS:RT3.99min,MI 345,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d6-DMSO)δ13.10(1H,br s),8.45(1H,d),8.04(1H,d),7.83(1H,s),4.03(2H,t),3.70(2H,m),2.14(2H,m),1.87(2H,m)。



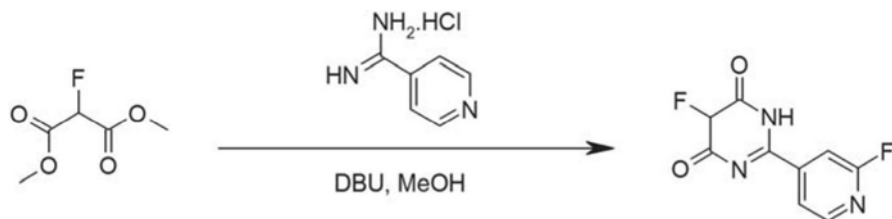
合成5-氟-2-吡啶-4-基-1H-咪啶-4,6-二酮(4-007)

在室温下将4-甲脒基吡啶盐酸盐(1.05g,6.662mmol)、氟代丙二酸二甲酯(1g,6.662mmol)、DBU(3.35mL,22.4mmol)和MeOH(50mL)的混合物搅拌过夜。减压蒸发粗制反应混合物,得到棕色油状物。小心地添加2N HCl溶液,过滤收集沉淀物,用水洗涤并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(1.03g,收率75%),不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:RT 1.44min,MI 207,方法(1LCMS5)。



合成4,6-二氯-5-氟-2-吡啶-4-基-咪啶(4-008)

将5-氟-2-吡啶-4-基-1H-咪啶-4,6-二酮(4-007)(1.334g,4.99mmol)在三氯氧磷(10mL)中的混合物加热回流过夜。冷却反应混合物并减压蒸发,得到棕色油状物。添加氯仿,之后缓缓地加冰。将混合物搅拌10分钟,然后通过添加氢氧化铵将溶液中和。用CHCl<sub>3</sub>(2×100mL)萃取混合物,将萃取物合并,用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)之后过滤,再减压蒸发,得到标题化合物(0.9g,收率44%),为灰白色固体,不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:RT 5.17min,MI 243,方法(1LCMS5)。



合成5-氟-2-(2-氟-吡啶-4-基)-1H-咪啶-4,6-二酮(4-009)

在室温下将2-氟-4-甲脒基吡啶盐酸盐(1.17g, 6.662mmol)、氟代丙二酸二甲酯(1g, 6.662mmol)、DBU(3.35mL, 22.4mmol)和MeOH(50mL)的混合物搅拌过夜。减压蒸发粗制反应混合物,得到棕色油状物。小心地添加2N HCl溶液,过滤收集沉淀物,用水洗涤并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(0.992g, 收率66%)。LCMS:RT 2.91min, MI 225, 方法(4LCMS1)。

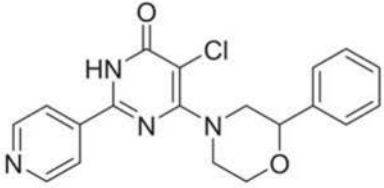
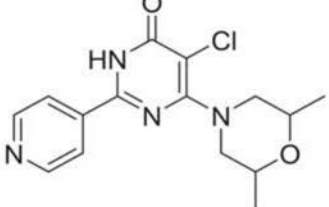
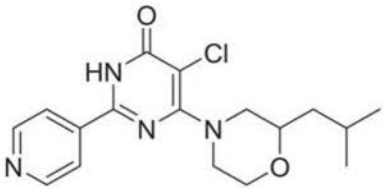
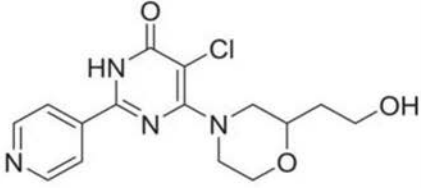
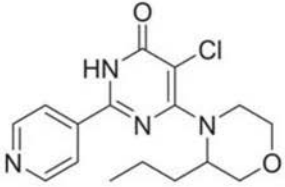
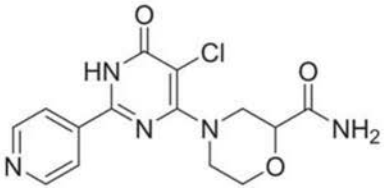


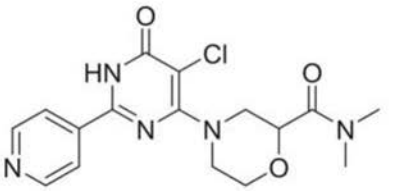
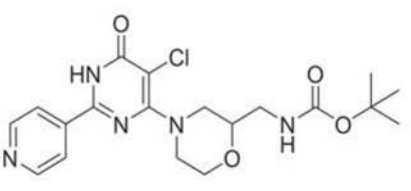
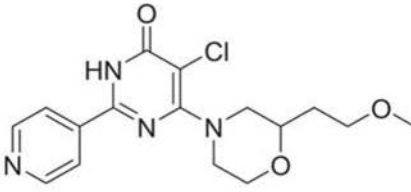
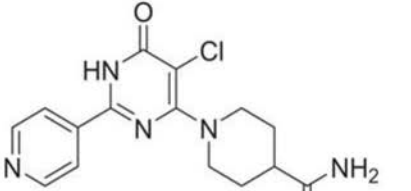
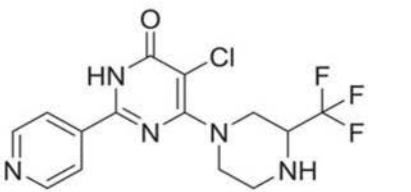
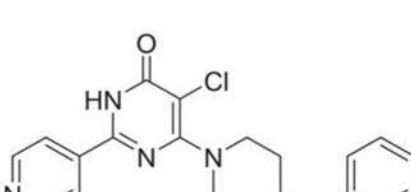
合成4,6-二氯-5-氟-2-(2-氟-吡啶-4-基)-咪啶(4-010)

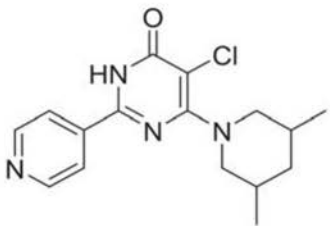
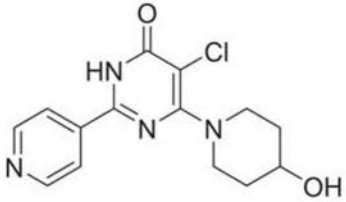
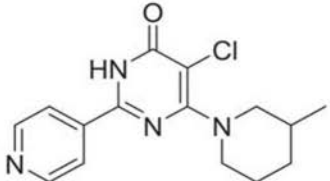
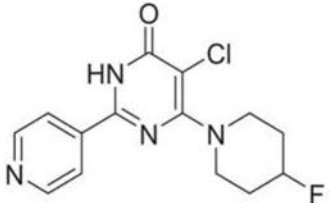
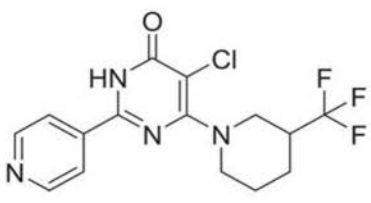
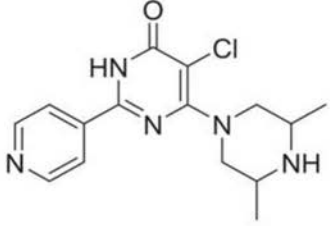
在110℃下将5-氟-2-(2-氟-吡啶-4-基)-1H-咪啶-4,6-二酮(4-009)(0.993g, 4.4mmol)在甲苯(10mL)和三氯氧磷(9mL, 96.5mmol)中的溶液加热18小时。在搅拌的同时将混合物冷却到10℃,分小份加冰,确保温度不超过10℃,然后进一步添加冰/水(200mL),以将混合物冷却。将混合物倾注到分液漏斗中,用DCM(3×250mL)萃取。合并萃取物,用盐水(200mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)之后过滤,然后减压蒸发,得到棕色油状物。通过柱色谱(1:9EtOAc:环己烷)纯化,得到标题化合物(0.18g, 收率16%),为浅黄色固体。LCMS:RT 4.45min, MI 261, 方法(4LCMS1)。

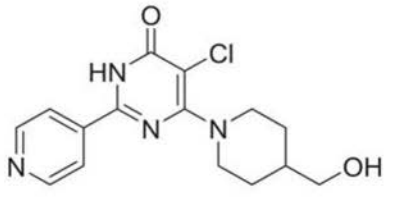
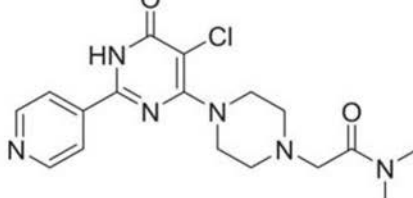
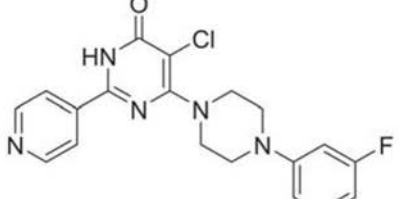
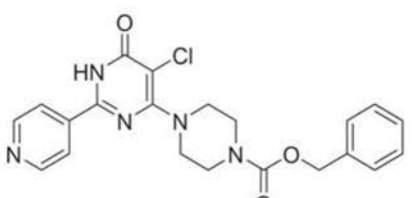
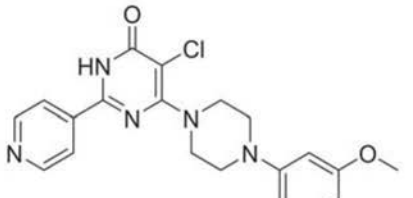
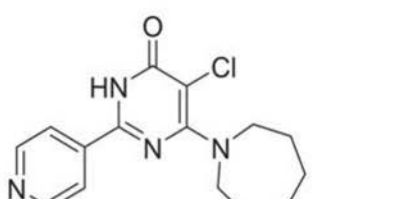
根据方案4中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

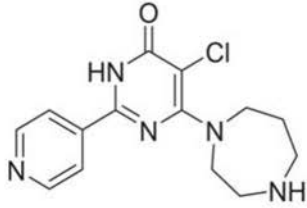
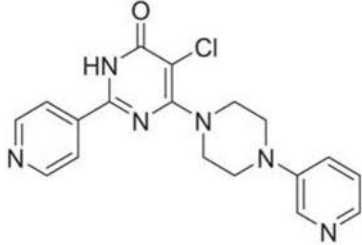
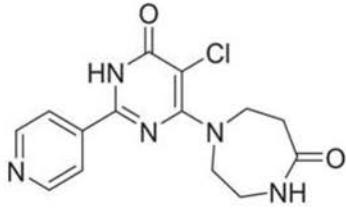
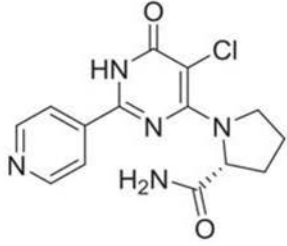
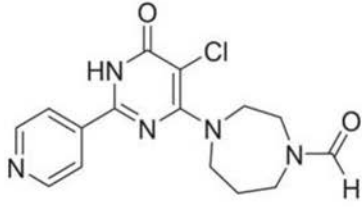
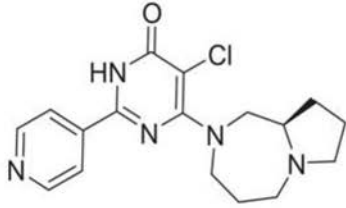
编号	产物	表征

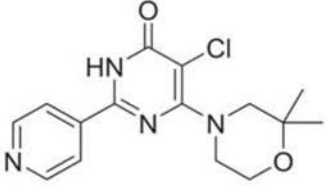
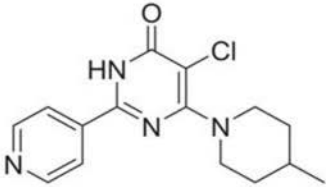
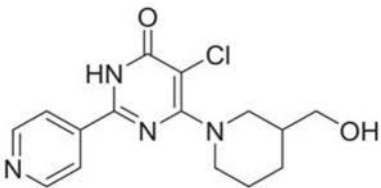
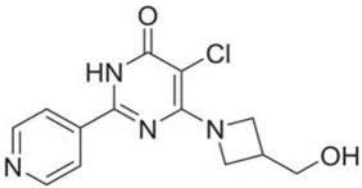
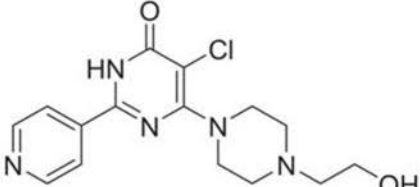
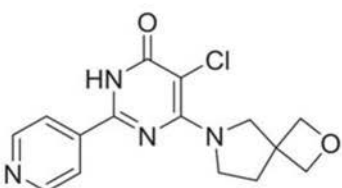
91		<p>RT 5.36 min, MI 369, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.77 (2H, m), 8.02 (2H, m), 7.38 (5H, m), 4.63 (1H, d), 4.27 (2H, m), 4.05 (1H, t), 3.74 (1H, t), 3.08 (1H, m), 3.03 (1H, t)。</p>
92		<p>RT 4.6 min, MI 321, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.78 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.20 (2H, d), 3.65 (2H, m), 2.60 (2H, t), 1.10 (6H, d)。</p>
93		<p>RT 5.55 min, MI 349, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.75 (2H, d), 8.03 (2H, d), 4.18 (2H, t), 3.80 (1H, d), 3.58 (2H, m), 3.15 (1H, m), 2.75 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.20 (1H, m), 0.85 (6H, m)。</p>
94		<p>RT 3.23 min, MI 337, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.75 (2H, m), 8.02 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.40 (2H, dd), 3.82 (1H, d), 3.60 (3H, m), 3.15 (1H, t), 2.80 (1H, t), 1.58 (2H, d)。</p>
95		<p>RT 4.87 min, MI 335, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (300 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 12.85 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 4.46 (t, 1H), 3.95 - 3.40 (m, 5H), 1.89 - 1.62 (m, 3H), 1.31 - 1.17 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。</p>
96		<p>RT 2.93 min, MI 336, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (300 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.76 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.68 (t, 1H), 3.26 - 2.93 (m, 2H)。</p>

97		<p>RT 3.26 min, MI 364, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (300 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.88 - 8.66 (m, 2H), 8.14 - 7.91 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。</p>
98		<p>RT 4.67 min, MI 422, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (300 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 12.96 (s, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 4.21 (dd, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 3.19 - 2.95 (m, 3H), 2.88 - 2.68 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。</p>
99		<p>RT 4.26 min, MI 351, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.78 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.35 (1H, d), 4.20 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.58 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.18 (2H, m), 2.80 (1H, m), 1.70 (2H, m)。</p>
100		<p>RT 2.95 min, MI 334, 方法 (1LCMS1)</p>
101		<p>RT 3.0 min, MI 360, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.71 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.10 (1H, d), 3.82 (1H, d), 3.55 (1H, m), 3.09 (2H, t), 2.91 (1H, m), 2.75 (1H, m)</p>
102		<p>RT 6.25 min, MI 381, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (300 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 12.80 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.40 - 7.08 (m, 5H), 4.32 (d, 2H), 3.03 - 2.86 (m, 2H), 2.54 (d, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.66 (d, 2H), 1.36 - 1.14 (m, 2H)。</p>

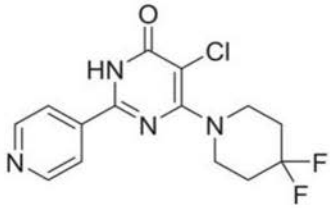
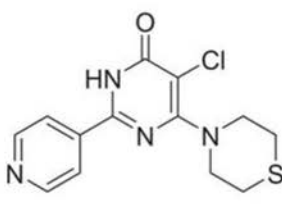
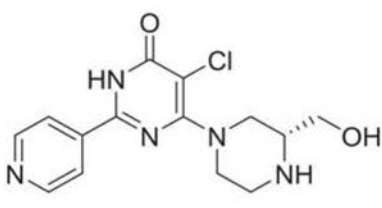
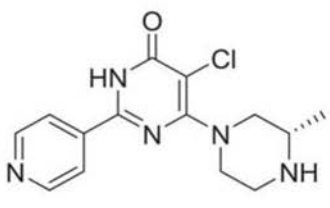
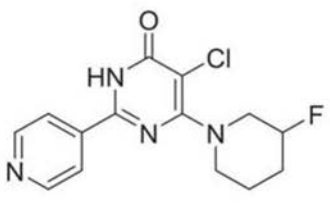
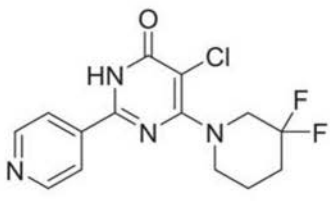
103		RT 5.86 min, MI 319, 方法 (1LCMS1)
104		RT 3.25 min, MI 307, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 12.83 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 4.76 (d, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 2H)。
105		RT 5.49 min, MI 305, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.76 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.25 (2H, t), 2.94 (1H, t), 2.60 (1H, m), 1.69 (4H, m), 1.14 (1H, m), 0.90 (3H, d)。
106		RT 4.5 min, MI 309, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.76 (2H, d), 8.03 (2H, d), 4.90 (1H, brm), 3.73 (2H, m), 3.63 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.81 (2H, m)。
107		RT 5.41 min, MI 359, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.77 (2H, d), 8.01 (2H, d), 4.43 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.11 (2H, t), 2.60 (1H, brm), 1.98 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.58 (2H, t)。
108		RT 0.66 min, MI 320, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.79 (2H, d), 8.06 (2H, d), 4.36 (2H, d), 3.39 (2H, m), 3.06 (2H, t), 1.29 (6H, d)。

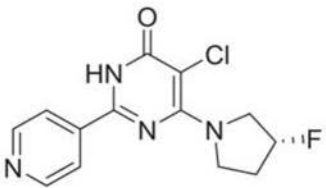
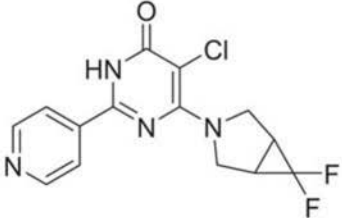
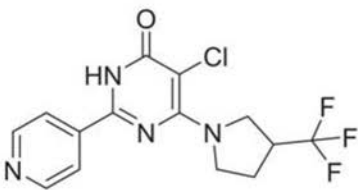
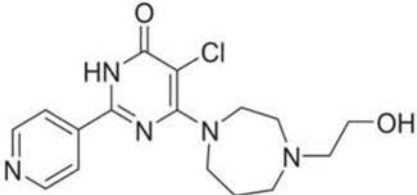
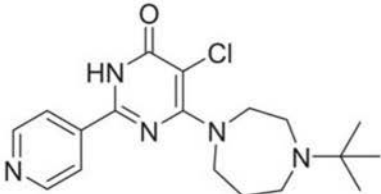
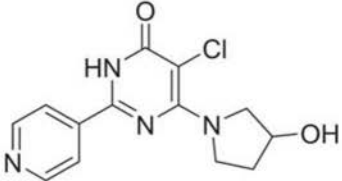
109		RT 3.7 min, MI 321, 方法 (1LCMS1)
110		RT 0.66 min, MI 377, 方法 (1LCMS1)
111		RT 5.6 min, MI 386, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.77 (2H, d), 8.05 (2H, d), 7.24 (1H, m), 6.81 (2H, m), 6.56 (1H, t), 3.82 (8H, m)。
112		RT 5.23 min, MI 426, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.76 (2H, d), 8.04 (2H, d), 7.38 (5H, m), 5.10 (2H, s), 3.67 (4H, m), 3.54 (4H, m)。
113		RT 5.37 min, MI 398, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.77 (2H, d), 8.05 (2H, d), 7.12 (1H, t), 6.58 (1H, d), 6.45 (1H, s), 6.30 (1H, d), 3.82 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.26 (4H, m)。
114		RT 5.72 min, MI 305, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.75 (2H, d), 8.01 (2H, d), 3.83 (4H, m), 1.78 (4H, m), 1.52 (4H, m)。

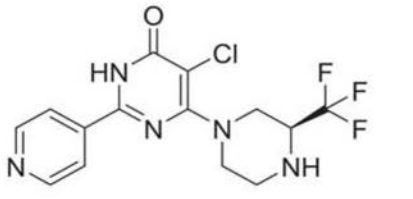
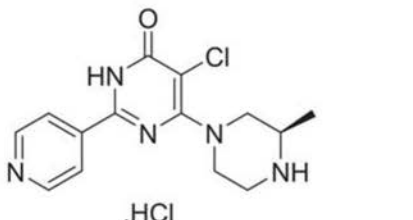
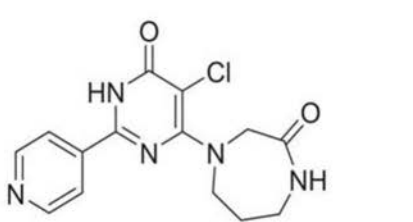
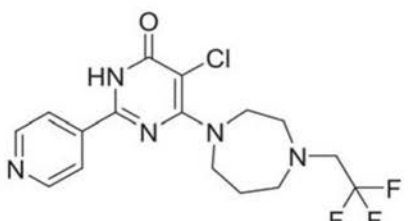
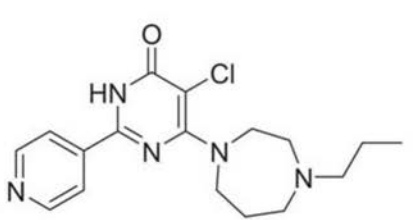
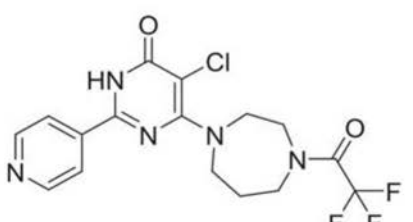
115		<p>RT 3.55 min, MI 307, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.74 (2H, d), 8.03 (2H, d), 4.78 (2H, m), 4.60 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.65 (2H, m), 1.93 (2H, m)。</p>
116		<p>RT 2.15 min, MI 369, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.78 (2H, d), 8.35 (1H, d), 8.05 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.28 (1H, m), 3.85 (8H, m)。</p>
117		<p>RT 2.7 min, MI 320, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.75 (d, 2H), 8.10 - 7.95 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 4H), 3.45 - 3.16 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 2.74 - 2.61 (m, 2H)。</p>
118		<p>RT 2.63 min, MI 320, 方法 (1LCMS1)</p>
119		<p>RT 2.98 min, MI 334, 方法 (1LCMS1)</p>
120		<p>RT 6.65 min, MI 346, 方法 (1LCMS1)</p>

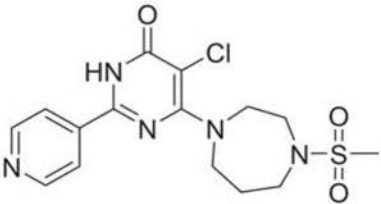
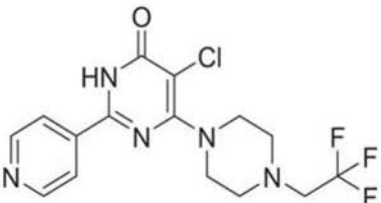
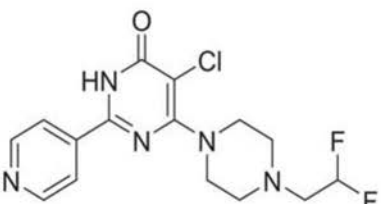
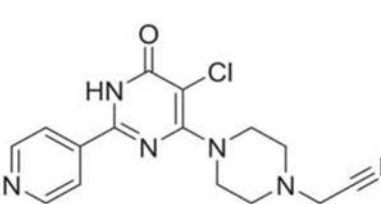
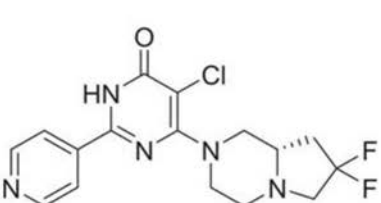
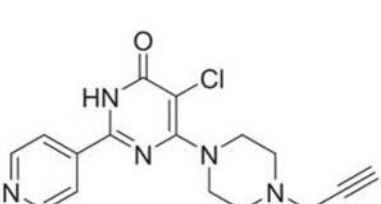
121		RT 4.33 min, MI 321, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.76 (2H, m), 8.03 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.53 (2H, m), 1.20 (6H, s)。
122		RT 5.5 min, MI 305, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.76 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.35 (2H, d), 2.97 (2H, m), 1.73 (3H, m), 1.22 (2H, m), 0.94 (3H, d)。
123		RT 3.95 min, MI 321, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.74 (2H, m), 8.03 (2H, m), 4.58 (1H, m), 4.37 (1H, d), 4.20 (1H, d), 3.32 (1H, m), 3.01 (1H, t), 2.75 (1H, t), 1.72 (3H, m), 1.58 (1H, m), 1.22 (1H, m)。
124		RT 3.01 min, MI 293, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.75 (2H, d), 7.99 (2H, d), 4.85 (1H, t), 4.37 (2H, t), 4.11 (2H, m), 3.58 (2H, t)。
125		RT 0.62 min, MI 336, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.64 (2H, d), 8.05 (2H, d), 3.56 (8H, m), 2.53 (2H, m), 2.43 (2H, m)。
126		RT 3.56 min, MI 319, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.76 (2H, d), 8.04 (2H, d), 4.60 (2H, d), 4.50 (2H, d), 4.02 (2H, s), 3.81 (2H, t), 2.19 (2H, t)。

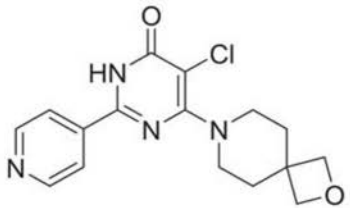
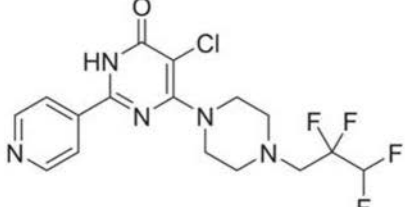
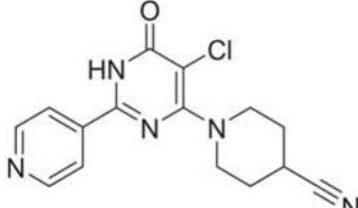
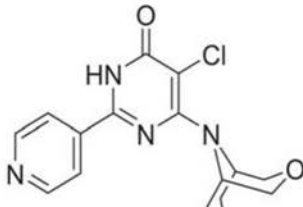
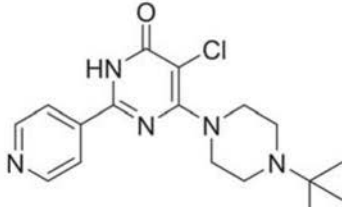
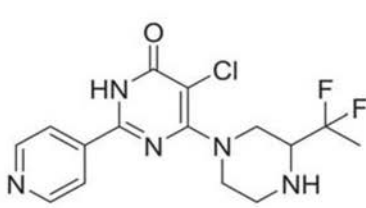


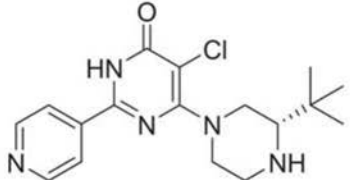
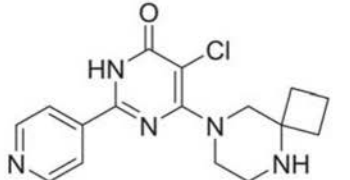
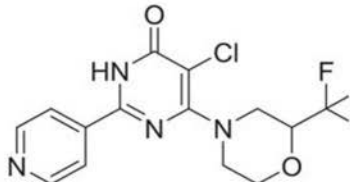
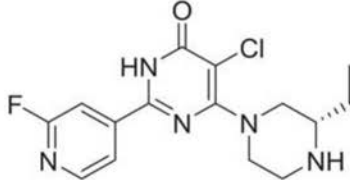
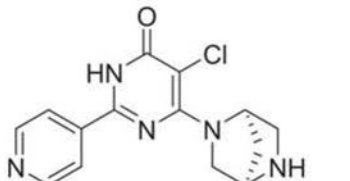
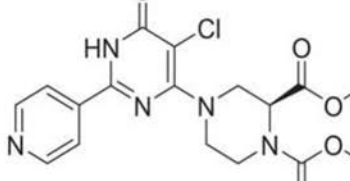
127		RT 4.77 min, MI 327, 方法 (1LCMS1)
128		RT 4.64 min, MI 308, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.75 (d, 2H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 4H), 2.78 - 2.64 (m, 4H)。
129		RT 0.8 min, MI 322, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.67 (2H, d), 8.04 (2H, d), 4.11 (2H, m), 3.47 (2H, d), 3.06 (3H, m), 2.81 (2H, m)。
130		RT 1.76 min, MI 306, 方法 (1LCMS1)
131		RT 4.5 min, MI 308, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.77 (2H, d), 8.01 (2H, d), 4.90 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.31 (1H, s), 3.90 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.48 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.62 (1H, m)。
132		RT 4.7 min, MI 326, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.73 (2H, d), 8.03 (2H, d), 3.95 (2H, t), 3.64 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.80 (2H, m)。

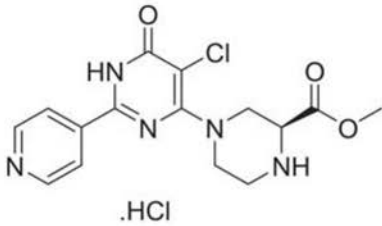
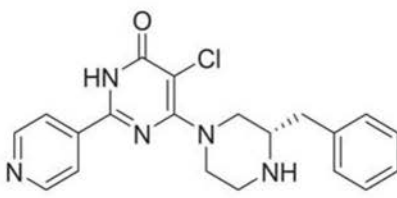
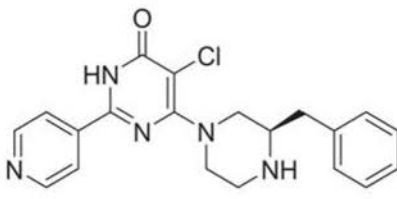
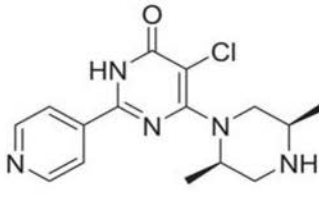
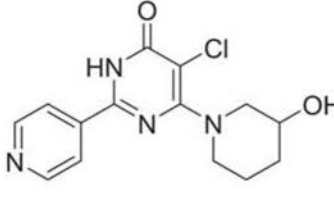
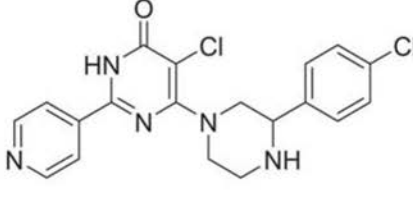
133		<p>RT 3.96 min, MI 295, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.75 (2H, d), 8.04 (2H, d), 5.40 (1H, d), 4.08-3.87 (4H, m), 2.22 (2H, m)。</p>
134		<p>RT 4.55 min, MI 325, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.71 (2H, d), 8.03 (2H, d), 4.30 (2H, d), 4.06 (2H, d), 2.64 (2H, d)。</p>
135		<p>RT 4.98 min, MI 345, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.76 (2H, d), 8.03 (2H, d), 4.09-3.84 (4H, m), 3.33 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.09 (1H, m)。</p>
136		<p>RT 0.6 min, MI 350, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8.73 (2H, d), 8.06 (2H, d), 3.82 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.12 (1H, m), 2.86 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.48 (1H, t), 1.89 (2H, m)。</p>
137		<p>RT 1.45 min, MI 362, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.66 (2H, d), 8.03 (2H, d), 3.76 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.03 (1H, m), 2.92 (1H, m), 2.75-2.50 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.02 (9H, s)。</p>
138		<p>RT 3.11 min, MI 293, 方法 (1LCMS1)</p>

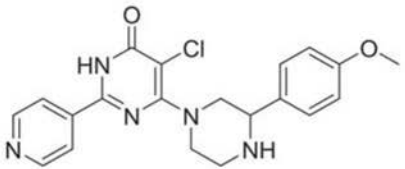
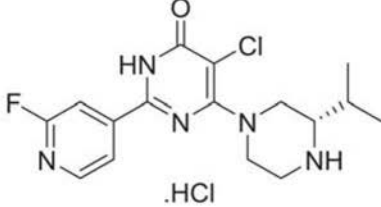
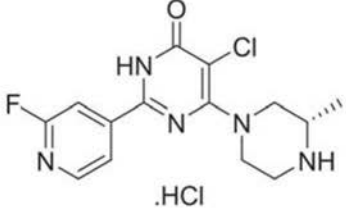
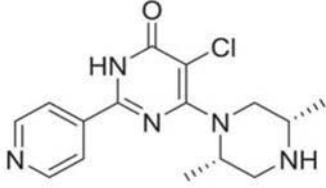
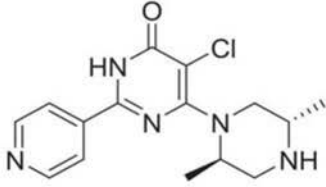
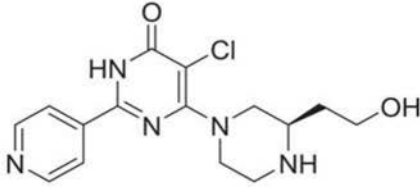
139		RT 2.03 min, MI 360, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.75 (2H, m), 8.0 (2H, m), 4.25 (1H, d), 4.08 (1H, d), 3.57 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.0 (1H, d), 2.75 (1H, t)。
140		RT 1.6 min, MI 304/306, 方法 (2LCMS1)
141		RT 2.54 min, MI 320, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.71 (2H, d), 8.12 (2H, d), 7.55 (1H, s), 4.20 (2H, s), 3.86 (2H, m), 3.10 (2H, m), 1.91 (2H, m)。
142		RT 1.27 min, MI 388, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.70 (2H, d), 8.06 (2H, d), 3.84 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.81 (2H, m), 1.88 (2H, m)。
143		RT 0.98 min, MI 348, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.70 (2H, d), 8.03 (2H, d), 3.75 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.41 (2H, m), 0.82 (3H, m)。
144		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 8.61 (2H, d), 8.03 (2H, d), 3.98 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.25-3.15 (4H, m), 1.94 (2H, m)。

145		RT 3.38 min, MI 384, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.76 (2H, d), 8.02 (2H, d), 3.99 (2H, d), 3.93 (2H, d), 3.47 (2H, d), 3.33 (3H, s), 3.30 (2H, m), 1.91 (2H, m)。
146		RT 3.38 min, MI 374, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.93 (1H, s), 8.78 (2H, d), 8.04 (2H, d), 3.71 (4H, m), 3.21 (2H, m), 2.51 (4H, m)。
147		RT 2.71 min, MI 356, 方法 (1LCMS5)
148		RT 3.28 min, MI 331, 方法 (1LCMS5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.77 (2H, d), 8.04 (2H, d), 4.02 (2H, t), 3.66 (2H, m), 2.49 (2H, s), 2.11 (2H, m), 1.85 (2H, m)。
149		RT 3.98 min, MI 368, 方法 (1LCMS5) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.76 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.50 (1H, t), 4.37 (2H, d), 3.25 (2H, d), 2.97 (2H, t), 1.77 (2H, d), 1.72 (1H, m), 1.23 (2H, m)。
150		RT 1.66 min, MI 330, 方法 (1LCMS5)

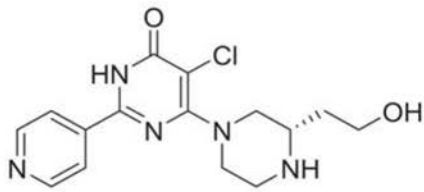
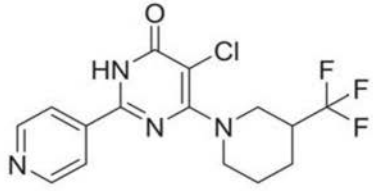
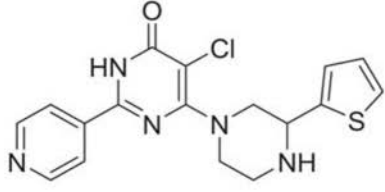
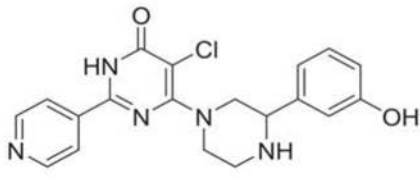
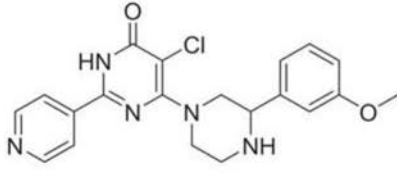
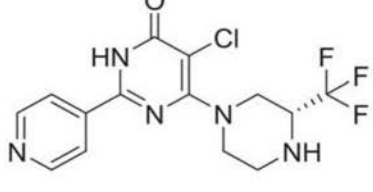
151		RT 4.02 min, MI 333, 方法 (1LCMS1)
152		RT 5.08 min, MI 406, 方法 (1LCMS1)
153		RT 3.7 min, MI 316, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.93 (s, 1H), 8.81 - 8.68 (m, 2H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 2H)。
154		RT 4.65 min, MI 331, 方法 (1LCMS1)
155		RT 1.02 min, MI 346, 方法 (1LCMS1)
156		RT 1.51 min, MI 356/358, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.77 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.38 (1H, d), 4.17 (1H, d), 3.02-2.89 (4H, m), 2.71 (1H, m), 1.65 (3H, t)。

157		<p>RT 2.10 min, MI 348, 方法 (1LCMS5)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.73 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.41 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.34 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.75-2.60 (3H, m), 0.97 (9H, s)。</p>
158		<p>RT 1.43 min, MI 332, 方法 (1LCMS1)</p>
159		<p>RT 4.97 min, MI 361, 方法 (1LCMS5)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (500 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.82 - 8.67 (m, 2H), 8.12 - 7.93 (m, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.74 (td, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 2H)。</p>
160		<p>RT 2.07 min, MI 366/368, 方法 (5LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 13.18 (br s, 1H), 9.18 - 8.63 (m, 1H), 8.46 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.82 (d, <math>J = 1.5</math> Hz, 1H), 4.55 (d, <math>J = 13.8</math> Hz, 1H), 4.42 (d, <math>J = 14.1</math> Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 3H), 1.06 (s, 9H)。</p>
161		<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.72 (2H, m), 8.02 (2H, m), 5.17 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.95 (1H, m), 3.56 (2H, m), 3.07 (2H, m), 2.08 (1H, d), 1.92 (1H, d)。</p>
162		<p>RT 4.90 min, MI 448/450, 方法 (1LCMS1)</p>

163		<p>RT 1.15 min, MI 350/352, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 9.01 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 8.85 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 1H)。</p>
164		<p>RT 2.50 min, MI 382, 方法 (1LCMS5)</p>
165		<p>RT 2.47 min, MI 382, 方法 (1LCMS5)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.66 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.39 (3H, m), 7.29 (2H, m), 4.30 (2H, dd), 3.40 (2H, m), 3.28 (1H, d), 3.03 (3H, m), 2.75 (1H, m)。</p>
166		<p>RT 1.41 min, MI 320, 方法 (1LCMS5)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.62 (2H, d), 8.04 (2H, d), 4.34 (1H, m), 3.74 (1H, d), 3.03 (2H, m), 2.92 (2H, m), 1.28 (3H, d), 1.15 (3H, d)。</p>
167		<p>RT 3.12 min, MI 306, 方法 (1LCMS5)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.82 - 8.69 (m, 2H), 8.09 - 7.95 (m, 2H), 4.93 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.59 (dq, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 1.92 (dd, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 1.59 - 1.30 (m, 2H)。</p>
168		<p>RT 2.78 min, MI 402, 方法 (1LCMS5)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.75 (2H, d), 8.01 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.44 (2H, d), 4.34 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.98 (1H, d), 3.16 (2H, d), 2.98 (2H, m)。</p>

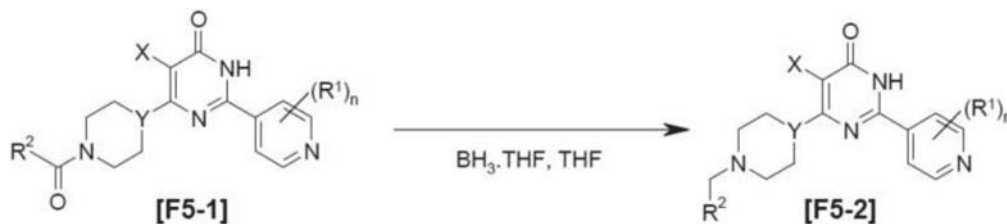
169		<p>RT 2.51 min, MI 398, 方法 (1LCMS5)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.76 (2H, d), 8.01 (2H, d), 7.44 (2H, d), 6.99 (2H, d), 4.42 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.55 (1H, d), 3.76 (3H, s), 3.32 (2H, m), 3.20 (2H, m)。</p>
170		<p>RT 1.98 min, MI 352/354, 方法 (5LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.49 - 3.28 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.05 (dd, <i>J</i> = 10.7, 6.8 Hz, 6H)。</p>
171		<p>RT 1.71 min, MI 324, 方法 (4LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.13 (br s, 1H), 9.23 (br s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 14.1, 10.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)。</p>
172		<p>RT 1.45 min, MI 320, 方法 (1LCMS5)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.68 (2H, d), 8.02 (2H, d), 4.50 (1H, br s), 3.97 (1H, d), 3.16 (2H, m), 2.98 (2H, m), 1.35 (3H, d), 1.21 (3H, d)。</p>
173		<p>RT 1.02 min, MI 320, 方法 (1LCMS5)</p>
174		<p>RT 0.64 min, MI 336, 方法 (1LCMS5)</p>



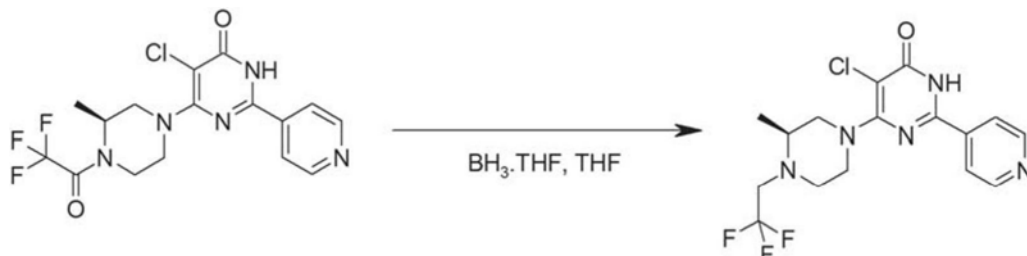
175		RT 0.59 min, MI 336, 方法 (1LCMS5)
176		RT 4.16 min, MI 357/359, 方法 (1LCMS1)
177		RT 2.20 min, MI 374, 方法 (1LCMS5) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.78 (2H, d), 8.02 (2H, d), 7.45 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.02 (1H, d), 4.35 (1H, d), 4.25 (2H, d), 3.21 (1H, m), 3.16 (2H, m), 3.06 (1H, m)。
178		RT 2.16 min, MI 384, 方法 (1LCMS5) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.78 (2H, d), 8.04 (2H, d), 7.22 (1H, t), 6.93 (2H, m), 6.64 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.09 (1H, d), 3.22 (2H, m), 3.09 (2H, m)。
179		RT 4.08 min, MI 398, 方法 (1LCMS5) <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.74 (dd, 2H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.28 (dd, 2H), 3.88 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H)。
180		RT 2.24 min, MI 360, 方法 (4LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.91 - 8.80 (m, 2H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 4.58 (dt, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.52 (dt, 1H), 3.43 - 3.15 (m, 3H), 3.00 (td, 1H)。

在一种方法(方案5)中,通式[F5-2]化合物是通过通式[F5-1]的酰胺衍生物在还原剂诸如THF中的乙硼烷存在下,在极性溶剂诸如甲醇或THF中发生还原反应来制备的。该反应适合在环境温度或通过加热而实现的高温下进行。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取反应产物通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。

方案5



例如,合成5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(181)



在室温下向5-氯-4-[(3S)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(77)(0.1g,0.249mmol)在无水THF(2.4mL)中的溶液添加硼烷/THF络合物(1mL,1.0mmol,1M THF溶液),密封混合物,在70℃下加热16小时。在氮气流下使反应混合物干燥,然后放入水(3mL)中。通过HPLC(方法A)纯化,得到标题化合物(31mg,收率32%),为灰白色粉末。LCMS:RT 5.31min,MI 388.07,方法(1LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d6-DMSO)δ8.73(2H,d),8.02(2H,d),4.18(2H,d),3.41(1H,m),3.29(1H,m),3.20(1H,m),3.09(2H,m),2.75(2H,m),1.17(3H,d)。

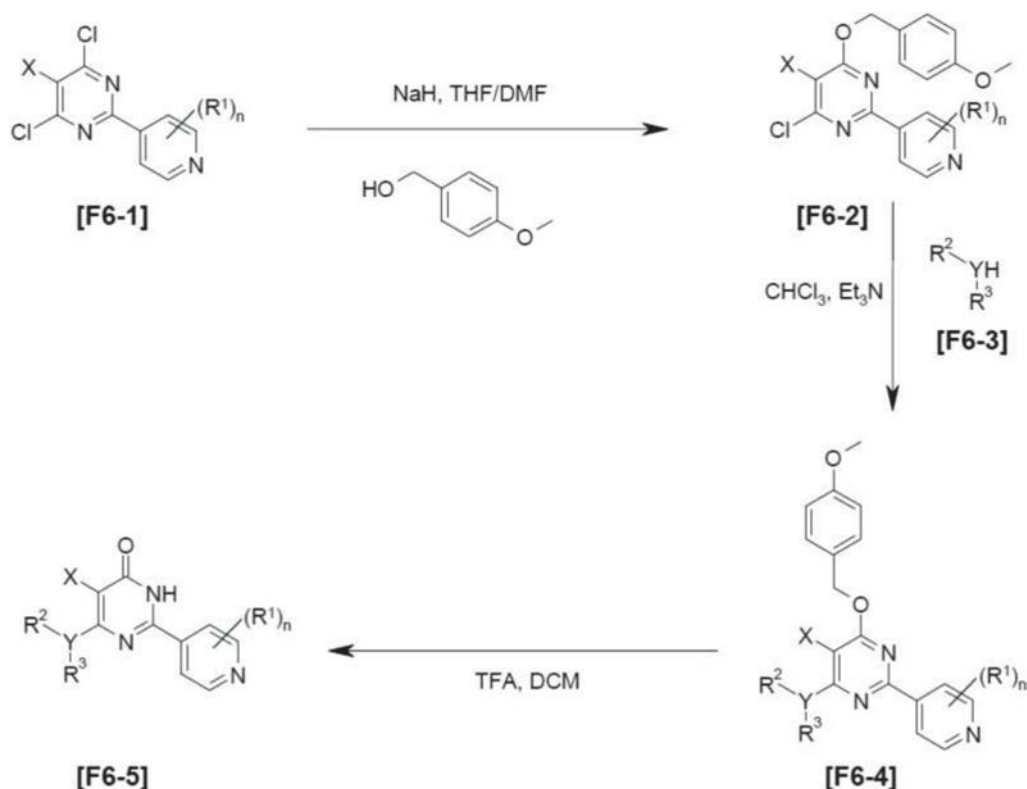
根据方案[5]中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

编号	产物[F5-2]	表征
182		RT 2.73 min, MI 373, 方法(4LCMS1) <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.76 - 8.71 (m, 2H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 3H), 2.53 (dd, 2H), 2.10 (qd, 2H), 1.77 (d, 2H)。

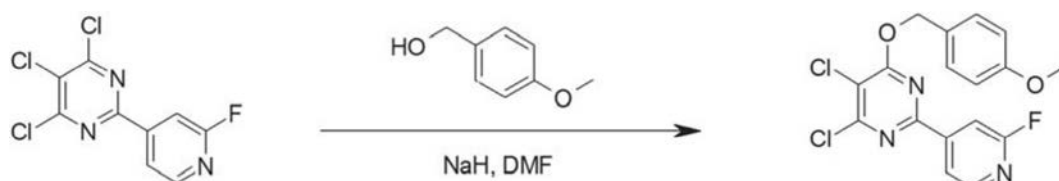
在一种方法(方案6)中,通式[F6-2]化合物是通过通式[F6-1]的4,5,6-卤代-2-吡啶-4-基-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、丁醇、THF、DMA或DMF中,与4-甲氧基苄醇、碱诸如Et<sub>3</sub>N或NaH发生亲核芳族取代型反应来制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F6-4]化合物是通过通式[F6-2]的4,5-卤代-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、丁醇、DMA或DMF中,利用通式[F6-3]的合适胺、硫醇或醇,以及碱诸如Et<sub>3</sub>N或NaH发生亲核芳族取代型反应来制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色

谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F6-5]的2-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮衍生物是通式[F6-4]的(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶衍生物在环境温度下,在合适的溶剂诸如DCM中以及酸性反应条件诸如TFA或HCl下制备的。在这些反应条件下,将含有Boc保护的氮的通式[F6-4]的化合物脱保护。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

## 方案6

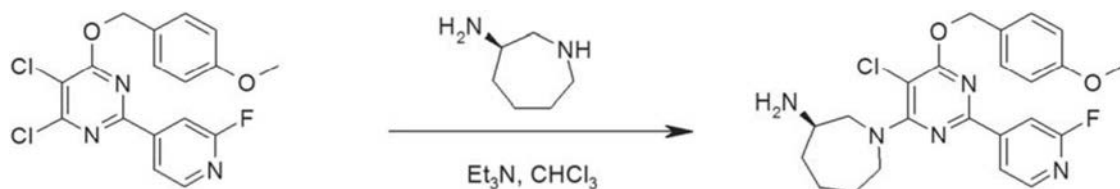


例如,合成4-[ (3R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮2,2,2-三氟乙酸(183)



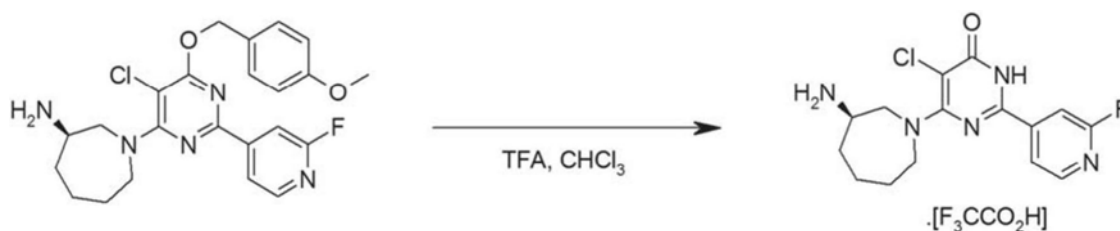
合成4,5-二氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-嘧啶(6-001)

在0℃下向4,5,6-三氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-嘧啶(4-005,在方案4中制备)(2.5g, 8.97mmol)的DMF(35mL)溶液中添加氢化钠(0.54g,13.465mmol),之后添加4-甲氧基苄醇(1.24g,8.97mmol)的DMF(5mL)溶液。然后将混合物升温至室温并搅拌过夜。添加水(100mL),用乙酸乙酯(2×150mL)萃取该混合物,合并有机层并用盐水(100mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤,然后减压蒸发。通过柱色谱(0%至80%EtOAc:环己烷)纯化粗制反应混合物,得到标题化合物(1.73g,收率51%),为白色固体。LCMS:RT 3.93min,MI 380/382/384,方法(1LCMS13)。



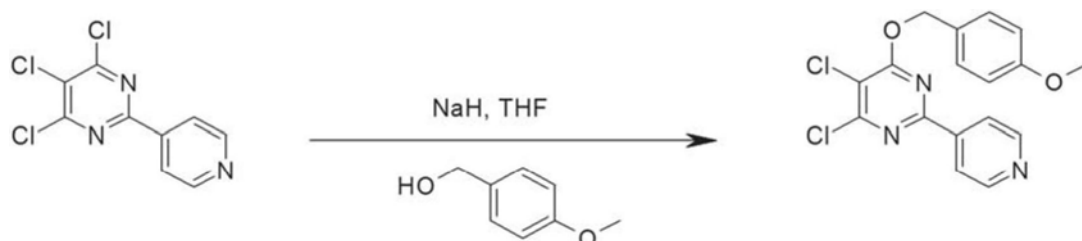
合成(R)-1-[5-氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-嘧啶-4-基]-氮杂环庚烷-3-基胺(6-002)

在0℃下向(R)-氮杂环庚烷-3-基胺(0.07g,0.579mmol)的氯仿(2mL)溶液中添加三乙胺(0.11mL,0.789mmol)和4,5-二氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-嘧啶(6-001)(0.2g,0.526mmol)。然后将混合物升温至室温并搅拌过夜。通过柱色谱(100%DCM至80/20的DCM/MeOH)纯化粗制反应混合物,得到标题化合物(0.23g,收率97%),为白色固体:LCMS:RT 2.26min,MI 458.22,方法(1LCMS13)。



合成4-[(3R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-基]-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮2,2,2-三氟乙酸(183)

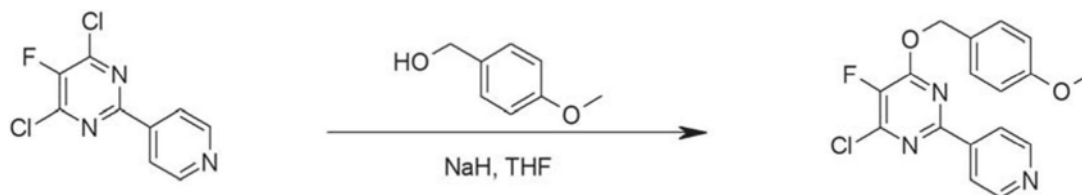
向(R)-1-[5-氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-嘧啶-4-基]-氮杂环庚烷-3-基胺(6-002)(0.23g,0.511mmol)的氯仿(5mL)溶液中添加TFA(0.39mL,5.11mmol)。在室温下将反应混合物搅拌5小时,然后进一步添加一定量的TFA(0.39mL,5.11mmol),在室温下将混合物搅拌过夜。减压蒸发粗制反应混合物,将粗产物溶解在最少量的DCM中。在剧烈搅拌下滴加Et<sub>2</sub>O,直到不再发生沉淀,过滤收集沉淀物,得到标题化合物(0.179g,收率77.5%),为浅黄色固体。LCMS:RT 2.01min,MI 338.19,方法(1LCMS12);<sup>1</sup>H NMR(600MHz,d<sub>6</sub>-DMSO) 12.96(brs,1H),8.44(d,J=6Hz,1H),8.06(d,J=6Hz,1H),7.94(br s,2H),7.85(s,1H),4.40(m,1H),4.15(m,1H),3.67-3.58(m,2H),3.54(m,1H),3.11(m,1H),1.98-1.72(m,3H),1.61(m,1H),1.38(m,1H)。



合成4,5-二氯-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶(6-003)

将4,5,6-三氯-2-吡啶-4-基-嘧啶(4-002,在方案4中制备)(9.65g,37.04mmol)在无水THF(300mL)中的混合物冷却到0℃。添加氢化钠(2.22g,55.56mmol,60%油悬浮液),将混合物搅拌5分钟,然后滴加4-甲氧基苄醇(5.37g,38.89mmol)的无水THF(70mL)溶液,将反应混合物升温至室温,然后在氮气下搅拌5天。在0℃下将粗制反应混合物倾注入饱和氯化铵溶液(100mL)中。然后用EtOAc(2×500mL)萃取混合物,合并萃取物,干燥(MgSO<sub>4</sub>)之后过滤,

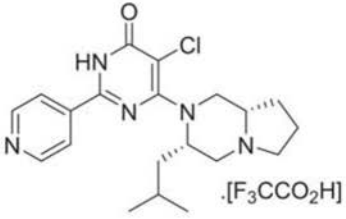
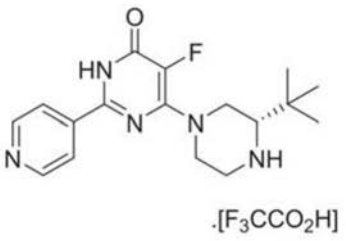
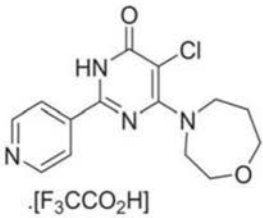
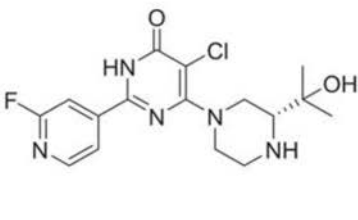
然后减压蒸发,得到深棕色残余物。将粗制反应混合物溶解在DCM中,添加异丙醇,过滤收集沉淀物,在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(8.18g,收率61%),不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:RT6.16min,MI362.19,方法(1LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ 8.80(2H,d),8.22(2H,d),7.45(2H,d),6.91(2H,d),5.58(2H,s),3.82(3H,s)。

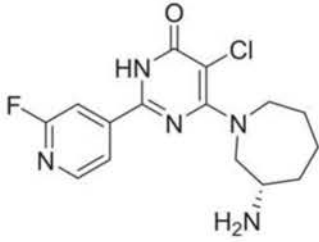
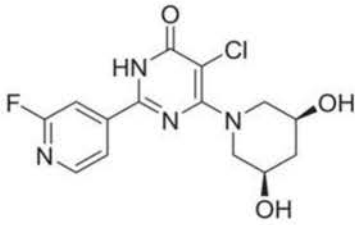
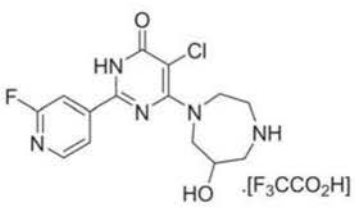
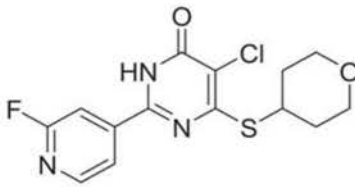
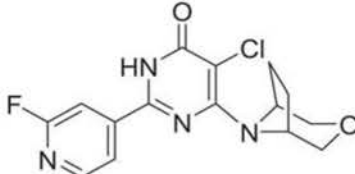
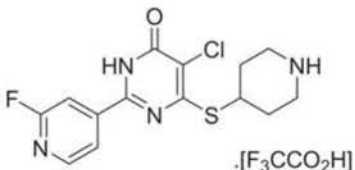


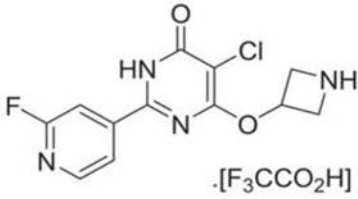
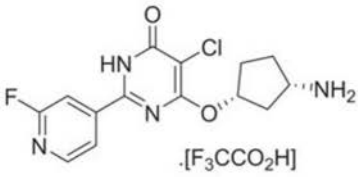
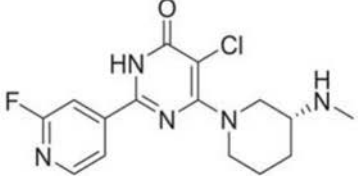
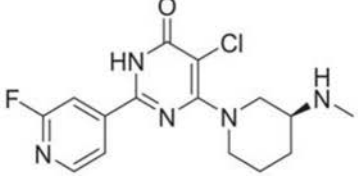
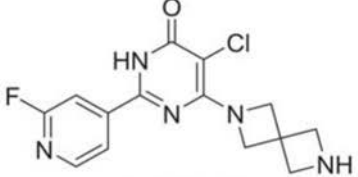
合成4-氯-5-氟-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-(4-吡啶基)嘧啶(6-004)

将4,6-二氯-5-氟-2-吡啶-4-基-嘧啶(4-008,在方案4中制备)(90.86g,3.5mmol)在无水THF(30mL)中的混合物冷却到0℃。添加氢化钠(0.21g,5.262mmol,60%油悬浮液),将混合物搅拌5分钟,然后滴加4-甲氧基苄醇(0.509g,3.684mmol)的无水THF(10mL)溶液,将反应混合物升温至室温,然后在氮气氛下搅拌5天。将粗制反应混合物倾注到冰溶液(100mL)中,将混合物升温至室温,然后用DCM(2×100mL)萃取,合并萃取物,用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)之后过滤,然后减压蒸发。通过柱色谱(100%环己烷至30/70的EtOAc:环己烷)纯化粗制反应混合物,得到标题化合物(0.67g,收率55%),为红色固体:LCMS:RT 4.72min,MI 346,方法(1LCMS5)。

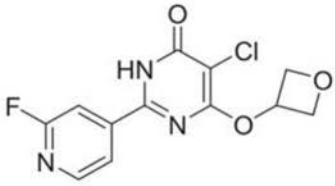
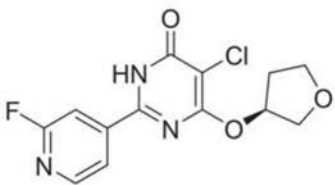
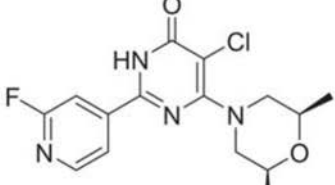
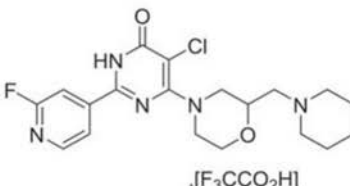
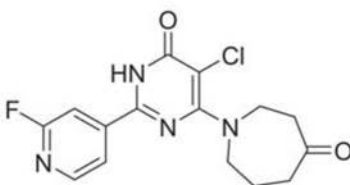
根据方案[6]中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

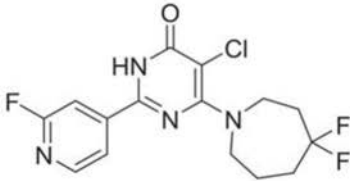
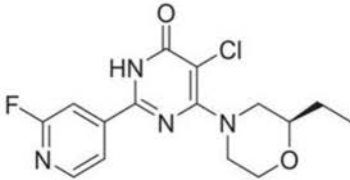
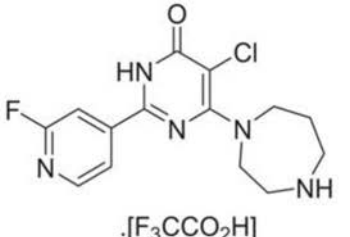
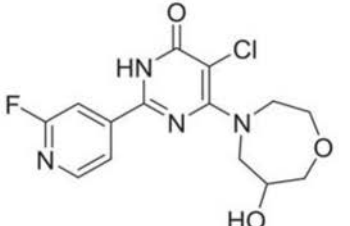
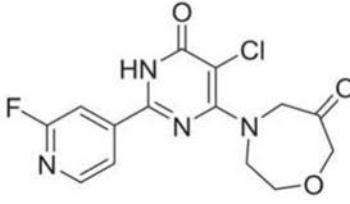
编号	产物[F6-5]	表征
184		RT 3.58 min, MI 388/390, 方法 (1LCMS1)
185		RT 2.63 min, MI 332, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.83 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 4.74 (d, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。
186		RT 4.91 min, MI 307/309, 方法 (1LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.83 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 4.07 (dt, 4H), 3.89 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 2.06 (p, 2H)。
187		RT 1.91 min, MI 368, 方法 (1LCMS12) <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 18 Hz, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 3.07 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 2.93 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 2.80 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

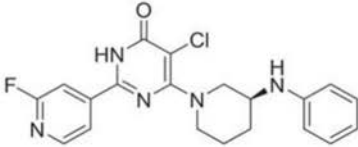
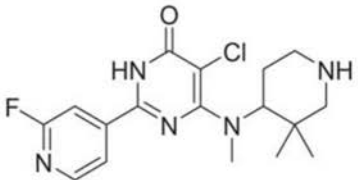
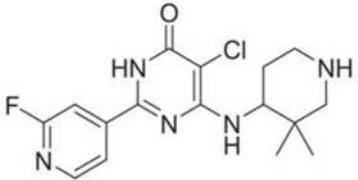
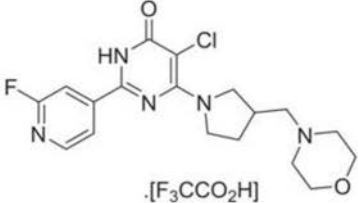

188		<p>RT 1.99 min, MI 338, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.22 (d, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 7.99 (d, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.22 (dd, <math>J = 14.4</math> Hz 和 4.2 Hz, 1H), 3.97 (dt, <math>J = 12</math> Hz 和 6 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1H 水峰下。</p>
189		<p>RT 2.52 min, MI 341, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.94 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 8.02 (d, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.09 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 4.35 (dd, <math>J = 12.6</math> Hz 和 4.8 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.25 (q, <math>J = 10.8</math> Hz, 1H)。</p>
190		<p>RT 1.82 min, MI 340, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.45 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 8.02 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.13 (dd, <math>J = 14.4</math> Hz 和 4.8 Hz, 1H), 3.84 (ddd, <math>J = 15.6</math> Hz, 7.2 Hz 和 3 Hz, 1H), 3.79 (dd, <math>J = 14.4</math> Hz 和 5.4 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.20 (dd, <math>J = 13.8</math> Hz 和 6.6 Hz, 1H), 1H 水峰下。</p>
191		<p>RT 2.67 min, MI 342, 方法 (1LCMS13)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 13.57 (br s, 1H), 8.48 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 8.02 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.17 (dddd, <math>J = 4.2, 4.2, 5.6</math> Hz 和 15 Hz, 1H), 3.87 (dt, <math>J = 3.6</math> Hz 和 12 Hz, 2H), 3.56 (td, <math>J = 2.4</math> Hz 和 12 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。</p>
192		<p>RT 3.48 min, MI 337, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.95 (br s, 1H), 8.42 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 8.01 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.91 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 4H)。</p>
193		<p>RT 2.01 min, MI 341, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.75 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.47 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 8.07 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)。</p>

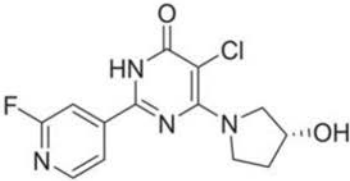
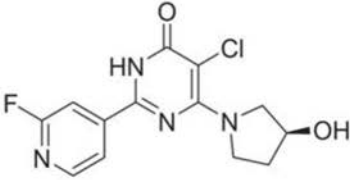
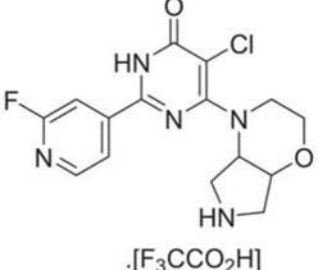
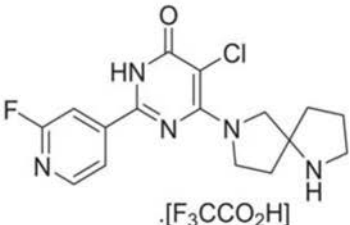
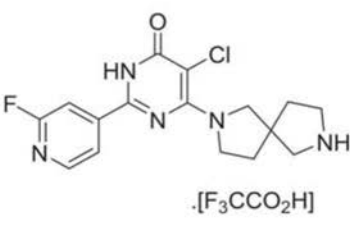
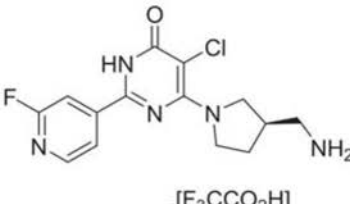
194	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.70 min, MI 297, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 9.08 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.60 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.18 (m, 2H)。</p>
195	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.93 min, MI 325, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 13.43 (br s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.52 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.68 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H)。</p>
196	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.89 min, MI 338.7, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 13.05 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 1H), 1.70 - 1.49 (m, 2H)。</p>
197	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.82 min, MI 338.7, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 8.39 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.41 - 3.14 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.22 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.49 (m, 2H)。</p>
198	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.63 min, MI 322, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 12.83 (br s, 1H), 8.53 (br s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.53 (m, 4H), 4.17 (m, 4H)。</p>

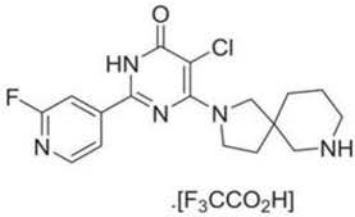
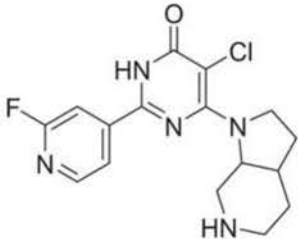
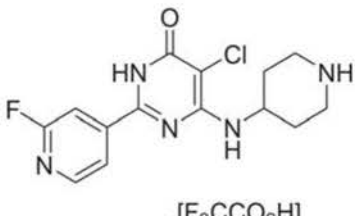
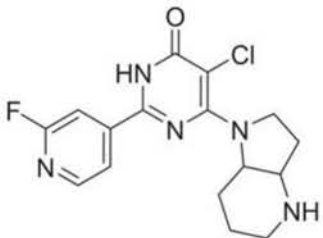
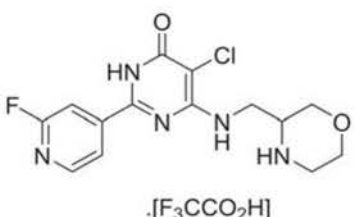
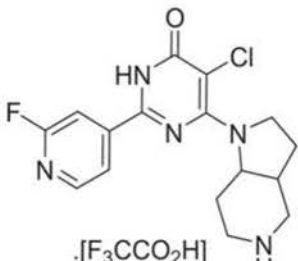


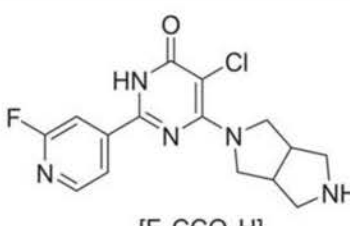
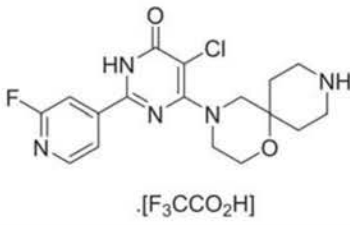
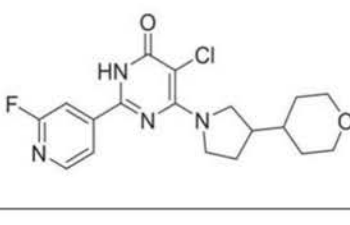
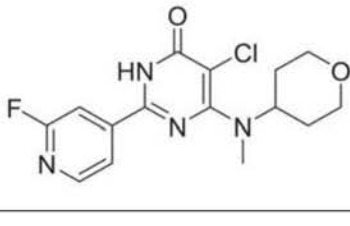
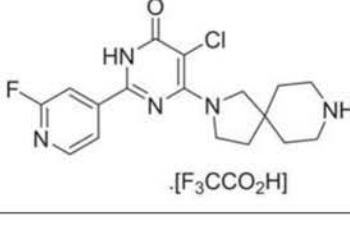
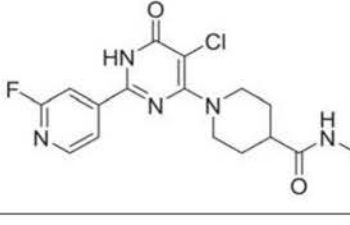
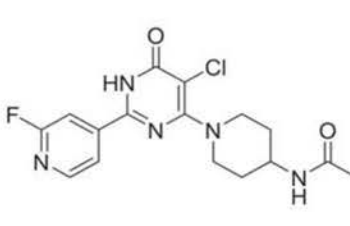
199		<p>RT 1.93 min, MI 298, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d6-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.48 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.68 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.51 (dd, <math>J = 8.4</math> Hz 和 9.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, <math>J = 6.6</math> Hz 和 9.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, <math>J = 2.4</math> Hz 和 12.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, <math>J = 4</math> Hz 和 12.6 Hz, 1H)。</p>
200		<p>RT 3.34 min, MI 312, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d6-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.41 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 3.98 (dd, <math>J = 4.8</math> Hz 和 10.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。</p>
201		<p>RT 3.75 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d6-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.43 (d, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 8.02 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.23 (dapp, <math>J = 13.2</math> Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.70 (dd, <math>J = 10.8</math> Hz 和 13.2 Hz, 2H), 1.13 (d, <math>J = 6</math> Hz, 6H)。</p>
202		<p>RT 2.12 min, MI 408, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d6-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 13.14 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.45 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 8.04 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.04 (t, <math>J = 9.6</math> Hz, 1H), 3.98 (d, <math>J = 11.4</math> Hz, 1H), 3.76 (td, <math>J = 1.8</math> Hz 和 11.4 Hz, 1H), 3.53-3.29 (m, 3H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 3H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.38 (m, 1H)。</p>
203		<p>RT 3.09 min, MI 337, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d6-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.93 (br s, 1H), 8.43 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.99 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.15 (t, <math>J = 6</math> Hz, 2H), 3.99 (t, <math>J = 5.4</math> Hz, 2H), 2.68 (t, <math>J = 6</math> Hz, 4H), 1.88 (m, 2H)。</p>

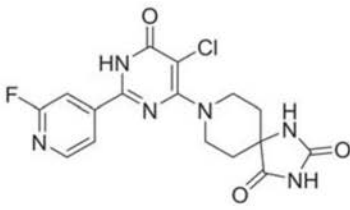
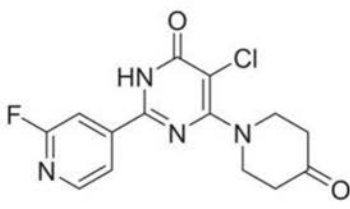
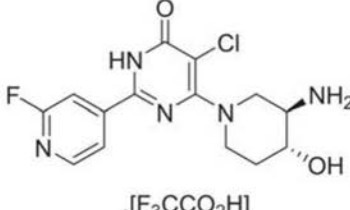
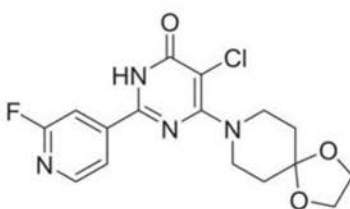
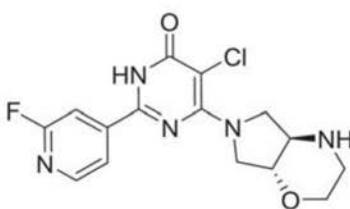
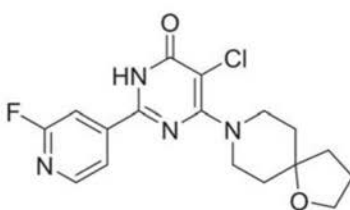
204		<p>RT 4.0 min, MI 359, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 12.93 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 8.01 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.86 (t, <math>J = 6.6</math> Hz, 2H), 3.83 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。</p>
205		<p>RT 3.88 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 13.03 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 8.02 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.25 (dt, <math>J = 2.4</math> Hz 和 12.6 Hz, 1H), 4.19 (d, <math>J = 13.8</math> Hz, 1H), 3.91 (d, <math>J = 11.4</math> Hz, 1H), 3.57 (td, <math>J = 2.4</math> Hz 和 11.4 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.13 (ddd, <math>J = 3, 11.4</math> Hz 和 13.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, <math>J = 10.2</math> Hz 和 13.2 Hz, 1H), 1.48 (qd, <math>J = 7.2</math> Hz 和 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, <math>J = 7.2</math> Hz, 3H)。</p>
206		<p>RT 1.77 min, MI 324, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 12.97 (br s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 8.45 (d, <math>J = 4.2</math> Hz, 1H), 8.02 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.03 (t, <math>J = 5.0</math> Hz, 2H), 3.90 (t, <math>J = 6.0</math> Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.12 (q, <math>J = 6.0</math> Hz, 2H)。</p>
207		<p>RT 2.61 min, MI 341, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 12.93 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 5</math> Hz, 1H), 8.01 (d, <math>J = 5</math> Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.40 (dd, <math>J = 5</math> Hz 和 14 Hz, 1H), 4.33 (dt, <math>J = 4</math> Hz 和 14 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.88 (dt, <math>J = 4</math> Hz 和 12 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.65 (dd, <math>J = 4</math> Hz 和 13 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.39 (dd, <math>J = 8.5</math> Hz 和 14 Hz, 1H)。</p>
208		<p>RT 3.13 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 13.18 (br s, 1H), 8.43 (d, <math>J = 5.26</math> Hz, 1H), 7.90 (d, <math>J = 5.26</math> Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.87 (t, <math>J = 4.60</math> Hz, 2H)。</p>

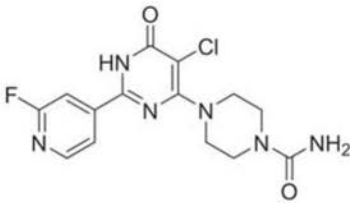
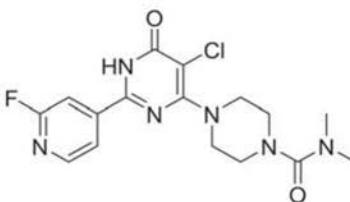
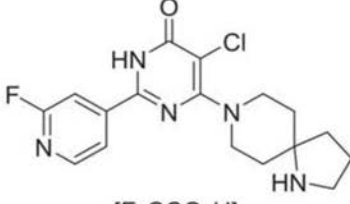
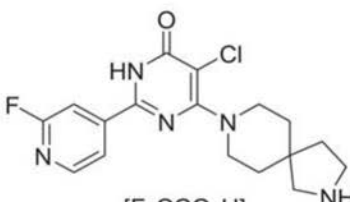
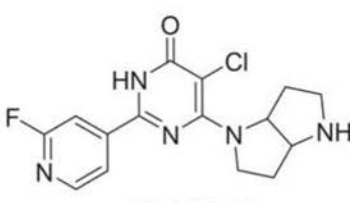
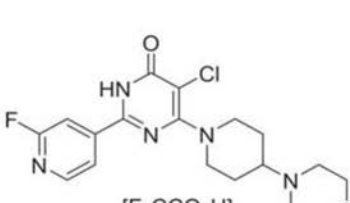
209		<p>RT 4.20 min, MI 400, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.44 (1H, d, <math>J = 5.0</math> Hz), 7.94 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 7.02 (2H, t, <math>J = 7.4</math> Hz), 6.65 (2H, d, <math>J = 7.6</math> Hz), 6.52 (1H, t, <math>J = 6.8</math> Hz), 4.48 (1H, d, <math>J = 12.8</math> Hz), 4.25 (1H, d, <math>J = 13.2</math> Hz), 3.46 - 3.40 (1H, br m), 3.16 - 3.11 (1H, m), 2.83 - 2.79 (1H, m), 2.04 - 2.02 (1H, br m), 1.86 - 1.83 (1H, m), 1.66 - 1.59 (1H, m), 1.54 - 1.47 (1H, m)。</p>
210		<p>MI 366.3</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8.44 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 8.03 (d, <math>J = 5.0</math> Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.75 (dd, <math>J = 12.3, 3.8</math> Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。</p>
211		<p>MI 352.2</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.70-8.35 (m, 1H), 8.33 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 8.06 (d, <math>J = 5.0</math> Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.66 (d, <math>J = 9.3</math> Hz, 1H), 4.41-4.23 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.98-2.71 (m, 3H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)。</p>
212	 <p>[<math>\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}</math>]</p>	<p>MI 394.3</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.60 (br s, 1H), 8.41 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.95-3.74 (m, 3H), 3.61-3.49 (m, 5H), 2.52-2.37 (m, 7H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H)。</p>
213	 <p>[<math>\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}</math>]</p>	<p>MI 364.2</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.90 (br s, 1H), 8.83-8.87 (m, 2H), 8.45 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 8.05 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.19 (d, <math>J = 12.8</math> Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.86 (d, <math>J = 12.7</math> Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 6H)。</p>

214		MI 311.2 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.71 (br s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H)。
215		MI 311.2 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.71 (br s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 3H), 3.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H)。
216		MI 352.2 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.16 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.48-3.24 (m, 4H)。
217		MI 350.02 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.00 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.19 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.54-3.24 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.24-1.98 (m, 5H)。
218		MI 350.02 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.82 (br s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.95-3.78 (m, 4H), 3.45-3.11 (m, 4H), 2.05-1.89 (m, 4H)。
219		MI 323.99 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.81 (br s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 4H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H)。

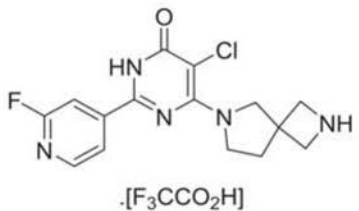

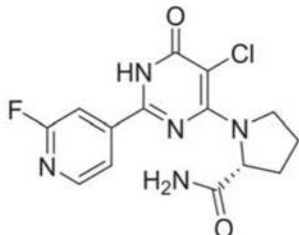
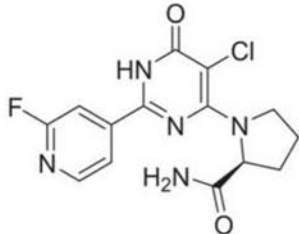
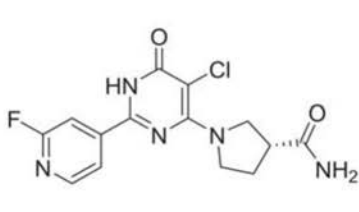
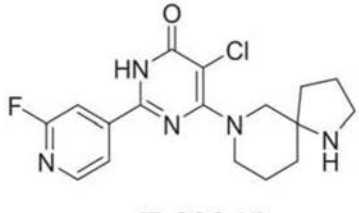
220	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	MI 364.04 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 12.82 (br s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.15-2.98 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.86-1.55 (m, 5H)。
221	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	MI 350.02 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 12.90 (br s, 1H), 8.62-8.38 (m, 3H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.45-3.03 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H)。
222	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	MI 323.98 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 12.81 (br s, 1H), 8.71-8.54 (m, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.33-8.15 (m, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.18-6.99 (m, 1H), 4.46-4.29 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 1H, 与水重合), 3.19-3.01 (m, 3H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 2H)。
223	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	MI 350.01 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 12.96 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.52-8.40 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.20-2.96 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H)。
224	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	MI 339.99 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 12.86 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.76-3.48 (m, 5H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H)。
225	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	MI 350.03 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) δ 12.87 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.19-3.00 (m, 3H), 2.20-1.84 (m, 4H)。

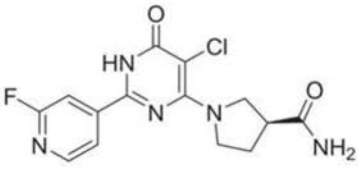
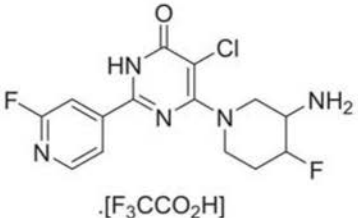
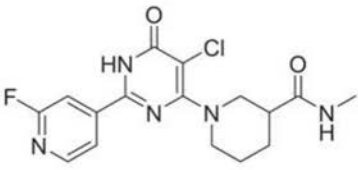
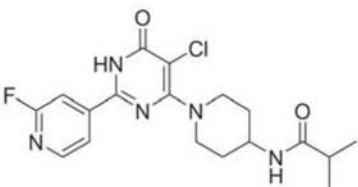
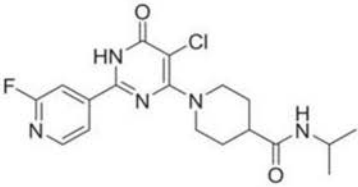
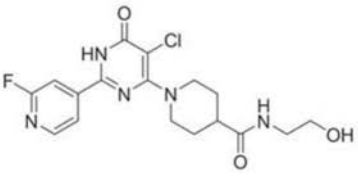
226	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 336.02</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.87 (br s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 12.0, 7.3 Hz, 2H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.5 Hz, 2H), 3.48-3.02 (m, 6H)。</p>
227	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 380.03</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.05 (br s, 1H), 8.55-8.38 (m, 2H), 8.31-8.14 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.84-3.65 (m, 6H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 2H)。</p>
228		<p>MI 379.05</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.71 (br s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.99-3.71 (m, 5H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.68-1.43 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 2H)。</p>
229		<p>MI 339.00</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.84 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.2 Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H)。</p>
230	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 364.04</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.80 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (br s, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H)。</p>
231		<p>MI 366.03</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.88 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.57 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.46-2.33 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H)。</p>
232		<p>MI 366.03</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.93 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.52-1.39 (m, 2H)。</p>

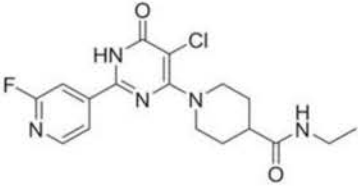
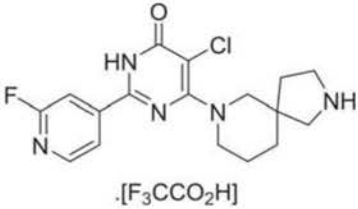
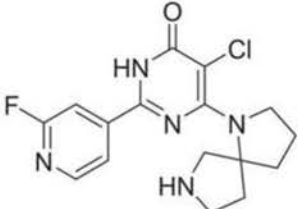
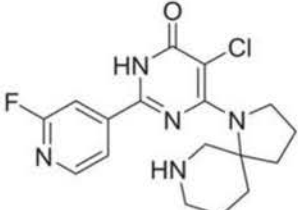
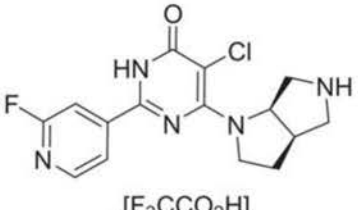
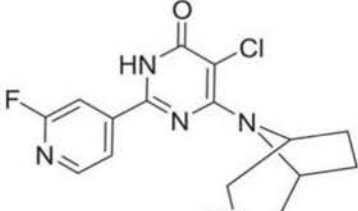
233		MI 393.01 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.96 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H).
234		MI 322.97 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.03 (br s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.57-2.51 (m, 4H).
235	 $[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]$	MI 339.97 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.05 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.57 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.64-1.43 (m, 1H).
236		MI 367.01 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.97 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.77-3.70 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 4H).
237		MI 351.97 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.38-8.44 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.52-3.63 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 2.73-2.89 (m, 3H).
238		MI 365.0 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.87 (br s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.86 (dt, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 1.82-2.03 (m, 2H), 1.48-1.76 (m, 6H).

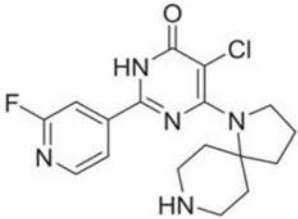
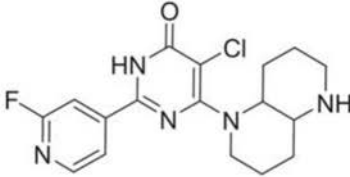
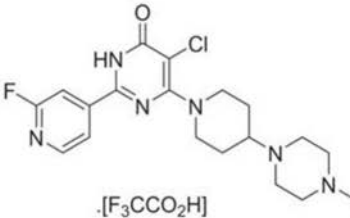
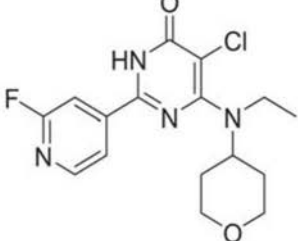
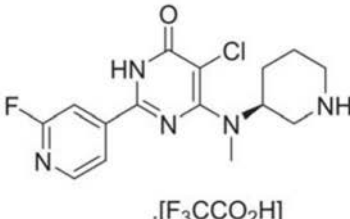
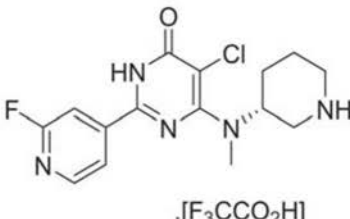
239		MI 353.0 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.98 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.07 (br s, 2H), 3.59-3.42 (m, 8H)。
240		MI 381.0 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.49-3.91 (m, 4H), 3.09-3.32 (m, 4H), 2.78 (s, 6H)。
241		MI 364.02 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.03 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.72-4.17 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.07-1.85 (m, 8H)。
242		MI 364.04 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.93 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.01-3.41 (m, 5H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 1.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H)。
243		MI 335.98 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.65-13.10 (m, 1H), 8.74-9.33 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.13-5.25 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.00-4.14 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.04-3.19 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H)。
244		MI 394.04 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.89-13.21 (m, 1H), 9.71 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.44-3.56 (m, 3H), 2.98-3.19 (m, 4H), 2.19 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.62-1.77 (m, 2H)。

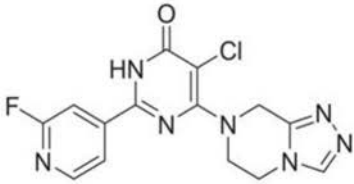
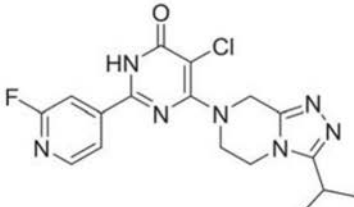
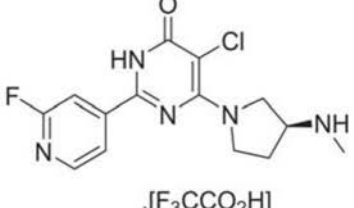
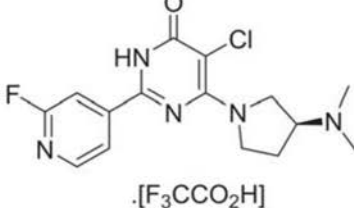
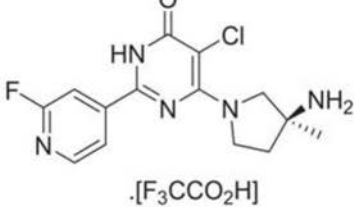
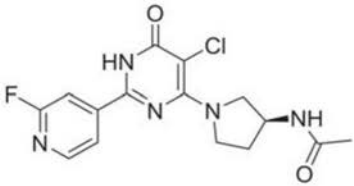


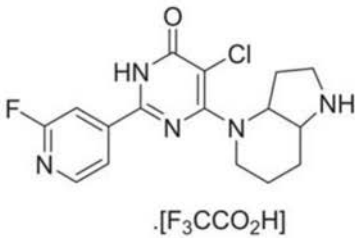
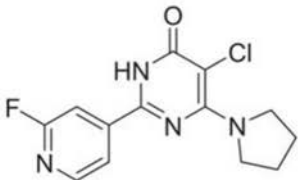
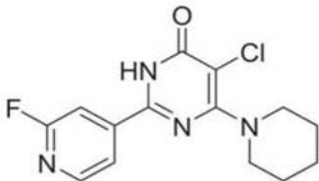
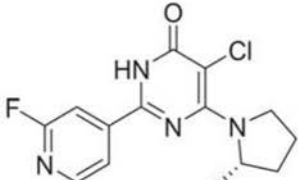
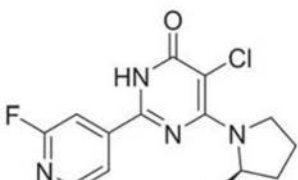
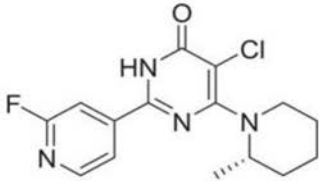
245	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 335.98</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.71-12.97 (m, 1H), 8.49-8.86 (m, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H)。</p>
246	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 394.05</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.74-13.18 (m, 1H), 9.36 (br s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 3.76-3.93 (m, 2H), 3.61-3.75 (m, 3H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.94-3.40 (m, 4H), 1.98-2.20 (m, 2H), 1.81-1.97 (m, 2H)。</p>
247		<p>MI 337.96</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.18-12.92 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.59-4.74 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 1H), 1.78-2.04 (m, 3H)。</p>
248		<p>MI 337.96</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.09-12.97 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.60-4.72 (m, 1H), 3.88-4.12 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.75-2.03 (m, 3H)。</p>
249		<p>MI 338.00</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.09-12.95 (m, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 3.75-4.02 (m, 4H), 2.97 (五重峰, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.95-2.18 (m, 2H)。</p>
250	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 364.03</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.11 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.56-3.88 (m, 3H), 3.19-3.52 (m, 3H), 1.69-2.06 (m, 8H)。</p>

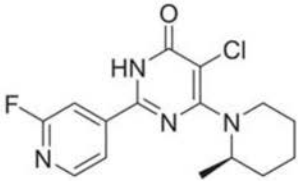
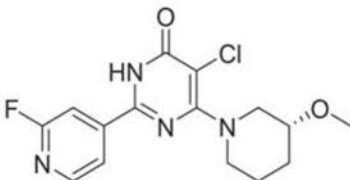
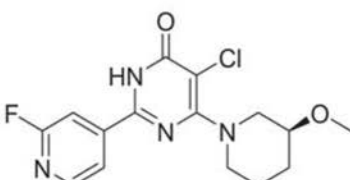
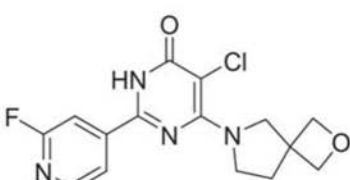
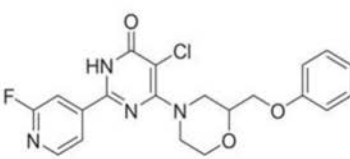
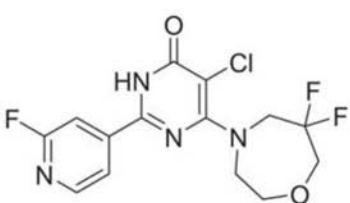
251		<p>MI 337.98</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.77 (br s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 3.76-4.03 (m, 4H), 2.97 (五重峰, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.93-2.19 (m, 2H)。</p>
252	 <p>·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 341.9</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.06 (br s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.70-5.22 (m, 2H), 4.07-4.57 (m, 2H), 3.27-3.75 (m, 3H), 3.00-3.23 (m, 1H), 1.71-2.31 (m, 2H): 顺式非对映异构体和反式非对映异构体的 1 : 1 混合物</p>
253		<p>MI 366.02</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.92 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.75-7.88 (m, 2H), 4.22-4.35 (m, 2H), 2.92-3.12 (m, 2H), 2.58 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.38-2.47 (m, 1H), 1.72-1.94 (m, 2H), 1.48-1.72 (m, 2H)。</p>
254		<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.93 (br s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.77-3.90 (m, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.26-2.38 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.40-1.54 (m, 2H), 0.99 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H)。</p>
255		<p>MI 394.06</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.90 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.02 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 2.29-2.42 (m, 1H), 1.56-1.81 (m, 4H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H)。</p>
256		<p>MI 396.03</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.91 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.75-7.88 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.38 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.96-3.16 (m, 4H), 2.36-2.48 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 4H)。</p>

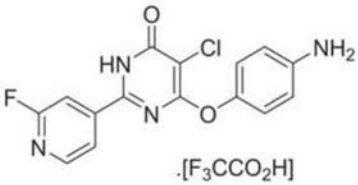
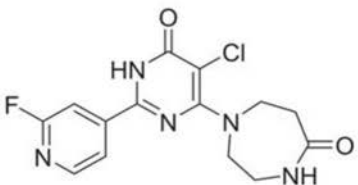
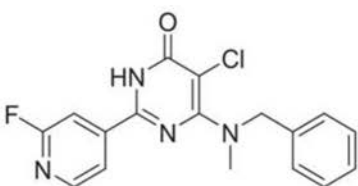
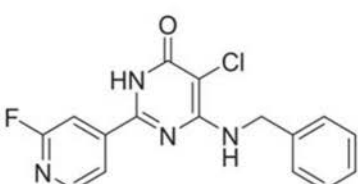
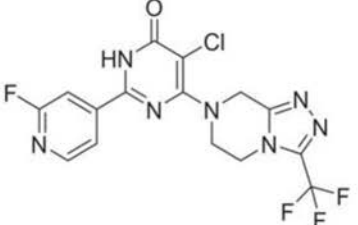
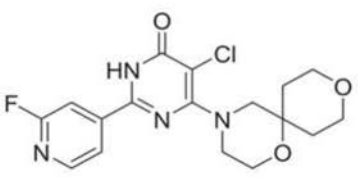
257		MI 380.3 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.89 (br s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.96-3.11 (m, 4H), 2.29-2.45 (m, 1H), 1.56-1.82 (m, 4H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
258	 $\cdot[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]$	MI 364.03 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.98 (br s, 1H), 8.75 (br s, 2H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.44-3.70 (m, 4H), 3.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.58-1.78 (m, 5H).
259	 $\cdot[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]$	MI 349.99 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.87-13.04 (m, 1H), 8.93-9.07 (m, 1H), 8.77-8.92 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.83-2.02 (m, 4H).
260	 $\cdot[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]$	MI 364.00 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.87 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 1.54-2.04 (m, 7H).
261	 $\cdot[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]$	MI 335.98 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.94 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.02 (td, $J = 6.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.04-4.19 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.42 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.01-3.19 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H).
262	 $\cdot[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]$	MI 335.96 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.44-13.38 (m, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.08 (br s, 2H), 3.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 1.99-2.14 (m, 4H).

263	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 364.01</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.79 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.72 (s, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.05 (br s, 4H), 2.07 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.89 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H)。</p>
264	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 364.02</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.03 (br s, 1H), 8.78-8.94 (m, 1H), 8.59-8.75 (m, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.49-4.60 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 2.92-3.19 (m, 3H), 2.11-2.29 (m, 2H), 1.57-1.95 (m, 6H)。</p>
265	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 407</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.98 (br s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.16-3.58 (m, 5H), 3.03 (s, 5H), 2.76 (br s, 4H), 1.99 (br s, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H)。</p>
266	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 353.02</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.86 (br s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.1 Hz, 2H), 3.61 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.84-1.99 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。</p>
267	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 337.98</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.95 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.43-4.59 (m, 1H), 3.22-3.42 (m, 2H), 3.11-3.22 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.76-2.93 (m, 1H), 1.83-2.01 (m, 3H), 1.67-1.83 (m, 1H)。</p>
268	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 337.99</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.97 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.44-4.57 (m, 1H), 3.23-3.39 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (br s, 1H), 1.83-1.99 (m, 3H), 1.66-1.83 (m, 1H)。</p>

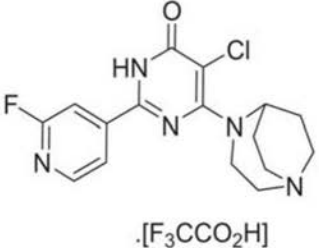
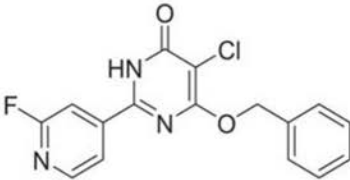
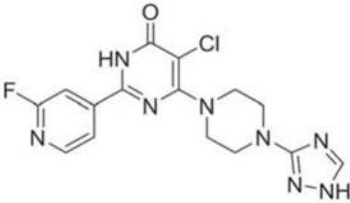
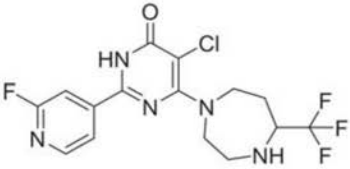
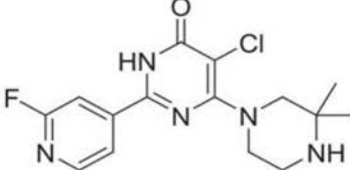
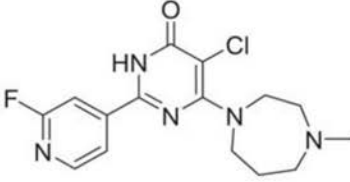
269		<p>RT 2.32 min, MI 347, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 13.19 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.04 (dt, 1H), 7.84 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.08 (t, 2H)。</p>
270		<p>RT 2.62 min, MI 390, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, 甲醇-<math>\text{d}_4</math>) <math>\delta</math> 8.36 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.15 (p, 1H), 1.37 (d, 6H)。</p>
271	 <p>.<math>[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]</math></p>	<p>MI 323.49</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.90 (br s, 1H), 8.70 (br s, 2H), 8.45 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 8.03 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.96-4.13 (m, 3H), 3.77-3.94 (m, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H)。</p>
272	 <p>.<math>[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]</math></p>	<p>MI 337.49</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.87 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 8.05 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.80-4.24 (m, 5H), 2.88 (s, 6H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.08-2.21 (m, 1H)。</p>
273	 <p>.<math>[\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}]</math></p>	<p>MI 323.49</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.90 (br s, 1H), 8.45 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 8.10 (br s, 2H), 8.02 (d, <math>J = 5.3</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.94-4.14 (m, 3H), 3.74-3.86 (m, 1H), 2.02-2.22 (m, 2H), 1.45 (s, 3H)。</p>
274		<p>MI 351.50</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.82 (br s, 1H), 8.43 (d, <math>J = 5.5</math> Hz, 1H), 8.14 (d, <math>J = 6.8</math> Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.82-4.04 (m, 3H), 3.63-3.70 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 4H)。</p>

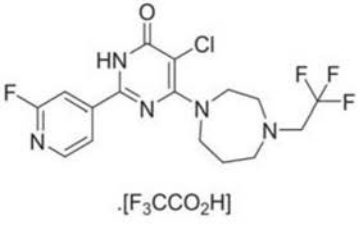
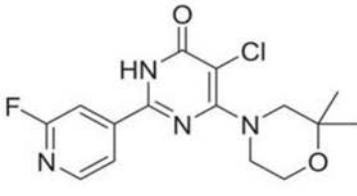
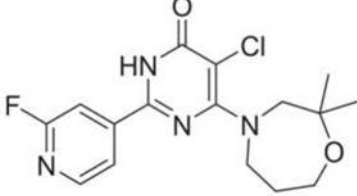
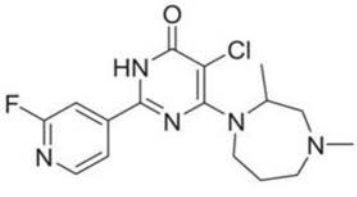
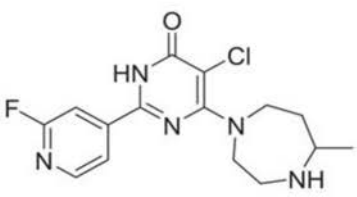
275	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>MI 349.51</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.14 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 3.65-3.83 (m, 2H), 3.18-3.33 (m, 3H), 2.14-2.32 (m, 2H), 1.67-2.00 (m, 3H), 1.51-1.63 (m, 1H)。</p>
276		<p>MI 295.08</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.73 (br s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.73-3.86 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 4H)。</p>
277		<p>MI 309.11</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.87 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.59-3.69 (m, 4H), 1.64 (br s, 6H)。</p>
278		<p>MI 309.13</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.43-13.05 (m, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.51-4.70 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 1.89-2.15 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)。</p>
279		<p>MI 309.13</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.75 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.54-4.69 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 1H), 1.91-2.15 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)。</p>
280		<p>MI 323.15</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.86 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.52-4.66 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 1.48-1.80 (m, 6H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。</p>

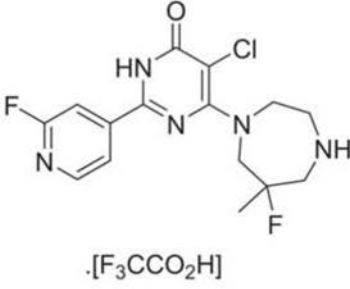
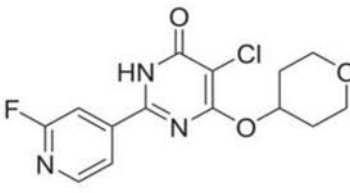
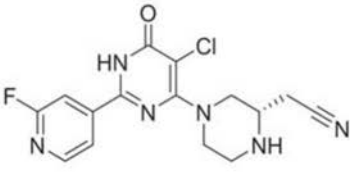
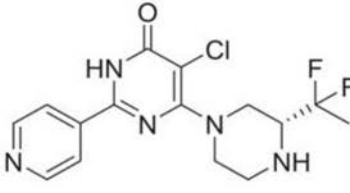
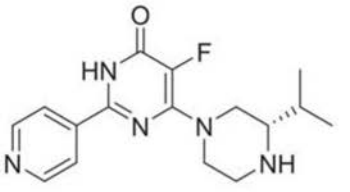
281		MI 323.15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.86 (br. s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.50-4.68 (m, 1H), 3.96-4.11 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 1H), 1.47-1.81 (m, 6H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。
282		MI 339.16 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.90 (br. s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.24-3.44 (m, 6H), 1.77-2.05 (m, 2H), 1.41-1.64 (m, 2H)。
283		MI 339.16 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.90 (br. s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.24-3.42 (m, 6H), 1.76-2.10 (m, 2H), 1.42-1.61 (m, 2H)。
284		RT 3.10 min, MI 337.73, 方法 (1LCMS12) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.81 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 2.18 (t, 2H)。
285		RT 2.91 min, MI 417, 方法 (1LCMS13) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.43 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.02 (1H, br d, $J = 4.5$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.31 - 7.28 (2H, m), 6.98 - 6.93 (3H, m), 4.37 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.09 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.97 - 3.95 (1H, br m), 3.93 - 3.90 (1H, br m), 3.68 - 3.63 (1H, m), 3.24 - 3.19 (1H, m), 3.12 - 3.08 (1H, m)。
286		RT 3.61 min, MI 361.72, 方法 (1LCMS12) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.09 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.48 (t, 2H), 3.86 - 4.04 (m, 6H)。

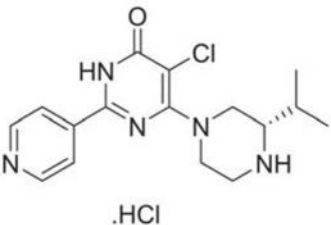
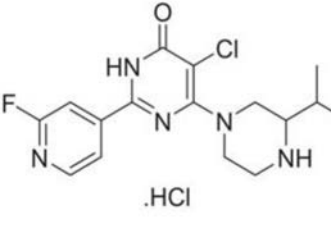
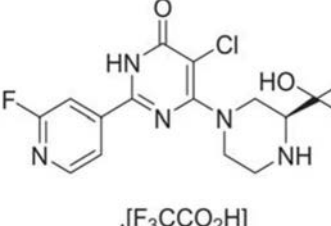
287		<p>RT 2.45 min, MI 333.65, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 8.40 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 7.75 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 2H), 7.02 (m, 2H)。</p>
288		<p>RT 2.48 min, MI 338.75, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 13.02 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 5.1</math> Hz, 1H), 8.03 (d, <math>J = 4.9</math> Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (t, <math>J = 5.6</math> Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.32 (dd, <math>J = 5.5</math> and 8.9 Hz, 2H), 2.69 (t, <math>J = 5.5</math> Hz, 2H)。</p>
289		<p>RT 4.28 min, MI 345.73, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.93 (br s, 1H), 8.40 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 7.97 (d, <math>J = 4.6</math> Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (t, <math>J = 7.5</math> Hz, 2H), 7.32 (d, <math>J = 7.1</math> Hz, 2H), 7.27 (t, <math>J = 7.5</math> Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.19 (s, 3H)。</p>
290		<p>RT 3.88 min, MI 331.70, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.81 (br s, 1H), 8.40 (d, <math>J = 5.5</math> Hz, 1H), 7.96 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (d, <math>J = 7.3</math> Hz, 2H), 7.31 (t, <math>J = 7.3</math> Hz, 2H), 7.22 (t, <math>J = 7.3</math> Hz, 1H), 4.70 (d, <math>J = 6.6</math> Hz, 2H)。</p>
291		<p>RT 3.19 min, MI 416.7, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (500 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 13.20 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.15 (t, 2H)。</p>
292		<p>RT 3.30 min, MI 381.8, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.98 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.53 - 3.64 (m, 6H), 1.74 (d, 2H), 1.57 - 1.65 (m, 2H)。</p>



293	 <p style="text-align: center;">.[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.85 min, MI 350.8, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.43 (d, 1H), 8.02 (dt, 1H), 7.82 (d, 1H), 4.71 - 4.79 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.35 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.35 (m, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 2.04 - 2.16 (m, 2H)。</p>
294		<p>RT 4.43 min, MI 332.68, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H)。</p>
295		<p>RT 2.50 min, MI 377.12, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.42 (m, 2H)。</p>
296		<p>RT 2.09 min, MI 392, 方法 (1LCMS13)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.80 (1H, br s), 8.44 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.99 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.78 (1H, s), 4.14 - 4.09 (1H, m), 4.04 - 4.00 (1H, m), 3.93 - 3.89 (1H, m), 3.80 - 3.75 (1H, m), 3.39 (1H, br s), 3.09 - 3.05 (1H, m), 2.83 - 2.81 (1H, m), 2.18 - 2.13 (1H, m), 1.82 - 1.76 (1H, m)。</p>
297	 <p style="text-align: center;">.[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.89 min, MI 338.35, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.17 (br s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.37 (s, 6H)。</p>
298	 <p style="text-align: center;">.[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.85 min, MI 338.21, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.00 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 4.6 Hz 和 16.0 Hz, 1H), 3.97 (dt, <i>J</i> = 4.3 Hz 和 13.5 Hz, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.66 (dm, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.47 (dm, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.84 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3H), 2.19 (m, 2H)。</p>

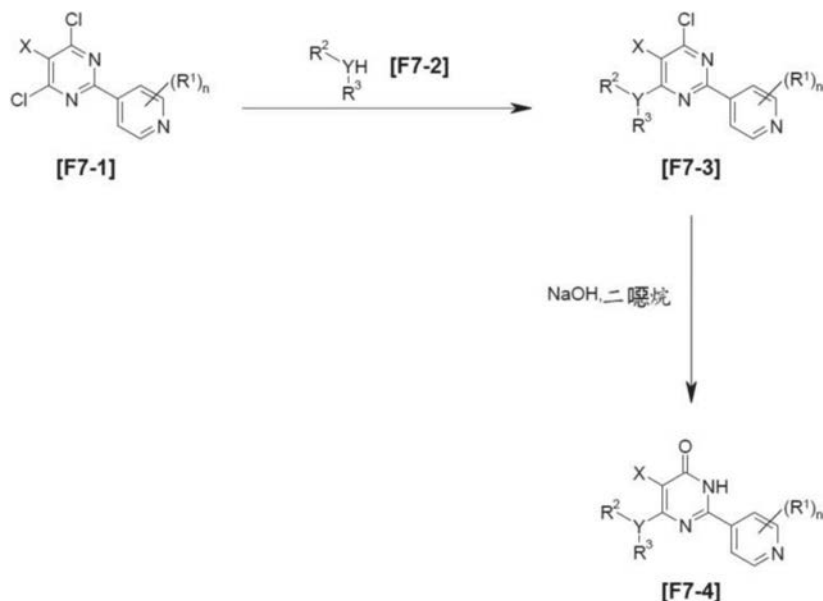
299	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 4.11 min, MI 406.38, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.87 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 3.90 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)。</p>
300		<p>RT 3.59 min, MI 339.13, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.97 (br s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.75 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)。</p>
301		<p>RT 3.53 min, MI 353.11, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.85 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)。</p>
302		<p>RT 1.96 min, MI 352.39, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.77 (tt, <i>J</i> = 5.8 Hz 和 12.1 Hz, 2H), 4.22 (dm, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 5.5 Hz 和 14.4 Hz, 1H), 2.78 (dm, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。</p>
303		<p>RT 1.90 min, MI 338.26, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.87 (ddd, <i>J</i> = 3.0 Hz、9.1 Hz 和 14.6 Hz, 1H), 3.67 (ddd, <i>J</i> = 3.7 Hz、9.6 Hz 和 13.9 Hz, 1H), 3.47 (dt, <i>J</i> = 3.6 Hz 和 13.9 Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)。</p>

304	 <p style="text-align: center;">.[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.94 min, MI 356.2, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 8.45 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 3.75 - 3.89 (m, 2H), 3.44 - 3.61 (m, 4H), 1.47 (d, 3H)。</p>
305		<p>RT 9.97 min, MI 326.04, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 13.39 (br s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.86 (dt, <i>J</i> = 4.3 Hz 和 10.2 Hz, 2H), 3.58 (dt, <i>J</i> = 2.2 Hz 和 10.5 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.71 (ddd, <i>J</i> = 3.8 Hz、8.5 Hz 和 21.3 Hz, 2H)。</p>
306		<p>RT 1.92 min, MI 349, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 3H), 3.04 (br s, 1H), 2.93 (br s, 2H)。</p>
307	 <p style="text-align: center;">.[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.96 min, MI 356/358, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.84 (2H, d), 8.32 (2H, d), 4.77 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.14 (1H, m), 3.56 (1H, d), 3.42 (3H, m), 1.87 (3H, t)。</p>
308	 <p style="text-align: center;">.[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.08 min, MI 318, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.82 (2H, d), 8.30 (2H, d), 4.75 (1H, d), 4.68 (1H, d), 3.42 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.21 (2H, m), 2.0 (1H, m), 1.15 (6H, d)。</p>

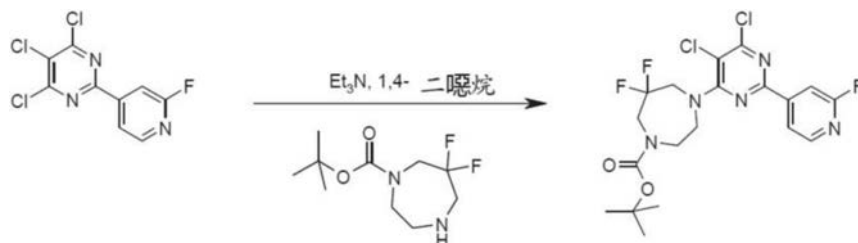
309	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	RT 1.71 min, MI 334/336, 方法 (1LCMS1)
310	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	RT 1.98 min, MI 352/354, 方法 (5LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 31.4, 12.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.30 (m, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 1.94 (dt, <i>J</i> = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.05 (dd, <i>J</i> = 10.2, 6.8 Hz, 6H)。
311	 <p style="text-align: center;">[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	RT 1.77 min, MI 366.19, 方法 (1LCMS12) <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, d6-DMSO) δ 13.20 (br s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.27 (m, 3H, 部分被水掩蔽), 3.15 (m, 1H), 2.92 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 0.86-0.77 (m, 2H), 0.77-0.67 (m, 2H)。

在一种方法(方案7)中,通式[F7-3]化合物是通过通式[F7-1]的4,5,6-三卤代-2-吡啶-4-基-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、1,4-二噁烷、DMA或DMF中,利用通式[F7-2]的合适的胺、硫醇或醇,以及碱诸如Et<sub>3</sub>N或NaH发生亲核芳族取代型反应来制备的。替代性地,可以在低温下在极性溶剂诸如THF中使用诸如nBuLi之类的碱。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F7-4]的5-卤代-(2-吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮衍生物是通过通式[F7-3]的4,5-卤代-2-(吡啶-4-基)-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下与碱水性溶液诸如NaOH或KOH发生水解反应来制备的。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。在取代基R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>含有被标准的胺保护基团诸如叔丁氧基羰基(Boc)保护的胺的情况下,式[F7-4]化合物是在环境温度下,在合适的溶剂诸如DCM中通过合适的脱保护反应(例如与酸诸如TFA反应)来制备的,如方案1中所例示。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

#### 方案7

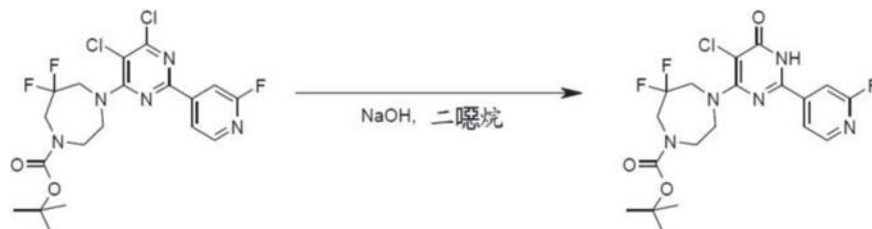


例如,合成5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐(312)



合成4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(7-001)

将6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(4.84g,20.47mmol)、4,5,6-三氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶(4-005,在方案4中制备)(4.75g,17.06mmol)和三乙胺(3.57mL,25.58mmol)混合在1,4-二噁烷(50mL)中,将该混合物加热至回流维持3小时。减压蒸发反应混合物,将残余物吸附到硅胶上,然后通过硅胶快速色谱纯化(用环己烷到30%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱),得到标题化合物,为白色固体(6.5g,收率80%)。LCMS:RT 5.89min,MI 478,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ 8.37-8.31(m,1H),8.05(dt,J=5.2,1.6Hz,1H),7.79(s,1H),4.46(t,J=12.1Hz,2H),4.01-3.76(m,6H),1.49(s,9H)。



合成4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(7-002)

向4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(7-001)(8.34g,17.43mmol)的1,4-二噁烷(100mL)溶液中添加2M NaOH水性溶液(104.6mL,209.2mmol)。将反应混合物加热至回流维持90分钟,然后使其冷却到室温。添加

2M HCl溶液,直到获得pH8,然后用DCM/IPA (4/1) (4×50mL) 萃取混合物。将合并的有机相干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并减压浓缩。取残余物通过硅胶快速色谱纯化 (用环己烷到50% 乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱), 得到白色固体。然后用乙醚研磨该固体, 过滤收集, 得到标题化合物, 为白色固体 (2.9g, 收率36.2%)。LCMS:RT4.41min,MI460,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ12.89 (br s, 1H), 8.44 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.40 (t, J=12.5Hz, 2H), 3.99-3.67 (m, 6H), 1.37 (s, 9H)。



合成5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐 (312)

将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (7-002) (3.4g, 7.39mmol) 置于4M HCl的1,4-二噁烷 (36.97mL, 147.9mmol) 溶液中, 在室温下搅拌4小时。过滤收集所得的白色沉淀物, 用乙醚洗涤。然后将固体转移到圆底烧瓶中并减压蒸发。用乙醚研磨该固体, 然后在40℃下真空干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (2.9g, 收率98.9%)。LCMS:RT 1.84min,MI360,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ9.90 (br s, 2H), 8.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.04 (dt, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.59 (t, J=13.2Hz, 2H), 4.11 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.78 (t, J=12.8Hz, 2H), 3.49 (t, J=5.3Hz, 2H)。

例如, 合成5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐 (313)



合成4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (7-003)

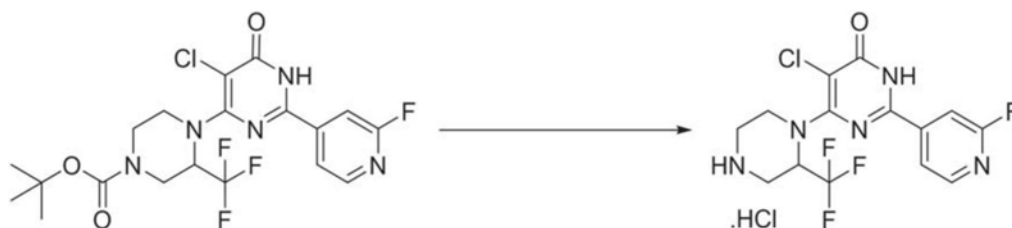
制备3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2.74g, 10.7mmol) 的THF (40mL) 溶液, 冷却到-78℃。滴加正丁基锂 (4.45mL 2.5M的己烷溶液, 11.1mmol), 在-78℃下将反应混合物搅拌5分钟, 接着在0℃下搅拌10分钟, 然后冷却回-78℃。制备4,5,6-三氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶 (4-005, 在方案4中制备) (2.00g, 7.18mmol) 的THF (20mL) 溶液, 冷却到-78℃, 然后添加到3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和正丁基锂的该溶液中。让反应混合物升温至室温, 然后搅拌过夜 (1小时之后移走干冰/丙酮浴)。用水 (50mL) 淬灭反应混合物, 然后用EtOAc (100mL) 稀释。分离有机相, 用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机相置于Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上方干燥, 过滤, 然后通过旋转蒸发加以浓缩。取残余物通过硅胶柱色谱纯化, 纯化时用含有0%至15%EtOAc的环己烷洗脱。合并适当的级分并浓缩, 得到标题化合物 (2.42g, 收率68%), 为灰白色固体。LCMS:RT6.06min,MI 496/498,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDC<sub>13</sub>) δ8.36 (br

d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (br dt,  $J=5.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.63-4.59 (br m, 1H), 4.37-4.15 (br m, 1H), 3.99 (br d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (t,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 3.46-3.34 (br m, 1H), 3.09-2.95 (br m, 1H), 1.50 (s, 9H)。



合成4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (7-004)

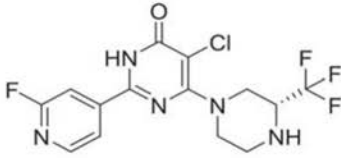
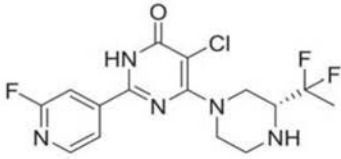
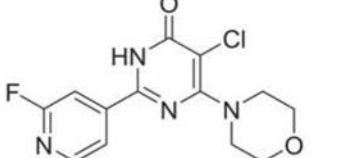
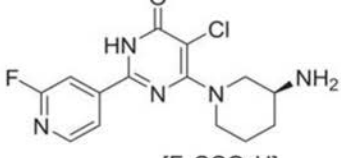
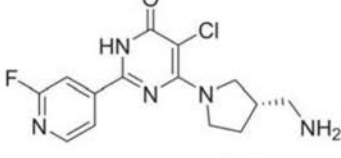
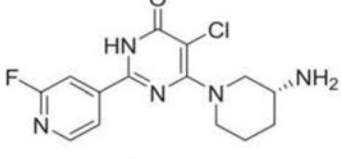
向4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (7-003) (2.42g, 4.87mmol) 的1,4-二噁烷 (50mL) 溶液中添加NaOH (29.2mL 2M的水性溶液, 58.4mmol)。将反应混合物回流1小时。然后将反应混合物冷却到室温,接着通过添加2M HCl将混合物调节到约pH 10。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:异丙醇 (9:1, 4×50mL) 萃取所得的溶液。将合并的有机萃取物置于Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上方干燥,过滤,然后通过旋转蒸发加以浓缩。取残余物通过硅胶柱色谱纯化,纯化时用含有0%至10% MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱。合并适当的级分并浓缩,将残余物在饱和柠檬酸二钠(水性) (pH 5) 与EtOAc之间分配。取有机相再次用饱和柠檬酸二钠(水性)洗涤,置于Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上方干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物 (1.44g, 收率58%)。LCMS: RT 4.64min, MI 478, 方法 (4LCMS1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.88 (br s, 1H), 8.47 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (dt,  $J=5.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.67-4.57 (br m, 1H), 4.37-4.14 (m, 1H), 3.99 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.77 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 3.42-3.31 (br m, 1H), 3.12-2.92 (br m, 1H), 1.50 (s, 9H)。



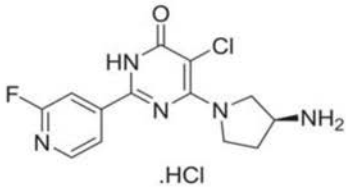
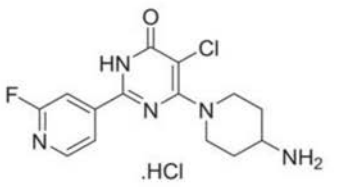
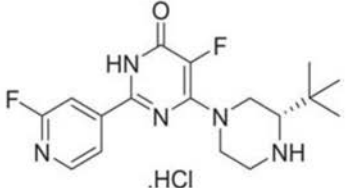
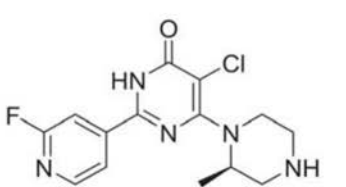
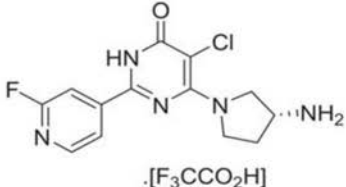
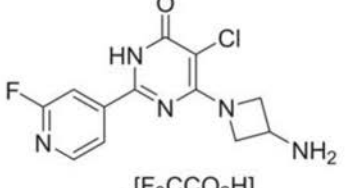
合成5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐 (313)

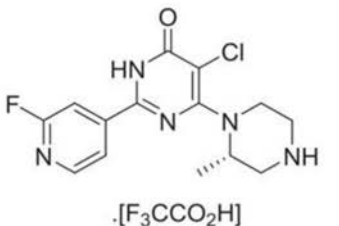
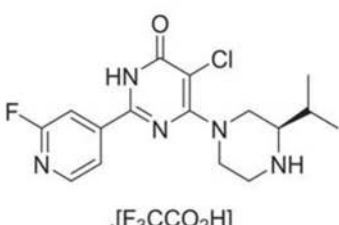
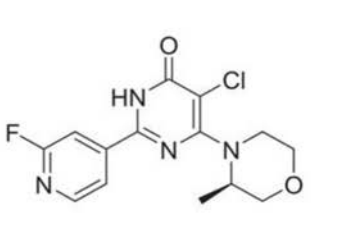
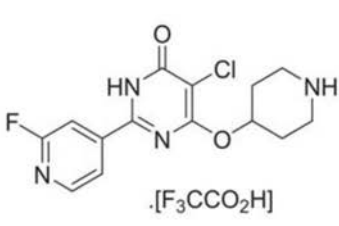
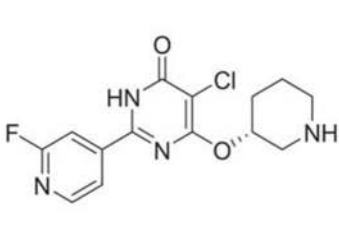
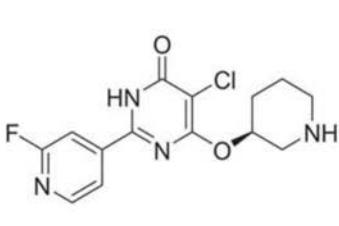
将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (7-004) (0.35g, 0.737mmol) 置于盐酸 (3.68mL 4M的1,4-二噁烷溶液, 14.7mmol) 中, 在室温下搅拌4小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物, 然后将残余物在真空下储存过夜。在室温下将残余物在盐酸 (3.68mL 4M的1,4-二噁烷溶液, 14.7mmol) 中搅拌2小时。过滤沉淀物, 用1,4-二噁烷 (2mL) 洗涤, 然后用二乙醚 (10mL) 洗涤。在二乙醚中研磨沉淀物, 过滤, 然后真空干燥3天, 得到标题化合物 (0.226g, 收率74%)。LCMS: RT 1.88min, MI 378, 方法 (4LCMS1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.46 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (dt,  $J=5.3, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 4.11 (d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (d,  $J=14.4\text{Hz}$ , 1H), 3.64 (t,  $J=13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.47 (dd,  $J=14.4, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 3.29 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 3.03 (td,  $J=12.7, 3.9\text{Hz}$ , 1H)。

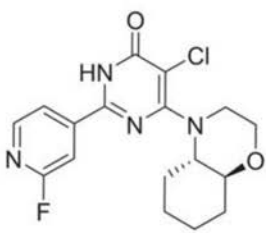
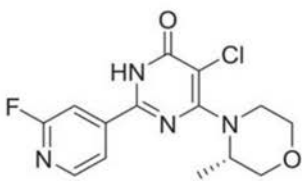
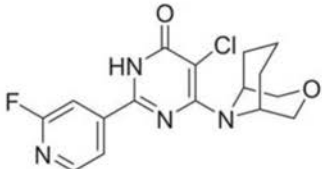
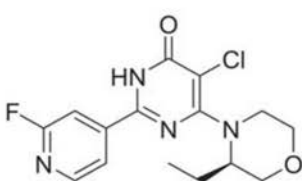
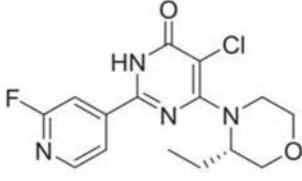
根据方案[7]中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

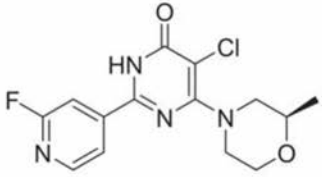
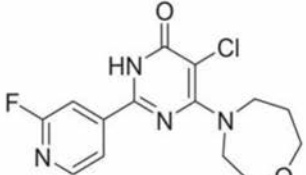
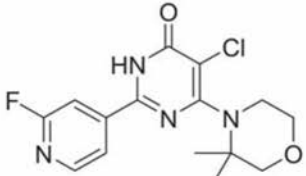
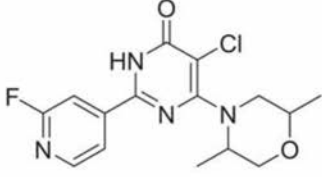
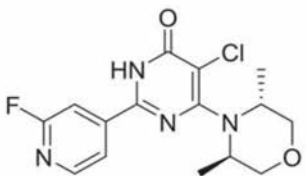
编号	产物[F7-4]	表征
314		RT 2.70 min, MI 378, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 8.45 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.25 (ddd, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H)。
315		RT 2.11 min, MI 373.76, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.42 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.70 (1H, s), 4.62 (1H, d), 4.43 (1H, d), 3.60 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.75 (3H, m), 1.75 (3H, t)。
316		RT 3.26 min, MI 311.13, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.97 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 8H)。
317		RT 1.93 min, MI 324, 方法 (1LCMS13) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.07 (1H, br s), 8.46 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.98 (2H, br s), 7.84 (1H, s), 4.31 - 4.28 (1H, br m), 4.09 - 4.06 (1H, br m), 3.35 (1H, br s), 3.19 - 3.13 (2H, m), 2.04 - 2.03 (1H, br m), 1.83 - 1.81 (1H, br m), 1.62 - 1.56 (2H, br m)。
318		RT 1.84 min, MI 324, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.37 (1H, m), 7.92 (1H, m), 7.71 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.27 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.36 (1H, m), 0.92 (1H, m)。
319		RT 1.96 min, MI 324, 方法 (1LCMS13) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.06 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.01 (2H, br s), 7.84 (1H, s), 4.31 - 4.29 (1H, br m), 4.09 - 4.07 (1H, br m), 3.35 (1H, br s), 3.19 - 3.13 (2H, m), 2.04 - 2.03 (1H, br m), 1.83 - 1.81 (1H, br m), 1.63 - 1.53 (2H, br m)。

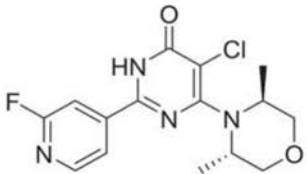
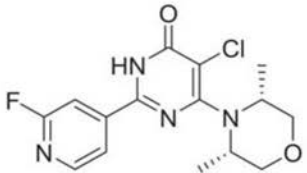
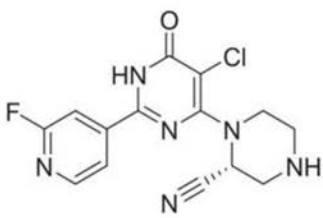
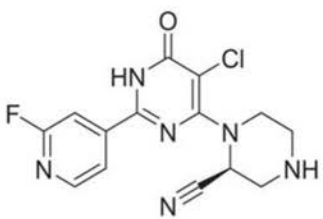
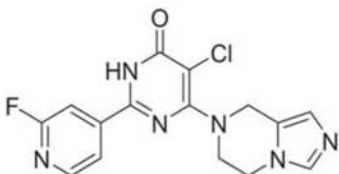
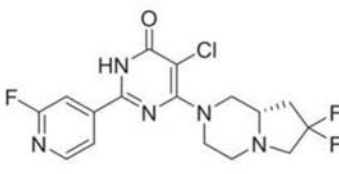


320		RT 1.72 min, MI 310, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.93 (br s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.38 (br s, 3H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.17 - 3.89 (m, 5H), 2.31 (dq, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.13 (tt, $J = 12.9, 5.8$ Hz, 1H)。
321		RT 1.81 min, MI 324, 方法 (4LCMS1)
322		RT 1.52 min, MI 350, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 9.01 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 11.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。
323		RT 1.71 min, MI 324, 方法 (5LCMS1) $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 13.14 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.64 (dt, $J = 7.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J = 14.7, 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。
324		RT 1.87 min, MI 310, 方法 (1LCMS13) $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.92 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.05 (br s, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H, 被水掩蔽), 2.24 (m, 1H), 2.03 (m, 1H)。
325		RT 1.53 min, MI 296, 方法 (1LCMS13) $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$ 12.88 (br s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.31 (br s, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.09 (m, 1H)。

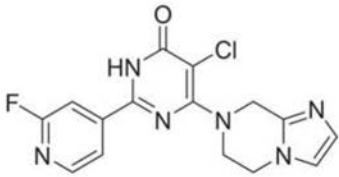
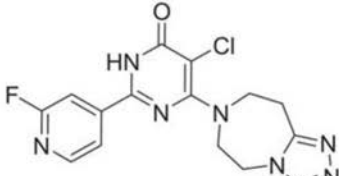
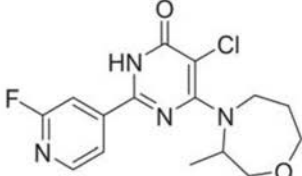
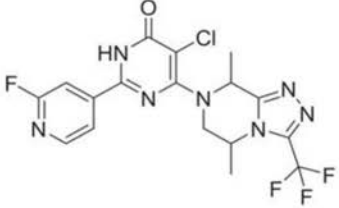
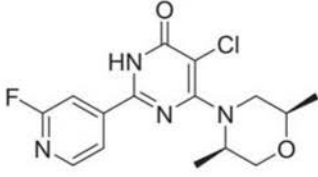
326	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.66 min, MI 324, 方法 (1LCMS13)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.21 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.59-3.04 (m, 5H), 1.40 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 3H)。</p>
327	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.74 min, MI 352, 方法 (1LCMS13)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.21 (br s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 18 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H, 部分被水掩蔽), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.03 (dd, <i>J</i> = 6 and 12 Hz, 6H)。</p>
328	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 2.59 min, MI 325, 方法 (1LCMS13)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.98 (br s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6Hz, 3H)。</p>
329	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.88 min, MI 325, 方法 (1LCMS13)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.49 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 3.41-3.28 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。</p>
330	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.95 min, MI 325, 方法 (1LCMS13)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 6Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.36 (m, 1H, 部分被水掩蔽), 3.19 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)。</p>
331	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.96 min, MI 325, 方法 (1LCMS13)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.05 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H, 部分被水掩蔽), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.76 (m, 1H)。</p>

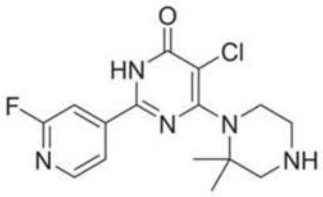
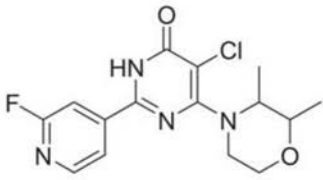
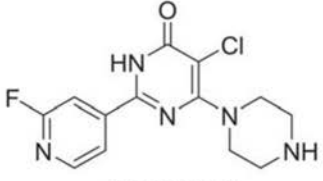
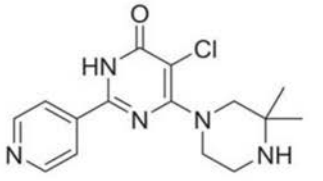
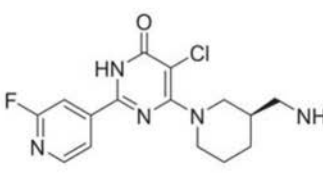
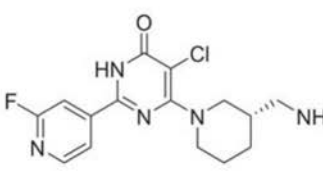
332		<p>RT 3.03 min, MI 365, 方法 (1LCMS13)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 13.37 (br s, 1H), 8.46 (d, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 8.01 (d, <math>J = 6</math> Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.87 (dt, <math>J = 6</math> Hz 和 12 Hz, 1H), 3.73 (td, <math>J = 6</math> Hz 和 12 Hz, 1H), 3.39 (d, <math>J = 12</math> Hz, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H, 部分被水掩蔽), 3.19 (td, <math>J = 2.4</math> Hz 和 10.2 Hz, 1H), 2.87 (td, <math>J = 3</math> Hz 和 12 Hz, 1H), 2.10 (d, <math>J = 12</math> Hz, 1H), 1.84 (d, <math>J = 12</math> Hz, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.47-1.28 (m, 3H), 0.98 (m, 1H)。</p>
333		<p>RT 2.44 min, MI 325, 方法 (1LCMS13)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.97 (br s, 1H), 8.43 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 8.02 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.47 (dd, <math>J = 6</math> Hz 和 12 Hz, 1H), 3.96 (d, <math>J = 12</math> Hz, 1H), 3.88 (d, <math>J = 12</math> Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.54 (td, <math>J = 1.8</math> Hz 和 11.4 Hz, 1H), 3.44 (td, <math>J = 3</math> Hz 和 13.8 Hz, 1H), 1.32 (d, <math>J = 6.6</math> Hz, 3H)。</p>
334		<p>RT 2.92 min, MI 351, 方法 (1LCMS13)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.92 (br s, 1H), 8.42 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 8.01 (d, <math>J = 4.2</math> Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.0-1.86 (m, 4H), 1.61 (q, <math>J = 6</math> Hz, 1H)。</p>
335		<p>RT 3.74 min, MI 339, 方法 (1LCMS13)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.95 (br s, 1H), 8.43 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 8.01 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36 (t, <math>J = 7.2</math> Hz, 1H), 3.94 (d, <math>J = 12.6</math> Hz, 1H), 3.86 (d, <math>J = 10.8</math> Hz, 1H), 3.79 (d, <math>J = 12</math> Hz, 1H), 3.62 (dd, <math>J = 3</math> Hz 和 12 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 0.85 (t, <math>J = 7.8</math> Hz, 3H)。</p>
336		<p>RT 3.72 min, MI 339, 方法 (1LCMS13)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, <math>\text{d}_6\text{-DMSO}</math>) <math>\delta</math> 12.95 (br s, 1H), 8.43 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 8.01 (d, <math>J = 5.4</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94 (d, <math>J = 12.6</math> Hz, 1H), 3.86 (d, <math>J = 10.8</math> Hz, 1H), 3.79 (d, <math>J = 11.4</math> Hz, 1H), 3.62 (dd, <math>J = 3</math> Hz 和 12 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 0.85 (t, <math>J = 7.8</math> Hz, 3H)。</p>

337		<p>RT 3.46 min, MI 325, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.00 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (dm, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.10 (ddd, <i>J</i> = 3 Hz、12 Hz 和 13.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, <i>J</i> = 10.2 Hz 和 13.2 Hz, 1H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H)。</p>
338		<p>RT 3.23 min, MI 325, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.88 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 1.95 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H)。</p>
339		<p>RT 3.80 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.20 (br s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.65 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 4.54 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.75 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.29 (t, <i>J</i> = 4.37 Hz, 1H), 1.43 (s, 6H)。</p>
340		<p>RT 3.72 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.00 (br s, 1H), 8.44 (m, 1Hmaj 和 1Hmin), 8.00 (m, 1Hmaj 和 1Hmin), 7.80 (s, 1Hmaj 和 1Hmin), 4.47 (m, 1Hmaj), 4.11 (m, 1Hmin), 4.03 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1Hmaj), 3.89 (dd, <i>J</i> = 3.4 Hz 和 11.4 Hz, 1Hmin), 3.83 (m, 1Hmaj), 3.67 (m, 1Hmaj 和 1Hmin), 3.58 (m, 1Hmaj), 3.48 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1Hmin), 3.17 (m, 1Hmin), 3.05 (dd, <i>J</i> = 10.8 Hz 和 13.6 Hz, 1Hmaj), 2.93 (m, 1Hmin), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3Hmaj), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3Hmaj), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3Hmin), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.05 Hz, 3Hmin)。</p>
341		<p>RT 3.79 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.33 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.43 (dd, 2H), 1.00 (d, 6H)。</p>

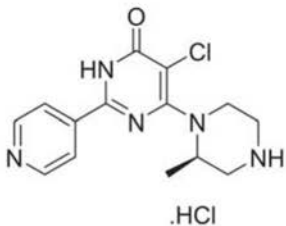
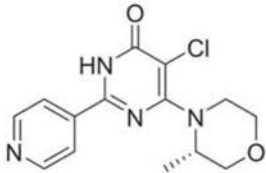
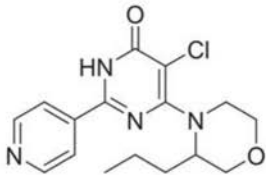
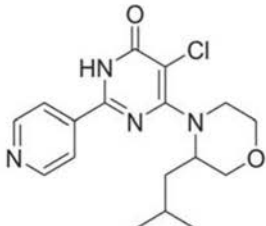
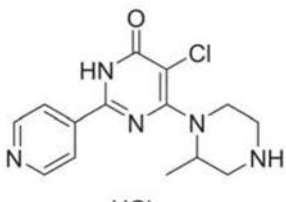
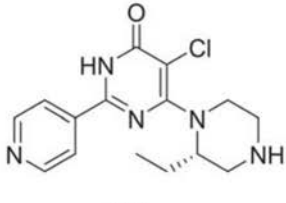
342		<p>RT 3.79 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 13.33 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.43 (dd, 2H), 1.00 (d, 6H)。</p>
343		<p>RT 3.71 min, MI 339, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 13.14 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 8.03 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.23-4.03 (m, 2H), 3.69 (dd, <math>J = 3.6</math> Hz 和 11.4 Hz, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 1.16 (d, <math>J = 5.8</math> Hz, 6H)。</p>
344		<p>RT 1.71 min, MI 335.7, 方法 (1LCMS12)</p>
345	 <p>[<math>\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}</math>]</p>	<p>RT 1.73 min, MI 335.7, 方法 (1LCMS12)</p>
346		<p>RT 1.88 min, MI 347.2, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9.09 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.04 (dt, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.13 (t, 2H)。</p>
347		<p>RT 3.11 min, MI 386.40, 方法 (1LCMS12)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (600 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 12.99 (br s, 1H), 8.44 (d, <math>J = 5.1</math> Hz, 1H), 8.03 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.40 (dt, <math>J = 12.5</math> Hz 和 2.2 Hz, 1H), 4.33 (dm, <math>J = 12.9</math> Hz, 1H), 3.43 (tm, <math>J = 12.6</math> Hz, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 1H, 部分被水掩蔽), 3.13 (td, <math>J = 12.5</math> Hz 和 3.2 Hz, 1H), 3.02 (dm, <math>J = 10.7</math> Hz, 1H), 2.91 (dd, <math>J = 13.2</math> Hz 和 10.3 Hz, 1H), 2.59 (dt, <math>J =</math></p>

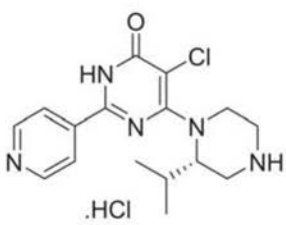
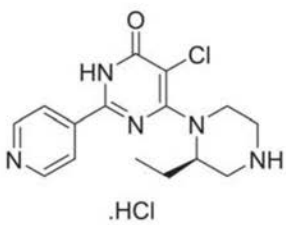
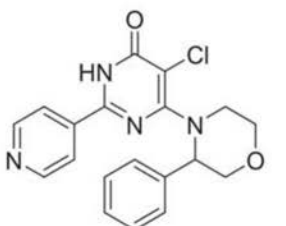
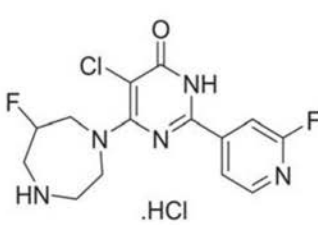
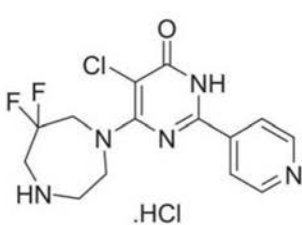
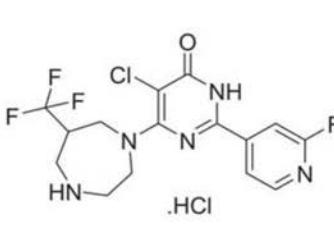
		17.4 Hz 和 10.7 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 1.98 (m, 1H)。
348		RT 1.87 min, MI 350.26, 方法 (1LCMS12) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H, 部分被水掩蔽), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)。
349		RT 2.30 min, MI 406.40, 方法 (1LCMS12) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 5H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。
350		RT 2.50 min, MI 374.26, 方法 (1LCMS12) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.96 (br s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.19 (tt, $J = 4.3$ Hz 和 55.6 Hz, 3H), 3.69 (t, $J = 4.1$ Hz, 3H), 2.80 (td, $J = 4.5$ Hz 和 15.6 Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 4.7$ Hz, 3H)。
351		RT 1.62 min, MI 338, 方法 (1LCMS13) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 12.96 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 8.46 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 4.78 - 4.75 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.47 - 3.41 (2H, m), 3.37 - 3.34 (1H, m (与水信号重叠)), 3.27 - 3.24 (1H, br m), 3.02 - 2.78 (1H, br m), 2.34 - 2.29 (1H, m), 1.89 - 1.83 (1H, m), 1.28 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。
352		RT 1.65 min, MI 338, 方法 (1LCMS13) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 12.92 (1H, br s), 9.09 (1H, br s), 8.59 (1H, br s), 8.46 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 4.96 - 4.92 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 14.3, 6.0$ Hz), 3.50 - 3.46 (1H, m), 3.32 - 3.30 (1H, m), 3.21 - 3.17 (1H, m), 3.01 - 2.96 (1H, m), 2.24 - 2.17 (1H, m), 2.01 - 1.98 (1H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

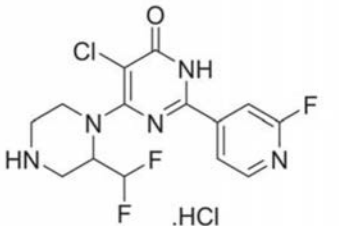
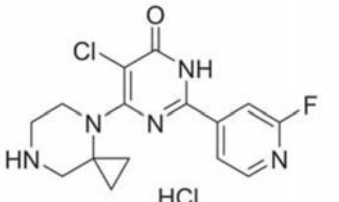
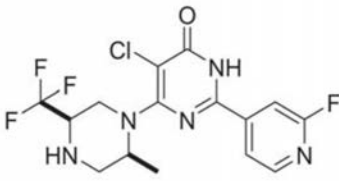
353		RT 1.84 min, MI 347.3/349.3, 方法 (1LCMS12) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.43 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.08 (t, 2H)。
354		RT 2.32 min, MI 362.3, 方法 (1LCMS12) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.02 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (dt, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.31 - 4.39 (m, 2H), 4.03 - 4.11 (m, 2H), 3.94 - 4.03 (m, 2H), 3.22 - 3.27 (m, 2H)。
355		RT 9.79 min, MI 339.13, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $d_6$ -DMSO) $\delta$ 12.84 (br s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.23 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 5.1$ Hz 和 13.4 Hz, 1H), 3.84 (dq, $J = 3.0$ Hz 和 12.0 Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 4.3$ Hz 和 11.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 8.6$ Hz 和 13.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.8$ Hz 和 14.1 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。
356		RT 5.97 min, MI 444.3, 方法 (1LCMS15) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.30 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.05 (dt, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.62 (q, 1H), 4.72 (tt, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.63 (d, 3H)。
357		RT 10.33 min, MI 339.13, 方法 (1LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD) $\delta$ 8.36 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.56 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 3.0$ Hz 和 11.1 Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.70 (ddq, $J = 2.5$ Hz、2.5 Hz 和 8.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 10.7$ Hz 和 13.7 Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

358	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.94 min, MI 338.16, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.37 (br s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 8.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.40 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.53 (s, 6H)。</p>
359		<p>RT 10.04 min, MI 339.13, 方法 (1LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.04 (br s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)。</p>
360	 <p style="text-align: center;">·[F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H]</p>	<p>RT 1.78 min, MI 310, 方法 (1LCMS12)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 13.17 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.45 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.05 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.84 (1H, s), 3.85 - 3.83 (4H, m), 3.25 - 3.23 (4H, m)。</p>
361		<p>RT 1.03 min, MI 320, 方法 (1LCMS5)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.62 (2H, d), 8.09 (2H, d), 3.18 (2H, m), 3.02 (2H, m), 2.84 (2H, m), 1.09 (6H, s)。</p>
362		<p>RT 1.98 min, MI 338, 方法 (4LCMS1)</p>
363		<p>RT 1.97 min, MI 338, 方法 (4LCMS1)</p>



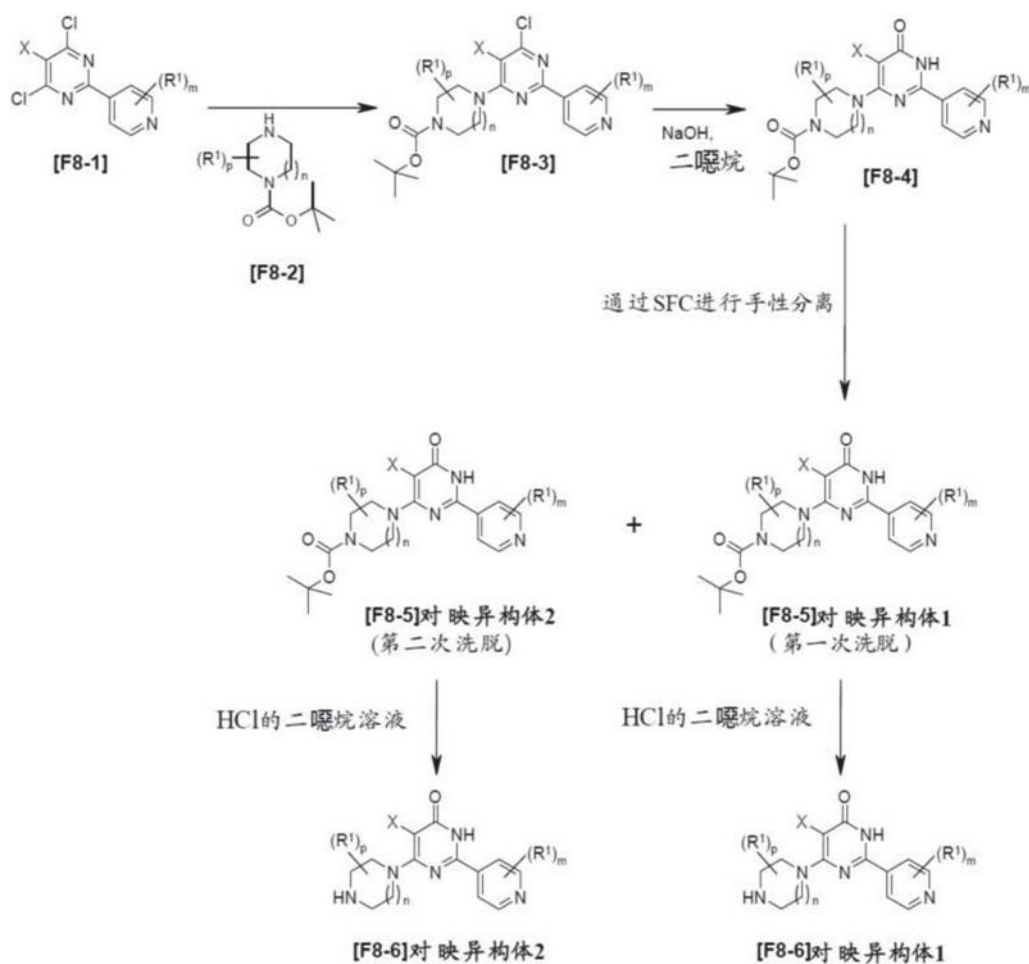
364	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	<p>RT 1.04 min, MI 306/308, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (500 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 9.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.00 - 8.94 (m, 2H), 8.49 - 8.42 (m, 2H), 4.70 - 4.54 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.52 (t, 1H), 3.30 - 2.99 (m, 4H), 1.50 - 1.41 (m, 3H)。</p>
365	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	<p>RT 0.91 min, MI 307/309, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.82 (2H, d), 8.16 (2H, d), 4.67 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.0 (1H, d), 3.80 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.57 (1H, m), 1.54 (3H, d)。</p>
366	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	<p>RT 1.07 min, MI 335, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.84 (2H, m), 8.16 (2H, d), 4.62 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.96 (1H, d), 3.87 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.64 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.94 (3H, t)。</p>
367	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	<p>RT 0.94 min, MI 349, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.82 (2H, m), 8.16 (2H, d), 4.78 (1H, t), 4.09 (1H, d), 3.95 (1H, d), 3.86 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.49 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.31 (1H, m), 0.95 (3H, d), 0.89 (3H, d)。</p>
368	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	<p>RT 0.64 min, MI 306, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, <math>d_6</math>-DMSO) <math>\delta</math> 8.98 (2H, d), 8.86 (2H, d), 4.31 (1H, d), 3.71 (1H, t), 3.46 (2H, m), 3.30 (3H, m), 1.51 (3H, d)。</p>
369	 <p style="text-align: center;">.HCl</p>	<p>RT 1.58 min, MI 320/322, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 8.98 (2H, d), 8.78 (2H, d), 4.73 (1H, m), 4.37 (1H, d), 3.66 (1H, t), 3.41 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.26 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.0 (3H, d)。</p>

370		<p>RT 2.03 min, MI 334/336, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 8.98 (2H, d), 8.67 (2H, d), 4.48 (2H, dd), 3.68 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.30 (1H, m), 2.44 (1H, m), 1.15 (3H, d), 0.96 (3H, d)。</p>
371		<p>RT 1.60 min, MI 320/322, 方法 (1LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 8.95 (2H, m), 8.69 (2H, m), 4.68 (1H, m), 4.40 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.40 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.01 (3H, d)。</p>
372		<p>RT 3.81 min, MI 369/371, 方法 (1LCMS6)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, d6-DMSO) <math>\delta</math> 8.68 (2H, d), 8.50 (1H, d), 7.86 (2H, d), 7.64 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.58 (1H, m), 3.99 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.65 (1H, m)。</p>
373		<p>RT 1.66 min, MI 342, 方法 (4LCMS1)。</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10.08 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.45 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 8.03 (dt, <math>J = 5.3, 1.7</math> Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.42 - 5.29 (m, 1H), 4.37 (td, <math>J = 16.3, 4.7</math> Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.98 (ddd, <math>J = 15.6, 7.2, 3.6</math> Hz, 1H), 3.61 - 3.27 (m, 4H)。</p>
374		<p>RT 0.68 min/0.99 min, MI 342, 方法 (4LCMS5)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10.28 (br s, 2H), 8.94 - 8.93 (m, 2H), 8.33 (br s, 2H), 4.63 (t, <math>J = 13.2</math> Hz, 2H), 4.14 (t, <math>J = 5.2</math> Hz, 2H), 3.79 (t, <math>J = 12.9</math> Hz, 2H), 3.51 (t, <math>J = 5.3</math> Hz, 2H)。</p>
375		<p>RT 2.06 min, MI 392, 方法 (4LCMS1)</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.46 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 1H), 7.99 (dt, <math>J = 5.4, 1.6</math> Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.45 (dd, <math>J = 14.4, 4.1</math> Hz, 1H), 4.19 (ddd, <math>J = 15.3, 8.0, 4.1</math> Hz, 1H), 4.03 (ddd, <math>J = 15.4, 6.0, 3.9</math> Hz, 1H), 3.89 (dd, <math>J = 14.4, 9.6</math> Hz, 1H), 3.53 - 3.31 (m, 5H)。</p>

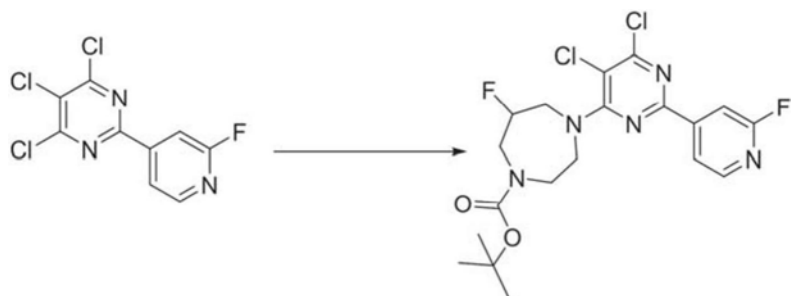
376		RT 1.67 min, MI 360, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.28 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 55.1, 5.5$ Hz, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.07 (br m, 1H)。
377		RT 1.70 min, 1.76 min (分裂峰), MI 336, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.15 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 3.94 (br s, 3H), 3.10 (br s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.86 (s, 2H)。
378		RT 3.33 min, MI 392, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.87 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.63 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

在一种方法(方案8)中,通式[F8-3]化合物是通过通式[F8-1]的4,5,6-三卤代-2-吡啶-4-基-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、1,4-二噁烷、DMA或DMF中,利用通式[F8-2]合适的外消旋胺,以及碱诸如 $\text{Et}_3\text{N}$ 或 $\text{NaH}$ 发生亲核芳族取代型反应来制备的。替代性地,可以在低温下在极性溶剂诸如THF中使用诸如 $n\text{BuLi}$ 之类的碱。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F8-4]的5-卤代-(2-吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮衍生物是通过通式[F8-3]的4,5-二卤代-2-(吡啶-4-基)-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下与碱水性溶液诸如 $\text{NaOH}$ 或 $\text{KOH}$ 发生水解反应来制备的。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。通过SFC分离通式[F8-4]的外消旋5-卤代-(2-吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮衍生物,得到绝对立体化学未知的单种对映异构体,即通式[F8-5]对映异构体1(第一次洗脱)和通式[F8-5]对映异构体2(第二次洗脱)。式[F8-6]化合物是在环境温度下,在合适的溶剂诸如1,4-二噁烷中通过合适的脱保护反应(例如与酸诸如 $\text{HCl}$ 反应)来制备的。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,可以通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

#### 方案8



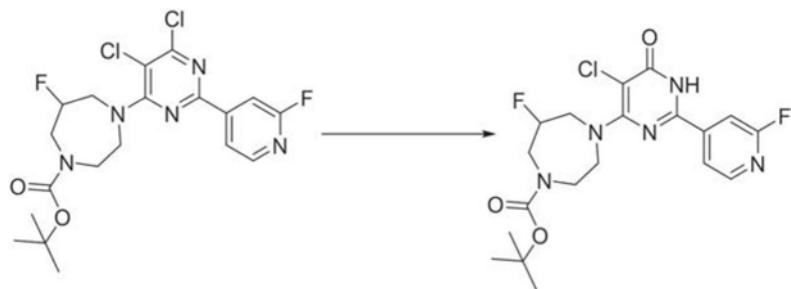
例如,合成5-氯-4-(6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐;对映异构体1 (379) 和对映异构体2 (380)。



合成4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (8-001)

制备4,5,6-三氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶 (4-005,在方案4中制备) (1.75g,6.28mmol) 和6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.44g,6.60mmol) 的1,4-二噁烷 (30mL) 溶液,添加三乙胺 (1.05mL,7.54mmol)。在微波辐射下将反应混合物加热至100℃维持30分钟。用EtOAc (50mL) 稀释该反应混合物,然后用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机相置于Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上方干燥,过滤,然后通过旋转蒸发加以浓缩。取残余物通过硅胶柱色谱纯化,纯化时用含有0%至25%EtOAc的环己烷洗脱。合并适当的级分并浓缩,得到标题化合物 (2.10g,收率72%),为黄色泡沫。LCMS:RT 5.79min,MI 460/462,方法 (4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.36-8.34 (m,1H),8.04 (dt,J=5.3,1.6Hz,1H),7.78 (s,1H),5.25-5.01 (m,1H),4.53-

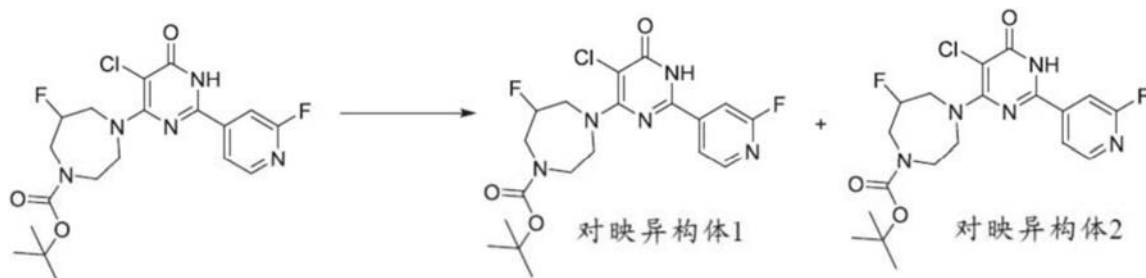
4.38 (m, 1H), 4.18-3.63 (m, 6H), 3.54-3.24 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。



合成4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(8-002)

向4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(8-001)(2.10g, 4.55mmol)的1,4-二噁烷(40mL)溶液中添加NaOH(27.3mL 2M的水性溶液, 54.6mmol)。将反应混合物回流3.5小时, 然后冷却到室温。通过添加2M HCl(水性)将混合物调节到pH 7-8。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:异丙醇(9:1, 4×50mL)萃取所得的溶液。将合并的有机萃取物置于Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上方干燥, 过滤, 然后通过旋转蒸发加以浓缩。取残余物通过硅胶柱色谱纯化, 纯化时用含有0%至5%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱。合并适当的级分并浓缩, 得到标题化合物(0.771g, 38%)。LCMS: RT 4.19min, MI 442, 方法(4LCMS1); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.84 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.10 (dt, J=5.4, 1.5Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.20-4.96 (m, 1H), 4.51-3.32 (m, 8H), 1.46 (s, 9H)。

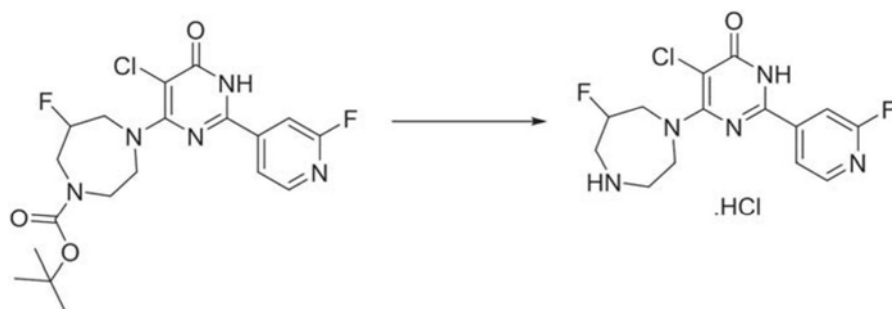
手性分离4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(8-002)(0.771g, 1.74mmol)在甲醇中溶解到40mg/mL, 然后通过SFC纯化(Lux C4柱(21.2mm×250mm, 5μm; 柱温40℃; 流速=50mL/min, BPR=100BarG, 等度条件为40:60MeOH:CO<sub>2</sub>)。合并含有第一次洗脱的异构体(对映异构体1)的适当级分并浓缩, 得到4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯, 对映异构体1(8-003)(0.329g, 收率43%), 为黄色固体, ee等于100%(RT:2.71min; 柱详情: Lux C4 4.6mm×250mm, 5μm; 柱温:40℃; 流速:4mL/min; 等度条件:40:60MeOH:CO<sub>2</sub>)。LCMS: RT 4.13min, MI 442, 方法(5LCMS1); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.95 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.10 (dt, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.20-4.96 (m, 1H), 4.50-4.31 (m, 1H), 4.18-3.32 (m, 7H), 1.46 (s, 9H)。

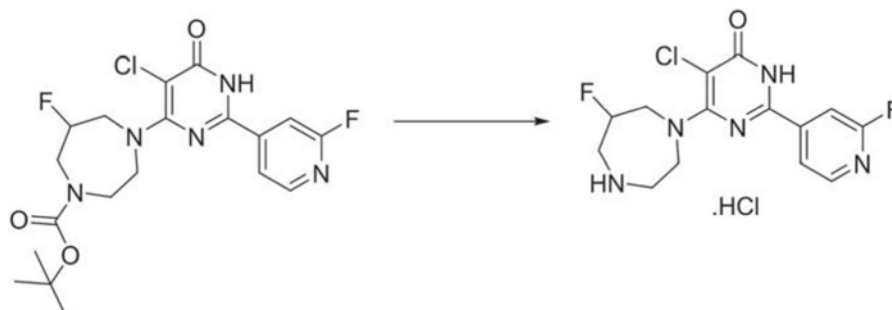
合并含有第二次洗脱的异构体(对映异构体2)的适当级分并浓缩。在二乙醚中研磨残余物, 过滤并真空干燥, 得到4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯, 对映异构体2(8-004)(0.245g, 收率32%), 为黄色固体,

ee等于97.8% (RT:3.01min;柱详情:Lux C44.6mm×250mm,5 $\mu$ m;柱温:40 $^{\circ}$ C;流速:4mL/min;等度条件:40:60MeOH:CO<sub>2</sub>)。LCMS:RT 4.12min,MI 442,方法(5LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 13.92 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.10 (dt, J=5.4, 1.5Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.20-4.96 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 1H), 4.18-3.31 (m, 7H), 1.46 (s, 9H)。



合成5-氯-4-(6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮盐酸盐,对映异构体1 (379)

将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯即对映异构体1 (8-003) (0.31g, 0.702mmol) 置于HCl (3.51mL 4M的1,4-二噁烷溶液, 14.0mmol) 中,在室温下搅拌3小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物。在二乙醚中研磨残余物,过滤,用二乙醚洗涤,然后在40 $^{\circ}$ C下真空干燥7天,得到标题化合物 (0.248g, 收率93%),为浅黄色固体。LCMS:RT 1.65min,MI 342,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.03 (dt, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 5.43-5.28 (m, 1H), 4.37 (td, J=16.3, 4.7Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H)。

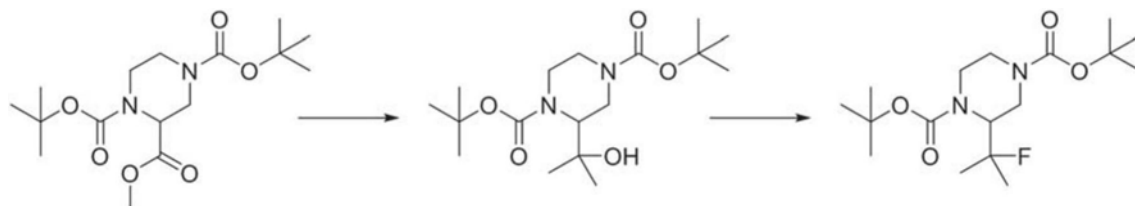


合成5-氯-4-(6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮盐酸盐,对映异构体2 (380)

将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-咪唑-4-基]-6-氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯即对映异构体2 (8-004) (0.31g, 0.702mmol) 置于HCl (2.77mL 4M的1,4-二噁烷溶液, 11.1mmol) 中,在室温下搅拌2小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物。在二乙醚中研磨残余物,过滤,用二乙醚洗涤,然后在40 $^{\circ}$ C下真空干燥7天,得到标题化合物 (0.193g, 收率92%),为浅黄色固体。LCMS:RT 1.66min,MI 342,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.03 (dt, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.43-5.28 (m, 1H), 4.37 (td, J=16.3, 4.7Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 3.98 (ddd, J=15.7, 7.2, 3.6Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H)。

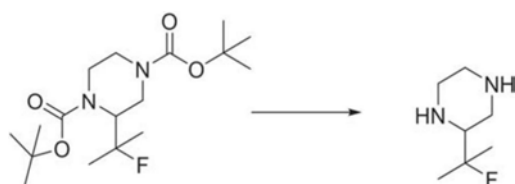
合成5-氯-4-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮

盐酸盐,对映异构体1 (381) 和对映异构体2 (382)



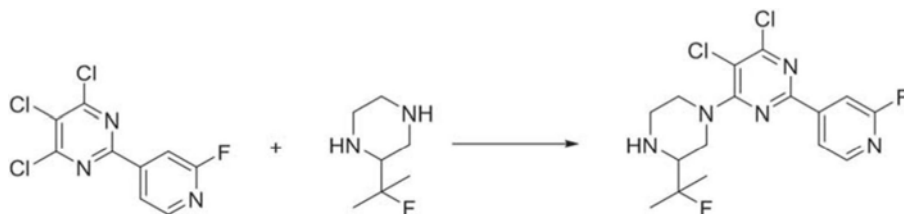
合成2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯 (8-005)

在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下向哌嗪-1,2,4-三羧酸01,04-二叔丁基02-甲酯 (3.0g, 8.71mmol) 的THF (60mL) 溶液中滴加3M甲基溴化镁 (18.5mL, 55.5mmol)。让反应物缓缓升温至室温并搅拌过夜。通过滴加饱和氯化铵溶液淬灭混合物。用EtOAc萃取反应混合物,干燥,真空浓缩,然后通过硅胶快速色谱纯化(利用DCM上样,用环己烷至30%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱),得到中间体2-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯 (2.5g, 收率83%)。然后将该中间体溶解在DCM (15mL) 中,在氮气下将混合物冷却到 $-20^{\circ}\text{C}$ ,滴加二乙胺基三氟化硫 (1.15mL, 8.71mmol)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下将混合物搅拌1小时,然后在1小时内使其逐渐升温至约 $10^{\circ}\text{C}$ 。滴加饱和碳酸氢钠,然后将混合物在饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 与DCM (20mL) 之间分配。将有机物干燥,减压浓缩,取残余物通过硅胶快速色谱纯化(用环己烷到20%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱),得到标题化合物 (0.97g, 收率38%),为无色油状物。LCMS:RT 5.3min,MI 347,方法 (4LCMS1)。



合成2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪;2,2,2-三氟乙酸 (8-006)

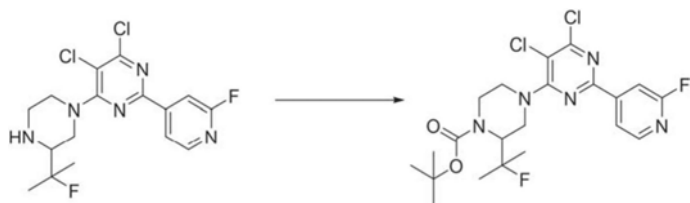
将2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯 (8-005) (0.97g, 2.79mmol) 溶解在DCM (5mL) 中并用TFA (2.0mL, 2.79mmol) 处理,在室温下搅拌过夜。然后蒸发反应混合物,得到标题化合物 (0.4g, 收率38%)。LCMS:RT溶剂前沿,MI 147,方法 (4LCMS1); $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.78-3.64 (2H, m), 3.61-3.43 (2H, m), 3.40-3.12 (3H, m), 1.46 (6H, t)。



合成4,5-二氯-6-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶 (8-007)

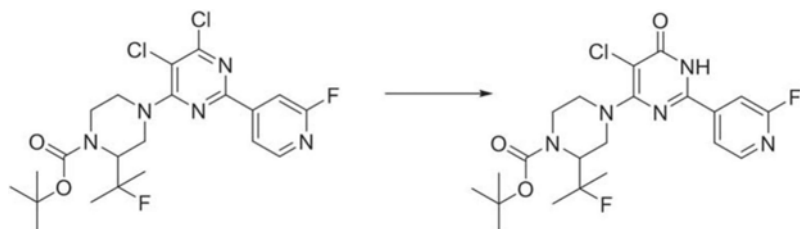
将4,5,6-三氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶 (4-005) (0.3g, 1.07mmol)、三乙胺 (0.89mL, 6.41mmol) 和2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪;2,2,2-三氟乙酸 (8-006) (0.4g, 1.07mmol) 置于1,4-二噁烷 (6mL) 中搅拌,然后将混合物加热至回流维持2小时。将混合物在水 (20mL) 与乙酸乙酯 (20mL) 之间分配,然后将有机物干燥并减压浓缩。取残余物通过硅胶快速色谱纯化(用环己烷到50%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱),得到标题化合物 (0.133g, 收率32%),为黄色油状物。LCMS:RT 2.69min,MI388/390,方法 (4LCMS1); $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.43

(1H,d), 8.07 (1H,d), 7.78 (1H,d), 4.58-4.29 (2H,m), 3.20-2.97 (2H,m), 2.94-2.67 (3H,m), 1.51-1.32 (6H,m)。



合成4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8-008)

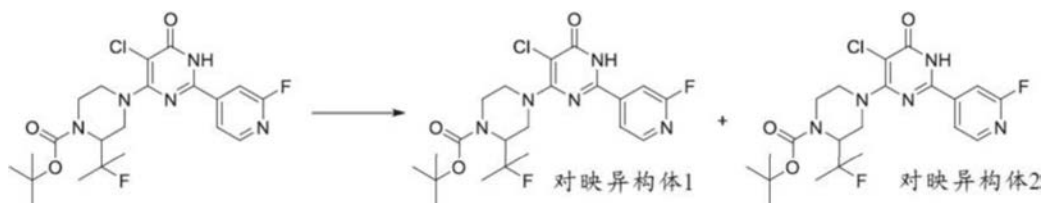
将4,5-二氯-6-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶(8-007)(0.13g,0.343mmol)溶解在DCM(2mL)中并用三乙胺(0.07mL,0.514mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.08g,0.377mmol)处理。在室温下将该混合物搅拌3天。然后将反应混合物加热至50℃维持4天。然后让反应混合物返回到室温,通过滴加HCl水性溶液(2M)酸化至pH 5-6。将该混合物萃取到DCM中,然后用DCM洗脱,使其向下通过SCX柱。接着减压浓缩该洗脱物,得到标题化合物(0.16g,收率96%)。LCMS:RT6.18min,MI 488,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ8.44(1H,d),8.09(1H,dt),7.81(1H,s),4.55(1H,s),4.45-4.16(2H,m),4.03(1H,d),3.89(1H,dd),3.40(2H,s),1.48(6H,s),1.46-1.21(9H,m)。



合成4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8-009)

用1,4-二噁烷(2mL)和氢氧化钠(1.97mL,3.93mmol)处理4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8-008)(0.16g,0.328mmol),然后加热至100℃维持2天。然后让反应混合物返回到室温,通过缓缓添加2M HCl水性溶液酸化至pH 5。然后将该混合物萃取到DCM(2×20mL)中,再减压浓缩合并的有机物。取残余物通过硅胶快速色谱纯化(用0%至50%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱),得到标题化合物(0.06g,收率39%),为黄色固体。LCMS:RT4.6min,MI 470,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ12.96(s,1H),8.45(t,J=5.5Hz,1H),8.01(dt,J=5.3,1.6Hz,1H),7.81(s,1H),4.37(s,1H),4.20(d,J=27.1Hz,3H),4.05-3.75(m,3H),1.48-1.22(m,15H)。

手性分离4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

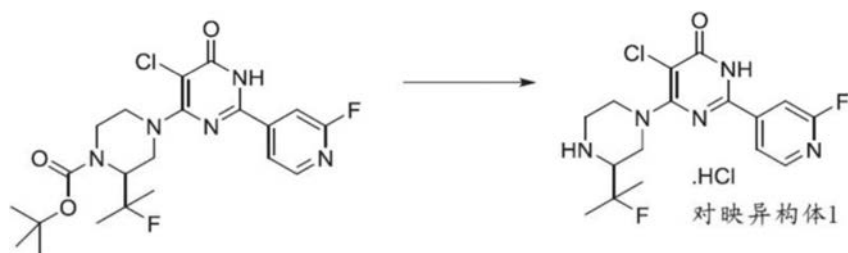


将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌



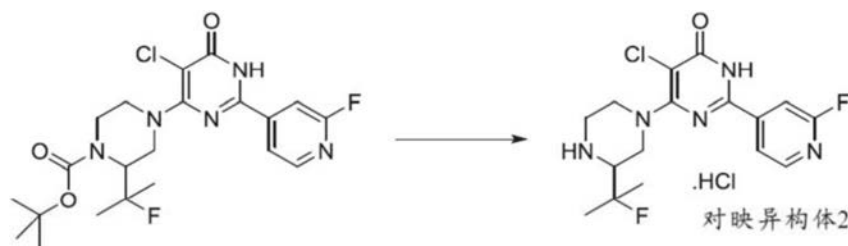
嗪-1-甲酸叔丁酯(8-009) (0.06g, 0.127mmol) 溶解在乙醇中达到12mg/mL, 然后通过SFC (Lux C1 (21.2mm×250mm, 5μm), 40℃, 20:80EtOH:CO<sub>2</sub> (0.1体积%NH<sub>3</sub>)) 纯化。第一次洗脱的异构体: 收集对映异构体1 (8-010) (0.012g, 收率7.8%), e.e. 为100% (RT: 3.7min; 柱详情: Lux C14.6mm×250mm, 5μm; 柱温: 40℃; 流速: 4mL/min; 等度条件: 20:80EtOH:CO<sub>2</sub>, 0.1体积%NH<sub>3</sub>)。

第二次洗脱的异构体: 收集对映异构体2 (8-011) (0.009g, 收率5.8%), e.e. 为93% (RT: 4.37min; 柱详情: Lux C1 4.6mm×250mm, 5μm; 柱温: 40℃; 流速: 4mL/min; 等度条件: 20:80EtOH:CO<sub>2</sub>, 0.1体积%NH<sub>3</sub>)。



合成5-氯-4-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐, 对映异构体1 (381)

将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯即对映异构体1 (8-010) (0.01g, 0.019mmol) 溶解在DCM(1mL) 中, 用2M HCl的二乙醚(0.04mL, 0.077mmol) 溶液处理, 然后在室温下搅拌过夜。然后继续用2M HCl的二乙醚(2.5mL) 溶液处理, 搅拌24小时。接着用另外的2M HCl的二乙醚(1mL) 和DCM(1mL) 溶液处理该反应物, 继续搅拌24小时。重复该过程共计11天。然后将反应混合物溶解在甲醇中并减压浓缩。在二乙醚中研磨残余物, 然后在40℃下真空干燥4天, 得到标题化合物(0.003g, 收率27%)。LCMS: RT 1.85min, MI 370/372, 方法(4LCMS1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 68.46 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.83 (1H, s), 4.47 (2H, dd), 3.57 (2H, s), 3.38 (1H, d), 3.12 (2H, d), 1.51 (6H, dd)。



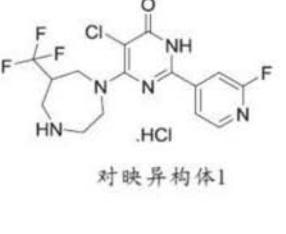
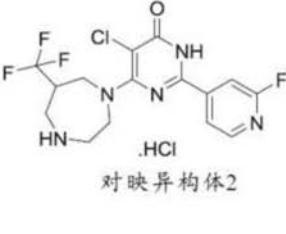






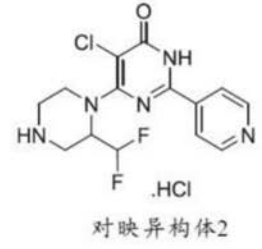
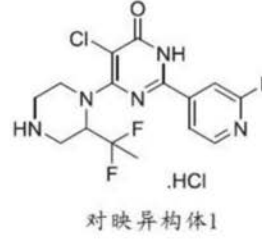
合成5-氯-4-[3-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐, 对映异构体2 (382)

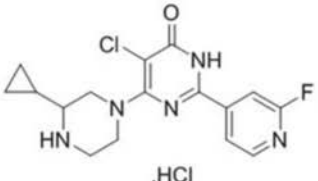
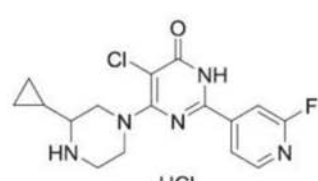
将4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-2-(1-氟-1-甲基-乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯即对映异构体2 (8-011) (0.01g, 0.019mmol) 溶解在DCM(1mL) 中, 用2M HCl的二乙醚(0.04mL, 0.077mmol) 溶液处理, 然后在室温下搅拌过夜。然后继续用2M HCl的二乙醚(2.5mL) 溶液处理, 搅拌24小时。接着用另外的2M HCl的二乙醚(1mL) 和DCM(1mL) 溶液处理该反应物, 继续搅拌24小时。重复该过程共计11天。然后将反应混合物溶解在甲醇中并减压浓缩。在二乙醚中研磨残余物, 然后在40℃下真空干燥4天, 得到标题化合物(1.6mg, 收率20.6%)。LCMS: RT 1.86min, MI 370/372, 方法(4LCMS1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 68.47

(1H,d), 8.04 (1H,dt), 7.84 (1H,s), 4.48 (2H,dd), 3.72-3.38 (2H,m), 3.24-3.00 (2H,m), 2.45 (1H,m), 1.53 (6H,dd)。

根据方案8中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

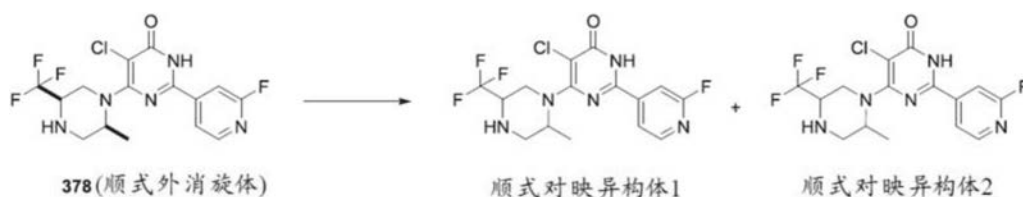
编号	产物[F8-6]	表征
383	 <p>对映异构体1</p>	RT 1.87 min, MI 377, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 14.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.02 (td, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H)。
384	 <p>对映异构体2</p>	RT 1.86 min, MI 377, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 14.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.01 (td, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H)。
385	 <p>对映异构体1</p>	RT 2.04 min, MI 392, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.46 (dd, $J = 14.5, 4.1$ Hz, 1H), 4.18 (ddd, $J = 12.6, 7.9, 4.1$ Hz, 1H), 4.02 (dt, $J = 15.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 14.5, 9.5$ Hz, 1H), 3.55 - 3.34 (m, 5H)。
386	 <p>对映异构体2</p>	RT 2.03 min, MI 392, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 15.3, 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.02 (ddd, $J = 15.3, 6.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 14.5, 9.6$ Hz, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 5H)。
387	 <p>对映异构体1</p>	RT 1.56 min, MI 360, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.21 (s, 1H), 8.97 - 8.78 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.38 - 8.13 (m, 2H), 5.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.31 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.06 (s, 1H)。

388	 <p>对映异构体2</p>	<p>RT 1.55 min, MI 360, 方法 (4LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.39 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.99 - 8.76 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.37 - 8.09 (m, 2H), 5.72 (td, <i>J</i> = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.64 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H)。</p>
389	 <p>对映异构体1</p>	<p>RT 1.68 min, MI 360, 方法 (4LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.30 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (dt, <i>J</i> = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 55.0, 5.4 Hz, 1H), 5.26 - 4.91 (m, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.46 - 3.24 (m, 2H), 3.19 - 3.00 (m, 1H)。</p>
390	 <p>对映异构体2</p>	<p>RT 1.68 min, MI 360, 方法 (4LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.30 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (dt, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (dt, <i>J</i> = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.52 (m, 2H), 3.33 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 3.08 (s, 1H)。</p>
391	 <p>对映异构体2</p>	<p>RT 1.72 min, MI 342, 方法 (4LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.86 (d, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 6.77 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.42 - 3.29 (m, 2H), 3.08 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H)。</p>
392	 <p>对映异构体1</p>	<p>RT 1.76 min, 1.92 min (分裂峰), MI 374/376, 方法 (4LCMS1)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.24 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.11 (dt, <i>J</i> = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.23 (td, <i>J</i> = 16.1, 5.7 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 34.5, 13.8 Hz, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 1.71 (t, <i>J</i> = 19.6 Hz, 3H)。</p>

393	 <p>.HCl 对映异构体1</p>	RT 1.85 min, MI 350, 方法 (4LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.13 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.34 (m, 3H), 3.07 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.64 (td, <i>J</i> = 11.6, 9.7, 3.4 Hz, 1H), 1.03 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 0.72 - 0.54 (m, 3H), 0.41 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.7 Hz, 1H)。
394	 <p>.HCl 对映异构体2</p>	RT 1.86 min, MI 350, 方法 (4LCMS1) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.11 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.17 (m, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 1.06 (dt, <i>J</i> = 20.7, 6.7 Hz, 1H), 0.62 (dtd, <i>J</i> = 17.5, 9.9, 9.1, 5.5 Hz, 3H), 0.41 (dd, <i>J</i> = 9.7, 5.1 Hz, 1H)。

合成顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啶-6-酮盐酸盐,对映异构体1 (395) 和对映异构体2 (396)

手性分离外消旋顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啶-6-酮 (378)



将顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啶-6-酮 (378,在方案7中制备) 在甲醇:DCM中溶解至20mg/mL,然后通过SFC(柱详情:Amy-C 20mm × 250mm,5μm,柱温40℃,等度条件20:80MeOH:CO<sub>2</sub>) 纯化。然后使用旋转蒸发器将每种异构体的合并级分蒸发至接近干燥,用DCM转移到最终容器中(其中DCM在40℃下用氮气流除去),然后储存在设置为40℃和5mbar的真空烘箱中保持2小时,得到顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啶-6-酮,即对映异构体1(第一次洗脱)和对映异构体2(第二次洗脱)。然后将每次洗脱的游离碱在加热下溶解于二噁烷(20mL)中,接着用1当量的4M HCl的二噁烷溶液处理。然后减压蒸发每次的洗脱物,将残余物置于MTBE中研磨。在40℃下将所得的固体真空干燥7天,得到:

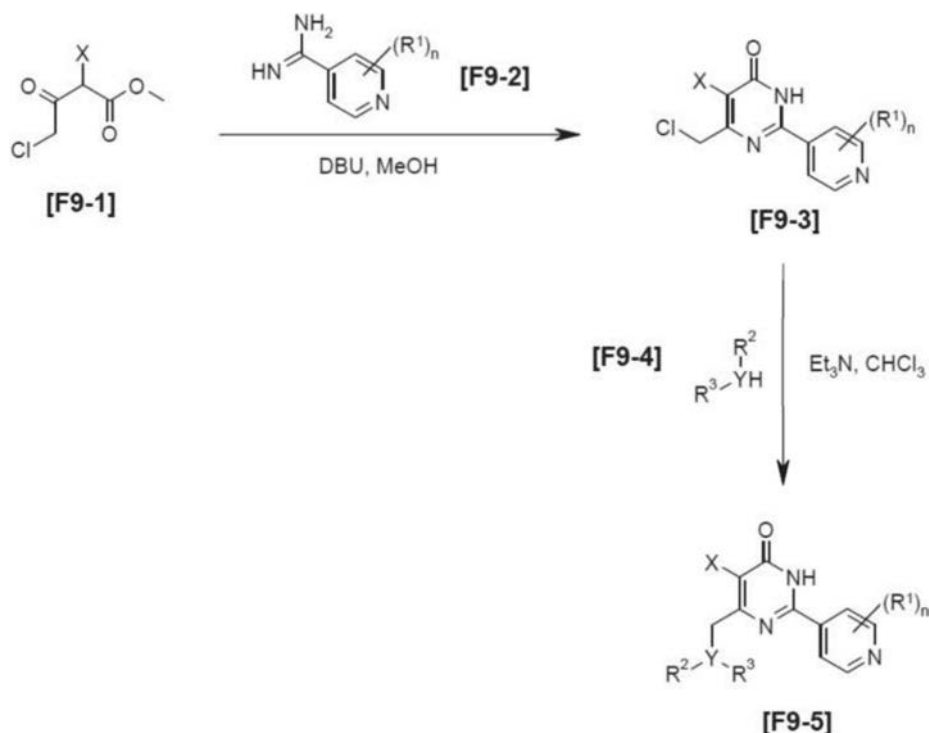
顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啶-6-酮盐酸盐,即对映异构体1 (395) (0.119g), e. e. 为97% (RT=1.51min,柱详情:Lux A1 4.6mm × 250mm,5μm,柱温40℃,等度条件20:80MeOH:CO<sub>2</sub> (0.1体积%NH<sub>3</sub>))。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 5.4, 1.6Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 13.9Hz, 1H), 3.56-3.25 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 7.0Hz, 3H)。

顺式-5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)哌嗪-1-基]-1H-咪啶-6-酮

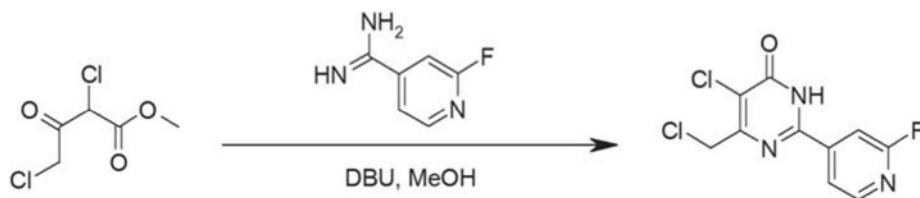
盐酸盐,即对映异构体2 (396) (0.162g), e.e.为96.2% (RT=1.94min,柱详情:Lux A1 4.6mm×250mm,5 $\mu$ m,柱温40 $^{\circ}$ C,等度条件20:80MeOH:CO<sub>2</sub>(0.1体积%NH<sub>3</sub>)).<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 13.01 (s,1H), 8.26 (d, J=5.2Hz,1H), 7.79 (dt, J=5.3,1.6Hz,1H), 7.60 (d, J=1.4Hz,1H), 4.35 (s,1H), 4.24-4.08 (m,2H), 3.28-3.10 (m,1H), 2.96 (d, J=17.7Hz,2H), 1.25 (d, J=7.0Hz,3H)。

在一种方法(方案9)中,通式[F9-3]化合物是通过2,4-二氯-3-氧代-丁酸甲酯[F9-1]在碱诸如甲醇钠或叔丁醇钾存在下,在极性溶剂诸如甲醇或THF中利用通式[F9-2]的合适的经取代吡啶-4-甲脒衍生物发生缩合反应来制备的。该反应适合在环境温度下、或者通过加热或使用微波反应器而实现的高温下进行。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。然后使通式[F9-3]的5-氯-6-氯甲基-2-(吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、丁醇、DMA或DMF中,利用通式[F9-4]的合适的胺、硫醇或醇,以及碱诸如Et<sub>3</sub>N或NaH发生亲核取代型反应。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。在取代基R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>含有被标准的胺保护基团诸如叔丁氧基羰基(Boc)保护的胺的情况下,式[F9-5]化合物是在环境温度下,在合适的溶剂诸如DCM中通过合适的脱保护反应(例如与酸诸如TFA反应)来制备的,如方案1中所例示。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

#### 方案9

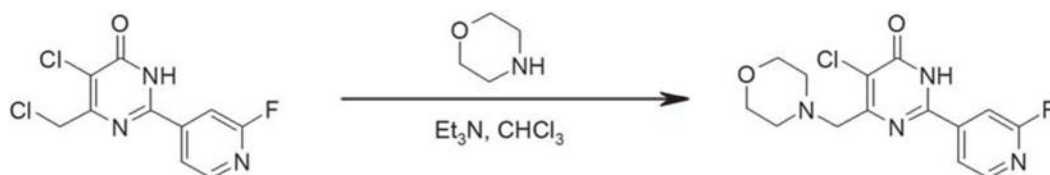


例如,合成5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉代甲基)-1H-嘧啶-6-酮(397)



合成5-氯-6-氯甲基-2-(2-氟-吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮(9-001)

向2-氟吡啶-4-甲脒盐酸盐(0.26g, 1.45mmol)的无水甲醇(7mL)悬浮液中添加2,4-二氯-3-氧代-丁酸甲酯(0.27g, 1.45mmol),之后滴加DBU(0.43mL, 2.91mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。减压蒸发该反应混合物,将粗制混合物溶解在2N HCl中,过滤收集沉淀物,得到标题化合物(0.081g, 收率20.3%),为粉红色固体。LCMS:RT 2.56min, MI 274.55, 方法(1LCMS13)。



合成5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-4-(吗啉代甲基)-1H-嘧啶-6-酮(397)

在0℃下将吗啉(0.02mL, 0.219mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.03mL, 0.219mmol)添加到5-氯-6-氯甲基-2-(2-氟-吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮(9-001)(0.04g, 0.146mmol)的氯仿(3mL)溶液中。在室温下将反应混合物搅拌过夜。通过色谱(100%DCM至80/20的DCM/MeOH)纯化粗制反应混合物,得到标题化合物(0.027g, 收率57%),为浅紫色固体。LCMS:RT 1.67min, MI 325.63, 方法(1LCMS12); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.42(d, J=5.4Hz, 1H), 8.01(d, J=4.8Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 3.84-3.70(m, 2H), 3.68-3.56(m, 4H), 2.84-2.58(m, 4H)。

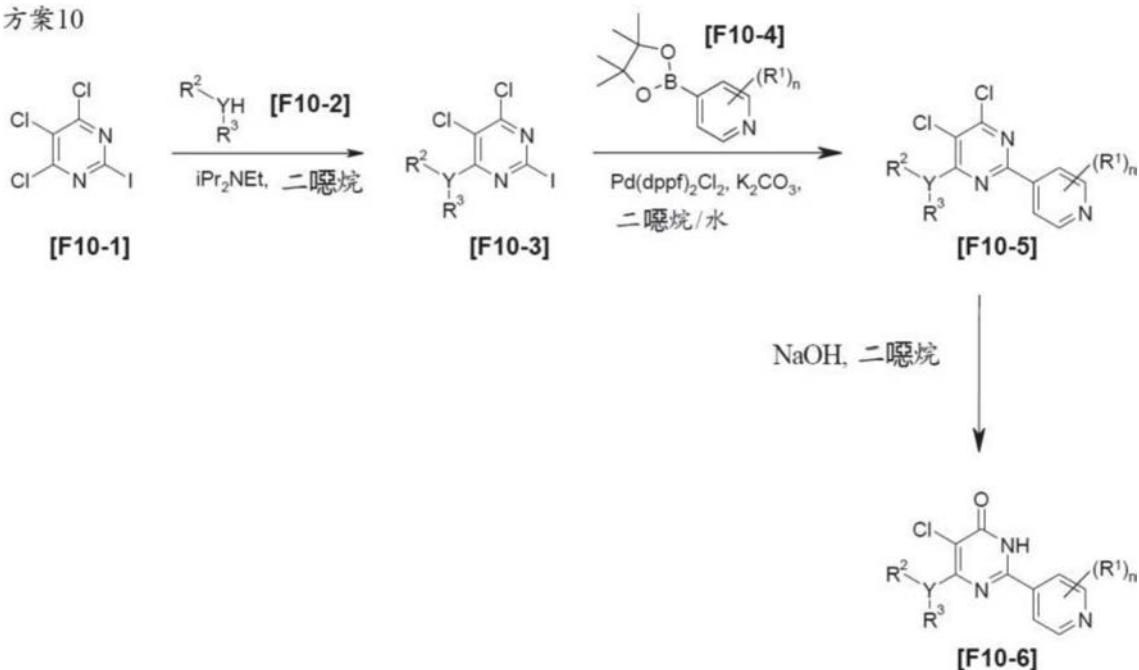
根据方案9中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

编号	产物[F9-5]	表征
398	 <chem>ClC1=CC(=NC(=C1)C(=O)NC2=CC=C(F)N2)CN3CCOCC3.[F3CO2H]</chem>	RT 1.61 min, MI 324, 方法(1LCMS12) <sup>1</sup> H NMR(600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.08(br s, 1H), 8.74(br s, 1H), 8.48(d, J=4.8 Hz, 1H), 8.04(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 4.01(m, 2H), 3.27-3.15(m, 4H), 3.11-2.93(m, 4H)。

在一种方法(方案10)中,通式[F10-3]化合物是通过通式[F10-1]的4,5,6-三氯-2-碘-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂诸如乙醇、1,4-二噁烷、DMA或DMF中,利用通式[F10-2]的合适的胺、硫醇或醇,以及碱诸如Et<sub>3</sub>N或N,N-二异丙基乙胺发生亲核芳族取代型反应来制备的。在典型地通过液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F10-5]的4,5-二氯-2-(吡啶-4-基)-嘧啶衍生物是在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下,在极性溶剂混合物诸如1,4-二噁烷/水中,使用合适的通式[F10-4]配位体,利用合适的催化剂诸如双(三苯基膦)二氯化钯(II)或1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)以及碱诸如碳酸钠或碳酸钾,通过Suzuki型偶联反应来制备的。在典型地通过

液-液萃取进行的反应后处理之后,取粗制的反应产物用于下一步骤,或者通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶加以纯化。通式[F10-6]的5-氯-(2-吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮衍生物是通过通式[F10-5]的4,5-二氯-2-(吡啶-4-基)-嘧啶衍生物在通过加热或使用微波反应器而实现的高温下与碱水性溶液诸如NaOH或KOH发生水解反应来制备的。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。在取代基R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>含有被标准的胺保护基团诸如叔丁氧基羰基(Boc)保护的胺的情况下,式[F10-6]化合物是在环境温度下,在合适的溶剂诸如DCM中通过合适的脱保护反应(例如与酸诸如TFA或HCl反应)来制备的,如方案1中所例示。在典型地通过液-液萃取或利用酸性离子交换捕获-释放纯化而进行的反应后处理之后,通过快速柱色谱、反相制备型HPLC或重结晶将粗产物纯化。

方案10



例如,合成5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐(399)



合成4,5,6-三氯嘧啶-2-胺(10-001)

制备2-氨基-4,6-二氯嘧啶(2.0g,12.20mmol)的氯仿(30mL)悬浮液,然后分批添加N-氯代琥珀酰亚胺(1.71g,12.81mmol)。将反应混合物回流2小时。将反应混合物冷却到室温,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释,然后用DCM和乙酸乙酯萃取。过滤除去形成的沉淀。干燥合并的有机萃取物,然后减压浓缩。取粗制残余物通过柱色谱纯化,纯化时用0%至40%EtOAc的环己烷溶液洗脱。合并适当的级分并浓缩,得到标题化合物(2.1g,收率86.8%)。LCMS:RT 4.03min,MI 199.8,方法(4LCMS1)



合成4,5,6-三氯-2-碘-嘧啶 (10-002)

将4,5,6-三氯嘧啶-2-胺 (10-001) (5.0g, 25.20mmol) 和二碘甲烷 (20.3mL, 251.96mmol) 悬浮在MeCN (25mL) 中。然后用滴加的亚硝酸叔丁酯 (15.04mL, 125.98mmol) 处理该悬浮液。反应物变为浅绿色并释放出气体。将反应混合物加热至80℃维持2小时, 然后使其冷却到室温, 再用饱和碳酸氢钠溶液处理 (放出气体)。接着将反应物萃取到DCM (2×50mL) 中, 干燥有机物并减压浓缩。取粗产物通过硅胶快速色谱纯化, 纯化时用含有0%至5%EtOAc的环己烷洗脱。合并适当的级分并浓缩, 得到标题化合物 (4.13g, 收率53%), 为白色固体。LCMS: RT 4.98min, MI 310, 方法 (4LCMS1)。



合成4-(5,6-二氯-2-碘-嘧啶-4-基)-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (10-003)

向4,5,6-三氯-2-碘-嘧啶 (10-002) (0.5g, 1.62mmol) 的1,4-二噁烷 (5mL) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.56mL, 3.23mmol) 溶液中添加6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (0.42g, 1.778mmol) 的1,4-二噁烷 (5mL) 溶液, 在室温下将反应搅拌过夜。浓缩反应物, 取残余物通过柱色谱纯化, 纯化时用EtOAc/己烷梯度 (10%至30%EtOAc) 洗脱。合并含有产物的级分并减压浓缩, 得到标题化合物 (500mg, 收率60.8%), 为无色油状物。LCMS: RT 5.70min, MI 508/510, 方法 (4LCMS1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.68-4.01 (m, 2H), 4.08-3.49 (m, 6H), 1.41 (s, 9H)。

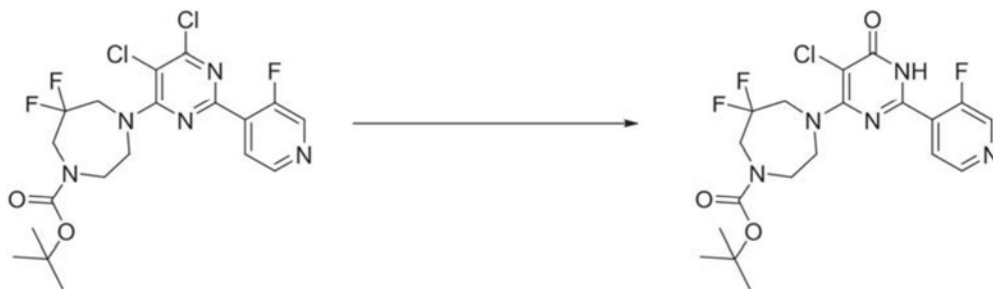


合成4-[5,6-二氯-2-(3-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (10-004)

将4-(5,6-二氯-2-碘-嘧啶-4-基)-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (10-003) (0.50g, 0.982mmol)、3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (0.328g, 1.473mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钡(II)与二氯甲烷 (80.2mg, 0.098mmol) 的络合物以及碳酸钾 (271mg, 1.96mmol) 称入2颈圆底烧瓶中。该烧瓶配有回流

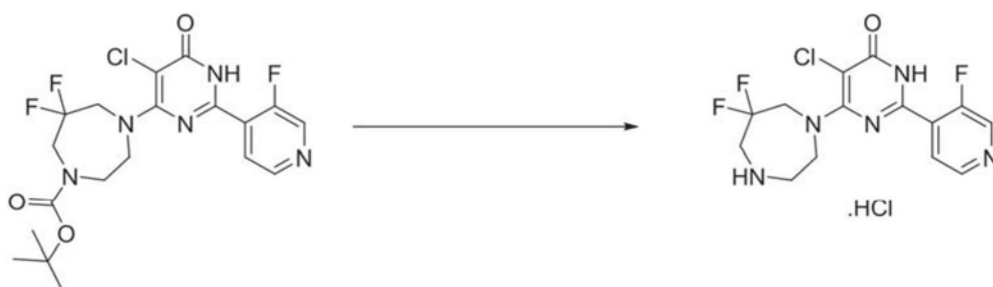


冷凝器、氮气入口和Suba密封件,并且被置于氮气下。在独立的容器中,将1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)用氮气脱气5分钟,之后转移到固体试剂中。接着在100℃下将反应混合物加热2小时。减压蒸发反应混合物,将残余物在DCM(10mL)与水(10mL)之间分配。将有机物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤,然后蒸发为棕色残余物。取残余物通过快速柱色谱纯化,纯化时用从100%环己烷到30%乙酸乙酯的环己烷溶液的梯度洗脱。合并含有产物的级分并蒸发,得到标题化合物(0.290g,收率61.7%)。LCMS:RT 5.55min,MI 478/480,方法(4LCMS1); $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.76(d,J=3.0Hz,1H),8.60(dd,J=5.0,0.8Hz,1H),8.03(dd,J=6.8,5.0Hz,1H),4.73-4.36(m,2H),4.02(d,J=7.7Hz,2H),3.85(d,J=13.5Hz,4H),1.36(s,9H)。



合成4-[5-氯-2-(3-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(10-005)

用氢氧化钠(3.03mL,6.06mmol)和1,4-二噁烷(6mL)处理4-[5,6-二氯-2-(3-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(10-004)(290mg,0.606mmol),然后加热至回流维持4小时。减压浓缩反应混合物以除去1,4-二噁烷,然后使用1 M HCl水性溶液将水性残余物酸化至pH 4,再萃取到乙酸乙酯(2×50mL)中。取有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤,然后蒸发为黄色油状物。取该油状物使用硅胶快速色谱纯化(用EtOAc/己烷洗脱,其中EtOAc为0%至95%),得到标题化合物(0.170g,收率61%)。LCMS:RT 4.06min,MI 459/461,方法(4LCMS1); $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 11.09(s,1H),9.33-8.30(m,2H),7.98(dd,J=6.5,5.0Hz,1H),4.36(t,J=12.1Hz,2H),4.05-3.68(m,6H),1.49(s,9H)。

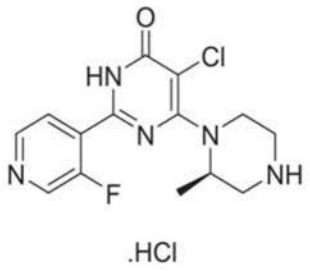
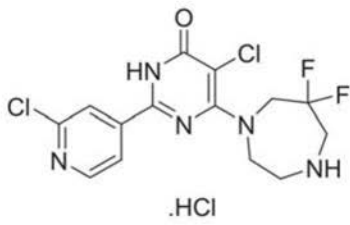


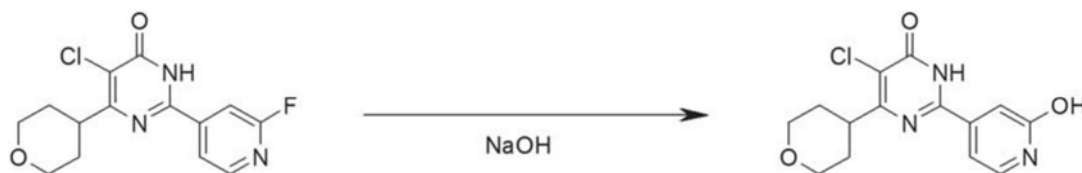
合成5-氯-4-(6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(3-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐(399)

将4-[5-氯-2-(3-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,0.370mmol)溶解在DCM(6mL)中,向其中添加2M盐酸的二乙醚(0.74mL,1.479mmol)溶液,然后将反应物搅拌2小时。再向反应物中加入一部分2M盐酸的二乙醚(0.74mL,1.479mmol)溶液,继续将反应物搅拌4小时。在24小时内,分两次再向反应物中加入2M盐酸的二乙醚(0.74mL,1.479mmol)溶液。完成后,过滤所得的黄色沉淀物并干燥,

得到标题化合物 (136mg, 收率85%), 为黄色固体。LCMS: RT 1.70min, MI 360, 方法 (4LCMS1);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.17 (s, 1H), 10.11 (s, 2H), 8.81 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (dd,  $J=4.9, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 4.06 (t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 3.49 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H)。

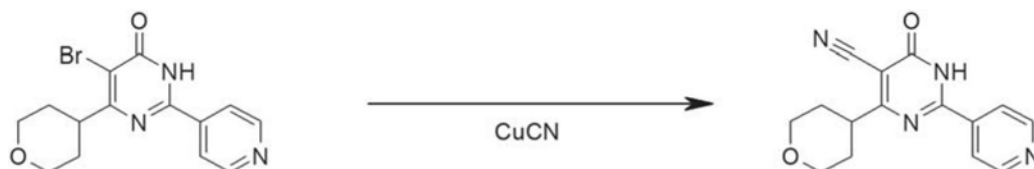
根据方案10中所示的一般合成方法合成了以下化合物:

编号	产物[F10-6]	表征
400	 .HCl	RT 1.57 min, MI 324/326, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.54 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.79 (d, $J=2.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.62 (d, $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.82 (t, $J=5.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.04 (d, $J=14.6\text{ Hz}$ , 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.23 (d, $J=12.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 1.41 (d, $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H)。
401	 .HCl	RT 1.98 min, MI 376/378, 方法 (4LCMS1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.17 (br s, 1H), 10.12 (s, 2H), 8.63 (d, $J=5.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (d, $J=1.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.08 (dd, $J=5.2, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 4.60 (t, $J=13.2\text{ Hz}$ , 2H), 4.12 (t, $J=5.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.80 (t, $J=12.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.51 (t, $J=5.2\text{ Hz}$ , 2H)。



合成5-氯-2-(2-羟基-4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪唑-6-酮(402)

在120℃下将5-氯-2-(2-氟-吡啶-4-基)-6-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-酮(13) (0.155g, 0.5mmol) 在氢氧化钠水性溶液 (5mL, 2N) 中的混合物加热20分钟。冷却反应混合物, 然后通过添加HCl来中和。用DCM (2×15mL) 萃取该混合物, 合并萃取物并减压蒸发。通过HPLC (方法A) 纯化粗制反应混合物, 得到标题化合物 (10mg, 收率7%)。LCMS: RT 2.63, MI 308, 方法 (4LCMS1);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13.18 (1H, br s), 11.98 (1H, br s), 7.56 (1H, d), 7.21 (1H, s), 6.80 (1H, d), 3.92 (2H, dd), 3.45 (2H, t), 3.25 (1H, m), 1.89 (2H, m), 1.60 (2H, d)。



合成6-氧代-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪唑-5-甲腈(403)

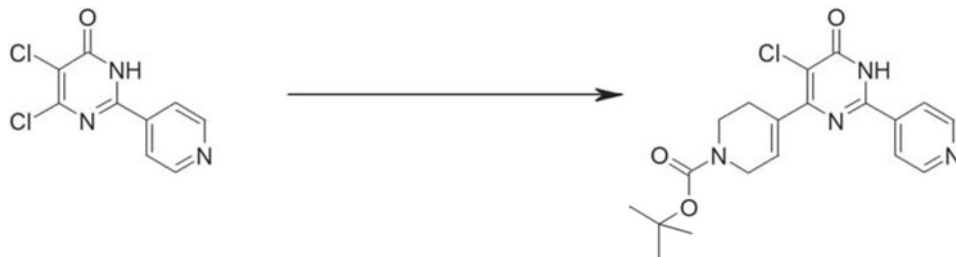
利用微波加热, 将5-溴-2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪唑-6-酮(3) (0.168g, 0.5mmol)、N-甲基吡咯烷 (10mL) 和氰化铜 (89mg, 1.0mmol) 的混合物在190℃下加热19小时。加水 (100mL), 然后用DCM (2×250mL) 萃取该混合物, 合并萃取物并减压蒸发。通过柱色谱 (100%DCM至9:1DCM:MeOH) 纯化粗制反应产物, 之后进行HPLC纯化 (方法A), 得到标题化合

物(8mg, 收率6%)。LCMS: RT 2.58min, MI 283, 方法(4LCMS1);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.85 (2H, s), 8.11 (2H, d), 3.98 (2H, dd), 3.48 (2H, t), 3.18 (1H, m), 1.97 (2H, dt), 1.69 (2H, d)。



合成5-氯-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-6-酮(404)

利用微波加热, 将4,6-二氯-2-吡啶-4-基-咪唑(4-002) (0.24g, 1.0mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃(0.21g, 1.0mmol)、 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$  (0.21g, 1.0mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.07g, 0.1mmol)、二噁烷(10mL)和水(2mL)的混合物在150℃下加热55分钟。用DCM稀释粗制反应混合物, 然后用水萃取。减压蒸发萃取物, 通过HPLC(方法A)纯化粗制反应产物, 得到标题化合物(0.01g, 收率3%)。LCMS: RT 2.55min, MI 289, 方法(4LCMS1);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13.50 (1H, s), 8.81 (2H, d), 8.05 (2H, d), 6.50 (1H, s), 4.26 (2H, m), 3.72 (2H, m), 2.51 (2H, m)。



合成4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪唑-4-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(405)

利用微波加热, 将4,6-二氯-2-吡啶-4-基-咪唑(0.24g, 1.0mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(4-002) (0.618g, 2.0mmol)、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (0.115g, 0.1mmol)、磷酸钾(0.636g, 3.0mmol)、二噁烷(6mL)和水(2mL)的混合物在150℃下加热15分钟。用DCM稀释粗制反应混合物, 然后用水萃取。减压蒸发萃取物, 然后通过柱色谱(0%至30% MeOH的DCM溶液)纯化粗制反应产物, 得到标题化合物(0.16g, 收率41%)。LCMS: RT 4.06min, MI 389/391, 方法(1LCMS1);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.78 (2H, d), 8.05 (2H, d), 6.45 (1H, m), 4.07 (2H, m), 3.54 (2H, m), 2.48 (2H, m), 1.44 (9H, s)。



合成2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-5-(三氟甲基)-1H-咪唑-6-酮(406)

将5-三氟甲基二苯并噻吩四氟硼酸盐(0.51g, 1.5mmol)添加到2-(4-吡啶基)-4-四氢吡喃-4-基-1H-咪唑-6-酮(1-002) (0.51g, 1.5mmol)在DMF(4mL)中的混合物中。将混合物冷却到0℃, 添加DBU(0.22mL, 1.5mmol), 然后在室温下将混合物搅拌3小时。减压蒸发混合物, 将粗产物溶解在DCM中, 用饱和柠檬酸钠溶液洗涤, 然后减压蒸发, 通过HPLC(方法A)纯化,

得到标题化合物 (0.01g, 收率6%)。LCMS: RT 3.19min, MI 326, 方法 (4LCMS1);  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13.66 (1H, s), 8.86 (2H, dd), 8.14 (2H, dd), 3.99 (2H, dd), 3.48 (2H, t), 3.29 (1H, t), 2.09 (2H, qd), 1.61 (2H, d)。



合成5-氯-4-[ (3S)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮 (407)

将 (2S)-4-[5-氯-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-4-基]哌嗪-2-甲酸甲酯盐酸盐 (163) (0.04g, 0.104mmol) 在无水 THF (5mL) 中的混合物冷却到  $0^\circ\text{C}$ 。添加甲基溴化镁 (104 $\mu\text{L}$ , 0.312mmol, 3M 的  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液), 让混合物升温至室温, 然后搅拌 18 小时。再添加甲基溴化镁 (104 $\mu\text{L}$ , 0.312mmol, 3M 的  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液), 在室温下将混合物搅拌 18 小时。将反应混合物冷却到  $0^\circ\text{C}$ , 然后缓缓地加水 (20mL)。用 MeOH (20mL) 对浓稠的糊状物进行超声处理, 过滤, 然后将滤液减压蒸发。通过 HPLC (方法 A) 纯化粗制反应混合物, 得到标题化合物 (6mg, 收率 17%)。LCMS: RT 0.63min, MI 349, 方法 (1LCMS1);  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, MeOD)  $\delta$  8.73 (2H, d), 8.07 (2H, d), 4.69 (1H, m), 4.59 (1H, d), 3.47-3.34 (4H, m), 3.2-3.17 (1H, dd), 1.41 (3H, m), 1.34 (3H, m)。

合成5-溴-4-[ (3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-咪啉-6-酮 (408)



合成4-氯-6-[ (3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)咪啉 (11-001)

在室温下将 4,6-二氯-2-吡啶-4-基-咪啉 (2-002) (0.35g, 1.58mmol)、(S)-2-异丙基哌嗪·2HCl (0.34g, 1.7mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.74mL, 5.41mmol) 和异丙醇 (20mL) 的混合物搅拌 18 小时。减压蒸发反应混合物, 然后通过柱色谱 (100% DCM 至 95:5 的 DCM:MeOH) 纯化, 得到标题化合物 (0.33g, 收率 68%)。LCMS: RT 3.72min, MI 318, 方法 (1LCMS1);

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, MeOD)  $\delta$  8.73-8.57 (m, 2H), 8.32-8.17 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.45 (br s, 2H), 3.18-2.94 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.40 (ddd,  $J=10.1, 6.8, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 1.71 (dq,  $J=13.5, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.05 (dd,  $J=6.7, 5.4\text{Hz}$ , 6H)。



合成4-((S)-3-异丙基-哌嗪-1-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-咪啉 (11-002)

在氮气氛围下将4-氯-6-[ (3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基) 嘧啶 (11-001) (0.32g, 1.01mmol) 的无水THF (2mL) 溶液冷却到0℃。添加氢氧化钠 (61mg, 1.5mmol, 60% 的油溶液), 之后滴加4-甲氧基苄醇 (190μL, 1.5mmol)。让反应混合物升温至室温, 然后搅拌4天。将反应混合物冷却到0℃, 然后添加饱和氯化铵溶液 (20mL), 用EtOAc (2×30mL) 萃取该混合物。合并萃取物, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并减压蒸发, 得到深色残余物, 将其通过柱色谱 (100% 环己烷至100%EtOAc) 纯化, 得到标题化合物 (0.24g, 收率58%)。LCMS: RT 3.36min, MI419, 方法 (1LCMS1)。



合成5-溴-4-[ (3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮 (408)

在室温下将4-((S)-3-异丙基-哌嗪-1-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶 (11-002) (0.24g, 0.59mmol) 和NBS (116mg, 0.65mmol) 在无水DMF (1.18mL) 中的混合物搅拌24小时。加水 (40mL), 然后用DCM (2×40mL) 萃取混合物, 合并萃取物, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发。通过柱色谱 (EtOAc: 环己烷) 纯化粗制反应混合物。将反应中间体溶解在DCM (2mL) 中, 添加TFA (0.5mL), 在室温下将混合物搅拌过夜, 然后减压蒸发, 并通过HPLC (方法A) 纯化, 得到标题化合物 (0.013g, 收率6%)。LCMS: RT 1.81min, MI 379, 方法 (1LCMS1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (2H, d), 8.13 (2H, d), 4.61 (1H, d), 4.48 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.42 (1H, t), 3.33 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.12 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.14 (6H, t)。



合成4-[ (3S)-3-异丙基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈 (409)

在室温下将4-((S)-3-异丙基-哌嗪-1-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶 (11-002) (0.24g, 0.59mmol) 和NBS (116mg, 0.65mmol) 在无水DMF (1.18mL) 中的混合物搅拌24小时。加水 (40mL), 然后用DCM (2×40mL) 萃取混合物, 合并萃取物, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发。通过柱色谱 (EtOAc: 环己烷) 纯化粗制反应混合物。向反应中间体 (0.18g, 0.37mmol) 中添加Zn (CN)<sub>2</sub> (0.089g, 0.755mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.145g, 0.126mmol)、CuI (0.036g, 0.18mmol) 的无水DMF (1mL) 溶液, 利用微波加热将混合物在100℃下加热30分钟。加水 (5mL), 然后用DCM (2×10mL) 萃取混合物, 合并萃取物, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发。将粗制反应混合物溶解在DCM (2mL) 中, 添加TFA (0.5mL), 在室温下将混合物搅拌过夜, 然后减压蒸发, 并通过HPLC (方法A) 纯化, 得到标题化合物 (2mg, 收率2%)。LCMS: RT1.72min, MI 324, 方法 (1LCMS1)。

合成5-溴-4-[ (3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮 (410)



合成4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-6-氯-2-(4-吡啶基)嘧啶(11-003)

在室温下将4,6-二氯-2-吡啶-4-基-嘧啶(2-002)(0.35g,1.58mmol)、(S)-2-叔丁基哌嗪·2HCl(0.366g,1.7mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.74mL,5.41mmol)和异丙醇(20mL)的混合物搅拌18小时。减压蒸发反应混合物,然后通过柱色谱(100%DCM至95:5的DCM:MeOH)纯化,得到标题化合物(0.31g,收率61%)。LCMS:RT 3.06min,MI 331,方法(1LCMS1);

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,MeOD) δ8.69-8.59(m,2H),8.27-8.19(m,2H),6.78(s,1H),4.71-4.09(m,2H),3.20-2.92(m,2H),2.76(td,J=11.9,3.3Hz,2H),2.35(dd,J=10.9,2.6Hz,1H),1.03(s,9H)。



合成4-((S)-3-叔丁基-哌嗪-1-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶(11-004)

在氮气氛下将4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-6-氯-2-(4-吡啶基)嘧啶(0.29g,0.89mmol)的无水THF(2mL)溶液冷却到0℃。添加氢化钠(54mg,1.33mmol,60%的油溶液),之后滴加4-甲氧基苄醇(167μL,1.33mmol)。让反应混合物升温至室温,然后搅拌4天。将反应混合物冷却到0℃,然后添加饱和氯化铵溶液(20mL),用EtOAc(2×30mL)萃取该混合物。合并萃取物,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压蒸发,得到深色残余物,将其通过柱色谱(100%环己烷至100%EtOAc)纯化,得到标题化合物(0.34g,收率89%)。LCMS:RT 3.43min,MI 433,方法(1LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.72(d,J=6.1Hz,2H),8.23(d,J=6.1Hz,2H),7.41(d,J=8.7Hz,2H),6.91(d,J=8.7Hz,2H),5.83(s,1H),5.44(s,2H),4.36(br s,2H),3.81(s,3H),3.20-3.10(m,1H),2.99-2.76(m,2H),2.68(dd,J=12.5,10.9Hz,1H),2.37(dd,J=10.8,2.6Hz,1H),1.01(s,9H)。



合成5-溴-4-[(3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(410)

在室温下将4-((S)-3-叔丁基-哌嗪-1-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶(11-004)(0.29g,0.66mmol)、NBS(131mg,0.73mmol)在无水DMF(1.34mL)中的混合物搅拌24小时。加水(40mL),然后用DCM(2×40mL)萃取混合物,合并萃取物,干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤,然后减压蒸发。通过柱色谱(EtOAc:环己烷)纯化粗制反应混合物。将反应中间体溶解在DCM(2mL)中,添加TFA(0.5mL),在室温下将混合物搅拌过夜,然后减压蒸发,并通过HPLC(方法A)纯化,得到标题化合物(0.011g,收率4%)。LCMS:RT 2.15min,MI 393,方法(1LCMS1);<sup>1</sup>H

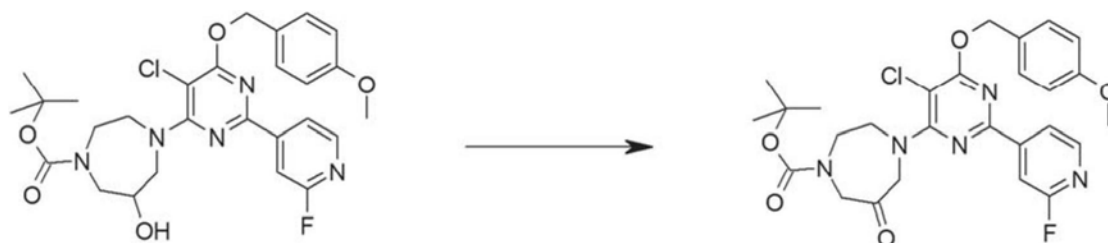
NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.75 (2H, d), 8.10 (2H, d), 4.62 (1H, d), 4.45 (1H, d), 3.40 (2H, m), 2.30 (1H, m), 3.15 (2H, m), 1.20 (9H, s)。



合成4-[ (3S)-3-叔丁基哌嗪-1-基]-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-5-甲腈 (411)

在室温下将4-((S)-3-叔丁基-哌嗪-1-基)-6-(4-甲氧基-苄氧基)-2-吡啶-4-基-嘧啶 (11-004) (0.29g, 0.66mmol)、NBS (131mg, 0.73mmol) 在无水DMF (1.34mL) 中的混合物搅拌24小时。加水 (40mL), 然后用DCM (2×40mL) 萃取混合物, 合并萃取物, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发。通过柱色谱 (EtOAc: 环己烷) 纯化粗制反应混合物。向反应中间体 (0.15g, 0.29mmol) 中添加Zn (CN)<sub>2</sub> (0.069g, 0.58mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.098g, 0.113mmol) 和CuI (0.028g, 0.15mmol) 的无水DMF (1mL) 溶液。利用微波加热将混合物在100℃下加热30分钟。加水 (5mL), 然后用DCM (2×10mL) 萃取混合物, 合并萃取物, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发。将粗制反应混合物溶解在DCM (2mL) 中, 添加TFA (0.5mL), 在室温下将混合物搅拌过夜, 然后减压蒸发, 并通过HPLC (方法A) 纯化, 得到标题化合物 (2mg, 收率2%)。LCMS: RT 1.76min, MI 339, 方法 (1LCMS1); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.82 (2H, d), 8.03 (2H, d), 5.27 (1H, d), 5.18 (1H, d), 3.58 (2H, m), 3.39 (3H, m), 1.16 (9H, s)。

合成1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-6-酮 2,2,2-三氟乙酸 (412)



合成4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]嘧啶-4-基]-6-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (11-005)

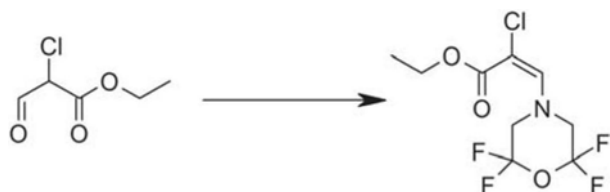
在室温下搅拌4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]嘧啶-4-基]-6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (0.45g, 0.8mmol) (根据方案7制备) 的DCM (4mL) 溶液。添加Dess Martin过碘烷 (0.38g, 0.88mmol), 在室温下将混合物搅拌2小时。此后添加饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液, 然后添加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液。用EtOAc (2×10mL) 萃取该混合物, 合并萃取物, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤, 然后减压蒸发。通过色谱 (1/0至50/50的cHex/EtOAc) 纯化, 得到标题化合物 (0.295g, 66%), 为白色固体。LCMS: RT 3.77min, MI 558.1, 方法 (1LCMS13)。



合成1-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-6-酮 2,2,2-三氟乙酸(412)

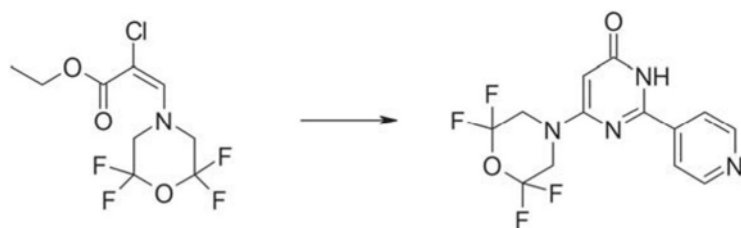
向4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-[ (4-甲氧基苯基) 甲氧基]嘧啶-4-基]-6-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(11-005)(0.1g,0.179mmol)的氯仿(2mL)溶液中添加三氟乙酸(0.14mL,1.792mmol),在室温下将反应混合物搅拌6小时。真空浓缩该反应混合物,将残余物溶解在最小体积的MeOH中。然后在剧烈搅拌下滴加Et<sub>2</sub>O,直到不再发生沉淀为止。过滤收集黄色固体,得到标题化合物(0.061g,收率75%)。LCMS:RT1.70min,1.89min(分裂峰),MI 356.1,方法(1LCMS12)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,d<sub>6</sub>-DMSO,80°C)δ8.42(d,J=3.9Hz,1H),7.92(dt,J=3.9Hz和1.2Hz,1H),7.67(s,1H),4.41(m,2H),4.28(t,J=3.6Hz,2H),3.36(t,J=3.6Hz,4H)。

合成5-氯-2-(4-吡啶基)-4-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)-1H-嘧啶-6-酮(413)



合成2-氯-3-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)丙-2-烯酸乙酯(11-006)

在室温下搅拌2,2,6,6-四氟吗啉(0.41g,2.557mmol)在DCM(12.8mL)中的混合物,添加2-氯-3-氧代-丙酸乙酯(0.4g,2.684mmol),在室温下将反应混合物搅拌24小时。减压蒸发粗制反应混合物,取粗产物不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:RT 4.50min,MI 292.6/294.6,方法(1LCMS12)。

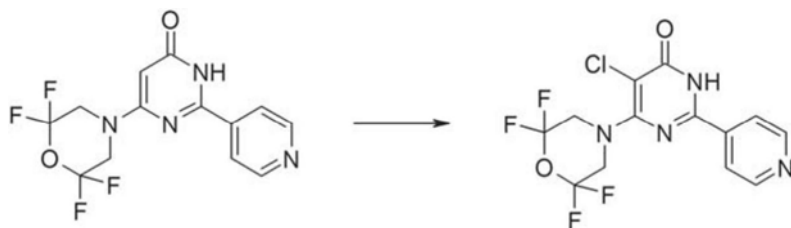


合成2-(4-吡啶基)-4-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)-1H-嘧啶-6-酮(11-007)

将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38mL,2.572mmol)添加到吡啶-4-甲脒盐酸盐(0.23g,1.44mmol)、(E)-2-氯-3-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)丙-2-烯酸乙酯(11-006)(0.25g,0.857mmol)在甲醇(2mL)中的混合物中。利用微波加热将反应混合物在150°C下加热30分钟。将混合物冷却到室温并减压蒸发。用2N HCl酸化所得的胶状物,然后用DCM(3×10mL)萃取。接着用2N NaOH将水相中和,得到沉淀物,通过过滤加以收集。将固体悬浮在MeOH(10mL)中,超声处理,然后离心15分钟。弃去上清液,取剩余的固体真空干燥,得到标题化合物(0.084g,收率29.7%),不进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:RT 3.04min,MI



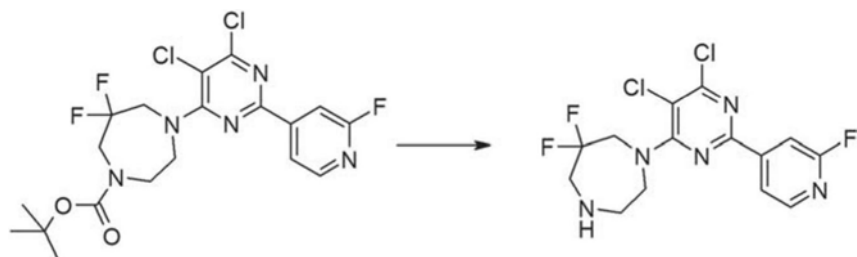
331.7, 方法 (1LCMS12);  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.32 (s, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.10-8.21 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.42-4.58 (m, 4H)。



合成5-氯-2-(4-吡啶基)-4-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)-1H-嘧啶-6-酮 (413)

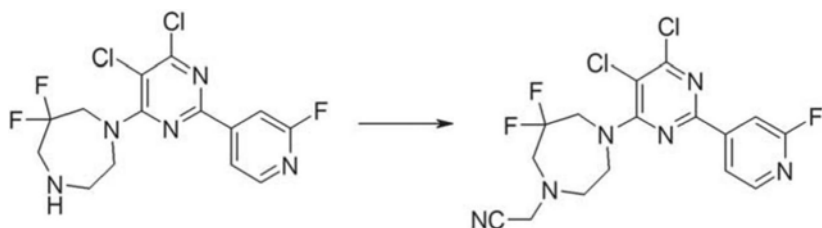
在0℃下向2-(4-吡啶基)-4-(2,2,6,6-四氟吗啉-4-基)-1H-嘧啶-6-酮 (11-007) (0.07g, 0.221mmol) 的DMA (2mL) 溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺 (0.04g, 0.265mmol), 接着在0℃下将反应混合物搅拌6小时, 然后置于冰箱中过夜。将反应混合物在水 (4mL) 与EtOAc (8mL) 之间分配。用EtOAc (6mL) 进一步萃取水相, 然后用水 (4mL)、盐水 (4mL) 洗涤合并的有机相, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>)、过滤并减压浓缩。取残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 纯化时用MeOH的DCM (0%至5%) 溶液洗脱, 得到标题化合物 (0.01g, 收率12.4%)。LCMS: RT 3.47min, MI 365.7, 方法 (1LCMS12);  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.68-8.80 (m, 2H), 8.01-8.16 (m, 2H), 4.36 (t, 4H)。

合成2-[4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]乙酰胺 (414)



合成1-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷 (11-008)

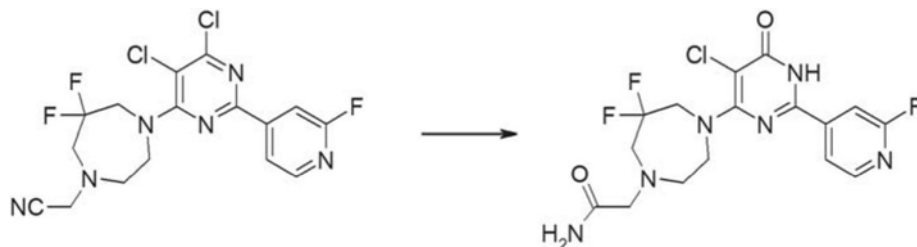
向4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (7-001) (0.36g, 0.753mmol) 的氯仿 (3mL) 溶液中添加TFA (0.58mL, 7.527mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。减压浓缩该反应混合物, 向残余物中添加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液。过滤收集沉淀物, 将固体置于MeOH中超声处理, 过滤, 然后在真空烘箱中干燥, 得到标题化合物 (0.165g, 收率57.9%), 为白色固体。LCMS: RT 2.18min, MI 378.22, 方法 (1LCMS13);  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.41 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.78 (1H, m), 4.60 (2H, m), 3.91 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.06 (2H, m), 2.90 (1H, br s)。



合成2-[4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-

## 1-基]乙腈(11-009)

向氯乙腈(0.02g,0.317mmol)的氯仿(2mL)溶液中添加1-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷(11-008)(0.1g,0.264mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.06mL,0.397mmol)。在50℃下将反应混合物搅拌过夜。再添加氯乙腈(0.02g,0.317mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.06mL,0.397mmol),在50℃下将混合物搅拌24小时。冷却反应混合物,然后减压蒸发。取粗制反应混合物通过二氧化硅正相快速柱色谱纯化(用0%至100%EtOAc的环己烷溶液洗脱),得到标题化合物(0.067g,收率60.7%),为白色固体。LCMS:RT 5.16min,MI 417.12,方法(1LCMS12);<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.40(1H,m),8.10(1H,m),7.80(1H,m),4.60(2H,m),4.10(2H,m),3.91(2H,m),3.15(2H,m),3.09(2H,m)。



合成2-[4-[5-氯-2-(2-氟-4-吡啶基)-6-氧代-1H-嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]乙酰胺(414)

向2-[4-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]乙腈(11-009)(0.07g,0.161mmol)的1,4-二噁烷(1mL)溶液中添加NaOH(0.96mL,1.927mmol的2N溶液)。将反应混合物回流3小时。然后将反应混合物冷却到室温,接着在冰浴上用2M HCl水性溶液酸化。过滤除去黄色沉淀物,用NaHCO<sub>3</sub>将上清液碱化至pH 8-9,然后用DCM/IPA(4/1)(3×30mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。取粗制残余物通过二氧化硅正相快速柱色谱(用0%至100%EtOAc的环己烷溶液洗脱)、之后是HPLC(方法A)纯化,得到标题化合物(0.008g,收率11.9%),为白色固体。LCMS:RT 2.93min,MI417.0,方法(1LCMS12);<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 13.06(br s,1H),8.42(d,J=5.6Hz,1H),8.02(d,J=4.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.27(br s,1H),7.16(br s,1H),4.49(m,2H),3.86(m,2H),3.24(s,2H),3.13(t,J=13.9Hz,2H),3.05(t,J=4.9Hz,2H)。

合成5-氯-4-(6,6-二氟-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(415)



合成1-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(11-010)

在室温下将1-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷(11-008)(188mg,0.497mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(71mg,0.994mmol)和多聚甲醛水性溶液(37%,0.5mL,4.971mmol)在THF(9mL)中的溶液搅拌3小时。再添加三乙酰氧基硼氢化钠(142mg,1.998mmol),在室温下将反应混合物搅拌24小时。用饱和碳酸氢钠溶液(水性)

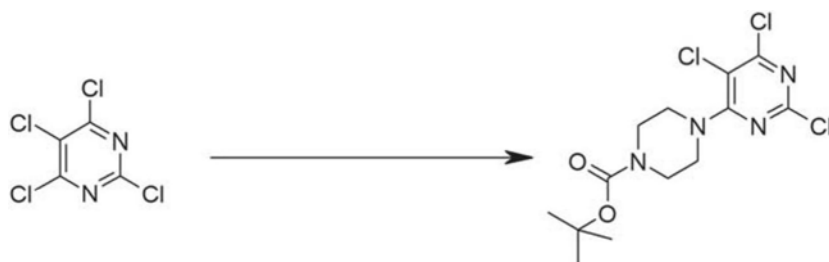
(100mL) 稀释反应混合物,然后用EtOAc (100mL) 萃取。用饱和碳酸氢钠溶液(水性) (100mL)、盐水洗涤有机萃取物,置于MgSO<sub>4</sub>上方干燥,过滤,然后通过旋转蒸发加以浓缩,得到标题化合物(183mg,收率94%),为灰白色固体。LCMS:RT 4.59min,MI 392,方法(4LCMS1)。



制备5-氯-4-(6,6-二氟-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-(2-氟-4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮(415)

向1-[5,6-二氯-2-(2-氟-4-吡啶基)嘧啶-4-基]-6,6-二氟-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(11-010) (280mg,0.714mmol) 的1,4-二噁烷(7mL) 溶液中添加NaOH(4.28mL 2M水性溶液, 8.567mmol)。将反应混合物回流24小时。然后将反应混合物冷却到室温,接着通过添加2M HCl(水性) 将混合物调节到约pH 5。用DCM(2×100mL) 萃取所得的溶液。通过旋转蒸发浓缩合并的有机萃取物,取残余物通过硅胶柱色谱纯化,纯化时用含有0%至100%EtOAc的环己烷洗脱。合并适当的级分并浓缩。在40℃下将所得的固体真空干燥5天,得到标题化合物(13mg,收率5%),为灰白色固体。LCMS:RT 2.16min,MI 374,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 613.04 (s,1H), 8.45 (d,J=5.3Hz,1H), 8.03 (dt,J=5.3,1.7Hz,1H), 7.82 (s,1H), 4.45 (t,J=13.3Hz,2H), 3.93-3.81 (m,2H), 3.00-2.87 (m,4H), 2.43 (s,3H)。

合成5-氯-4-哌嗪-1-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐(416)



合成4-(2,5,6-三氯-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-011)

在室温下向2,4,5,6-四氯嘧啶(23.0mmol,5.01g) 和boc-哌嗪(23.08mmol,4.30g) 在乙醇(150mL) 中的经搅拌澄清棕色溶液中添加三乙胺(31.7mmol,3.20g)。观察到放热。在室温下将混合物搅拌过夜。减压浓缩混合物,得到白色固体。将水(300mL) 倾注到混合物中,以溶解三乙胺盐酸盐,在室温下将混合物搅拌30分钟,过滤收集沉淀物,得到标题化合物(8.42g,收率100%)。

LCMS:RT 5.74min,MI 367,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ3.75 (t,J=5.2Hz, 4H), 3.59-3.54 (m,4H), 1.48 (s,9H)。



## 合成4-(2,5-二氯-6-甲氧基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-012)

将4-(2,5,6-三氯-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-011)(8.16mmol,3.00g)和甲醇钠(8.15mmol,0.44g)在甲醇(80mL)中的混合物加热回流过夜。减压浓缩混合物,将粗制混合物吸附到硅胶上,然后通过硅胶快速色谱纯化(用环己烷/乙酸乙酯洗脱),得到标题化合物(1.4g,收率47%)。LCMS:RT 5.57min,MI 363,方法(4LCMS1);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$  4.03(s,3H),3.64(t,4H),3.55-3.52(m,4H),1.54(s,9H)。



## 合成4-(5-氯-6-甲氧基-2-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-013)

将4-(2,5-二氯-6-甲氧基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-012)(2.75mmol,0.999g)、吡啶-4-硼酸(2.77mmol,0.34g)、(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(0.142mmol,0.10g)和碳酸钾(7.97mmol,1.10g)的混合物混合在1,4-二噁烷和水(20mL)的3:1混合物中,然后用微波在130℃下辐射30分钟。减压浓缩反应混合物,将粗制混合物吸附到硅胶上,然后通过硅胶快速色谱纯化(用环己烷/乙酸乙酯洗脱),得到标题化合物(0.87g,收率78%),为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ 8.78-8.69(m,2H),8.19(d,J=6.1Hz,2H),4.15(s,3H),3.70(dd,J=6.6,3.5Hz,4H),3.65-3.58(m,4H),1.50(s,9H)。



## 合成4-(5-氯-6-氧代-2-吡啶-4-基-1,6-二氢-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-014)

用微波在150℃下将4-(5-氯-6-甲氧基-2-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-013)(3.37mmol,1.37g)和氢氧化钠粒料(33.7mmol,1.35g)在2-甲氧基乙醇(20mL)中的混合物辐射30分钟。减压浓缩反应混合物,得到黑色胶状物。将该胶状物吸附到硅胶上,通过硅胶快速色谱纯化(用5%甲醇的二氯甲烷溶液、然后是100%甲醇洗脱),得到标题化合物(0.74g,收率56%)。LCMS:RT 3.56min,MI 392,方法(4LCMS1)。



合成5-氯-4-哌嗪-1-基-2-(4-吡啶基)-1H-嘧啶-6-酮盐酸盐(416)

在室温下,在2分钟内向4-(5-氯-6-氧代-2-吡啶-4-基-1,6-二氢-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11-014)(0.740mmol,0.290g)在1,4-二噁烷(20mL)中的澄清黄色溶液中滴加盐酸的1,4-二噁烷(4M,1mL)溶液,得到浅棕色沉淀物。减压浓缩该混合物。用二乙醚洗涤残余物,过滤收集,得到标题化合物(0.146g,收率54%),为黄色固体。LCMS:RT 0.92min,MI 292,方法(4LCMS5);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) δ9.01-8.97(m,2H),8.87-8.82(m,2H),4.07-3.95(m,4H),3.48-3.37(m,4H)。

测定和模型系统与方法

根据下述方法测试了本文所披露化合物抑制Cdc7活性的能力。一般来讲,发现式I化合物能有效抑制Cdc7的活性。

Cdc7生化测定

方法1

该方案描述了用于测定Cdc7/ASK的活性的方法。该测定是384孔ELISA测定,利用了全蛋白底物(MCM2)和针对磷酸化MCM2的抗体(S53)。该位点被认为是Cdc7/ASK磷酸化的特异性位点,并且已经使用敲除突变体验证了该测定。

试剂

- TBS:25mM Tris(pH 7.2),150mM NaCl。(按1:10稀释10X储备液)。
- 洗涤缓冲液:TBS+0.05%吐温20。(每4L添加100mL 1M Tris(pH 7.2)、120mL 5M NaCl和2mL 100%吐温20)。
- 激酶反应缓冲液:50mM Tris-HCl(pH 8.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT。(按1:10稀释10X储备液,在测定前每100mL添加100μL 1M DTT)。
- 二乙醇胺缓冲液:1M二乙醇胺(pH 9.8)、0.5mM MgCl<sub>2</sub>。
- 终止溶液:1M NaOH。
- MCM2在室内表达与纯化,并以436纳克/孔的最终测定浓度用于测定中。
- Cdc7/ASK购自商业供应商,并以37.97纳克/孔或20.63nM的最终测定浓度用于测定中。
- ATP以2μM的最终测定浓度使用。
- 一抗:兔抗磷酸化MCM2(S53抗体(BL3353))以0.2mg/mL从商业供应商处购买,然后通过TBS中以1:800稀释而以最终测定浓度使用。
- 二抗:供应的抗兔/AP抗体以1mg/mL从商业供应商处购买,然后通过TBS中以1:2000稀释而以最终测定浓度使用。
- 显影试剂:每20mL二乙醇胺缓冲液中溶解一片20mg PNPP片剂(西格玛公司(Sigma),产品N2765,每片20mg)(或每5mL二乙醇胺缓冲液中溶解一片5mg PNPP片剂)。用箔覆盖,置于滚筒振荡器上在室温下振荡长达1小时,以使其溶解。

方法

1. 向透明的384孔镍螯合物微孔板的所有孔中添加底物(MCM2)溶于TBS的20μL 1X工作储备液,使最终浓度为250纳克/孔。在室温下孵育至少1小时。板可以预先涂布1小时,然后在4°C下储存长达8天。

2. 用TBS+0.05%吐温20(80μL×3)洗涤。

3. 将2 $\mu$ L 10X测试化合物(包括阳性对照)的40%DMSO/水溶液添加到“测试”孔中。将2 $\mu$ L 40%DMSO/水添加到“对照”孔和“空白”孔中。最终的DMSO浓度将为4%。

4. 将13 $\mu$ L CDC7/ASK激酶(1.5X储备液)的激酶反应缓冲液溶液添加到“测试”孔和“对照”孔中,以使最终浓度为5纳克/孔。将13 $\mu$ L激酶反应缓冲液添加到“空白”孔中。

5. 将5 $\mu$ L ATP(4X储备液)的激酶反应缓冲液溶液添加到所有孔中,以使最终浓度为2 $\mu$ M。

6. 在室温下孵育90分钟。

7. 用TBS+0.05%吐温20(80 $\mu$ L $\times$ 3)洗涤。

8. 将一抗溶于TBS的20 $\mu$ L 1X工作溶液添加到所有孔中。在室温下孵育30分钟。

9. 用TBS+0.05%吐温20(80 $\mu$ L $\times$ 3)洗涤。

10. 将二抗溶于TBS的20 $\mu$ L 1X工作溶液添加到所有孔中。在室温下孵育30分钟。

11. 用TBS+0.05%吐温20(80 $\mu$ L $\times$ 3)洗涤。

12. 将20 $\mu$ L 1X显影试剂添加到所有孔中。

13. 在室温下孵育2小时。通过向所有孔中添加20 $\mu$ L终止溶液而使反应终止,然后在Pherastar酶标仪上记录吸光度。

使用无化合物(DMSO)对照值和无酶对照值分别作为0%和100%抑制,由吸光度值计算抑制百分比值。使用ExcelFit软件(IDBS),利用曲线拟合205执行IC<sub>50</sub>测定。确定所测试的每个板的Z'因子,均高于0.5。

#### 方法2

该方案描述了用于测定Cdc7/ASK的活性的方法。该测定是在EZReader II微流体酶标仪(卡氏生命科学公司(Caliper LifeSciences))上运行的384孔迁移率变动测定(MSA),利用了基于MCM2序列的肽底物。测定技术基于肽底物与磷酸化产物之间的迁移率变化。将10nL体积的反应混合物吸收到微流体芯片上,在那里通过电泳分离底物与产物,并且经由激光诱导的荧光(488nm LED)进行检测。可以实时监测反应,以确定动力学实验的进度,或作为测定IC<sub>50</sub>的终点。由产物(P)的峰高和底物(S)肽的峰高计算底物转化率%(转化率%= P/(P+S)\*100)。

#### 试剂

• 10X测定缓冲液:200mM HEPES(pH 8)、100mM MgCl<sub>2</sub>、0.1体积% Triton X-100和15mM DTT。对于每个实验,由1M HEPES(pH 8)、1M MgCl<sub>2</sub>、1M DTT和10% Triton x-100储备液制备新鲜缓冲液。

- Cdc7/ASK购自商业供应商,并以0.847ng/ $\mu$ L或9.2nM的最终测定浓度用于测定中。
- MCM2肽购自商业供应商,并以2.5 $\mu$ M的最终测定浓度用于测定中。
- ATP在测定中以12.5 $\mu$ M的最终测定浓度使用。

#### 方法

1. 将2 $\mu$ L化合物从母板转移到透明聚丙烯板中的18 $\mu$ L 33.3%DMSO中,来制备中间化合物板(子板)。

2. 从中间化合物板取1 $\mu$ L化合物干燥固定(Dry-spot)在空的测定板上。

3. 将5 $\mu$ L 1.694ng/ $\mu$ L CDC7/ASK工作溶液添加到“测试”孔和“对照”孔中,或将10 $\mu$ L 2X测定缓冲液添加到“空白”孔中。

4. 将4 $\mu$ L 2.5 $\mu$ M肽/12.5 $\mu$ M ATP工作溶液添加到所有的孔中。
5. 在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时,然后从孵育箱中取出,在室温下再放置1小时。
6. 将板放入EZReader II进行读取。

使用无化合物(DMSO)对照值和无酶对照值分别作为0%和100%抑制,由底物转化率%值计算抑制百分比值。使用ExcelFit软件(IDBS),利用曲线拟合205执行IC<sub>50</sub>测定。确定所测试的每个板的Z'因子,均高于0.5。

#### 方法3

该方案描述了通过在Cdc7/Dbf4酶TR-FRET测定中测量pS40MCM2水平来测定化合物抑制Cdc7活性的能力的方法。

在1 $\mu$ M ATP存在下,在25 $^{\circ}$ C下将2.5nM Cdc7/Dbf4与100nM生物素标记的肽35-TDALTS(pS) PGRDLP一起孵育120分钟。使用TR-FRET检测了肽的磷酸化。抗Mcm2(pS40)抗体、钽抗兔二抗和链霉亲和素-Alexa Fluor488形成检测系统。

#### 方法4

该方案描述了用于测定Cdc7/ASK的活性的方法。该测定是在卡尔那生物科学公司(Cama Biosciences)运行的芯片外迁移率变动测定(MSA)。

#### 材料与方法

##### 1. 制备测试化合物溶液。

将测试化合物溶解在二甲基亚砜(DMSO)中并用二甲基亚砜稀释,以达到由赞助商指定的100倍高的浓度。然后用测定缓冲液将该溶液进一步稀释25倍,以制备最终的测试化合物溶液。类似地制备了用于测定对照的参考化合物。

##### 2. 激酶

Cdc7/ASK:使用杆状病毒表达系统将全长人Cdc7[登录号为NP\_003494.1的1至574(末端)位氨基酸]与Dbf4(ASK)[登录号为NP\_006707.1的1至674(末端)位氨基酸]共表达为N-末端GST-融合蛋白(92kDa)。通过使用谷胱甘肽琼脂糖凝胶色谱将GST-Cdc7纯化。

##### 3. 测定试剂和程序

###### 芯片外迁移率变动测定(MSA)

1) 在室温下,用测定缓冲液(20mM HEPES,0.01%Triton X-100,1mM DTT,pH 7.5)制备5mL x4化合物溶液、5mL x4底物/ATP/金属溶液和10mL x2激酶溶液,然后在聚丙烯384孔微孔板的孔中混合并孵育5小时。

2) 向孔中添加70 $\mu$ L终止缓冲液(QuickScout Screening Assist MSA;卡尔那生物科学公司)。

3) 将反应混合物应用于LabChip系统(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)),分离产物峰和底物肽峰并定量。

4) 通过由产物(P)的峰高和底物(S)肽的峰高计算的产物比(P/(P+S))来评价激酶反应。

##### 4. 反应条件

激酶	平台	底物		ATP ( M)		金属		阳性对照
		名称	(nM)	Km	测定	名称	(mM)	
Cdc7/ASK	MSA	MCM2 肽	1000	2.8	5	Mg	10	星形孢菌素

反应时间为5小时。

#### 5. 数据分析

将反应对照(完全反应混合物)的读出值设定为0%抑制,并将背景(酶(-))的读出值设定为100%抑制,然后计算每种测试溶液的抑制百分比。

通过拟合为四参数逻辑曲线,而由浓度对抑制%曲线计算IC<sub>50</sub>值。

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
1	7.15			
2	8.76			
3	8.17			
4	6.48			
5	8.20			
6	8.84			
7	5.61			



产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
8	8.44			
9	8.47			
10	8.52			
11	8.28			
12	7.70			
13	8.91		9.12	
14	6.91			
15	6.08			
16	7.89			
17	8.63			
18	9.10			
19	8.47			
20	6.46			
21	8.82			
22	7.13			
23	7.72			
24	5.99			
25	7.63			
26	8.17			
27	7.67			
28	7.95			
29	5.90			
30	6.88			
31	7.40			
32	7.00			
33	7.89			
34	7.88			
35	7.64			
36	7.59			
37	7.52			
38	8.25			
39	8.08		8.24	
40	8.09			

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
41	8.16			
42	8.29			
43	8.50			
44	7.20			
45	8.06			
46	8.85			
47	8.95			
48	8.59			
49	7.80			
50	8.51			
51	8.29			
52	8.58			
53	8.24			
54	9.06			
55	8.68			
56	8.79			
57	8.46			
58	9.04			
59	8.59			
60	8.72			
61	8.21			
62	7.92			
63	8.49			
64	8.40			
65	8.23			
66	7.83			
67	8.81			
68	8.57			
69	8.45			
70	7.80			
71	7.84			
72	8.16			
73	8.29			

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
74	6.61			
75	8.04			
76	8.46			
77	8.53			
78	8.64			
79	7.99			
80	6.91			
81	8.03			
82	7.50			
83	6.78			
84	7.63			
85	7.32			
86	6.86			
87	8.52			
88	7.85			
89	8.64			
90	9.07		9.45	
91	7.18			
92	7.08			
93	6.39			
94	8.16			
95	7.17			
96	7.37			
97	6.70			
98	7.07			
99	7.07			
100	7.92			
101	8.36			
102	7.28			
103	7.53			
104	8.42			
105	7.85			
106	8.12			

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
107	8.15			
108	6.76			
109	8.44			
110	6.18			
111	7.79			
112	8.21			
113	7.54			
114	7.72			
115	6.64			
116	7.90			
117	8.28			
118	6.42			
119	8.45			
120	6.61			
121	8.25			
122	8.18			
123	8.03			
124	6.58			
125	7.39			
126	7.27			
127	7.34			
128	8.59			
129	8.68			
130	8.59		8.63	
131	8.09			
132	8.71			
133	7.25			
134	7.72			
135	7.63			
136	7.70			
137	6.23			
138	7.00			
139	8.02		8.39	

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
140	8.22			
141	6.84			
142	7.81			
143	7.67			
144	8.03			
145	8.60			
146	8.14			
147	8.37		8.81	
148	7.47			
149	7.88			
150	7.85			
151	7.46			
152	7.71			
153	8.75			
154	8.61			
155	6.01			
156	8.40			
157	8.53			
158	7.71			
159	8.18			
160	8.79			
161	7.50		8.76	
162	6.81			
163	7.17			
164	7.68			
165	6.90			
166	7.45			
167	8.09			
168	8.03		8.72	
169	7.52			
170	8.96	8.93	8.98	
171	8.93			
172	7.90			

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
173	7.07			
174	7.51			
175	7.24			
176	7.68			
177	8.29			
178	8.37			
179	7.63			
180	8.84		8.86	
181	8.62			
182	8.66			
183			9.29	
184	6.36	6.77	6.99	
185	9.11	9.11	9.14	
186	8.51	8.41		
187			8.73	
188			8.76	
189			8.79	
190			9.15	
191			8.43	
192			9.09	
193			8.54	
194			7.84	
195			8.88	
196			8.72	
197			8.62	
198			7.18	
199			6.41	
200			8.09	
201			8.38	
202			8.00	
203			8.53	
204			8.39	
205			8.85	

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
206			10.01	
207			8.89	
208			9.31	
209			7.07	
210			8.36	
211			7.76	
212			7.10	
213			7.27	
214			7.83	
215			7.85	
216			8.77	
217			7.34	
218			8.09	
219			8.17	
220			7.81	
221			8.54	
222			7.87	
223			8.54	
224			6.14	
225			8.68	
226			8.52	
227			8.65	
228			7.27	
229			8.07	
230			8.18	
231			8.54	
232			8.99	
233			8.66	
234			8.86	
235			8.92	
236			7.84	
237			8.10	
238			8.28	

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
239			8.96	
240			8.43	
241			8.66	
242			8.94	
243			8.70	
244			8.36	
245			8.69	
246			6.00	
247			8.34	
248			7.37	
249			8.03	
250			8.01	
251			8.39	
252			9.21	
253			8.13	
254			8.62	
255			8.15	
256			8.70	
257			8.22	
258			9.08	
259			8.55	
260			8.85	
261			9.09	
262			9.07	
263			7.96	
264			8.80	
265			8.39	
266			7.44	
267			8.41	
268			8.37	
269			9.28	
270			7.68	
271			8.83	



产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
272			8.26	
273			9.19	
274			8.30	
275			9.10	
276			8.20	
277			8.97	
278			7.83	
279			9.14	
280			9.06	
281			8.98	
282			8.58	
283			8.27	
284			8.68	
285			8.04	
286			9.64	
287			7.72	
288			9.03	
289			7.02	
290			6.45	
291			8.38	
292			7.94	
293			9.44	
294			6.74	
295			9.05	
296			8.12	
297			8.49	
298			8.39	
299			8.19	
300			8.52	
301			7.98	
302			7.60	
303			8.68	
304			8.86	

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
305			8.70	
306			8.89	
307	8.44	8.64		
308	9.10	9.04		
309	8.70			
310	8.46			
311			8.68	
312			9.23	8.43
313				8.07
314	8.95	9.24		
315		8.82		
316	8.88		9.28	
317		8.99	9.17	
318		7.85		
319		8.82	9.03	
320		8.43	9.10	
321		8.64		
322		8.86		
323		9.24	9.27	8.51
324			7.84	
325			7.95	
326			9.31	
327			8.18	
328			9.24	
329			9.21	
330			9.02	
331			8.02	
332			8.20	
333			8.91	
334			9.14	
335			8.96	
336			8.74	
337			8.95	

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
338			9.15	
339			9.32	
340			8.60	
341			8.18	
342			6.89	
343			8.17	
344			8.56	
345			8.89	
346			8.98	
347			8.44	
348			8.71	
349			7.08	
350			8.66	
351			8.87	
352			8.44	
353			8.79	
354			8.70	
355			8.57	
356			8.00	
357			8.68	
358			8.94	
359			8.70	
360	8.82		9.06	
361	8.63			
362	8.78	9.13		
363	8.33	8.75		
364	9.41	9.30	8.85	
365		8.15		
366		7.22		
367		6.53		
368		9.22		
369		8.26		
370		7.92		

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
371		8.51		
372		6.58		
373				8.28
374				8.24
375				8.13
376				8.26
377				8.36
378			8.23	
379				8.10
380				8.40
381				7.15
382				7.93
383				8.35
384				7.37
385				7.94
386				8.25
387				8.22
388				7.04
389				7.67
390				8.37
391				7.45
392				7.41
393				7.86
394				7.15
395				8.11
396				6.87
397			6.66	
398			6.53	
399				7.90
400				8.24
401				8.32
402	6.95			
403	7.59			

产物编号	生化方法 1 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 2 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 3 (pIC <sub>50</sub> )	生化方法 4 (pIC <sub>50</sub> )
404	6.78			
405	6.25			
406	6.07			
407	7.22			
408		8.28		
409		7.94		
410		8.04		
411		7.98		
412			9.19	
413			8.86	
414			9.05	
415				8.03
416	8.71			

## Cde7细胞药效学测定

## 方法1

该方案描述了通过测量处理后细胞中的pS53MCM2水平来研究化合物对Cdc7活性的抑制的方法。

## 试剂

- HCT116细胞 (野生型P53阳性)
- McCoys 5A培养基 (PAA实验室公司 (PAA Laboratories Ltd), E15-022)
- 10%FCS (血清实验室国际公司 (Sera Laboratories Intemational Ltd), EU000F批次:108005)
- 100X L-谷氨酰胺 (英杰公司 (Invitrogen), 25030-024)
- 不含CaCl<sub>2</sub>和MgCl<sub>2</sub>的D-PBS (英杰公司, 参考号14190-094)
- 胰蛋白酶/EDTA (英杰公司, 25300-054)
- 2%BSA的PBS溶液
- 细胞提取缓冲液 (英杰公司, FNN0011)
- 蛋白酶抑制剂混合物 (西格玛公司, P-2714)
- 溶于DMSO的PMSF 0.3M储备液 (西格玛公司, P7626)
- 抗体-兔pMCM2 Ser53 (贝斯公司 (Bethyl) #A300-756A)
- 抗体-山羊MCM2 (贝斯公司#A300-122A)
- 抗体-山羊抗兔IgG HRP (普达生物科学英国公司 (Perbio Science UK Ltd) 31462)
- 1X PBS
- FACE洗涤缓冲液 (0.02%Triton X100的1xPBS溶液)
- SuperSignal ELISA Pico化学发光底物 (普达生物科学英国公司37070)

## 方法

• 在实验开始前72小时,将150cm<sup>2</sup>烧瓶中的1×10<sup>6</sup>个HCT116细胞接种在完全McCoys 5A培养基(添加了10%FCS和1X L-谷氨酰胺)中。

• 将在用标准TC处理过的96孔板中每孔20,000个HCT116细胞接种在100μL完全McCoys 5A培养基中。

• 让细胞在设置为37°C和5%CO<sub>2</sub>的孵育箱中静置过夜。

• 从冰箱中取出中间板,放置在37°C下过夜,以使其平衡。

• 细胞处理:细胞测定板100μL;子板细胞转移体积3.33μL;子板体积45μL;母板向子板转移的体积5μL。

• 一旦处理好所有的细胞,就将细胞移至孵育箱中并孵育6小时。

• 将捕获抗体(总MCM2#A300-122A)以1/250的比例稀释在所需体积的PBS(每块测定板5mL)中,然后向Hybond板的每个孔(不包括孔12E至12H)中添加50μL。在这些孔中添加50μL PBS。将板密封,在室温下孵育至少2小时。

• 在冰上将等份的英杰公司细胞提取缓冲液(FNN0011)解冻,并补充适当体积的西格玛公司蛋白酶抑制剂混合物(P-2714)和PMSF(最终浓度1mM,由DMSO中的1M储备液制备)这两者。

• 在6小时的细胞处理时间之后,从测定板中敲出培养基并将它们置于-70°C的冷冻箱中至少5分钟。

• 从冷冻箱中取出板,置于冰上添加20μL冰冷的完全裂解缓冲液。在4°C下将细胞孵育30分钟。

• 每孔添加80μL 2%BSA。

• 从裂解板取80μL转移到捕获/ELISA板中的相同的孔中。用封板条封板,在4°C下将板孵育过夜

• 用PBS清洗板,除去任何残留的剩余液体,向每孔添加50μL以1/100稀释在2%BSA中的pMCM2Ser53抗体(#A300-756A)。将板盖住,在室温下孵育2小时,同时轻轻振摇。

• 用PBS清洗板,除去任何残留的剩余液体,在室温下用50μL山羊抗兔抗体(以1/800稀释在2%BSA中)孵育1小时。

• 用PBS清洗板,除去任何残留的剩余液体,添加50μL混合的SuperSignal Pico底物。

• 在室温下将每个板孵育5分钟,孵育时将板罩住以免被光直射(用盖板罩住)。利用发光检测读板。

## 方法2A和2B

该方案描述了通过在用化合物处理之后测量细胞中的pS40MCM2水平来研究对Cdc7活性的抑制的方法。

## 试剂

• HCT116细胞(ATCC,#CCL-247)

• 含有L-谷氨酰胺的McCoys 5A(赛格罗公司(Cellgro),#10-050-CV)

• 10%FCS(赛格罗公司,#35-010-CV)

• 不含CaCl<sub>2</sub>和MgCl<sub>2</sub>的D-PBS(赛格罗公司,#21-031-CV)

• 胰蛋白酶/EDTA(赛格罗公司,#25-052-CL)

- BSA (Calbiochem, 126593)
- 细胞提取缓冲液 (英杰公司, FNN0011)
- 蛋白酶抑制剂混合物 (西格玛公司, P-2714)
- 溶于DMSO的PMSF 0.3M储备液 (西格玛公司, P7626)
- 抗体-兔pMCM2 Ser40 (艾博抗公司 (Abcam), AB133243)
- 抗体-山羊MCM2 (贝斯公司#A300-122A)
- 抗体-山羊抗兔IgG HRP (赛默公司 (Thermo), 31462)
- SuperSignal ELISA Pico化学发光底物 (普达生物科学英国公司37069)
- 10X PBS (格瑞赛尔斯公司 (Growcells), MRGF-6236)
- Triton X100 (西格玛公司, P-T8787)
- DMSO (飞世尔公司 (Fisher), D128-1)
- 2-丙醇 (杰帝贝柯公司 (J. T. Baker), 9095-03)

#### 方法

• 将 $1 \times 10^6$ 个HCT116细胞接种到含有30mL细胞生长培养基的两个175cm<sup>2</sup>烧瓶中的每一个中,在37°C和5%CO<sub>2</sub>下孵育3天。

• 从一个T175cm<sup>2</sup>烧瓶中收获细胞并计数。

• 用细胞生长培养基稀释至细胞密度为 $2 \times 10^5$ 。向一块或多块用TC处理过的96孔板中的每个孔(20,000个HCT116细胞/孔)中分配100μL。

• 让细胞在设置为37°C和5%CO<sub>2</sub>的孵育箱中静置过夜。

• 细胞处理:将化合物板每孔中的0.25μL转移到一块或多块细胞板的孔中。这就是测定中以1:400稀释化合物的过程。

• 一旦处理好所有的细胞,就将细胞放回孵育箱中并孵育6小时(方法2A)或18小时(方法2B)。

• 将捕获抗体(总MCM2#A300-122A)以1/250的比例稀释在所需体积的PBS(每块测定板5mL,加上5mL死体积)中,然后向Hybond板的每个孔(除了孔A12和B12之外)中添加50μL。将板密封,在室温下孵育至少2小时。

• 在冰上将等份的英杰公司细胞提取缓冲液(FNN0011)解冻,并补充适当体积的西格玛公司蛋白酶抑制剂混合物(P-2714)和PMSF(最终浓度1mM,由DMSO中的1M储备液制备)这两者。

• 在6小时或18小时的细胞处理时间之后,从测定板中敲出培养基并将它们置于-70°C的冷冻箱中至少5分钟。

• 将先前制备的一块或多块捕获抗体板中的剩余液体甩出,向每孔中添加200μL 2% BSA。在室温下孵育1小时。

• 从冷冻箱中取出板,添加20μL冰冷的完全裂解缓冲液。在4°C下将细胞孵育30分钟。

• 向每孔中添加30μL 2% BSA

• 1小时孵育结束后,在BioTek洗板机上用洗涤缓冲液洗涤一块或多块捕获/ELISA板。

• 将一块或多块裂解板每孔中的40μL转移到捕获/ELISA板中的相同的孔中。在4°C下将细胞孵育过夜。

• 孵育过夜结束后,在BioTek洗板机上用洗涤缓冲液洗涤一块或多块ELISA板。

- 准备检测抗体缓冲液,向一块或多块ELISA板中除了孔G1和H1之外的所有孔中分配50 $\mu$ L。将板盖住,在室温下孵育2小时,同时轻轻振摇。
- 2小时孵育结束后,在BioTek洗板机上用洗涤缓冲液洗涤一块或多块ELISA板。
- 准备缀合抗体缓冲液,向一块或多块ELISA板的所有孔中分配50 $\mu$ L。
- 将板盖住,在室温下孵育1小时,同时轻轻振摇。
- 1小时孵育结束后,在BioTek洗板机上用洗涤缓冲液洗涤一块或多块ELISA板。
- 准备底物缓冲液,向一块或多块ELISA板的所有孔中分配50 $\mu$ L。
- 孵育至少10分钟,然后在EnVision 2100多标记酶标仪上读板(反射镜:发光(404)和发光700(212);测量高度:6.5mm;测量时间:0.2s)。

### 方法3

该方案描述了通过在用化合物处理之后测量细胞中的pS53MCM2水平来研究对Cdc7活性的抑制的方法。

### 试剂

- SW48细胞
- RPMI 1640 (西格玛公司,R5886)
- 10%FCS (血清实验室国际公司,EU000F批次:108005)
- 100X L-谷氨酰胺 (英杰公司,25030-024)
- D-葡萄糖溶液(10%) (西格玛公司,G8644)
- HEPES缓冲溶液(西格玛公司,83264)
- 丙酮酸钠(西格玛公司,S8636)
- PBS (Fisger公司,BP399-4)
- 胰蛋白酶/EDTA (英杰公司,25300-054)
- 2%BSA的PBS溶液
- 细胞提取缓冲液(英杰公司,FNN0011)
- 蛋白酶抑制剂混合物(西格玛公司,P-2714)
- 溶于DMSO的PMSF 0.3M储备液(西格玛公司,P7626)
- 抗体-兔pMCM2 Ser53(贝斯公司#A300-756A)
- 抗体-山羊MCM2(贝斯公司#A300-122A)
- 抗体-山羊抗兔IgG HRP(普达生物科学英国公司31462)
- SuperSignal ELISA Pico化学发光底物(普达生物科学英国公司37070)

### 方法

- 将在用标准TC处理过的96孔板中每孔30,000个SW48细胞接种在100 $\mu$ L完全RPMI 1640培养基中。
- 让细胞在设置为37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>的孵育箱中静置过夜。
- 细胞处理:制备每孔含有80 $\mu$ L PBS的384孔板。PBS在室温下应当称作中间板。从母板取2 $\mu$ L化合物以1:40稀释度转移到中间板(子板),然后取5 $\mu$ L中间体转移到细胞板(子板)。
- 一旦处理好所有的细胞,就将细胞放回孵育箱中并孵育6小时。
- 将捕获抗体(总MCM2#A300-122A)以1/250的比例稀释在所需体积的PBS(每块测定板5mL,加上5mL死体积)中,然后向Hybond板的每个孔中添加50 $\mu$ L。将板密封,在室温下孵育至



少2小时。

- 在冰上将等份的英杰公司细胞提取缓冲液 (FNN0011) 解冻, 并补充适当体积的西格玛公司蛋白酶抑制剂混合物 (P-2714) 和PMSF (最终浓度1mM, 由DMSO中的1M储备液制备) 这两者。

- 在6小时的细胞处理时间之后, 从测定板中敲出培养基并将它们置于-80℃的冷冻箱中至少5分钟。

- 从冷冻箱中取出板, 置于冰上滴加多滴共20μL冰冷的完全裂解缓冲液。在4℃下将细胞孵育30分钟。

- 每孔添加80μL 2%BSA。

- 从捕获板中甩出剩余液体, 使用Biomek从裂解板中取80μL转移到捕获/ELISA板中的相同的孔中。用封板条封板, 在4℃下将板孵育过夜。

- 用PBS清洗板, 除去任何残留的剩余液体, 向每孔添加50μL以1/100稀释在2%BSA中的pMCM2 Ser53抗体 (#A300-756A)。将板盖住, 在室温下孵育2小时, 同时轻轻振摇。

- 用PBS清洗板, 除去任何残留的剩余液体, 在室温下用50μL山羊抗兔抗体 (以1/800稀释在2%BSA中) 孵育1小时。

- 用PBS清洗板, 除去任何残留的剩余液体, 添加50μL混合的SuperSignal Pico底物。

- 在室温下将每个板孵育5分钟, 孵育时将板罩住以免被光直射 (用盖板罩住)。利用发光检测读板。

编号	生物标志物 方法 1 (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2A (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2B (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 3 (pEC <sub>50</sub> )
28	6.72			
31	6.40			
76	6.74			
77	7.03			
78	6.33			
81	6.71			
82	6.01			
84	6.23			
85	6.05			
87	6.83			
88	6.97			
89	7.13			
90	7.48		7.87	6.23
91	5.50			
94	6.12			
101	7.35			
103	5.94			

编号	生物标志物 方法 1 (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2A (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2B (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 3 (pEC <sub>50</sub> )
104	6.81			
105	6.37			
106	7.15			
107	6.44			
109	6.82			
111	6.12			
112	6.12			
114	5.81			
116	6.22			
121	6.93			
122	6.38			
123	6.65			
125	6.04			
127	6.65			
128	7.10			
129	6.06			
130	6.97	6.11		
131	6.95			
132	7.47			
134	6.16			
135	6.18			
136	5.68			
139	6.49	6.07		5.39
140	6.34			
142	6.18			
143	6.39			
144	6.23			
145	6.57			
146	6.64			
147	6.94	6.37		
150	6.37			

编号	生物标志物 方法 1 (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2A (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2B (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 3 (pEC <sub>50</sub> )
151	6.30			
152	6.06			
153	6.90			
154	7.20			
156	7.18			
157	7.10			
158	5.76			
159	6.68			
160	7.50			
164	6.14			
166	5.55			
167	6.08			
169	6.25			
170	7.50	7.66		
171	7.14			
176	5.56			
177	6.67			
180	7.57	7.43		6.47
181	6.88			
182	5.88			
183		6.83		
185	7.07	7.07		
186	6.46			
188		6.77		
190		6.13		
192		7.05	7.31	
196		7.14		
197		6.50		
201			6.09	
203		6.44		
205		6.56		

编号	生物标志物 方法 1 (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2A (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2B (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 3 (pEC <sub>50</sub> )
206			7.40	6.25
208			7.19	
221		5.79	6.25	
223		7.25	7.32	
232		5.70	6.01	
234		7.41		
235		5.95		
243		6.54		
244			6.40	
252		7.42		
258			6.25	
260			7.14	
261			6.27	
262			7.71	6.46
271			6.53	
272			6.30	
273			6.37	
275			5.68	
277			6.55	
279			7.24	5.88
281			6.34	
282			6.63	
284			6.41	
286			7.81	6.29
293			7.53	
296			5.99	
297			6.04	
298			6.48	
300			6.94	
301			5.72	
303			6.90	

编号	生物标志物 方法 1 (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2A (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2B (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 3 (pEC <sub>50</sub> )
304			6.67	
306			6.76	
308	6.75			
309	7.21			
310	7.23			
312		7.94	8.12	6.84
313				6.12
314	7.91			
315	7.20			
316	7.40	7.35		
317	7.01	6.66		
319	7.13	6.90		
320		6.50		
321	6.34			
322	7.37			
323	7.65	7.92	8.25	7.10
326		7.39		
328		8.41		
333		6.46	7.06	
334		6.87	7.21	
335			6.34	
337			6.43	
338			6.75	
339			7.97	6.96
340			6.76	
345			5.76	
347			6.50	
348			6.59	
350			6.81	
351			6.86	
352			6.36	

编号	生物标志物 方法 1 (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2A (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2B (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 3 (pEC <sub>50</sub> )
355			6.54	
357			6.70	
358			8.61	7.05
359			7.56	
360	7.24	7.08		
361	5.62			
362	6.52			
363	6.10			
364	7.69	7.57		
365	6.58			
368	7.81			
369	6.05			
370	5.99			
371	6.61			
373				6.41
374				6.36
375				5.91
376				6.85
377				6.83
378			6.36	5.68
379				5.88
380				6.70
381				5.32
382				6.16
383				6.67
384				5.33
385				5.87
386				6.00
387				6.51
388				5.29
389				5.68

编号	生物标志物 方法 1 (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2A (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 2B (pEC <sub>50</sub> )	生物标志物 方法 3 (pEC <sub>50</sub> )
390				6.97
391				5.45
392				5.24
393				5.90
394				5.26
395				5.67
396				5.11
399				5.78
400				6.71
401				6.36
408	6.59			
410	6.57			
412		6.47		
413			6.51	
415				6.15
416	6.96			

### 参考文献

[0224] 在本申请中参考了大量的科学论文以便更充分地描述本申请所属领域的现有技术。下文提供了这些参考文献的完整引用。

Bonte,D.,Lindvall,C.,Liu,H.,Dykema,K.,Furge,K.,Weinreich,M. (2008) .Cdc7-Dbf4 Kinase Overexpression in Multiple Cancers and Tumor Cell Lines Is Correlated with p53Inactivation.Neoplasia 10,920-931

Bousset,K.,and Diffley,J.F.X. (1998) .The Cdc7protein kinase is required for origin firing during S phase.Genes Dev.12,480-490

Bruck,I.,and Kaplan,D. (2009) .Dbf4-Cdc7phosphorylation of Mcm2is required for cell growth.J.Biol.Chem.284,28823-28831

Charych,D.H.,Coyne,M.,Yabannavar,A.,Narberes,J.,Chow,S.,Wallroth,M.,Shafer,C.,and Walter,A.O. (2008) .Inhibition of Cdc7/Dbf4kinase activity affects specific phosphorylation sites on MCM2in cancer cells.J.Cell.Biochem.104,1075-1086

Cheng,A.N.,Jianga,S.S.,Fanc,C.-C.,Loa,Y.-K.,Kuo,C.-Y.,Chena,C.-H.,Liua,Y.-L.,Leea,C.-C.,Chene,W.-S.,Huanga,T.-S.,Wangf,T.-Y.,Leea,A.Y.-L., (2013) .Increased Cdc7 expression is a marker of oral squamous cell carcinoma and overexpression of Cdc7contributes to the resistance to DNA-damaging



agents. *Cancer Let.* 337, 218-225

Cho, W.-H., Lee, Y.-J., Kong, S.-I., Hurwitz, J., and Lee, J.-K. (2006). CDC7 kinase phosphorylates serine residues adjacent to acidic amino acids in the minichromosome maintenance 2 protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 11521-11526

Choschzick, M., Lebeau, A., Marx, A. H., Tharun, L., Terracciano, L., Heilenkötter, U., Jaenicke, F., Bokemeyer, C., Simon, R., Sauter, G., et al. (2010). Overexpression of cell division cycle 7 homolog is associated with gene amplification frequency in breast cancer. *Hum. Pathol.* 41, 358-365

Donaldson, A. D., Fangman, W. L., and Brewer, B. J. (1998). Cdc7 is required throughout the yeast S phase to activate replication origins. *Genes Dev.* 491-501

Duncker, B. (2003). Cdc7 kinases (DDKs) and checkpoint responses: lessons from two yeasts. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 532, 21-27

Francis, L. I., Randell, J. C. W., Takara, T. J., Uchima, L., and Bell, S. P. (2009). Incorporation into the prereplicative complex activates the Mcm2-7 helicase for Cdc7-Dbf4 phosphorylation. *Genes Dev.* 23, 643-654

Im, J.-S., and Lee, J.-K. (2008). ATR-dependent activation of p38MAP kinase is responsible for apoptotic cell death in cells depleted of Cdc7. *J. Biol. Chem.* 283, 25171-25177

Jiang, W., McDonald, D., Hope, T. J., and Hunter, T. (1999). Mammalian Cdc7-Dbf4 protein kinase complex is essential for initiation of DNA replication. *EMBO J.* 18, 5703-5713

Kim, J. (2003). Functions of mammalian Cdc7 kinase in initiation/monitoring of DNA replication and development. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 532, 29-40

Kulkarni, A. a., Kingsbury, S. R., Tudzarova, S., Hong, H.-K., Loddo, M., Rashid, M., Rodriguez-Acebes, S., Prevost, A. T., Ledermann, J. a., Stoeber, K., et al. (2009). Cdc7 kinase is a predictor of survival and a novel therapeutic target in epithelial ovarian carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 15, 2417-2425

Kumagai, H., Sato, N., Yamada, M., Mahony, D., Seghezzi, W., Lees, E., Arai, K., and Masai, H. (1999). A novel growth- and cell cycle-regulated protein, ASK, activates human Cdc7-related kinase and is essential for G1/S transition in mammalian cells. *Mol. Cell. Biol.* 19, 5083-5095

Masai, H., and Arai, K.-I. (2002). Cdc7 kinase complex: a key regulator in the initiation of DNA replication. *J. Cell. Physiol.* 190, 287-296

Masai, H., Taniyama, C., Ogino, K., Matsui, E., Kakusho, N., Matsumoto, S., Kim, J.-M., Ishii, A., Tanaka, T., Kobayashi, T., et al. (2006). Phosphorylation of MCM4 by Cdc7 kinase facilitates its interaction with Cdc45 on the

chromatin. *J. Biol. Chem.* 281, 39249–39261

Montagnoli, A., Tenca, P., Sola, F., Carpani, D., Brotherton, D., Albanese, C., and Santocanale, C. (2004). Cdc7 inhibition reveals a p53-dependent replication checkpoint that is defective in cancer cells. *Cancer Res.* 64, 7110–7116

Montagnoli, A., Valsasina, B., Brotherton, D., Troiani, S., Rainoldi, S., Tenca, P., Molinari, A., and Santocanale, C. (2006). Identification of Mem2 phosphorylation sites by S-phase-regulating kinases. *J. Biol. Chem.* 281, 10281–10290

Montagnoli, A., Valsasina, B., Croci, V., Menichincheri, M., Rainoldi, S., Marchesi, V., Tibolla, M., Tenca, P., Brotherton, D., Albanese, C., et al. (2008). A Cdc7 kinase inhibitor restricts initiation of DNA replication and has antitumor activity. *Nat. Chem. Biol.* 4, 357–365

Pereverzeva, I., Whitmire, E., and Khan, B. (2000). Distinct Phosphoisoforms of the Xenopus Mem4 Protein Regulate the Function of the Mem Complex. *Mol. Cell. Biol.* 20, 3667–3676

Rodriguez-Acebes, S., Proctor, I., Loddo, M., Wollenschlaeger, A., Rashid, M., Falzon, M., Prevost, A. T., Sainsbury, R., Stoeber, K., and Williams, G. H. (2010). Targeting DNA replication before it starts: Cdc7 as a therapeutic target in p53-mutant breast cancers. *Am. J. Pathol.* 177, 2034–2045

Shreeram, S., Sparks, A., Lane, D. P., and Blow, J. J. (2002). Cell type-specific responses of human cells to inhibition of replication licensing. *Oncogene* 21, 6624–6632

Sheu, Y.-J., and Stillman, B. (2006). Cdc7-Dbf4 phosphorylates MCM proteins via a docking site-mediated mechanism to promote S phase progression. *Mol. Cell* 24, 101–113

Sheu, Y.-J., and Stillman, B. (2010). The Dbf4-Cdc7 kinase promotes S phase by alleviating an inhibitory activity in Mcm4. *Nature* 463, 113–117; Woo, R. a., and Poon, R. Y. C. (2003). Cyclin-dependent kinases and S phase control in mammalian cells. *Cell Cycle* 2, 316–324

Takeda, T., Ogino, K., Tatebayashi, K., Ikeda, H., Ki, A., and Masai, H. (2001). Regulation of initiation of S phase, replication checkpoint signaling, and maintenance of mitotic chromosome structures during S phase by Hsk1 kinase in the fission yeast. *Mol. Biol. Cell* 12, 1257–1274

Tenca, P., Brotherton, D., Montagnoli, A., Rainoldi, S., Albanese, C., Santocanale, C. (2007). Cdc7 Is an Active Kinase in Human Cancer Cells Undergoing Replication Stress. *J. Biol. Chem.* 282, 208–215

Tsuji, T., Ficarro, S. B., and Jiang, W. (2006). Essential Role of Phosphorylation of MCM2 by Cdc7/Dbf4 in the Initiation of DNA Replication in Mammalian Cells. *Mol. Biol. Cell* 17, 4459–4472

Tudzarova, S., Trotter, M. W. B., Wollenschlaeger, A., Mulvey, C., Godovac-

---

Zimmermann,J.,Williams,G.H.,and Stoeber,K.(2010).Molecular architecture of the DNA replication origin activation checkpoint.EMBOJ.29,3381-3394.