(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119630652 A
(43)申请公布日 2025.03.14

(21)申请号 202380056537.7

(22)申请日 2023.07.28

(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/109075 2022.07.29 CN
PCT/CN2022/128578 2022.10.31 CN
PCT/CN2023/078781 2023.02.28 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/109836 2023.07.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/022487 EN 2024.02.01

(71)申请人 安锐生物医药公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 成岱 周洋 曾森 乐其明 何志祥 尹小航 谢泽强 韩伟 雷朋飞 周小波 谢阳银 付玉红 车建为 吴国胜

(74)专利代理机构 北京信诺创成知识产权代理有限公司 11728
专利代理师 王庆云 尹吉伟

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

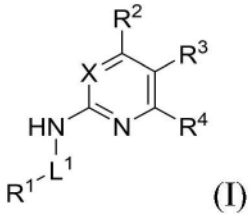
权利要求书23页 说明书162页

(54)发明名称

氨基杂芳基激酶抑制剂

(57)摘要

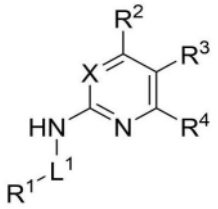
本文提供了与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)相关的新型化合物(例如,式I)、药物组合物和使用方法。本文的化合物通常为CDK4抑制剂,其可用于治疗多种疾病或障碍,例如癌症。



(I)

CN 119630652 A

1.一种具有式I的化合物或其药学上可接受的盐：



式I

其中：

L^1是任选地被取代的亚苯基、任选地被取代的5-或6元亚杂芳基、任选地被取代的4-8元亚杂环基、或任选地被取代的C_{3-8}亚碳环基；

R^1是氢、OH、NH_2、$NHCH_3$或$N(CH_3)_2$；

X是N或CR^{10}；

R^2是任选地被取代的环系统，该环系统选自10元杂芳基、9-12元双环杂环、或12-16元杂芳基或具有三个或更多个环的杂环结构，其中该环系统包括至少一个苯基或杂芳基环，并且其中R^2通过该环系统的苯基或杂芳基部分的环原子与式I的其余部分连接，条件是所述苯基或杂芳基部分不与5元杂芳基稠合；

R^3是氢、氘、卤素(例如，F、Cl)、CN、OR^{11}、$NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$COOR^A$、COR^B、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-4}烯基、任选地被取代的C_{2-4}炔基、任选地被取代的C_{1-4}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的4-10元杂环基、或任选地被取代的5-10元杂芳基；

R^4是氢、氘、卤素(例如F)、任选地被取代的C_{1-6}烷基、或$NR^{12}R^{13}$；

其中：

R^{10}是氢、卤素(例如F)、CN、-OH、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_{1-4}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、或任选地被取代的4-10元杂环基；

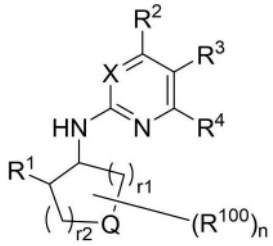
R^{11}是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基；或氧保护基团；

R^{12}和R^{13}中的每一个，在每次出现时，独立地是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基；或氮保护基团；或者R^{12}和R^{13}可以连接以形成任选地被取代的4-10元杂环基或5-或6元杂芳基；

R^A是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基；或氧保护基团；以及

R^B是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的4-10元杂环基、或任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)。

2.如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，该化合物或其药学上可接受的盐的特征为具有根据式A的结构：



式A

其中：

Q是

(1)O；

(2)NR^{14}，其中R^{14}是氢、G^A、SO_2G^A、$SO_2NG^BG^C$、S(O)(NH)G^A、COG^A、$COOG^A$、或$C(O)NG^BG^C$；

(3)$CR^{15}R^{16}$，其中R^{15}和R^{16}与它们所附接的碳原子连接在一起以形成任选地被取代的4-6元杂环，该杂环具有1或2个独立地选自O和N的环杂原子；或

(4)不存在；

r1是1、2、或3；以及

r2是0、1、或2；

当化合价允许时，n是0、1、2、3或4；以及

(i)R^{100}在每次出现时，独立地选自卤素(例如F或Cl)、CN、OH、COOH、G^A、OG^A、NG^BG^C、$NG^BG^CSO_2G^A$、$NG^BG^CSO_2NG^BG^C$、$NG^BG^CS(O)(NH)G^A$、$NG^BG^CCOG^A$、$NG^BG^CCOOG^A$、$NG^BG^CC(O)NG^BG^C$、SO_2G^A、$SO_2NG^BG^C$、$S(O)(NH)G^A$、COG^A、$COOG^A$、或$C(O)NG^BG^C$；或

(ii)R^{100}的两个实例与一个或多个插入的原子连接在一起以形成任选地被取代的环，例如任选地被取代的3-6元环，并且任何剩余的R^{100}在每次出现时如(i)中所定义；

其中：

G^A在每次出现时独立地是任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)、或任选地被取代的4-10元杂环基；以及

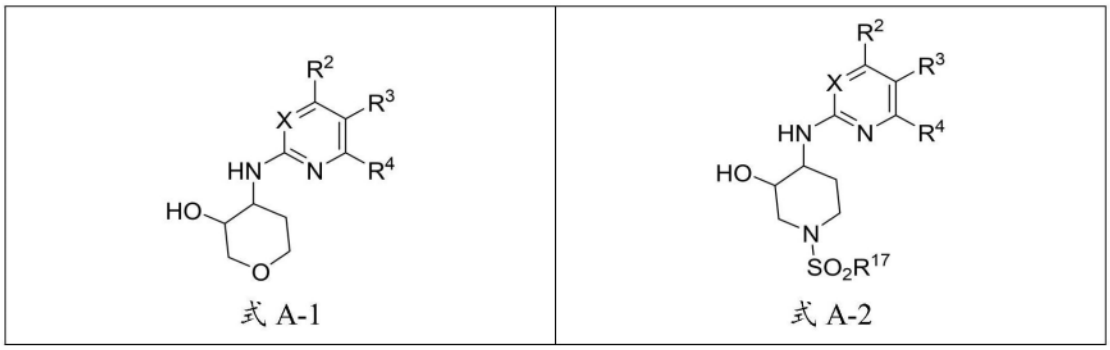
G^B和G^C中的每一个，在每次出现时，独立地是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基；或氮保护基团；或者G^B和G^C可以连接以形成任选地被取代的4-10元杂环基或5-或6元杂芳基。

3.如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中n是0。

4.如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中n是1或2，并且R^{100}在每次出现时独立地选自F、Cl、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、和任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基。

5.如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中n是1，并且R^{100}是F、Cl、CN、OH、甲基、氟取代的甲基例如CF_3、甲氧基、或氟取代的甲氧基。

6.如权利要求2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，该化合物或其药学上可接受的盐的特征为具有式A-1或A-2：



其中：

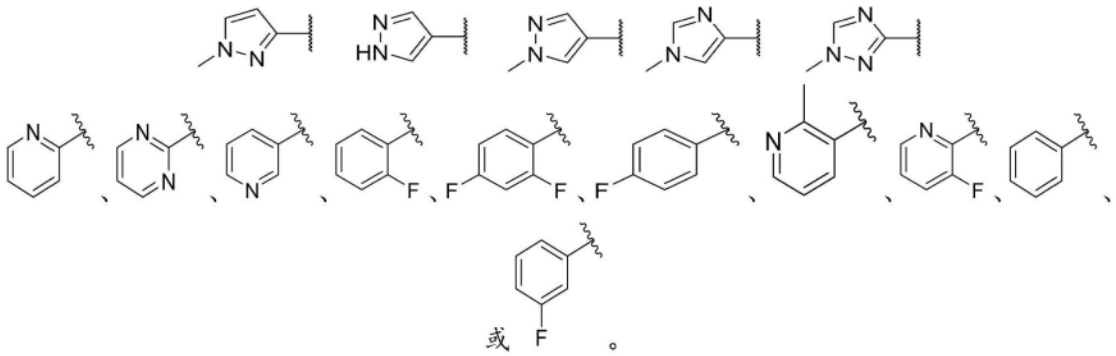
R^{17}是

(1)C_{1-4}烷基,其任选地被1-3个独立地选自氘、F、和OH,例如CHF_2、CF_3等的取代基取代;

(2)苯基、吡啶基、或嘧啶基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氘、卤素、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-3}烷基、或任选地被F取代的C_{1-3}烷氧基的取代基取代;或

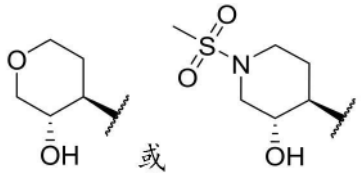
(3)5元杂芳基,其任选地被1-3个独立地选自氘、卤素、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-3}烷基、或任选地被F取代的C_{1-3}烷氧基的取代基取代。

7.如权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{17}选自：

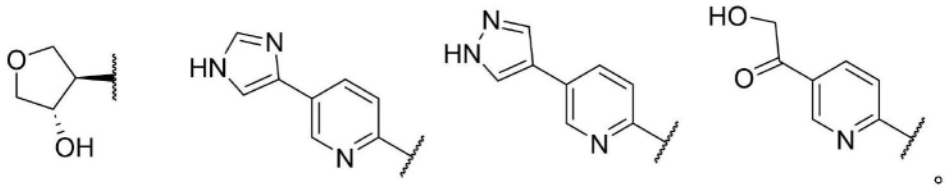


。

8.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中式I中的L^1-R^1选自：



或式I中的L^1-R^1选自：



。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是N。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2是具有1-4个环氮原子的10元双环杂芳基,例如喹啉基、萘啶基等,其任选地被一个或多个(例如,1、2、或3个)独立地选自卤代(例如F)、CN、G^1、OH、COOH、C(O)-G^1、O-G^1、C(O)-O-G^1、NH_2、NH(G^1)、N(G^1)(G^1)、C(O)-NH_2、C(O)-NH(G^1)、C(O)-N(G^1)(G^1)、G^2、O-G^2、NH(G^2)、N(G^1)(G^2)、C(O)-NH(G^2)、和C

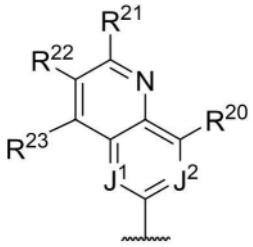
(O)-N(G^1)(G^2)的取代基取代，

其中G^1在每次出现时独立地是任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基，或任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基；

其中G^2在每次出现时独立地是具有1-2个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-6元杂环基，苯基，或5-或6元杂芳基，其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氧代(如果适用)、卤代(例如F)、CN、G^1、OH、O-G^1、NH_2、NH(G^1)、和N(G^1)(G^1)的取代基取代；以及

其中该10元双环杂芳基基团的两个任选的取代基，与一个或多个插入的原子一起，可以任选地连接以形成稠合环结构。

11.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^2具有根据M-1的结构：



M-1，

其中：

J^1和J^2独立地是N或CR^{30}，其中R^{30}在每次出现时独立地是氢、卤素、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基；

R^{20}是氢、卤素(例如F或Cl)、CN、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)；

R^{21}、R^{22}和R^{23}各自独立地是：(1)氢或氘；(2)卤素(例如F或Cl)，(3)CN，(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基，(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基，或(6)任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)，

或者R^{21}和R^{22}与插入的原子一起连接以形成5-8元环(例如5-7元碳环或杂环)，其任选地被1-3个各自独立地是氧代、氘、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代，并且R^{23}如上所定义；

或者R^{22}和R^{23}与插入的原子一起连接以形成5-8元环(例如5-7元碳环、芳基环、杂芳基环、或杂环)，其任选地被1-3个各自独立地是氧代、氘、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代，并且R^{21}如上所定义；

优选地，R^{21}、R^{22}、和R^{23}中的至少一个含有氢键供体，更优选地，R^{21}、R^{22}和R^{23}中仅一个含有氢键供体，或由R^{21}和R^{22}、或R^{22}和R^{23}形成的环结构含有氢键供体。

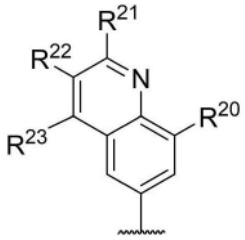
12.如权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中J^1是CR^{30}，并且R^{30}是氢。

13.如权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中J^1是N。

14.如权利要求11-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^2是CR^{30},并且R^{30}是氢。

15.如权利要求11-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^2是N。

16.如权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2具有根据M-1-1的结构:

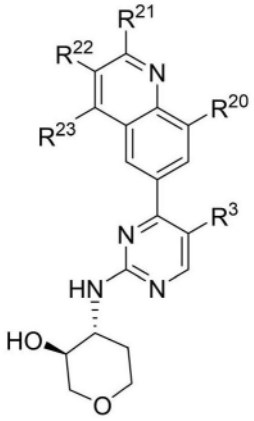


M-1-1,

其中:

R^{21}、R^{22}和R^{23}各自独立地是:(1)氢或氘;(2)卤素(例如F或Cl),(3)CN,(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

17.如权利要求11或16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是具有式I-1的化合物:



式I-1。

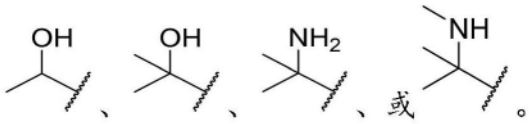
18.如权利要求11-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{20}是氢、卤素、或C_{1-4}烷基。

19.如权利要求11-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{20}是氢、F、Cl、甲基、或乙基,优选地,R^{20}是F。

20.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}是氢、氘、卤素(例如F或Cl)、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基,优选地,R^{21}是氢、氘、F、或甲基。

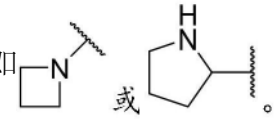
21.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基。

22.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}是



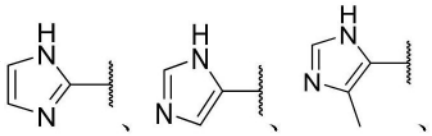
23.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}是具有1或2个环杂原子的4-6元杂环,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等,其中该4-6元杂环任选地被1-3个各自独立地是氧代、F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。

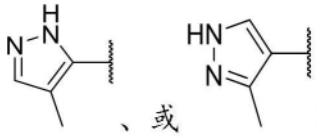
24.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,例如



25.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}是具有2-4个环杂原子的5元杂芳基环,例如咪唑基、吡唑基等,其中该5元杂芳基环任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。

26.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}是咪唑基或吡唑基,其任选地被一或两个C_{1-4}烷基,例如甲基,如



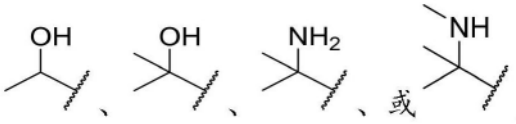


取代。

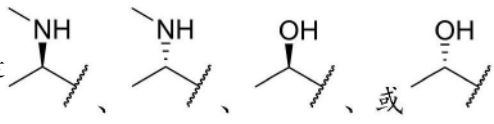
27.如权利要求11-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{22}是氢、卤素(例如F或Cl)、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。

28.如权利要求11-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{22}是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基,或R^{22}是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{3-6}环烷基。

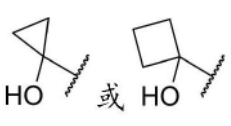
29.如权利要求11-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{22}是



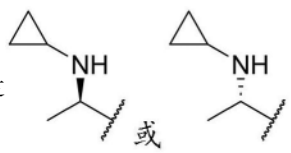
或R^{22}是



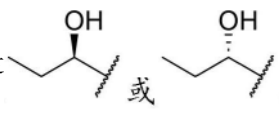
或R^{22}是



或R^{22}是

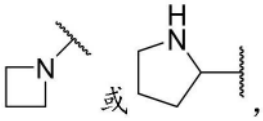
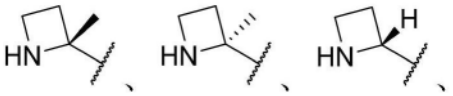


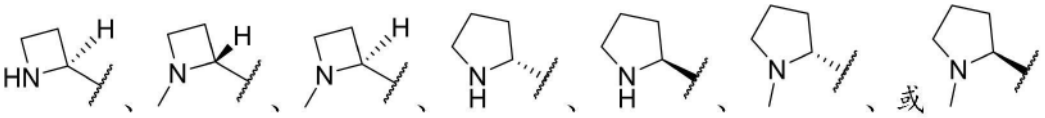
或R^{22}是

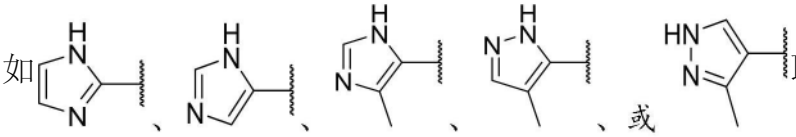


30.如权利要求11-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{22}是具有1或2个环杂原子的4-6元杂环,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基等,其中该4-6元杂环任选地被1-3个各自独立地是氧代、F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的

C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。

31.如权利要求11-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{22}是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,例如或R^{22}是

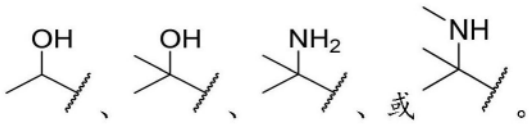


32.如权利要求11-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{22}是具有2-4个环杂原子的5元杂芳基环,例如咪唑基、吡唑基等,其中该5元杂芳基环任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代,优选地,R^{22}是咪唑基或吡唑基,其任选地被一或两个C_{1-4}烷基,例如甲基,如取代。

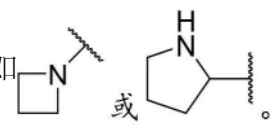
33.如权利要求11-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21}和R^{22}与插入的原子一起连接在一起以形成5或6元环,优选地,5或6元碳环,其被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代,优选地,该一个或多个取代基中的一个包含氢键供体,例如OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)。

34.如权利要求11-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{23}是氢、氘、卤素(例如F或Cl)、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基,例如$N(CH_3)_2$,优选地,R^{23}是氢、氘、F、Cl或甲基。

35.如权利要求11-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{23}是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基。

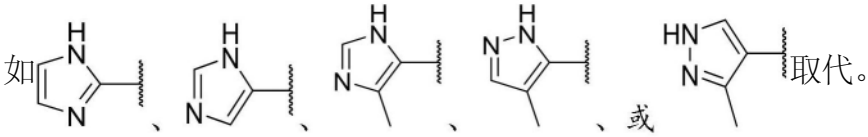
36.如权利要求11-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{23}是

37.如权利要求11-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{23}是具有1或2个环杂原子的4-6元杂环,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基等,其中该4-6元杂环任选地被1-3个各自独立地是氧代、F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。

38.如权利要求11-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{23}是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,例如

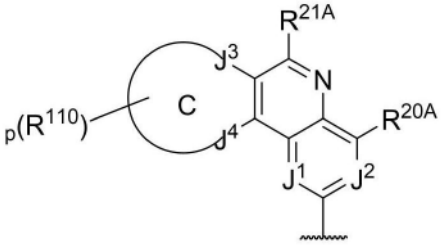
39.如权利要求11-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{23}是具有2-4个环杂原子的5元杂芳基环,例如咪唑基、吡唑基等,其中该5元杂芳基环任选地被1-3个各

自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代,优选地,R^{23}是咪唑基或吡唑基,其任选地被一或两个C_{1-4}烷基,例如甲基,

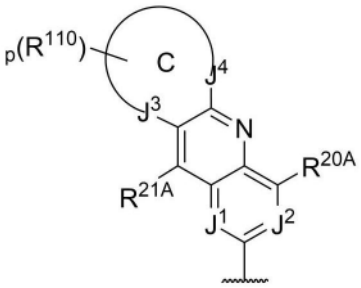
如取代。

40.如权利要求11-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{22}和R^{23}与插入的原子一起连接在一起以形成5或6元环,优选地,5或6元碳环,其被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代,优选地,该一个或多个取代基中的一个包含氢键供体,例如OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)。

41.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2具有根据M-2或M-5的结构:



M-2,或



M-5,

其中:

J^1和J^2独立地是N或CR^{30},其中R^{30}在每次出现时独立地是氢、卤素、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基;

环C是杂环或杂芳基环,其任选地被R^{110}的1-5个实例取代,即当化合价允许时,p是0-5,其中

R^{110}在每次出现时独立地是(1)氧代,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)R^{110}的两个实例,这两个实例与一个或多个插入的原子一起连接以形成3-6元环结构(例如,环丙基、环丁基、4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代,

J^3和J^4独立地是N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34},其中

R^{31}在每次出现时独立地是氢、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基),

R^{32}和R^{33}中的每一个,在每次出现时,独立地是(1)氢或氘,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被

取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);或(7)R^{32}和R^{33},其与它们共同键连的碳原子一起连接以形成羰基(CO)或3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、或4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代;或

R^{32}的两个实例,或R^{32}的一个实例和R^{100}的一个实例,与一个或多个插入的原子一起连接以形成3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代;

R^{34}在每次出现时独立地是(1)氢,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);以及

R^{20A}和R^{21A}各自独立地是氢、氘、卤素(例如F或Cl)、CN、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

42.如权利要求41所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是具有1或2个环杂原子的杂环,例如具有1个环氮原子的5或6元杂环;或环C是具有1或2个环杂原子的5元杂芳基环。

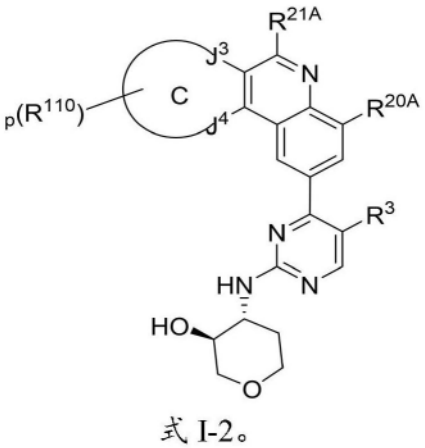
43.如权利要求41或42所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^1是CR^{30},并且R^{30}是氢。

44.如权利要求41或42所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^1是N。

45.如权利要求41-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^2是CR^{30},并且R^{30}是氢。

46.如权利要求41-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^2是N。

47.如权利要求41所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是具有式I-2的化合物:



式I-2。

48.如权利要求41-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{20A}是氢、卤素、或C_{1-4}烷基。

49.如权利要求41-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{20A}是氢、F、Cl、甲基、或乙基,优选地,R^{20A}是F。

50.如权利要求41-49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21A}是氢、氘、卤素、或C_{1-4}烷基。

51.如权利要求41-49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{21A}是氢、氘、F、Cl、甲基、或乙基,优选地,R^{21A}是氢、氘、或甲基。

52.如权利要求41-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中p是0,或p是1,并且R^{110}是OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、或C_{1-4}烷基。

53.如权利要求41-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中p是2,其中R^{110}在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基);或两个R^{110}与一个或多个插入的原子连接在一起以形成3-6元环,例如环丙基环。

54.如权利要求41-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是NR^{31},并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

55.如权利要求41-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是N。

56.如权利要求41-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是CR^{34},并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

57.如权利要求41-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如J^3是CH_2、CD_2、CF_2、CH(CH_3)、或C(CH_3)$_2$。

58.如权利要求41-53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环,例如环丙基。

59.如权利要求41-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是NR^{31},并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

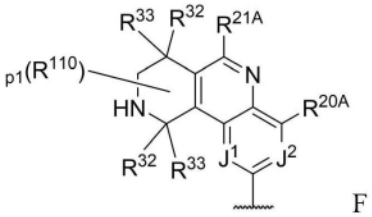
60.如权利要求41-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是N。

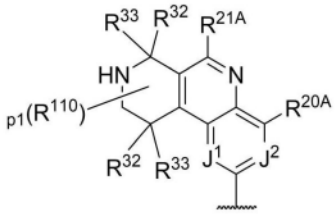
61.如权利要求41-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是CR^{34},并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

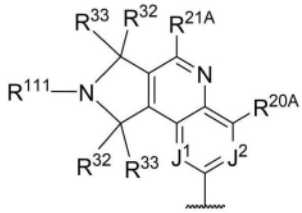
62.如权利要求41-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如J^4是CH_2、CD_2、CF_2、CH(CH_3)、或C(CH_3)$_2$。

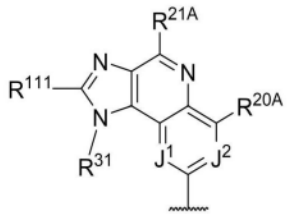
63.如权利要求41-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环,例如环丙基;或J^4是C(O)。

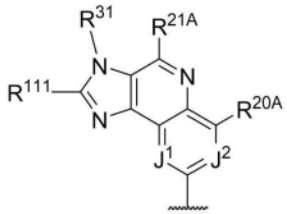
64.如权利要求41-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中如适用,R^2的特征为具有根据式F-1、F-2、F-3、F-4、F-5、F-6、F-7、F-8、F-9、F-10、F-11、F-12、F-13、或F-14的结构:

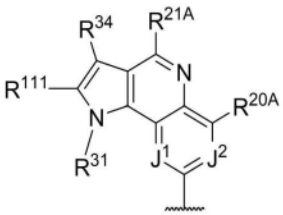

F-1,

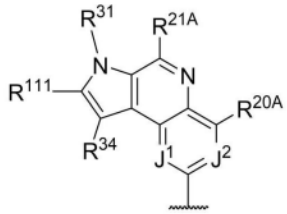

F-2,

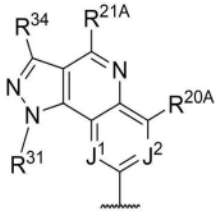

F-3,

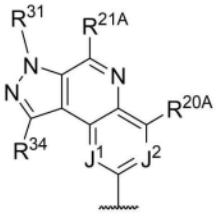

F-4,

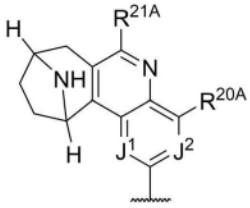

F-5,

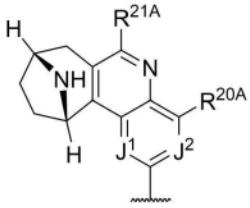

F-6,

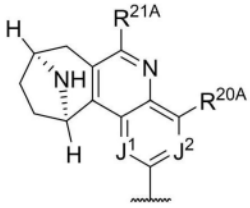

F-7,

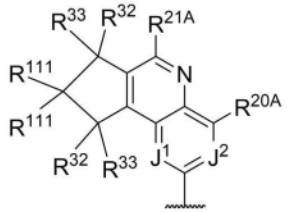

F-8,

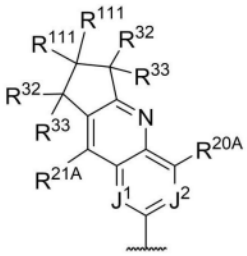

F-9,


F-10,


F-11,


F-12,


F-13，或


F-14,

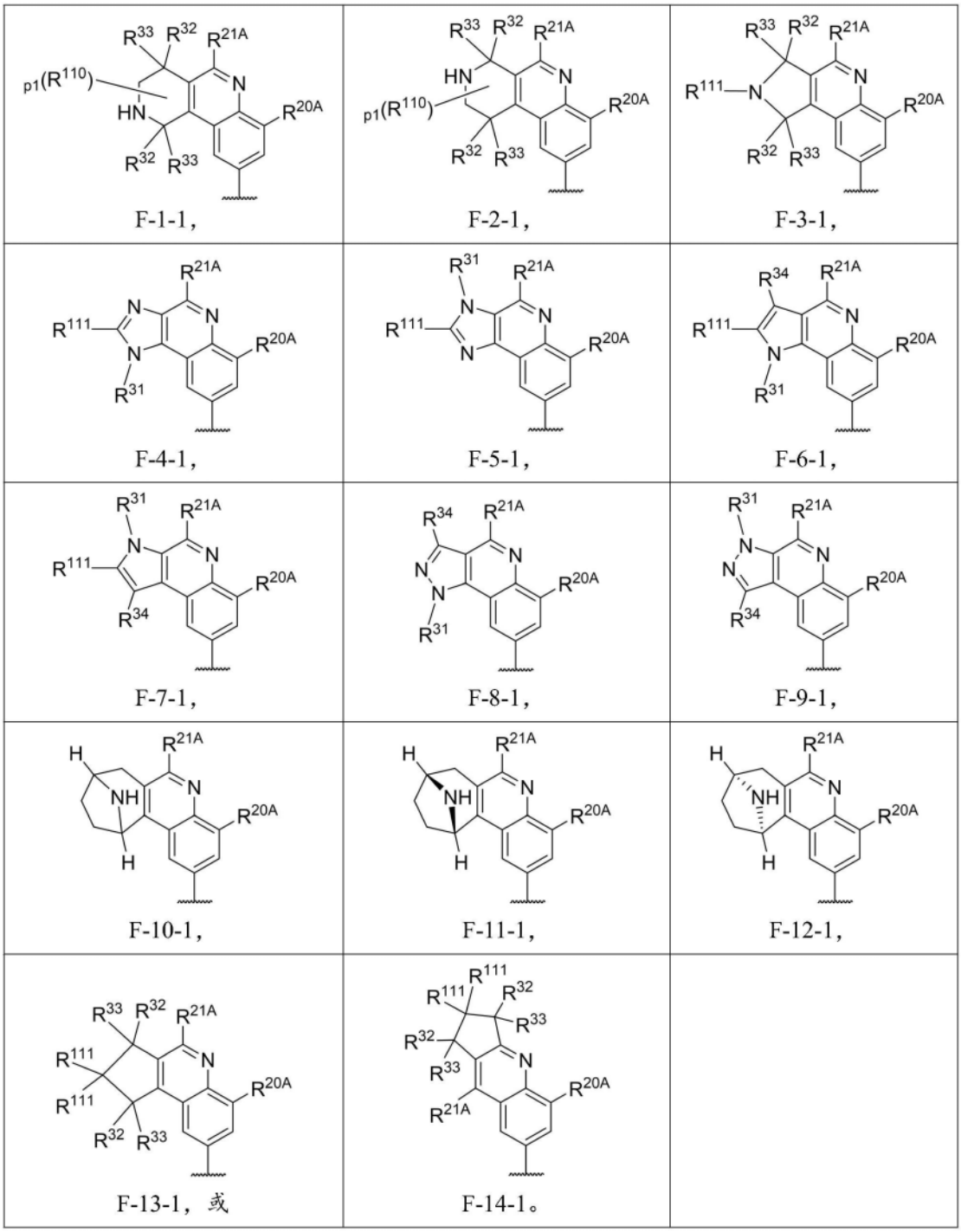
其中：

当化合价允许时，p1是0、1、2或3；以及

R^{111}是氢或R^{110}，并且

如适用，这些变量J^1、J^2、R^{20A}、R^{21A}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、和R^{110}如权利要求39-60中任一项所定义。

65.如权利要求64所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中如适用，R^2的特征为具有根据式F-1-1、F-2-1、F-3-1、F-4-1、F-5-1、F-6-1、F-7-1、F-8-1、F-9-1、F-10-1、F-11-1、F-12-1、F-13-1、或F-14-1的结构：



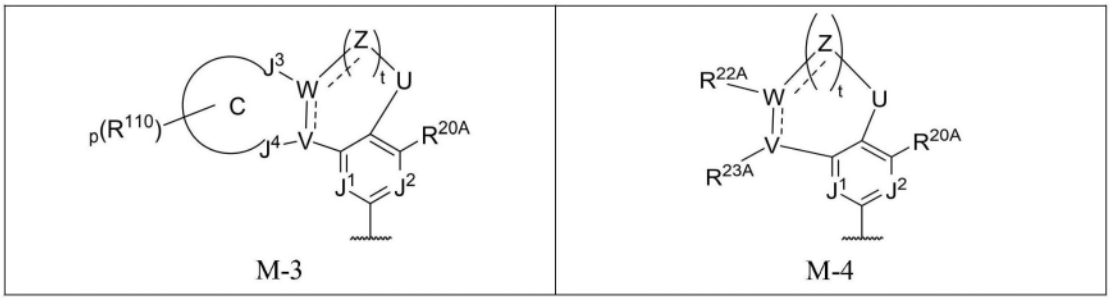
66.如权利要求64或65所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中在F-1或F-2(或其子式)中,p1是0,或p1是1,并且R^{110}是C_{1-4}烷基。

67.如权利要求64或65所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中在F-1或F-2(或其子式)中,p是2,其中R^{110}在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基);或两个R^{110}与一个或多个插入的原子连接在一起以形成3-6元环,例如环丙基环。

68.如权利要求64或65所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中在F-3、F-4、F-5、F-6或F-7(或其子式)中,R^{111}是氢或C_{1-4}烷基。

69.如权利要求64或65所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中在F-4、F-5、F-6、或F-7(或其子式)中,R^{111}是NH_2或NH(C_{1-4}烷基)。

70.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2具有根据M-3或M-4的结构:



其中:

J^1和J^2独立地是N或CR^{30},其中R^{30}在每次出现时独立地是氢、卤素、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基;

环C是杂环或杂芳基环,其任选地被R^{110}的1-5个实例取代,即当化合价允许时,p是0-5,其中

R^{110}在每次出现时独立地是(1)氧代,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)R^{110}的两个实例,这两个实例与一个或多个插入的原子一起连接以形成3-6元环结构(例如,环丙基、环丁基、4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代,

U是O或C(=O);

W和V独立地是C、N、或CR^{34};

t是0、1、2、或3,每个Z独立地是O、N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34};

其中当化合价允许时,W和V、W和Z、或两个连续Z之间的键是单键或双键,

J^3和J^4独立地是N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34},其中

R^{31}在每次出现时独立地是氢、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基),

R^{32}和R^{33}中的每一个,在每次出现时,独立地是(1)氢,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);或(7)R^{32}和R^{33},其与它们共同键连的碳原子一起连接以形成羰基(CO)或3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、或4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代;

R^{34}在每次出现时独立地是(1)氢,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的

取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);

或者J^3和R^{110}的一个实例或J^4和R^{110}的一个实例与一个或多个插入的原子连接在一起以形成环结构;

R^{20A}是氢、卤素(例如F或Cl)、CN、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);以及

R^{22A}和R^{23A}各自独立地是:(1)氢;(2)卤素(例如F或Cl),(3)CN,(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

71.如权利要求70所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环C是具有1或2个环杂原子的杂环,例如具有1或2个环氮原子的5或6元杂环;或环C是具有1或2个环杂原子的5元杂芳基环。

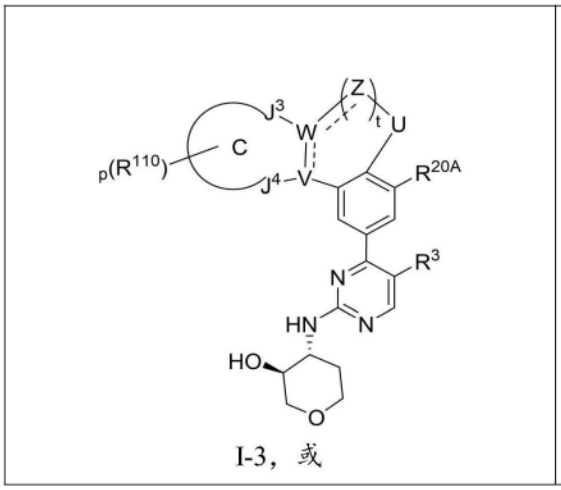
72.如权利要求70或71所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^1是CR^{30},并且R^{30}是氢。

73.如权利要求70或71所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^1是N。

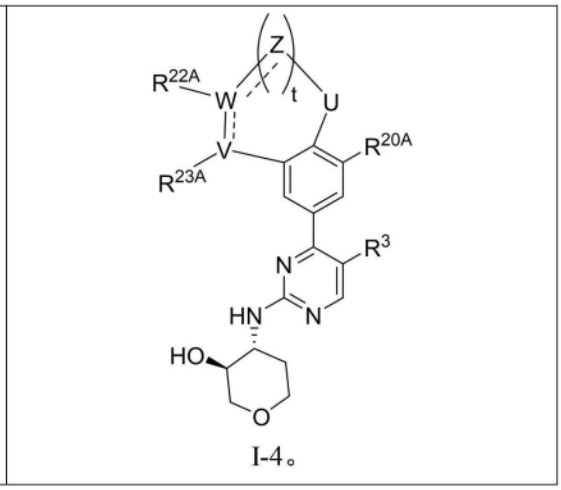
74.如权利要求70-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^2是CR^{30},并且R^{30}是氢。

75.如权利要求70-73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^2是N。

76.如权利要求70所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是具有式I-3或I-4的化合物:



I-3,或



I-4。

77.如权利要求70-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{20A}是氢、卤素、或C_{1-4}烷基。

78.如权利要求70-76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{20A}是氢、F、Cl、甲基、或乙基。

79.如权利要求70-78中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中p是0,或p是

1,并且R^{110}是OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、或C_{1-4}烷基。

80.如权利要求70-78中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中p是2,其中R^{110}在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基);或两个R^{110}与一个或多个插入的原子连接在一起以形成3-6元环,例如环丙基环。

81.如权利要求70-80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是NR^{31},并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

82.如权利要求70-80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是N。

83.如权利要求70-80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是CR^{34},并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

84.如权利要求70-80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如J^3是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。

85.如权利要求70-80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^3是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环,例如环丙基。

86.如权利要求70-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是NR^{31},并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

87.如权利要求70-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是N。

88.如权利要求70-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是CR^{34},并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

89.如权利要求70-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如J^4是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。

90.如权利要求70-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中J^4是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环,例如环丙基。

91.如权利要求70-90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U是O。

92.如权利要求70-90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U是C(=O)。

93.如权利要求70-92中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中t是1或2。

94.如权利要求70-93中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z在每次出现时独立地是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如Z是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。

95.如权利要求70-93中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z的一个实例是$CR^{32}R^{33}$,其中R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环,例如环丙基;并且Z的任何剩余实例独立地是$CR^{32}R^{33}$,其中R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如Z的剩余实例独立地是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。

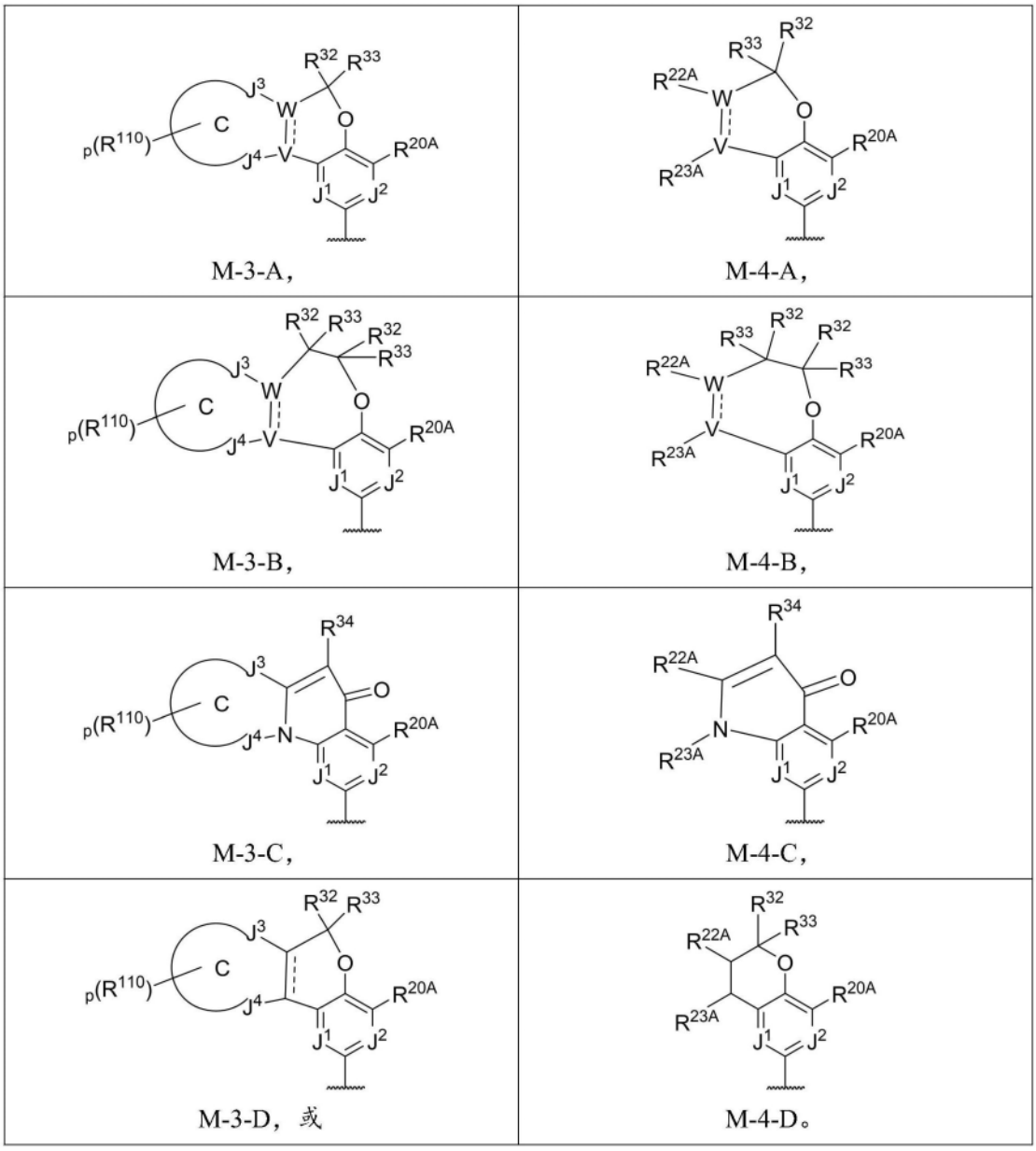
96.如权利要求70-93中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是C,并且直接与W连接的Z是CR^{34},其中R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且Z和W之间的键是双键。

97.如权利要求70-95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是C或CH。

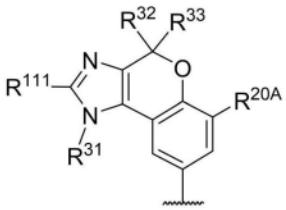
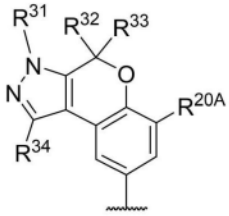
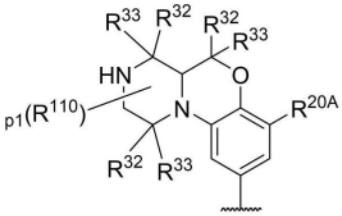
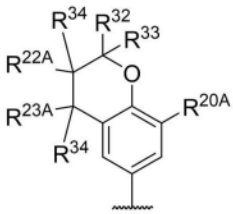
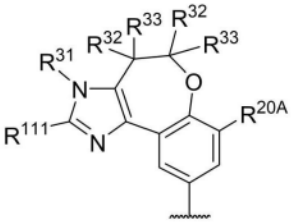
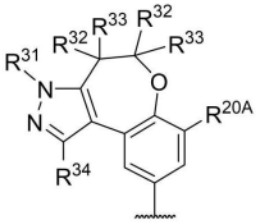
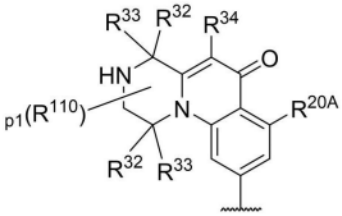
98.如权利要求70-97中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中V是C或N,或

V是CH。

99.如权利要求70-90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2具有根据M-3-A、M-4-A、M-3-B、M-4-B、M-3-C、M-4-C、M-3-D、或M-4-D的结构:



100.如权利要求99所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2具有根据M-3-A-1、M-3-A-2、M-3-A-3、M-4-A-1、M-3-B-1、M-3-B-2、或M-3-C-1的结构:

 M-3-A-1,	 M-3-A-2,
 M-3-A-3,	 M-4-A-1,
 M-3-B-1,	 M-3-B-2，或
 M-3-C-1,	

其中：

R^{111}是氢或R^{110}。

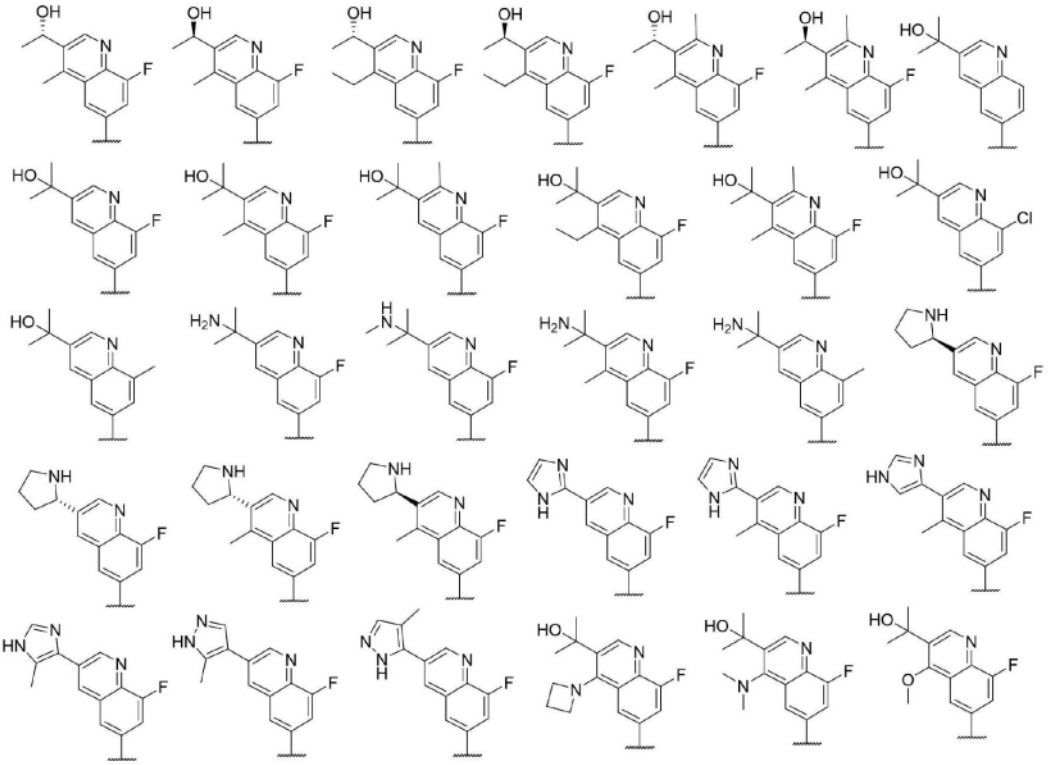
101.如权利要求70-100中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{22A}是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。

102.如权利要求70-100中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{22A}是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基。

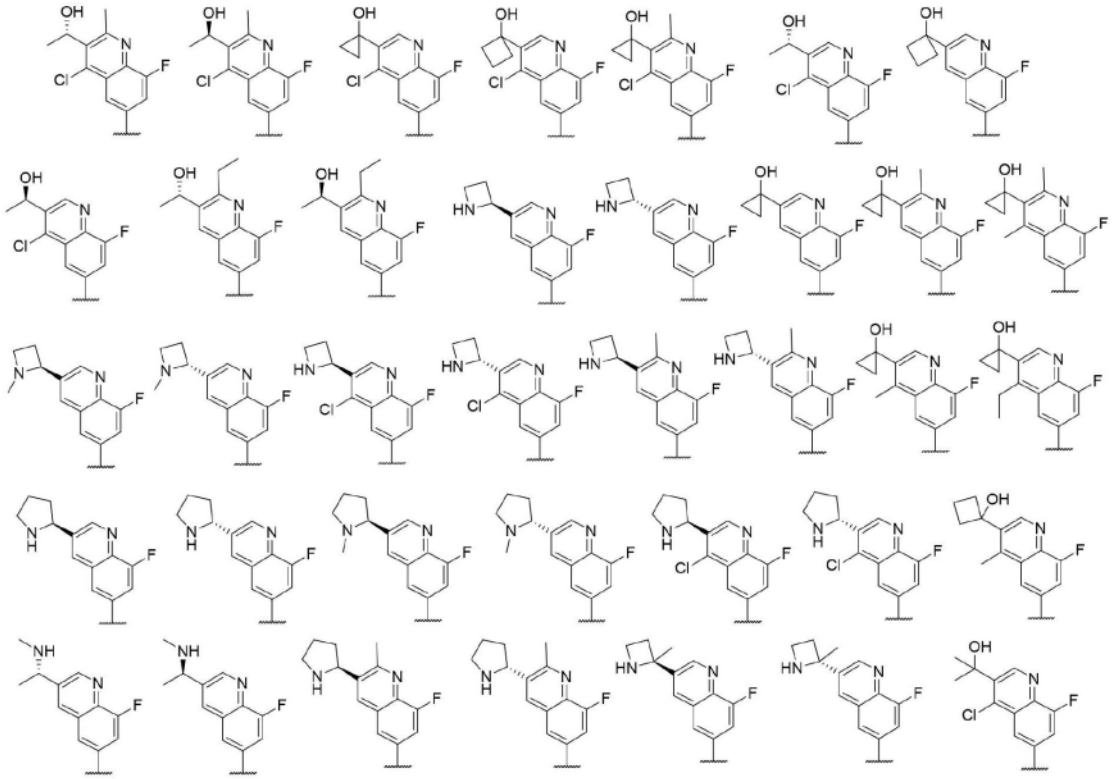
103.如权利要求70-102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{23A}是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。

104.如权利要求70-102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^{23A}是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基。

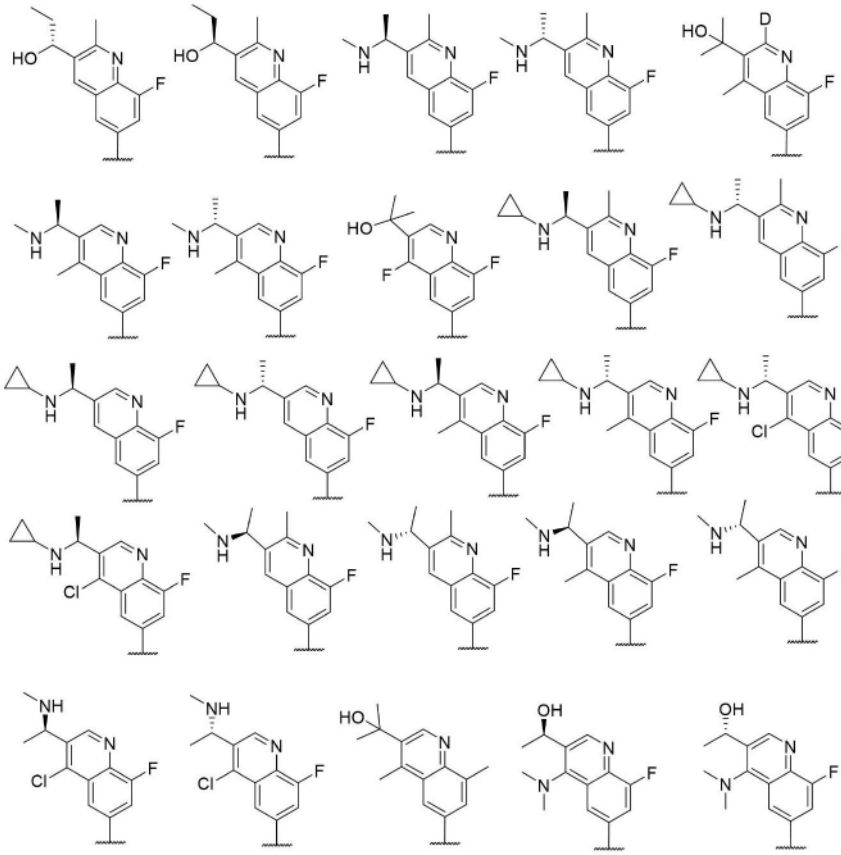
105.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^2选自：



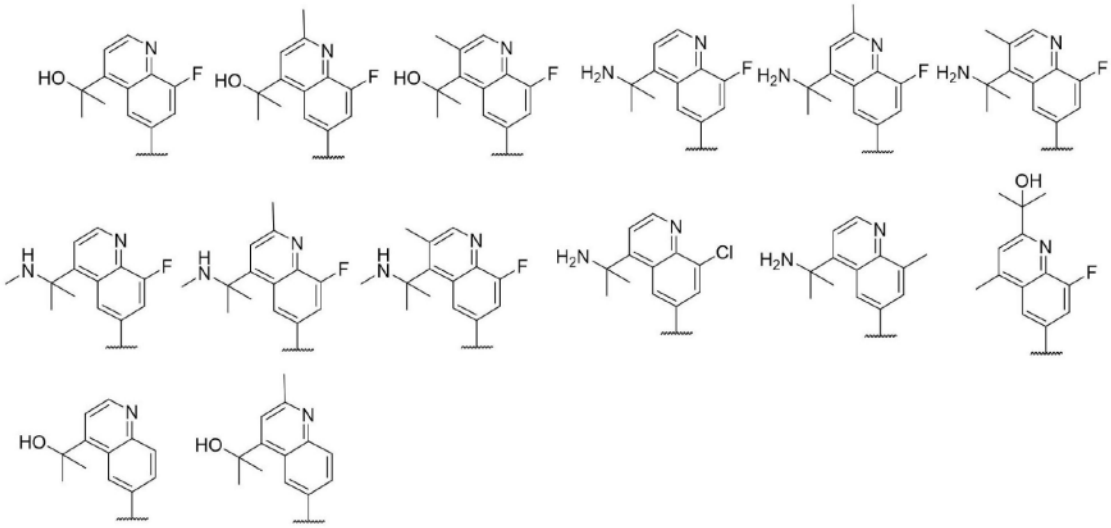
或 R^2 选自：



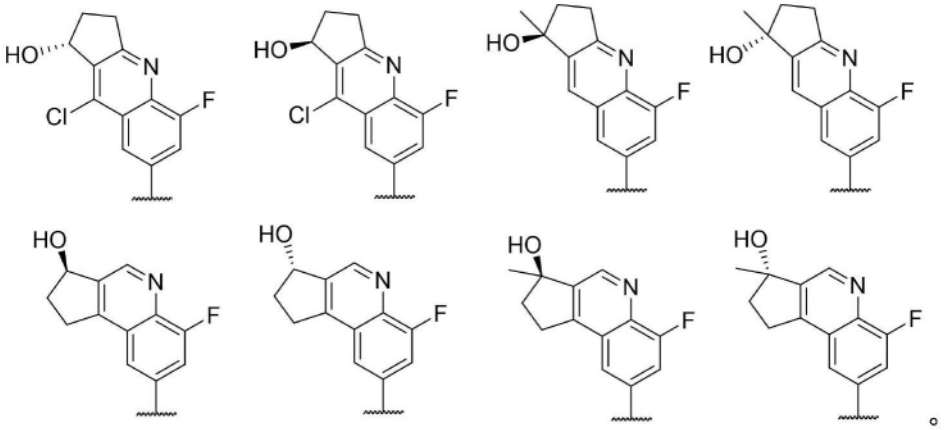
或R^2选自：



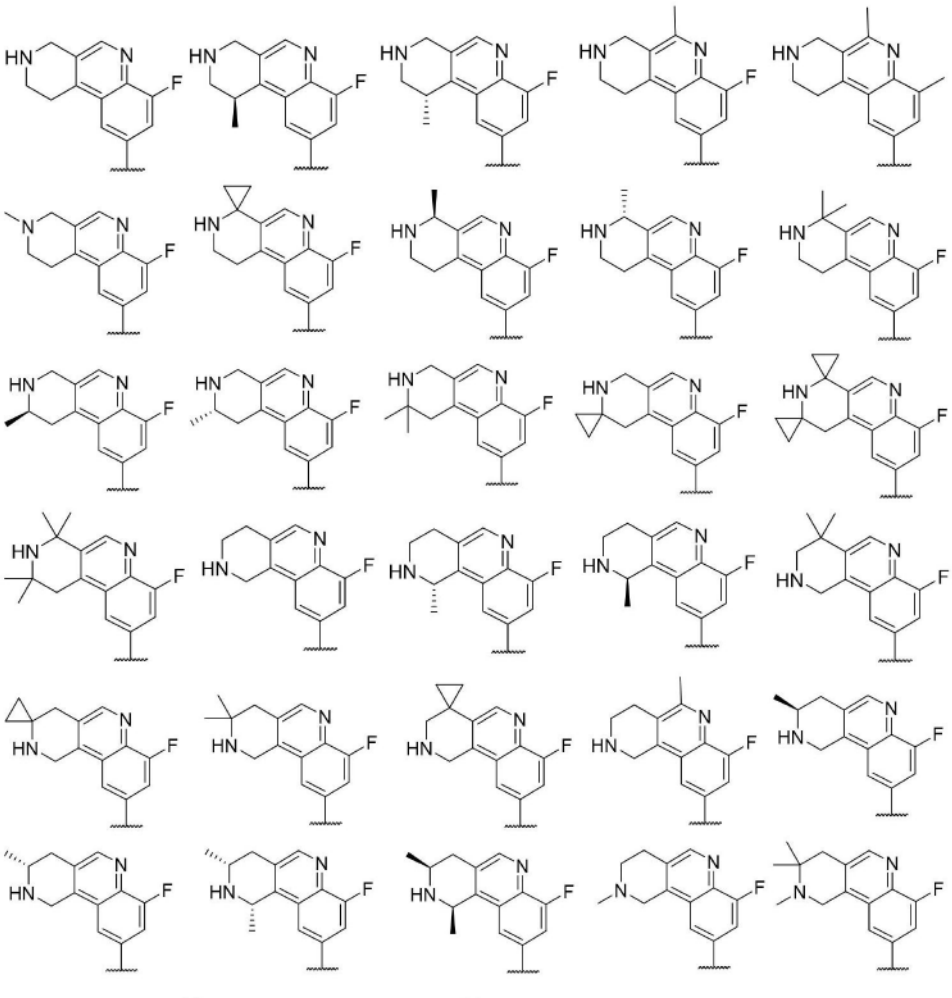
106.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自:



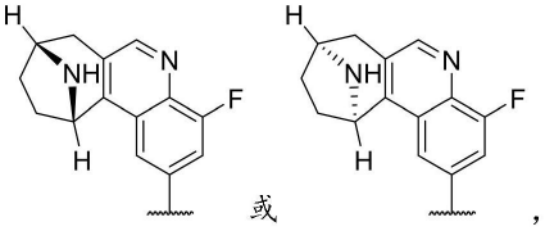
或R^2选自



107.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自:



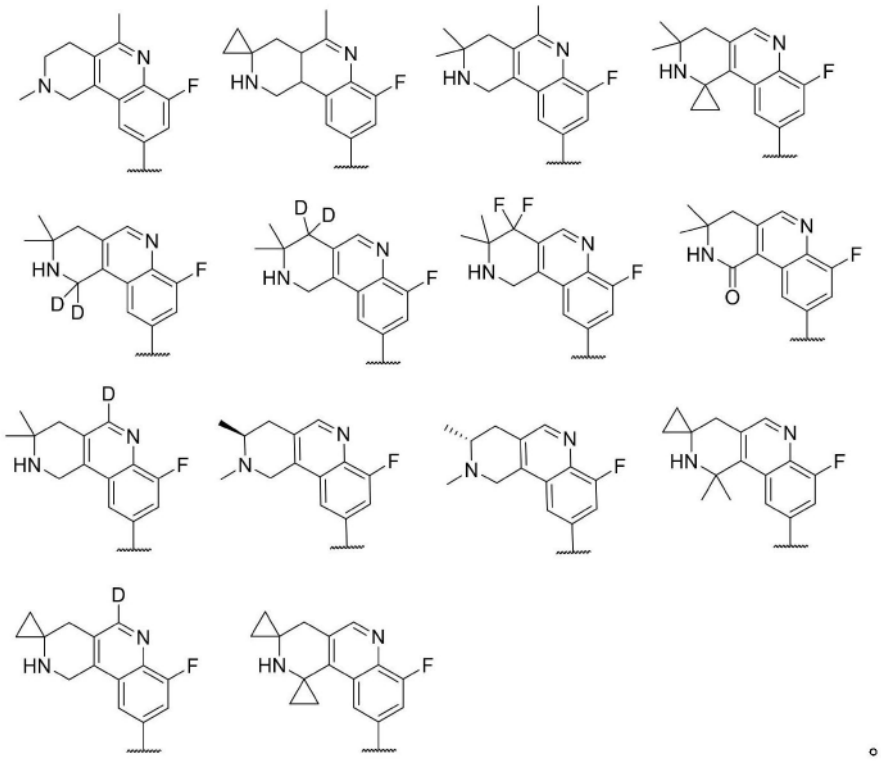
或R^2选自



或

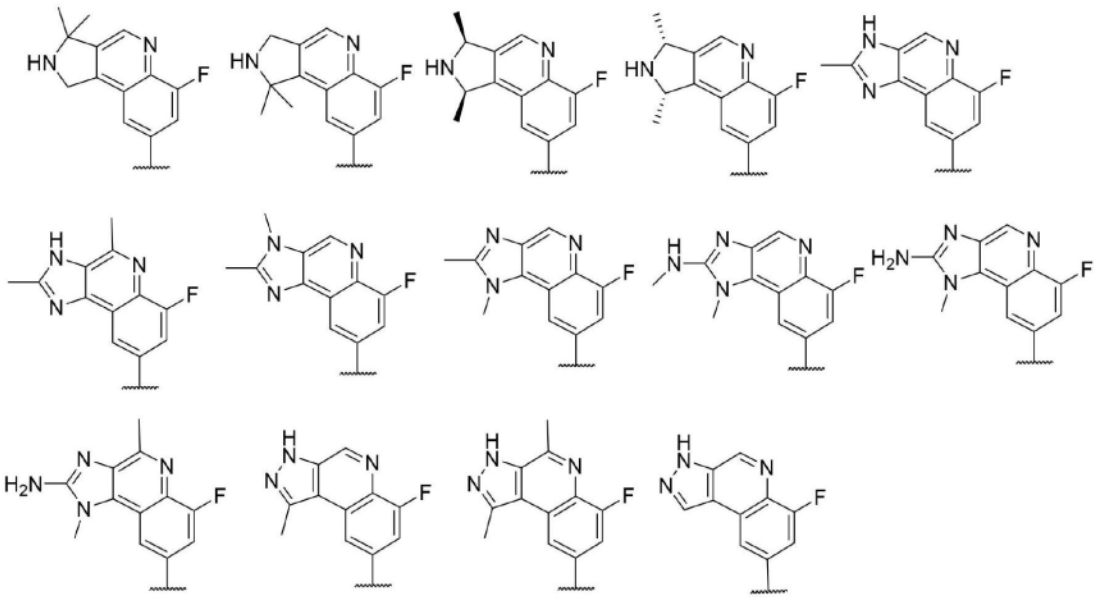
,

或R^2选自:



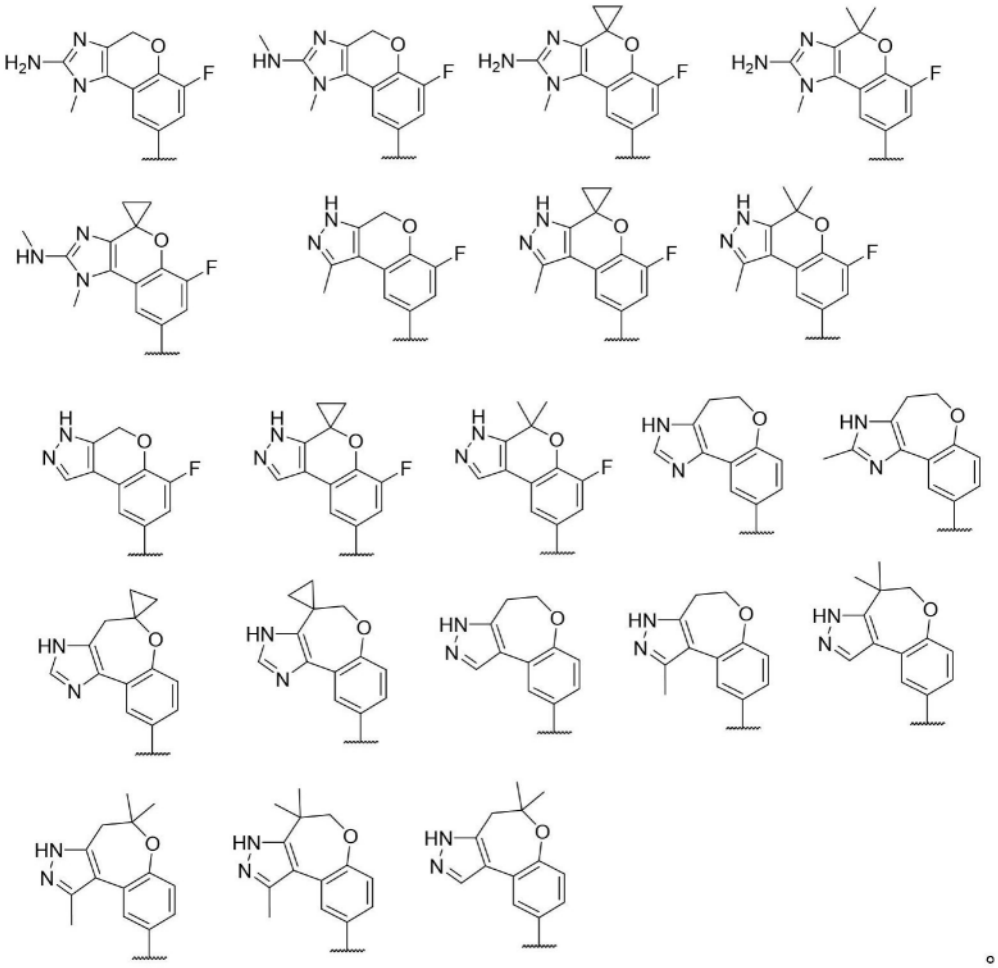
。

108.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自:



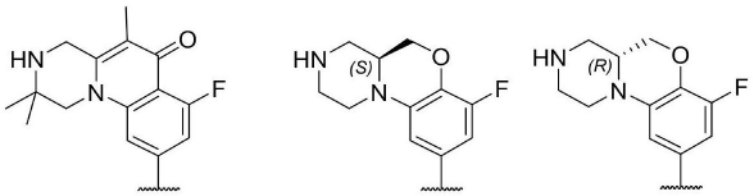
。

109.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自:

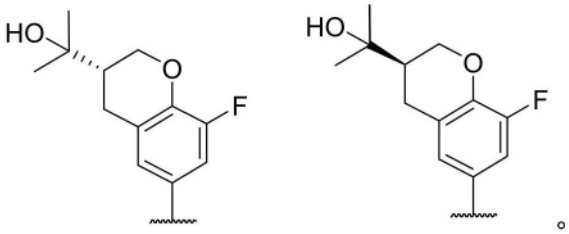


。

110.如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自:



或R^2选自



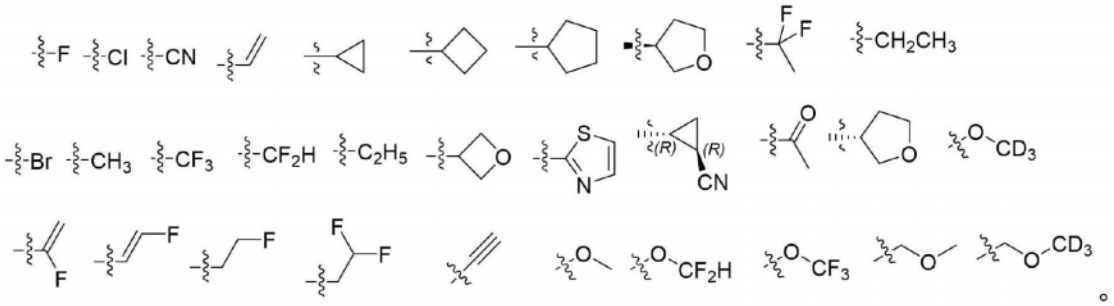
。

111.如权利要求1-110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是氢、F、Cl、Br、任选地被F和/或氘取代的C_{1-4}烷基(例如甲基、CD_3、乙基、CHF_2、CF_2CH_3、CF_2CF_3、CH_2CH_2F、CH_2CF_2H或CF_3)、或CN。

112.如权利要求1-110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是C_{3-6}环烷基,具有1-2个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-6元杂环基,或具有1-4个独立地选自N、O和S的环杂原子的5-6元杂芳基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氧代(如果适用)、氘、F、CN、G^1、OH、O-G^1、NH_2、NH(G^1)、N(G^1)(G^1)、C(O)-NH_2、C(O)-NH(G^1)、和C(O)-N(G^1)

(G^1)的取代基取代,其中G^1在每次出现时独立地是任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基。

113.如权利要求1-110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3选自:



114.如权利要求1-113中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4是氢或氘。

115.一种选自实例1-111的化合物或本文表1中所示的化合物,其立体异构体、其氘代类似物、或其药学上可接受的盐。

116.一种药物组合物,其包含如权利要求1-115中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

117.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求1-115中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求116所述的药物组合物。

118.如权利要求117所述的方法,其中该癌症选自乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌(包括NSCLC、SCLC、鳞状细胞癌或腺癌)、食道癌、头颈癌、结直肠癌、肾癌(包括RCC)、肝癌(包括HCC)、胰腺癌、胃癌和甲状腺癌。

119.如权利要求117所述的方法,其中该癌症选自乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌、食道癌、肝癌、胰腺癌和胃癌。

120.如权利要求117所述的方法,其中该癌症是选自以下的乳腺癌:ER-阳性/HR-阳性、HER2-阴性乳腺癌;ER-阳性/HR-阳性、HER2-阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌(TNBC);和炎性乳腺癌。

121.如权利要求117所述的方法,其中该癌症是选自以下的乳腺癌:内分泌耐药性乳腺癌、曲妥珠单抗耐药性乳腺癌、或表现出对CDK4/CDK6抑制的原发性或获得性耐药性的乳腺癌。

122.如权利要求117所述的方法,其中该癌症是晚期或转移性乳腺癌。

123.如权利要求117所述的方法,其中该癌症是卵巢癌。

124.如权利要求117-123中任一项所述的方法,其中该癌症由CDK(例如CDK4)介导。

氨基杂芳基激酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年7月29日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/109075、2022年10月31日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/128578、和2023年2月28日提交的国际专利申请号PCT/CN2023/078781的优先权,这些国际专利申请中的每一个的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 在各种实施例中,本披露总体上涉及新型的杂芳基化合物、包含其的组合物、其制备方法及其使用方法,例如,用于抑制细胞周期蛋白依赖性激酶和/或用于治疗或预防本文所述的各种疾病或障碍。

背景技术

[0004] 不受限制的细胞生长是癌症的典型标志,并且破坏的细胞周期调节是恶性细胞中的共同特征。细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)是调节哺乳动物细胞分裂和增殖的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族。在人类细胞中已经鉴定了至少20种CDK和29种细胞周期蛋白(Cao等人,BMCEvol.Biol[BMC进化生物学],2014;14:10)。除了调节细胞周期进程外,这些CDK和细胞周期蛋白在调节转录、DNA修复、分化和细胞凋亡中也起重要作用(Palmer和Kaldis,Semin CellDevBiol[细胞和发育生物学研讨会],2020;107:54-62)。

[0005] CDK4和CDK6是G1-S转变的关键调节物。D型细胞周期蛋白与CDK4/6形成复合物并磷酸化成视网膜细胞瘤(Rb)蛋白。这缓解了Rb介导的转录因子E2F的抑制,并导致S期进入。CDK4/6-细胞周期蛋白D-Rb途径在人类癌症中经常受到干扰。CDK4/6和细胞周期蛋白D1的扩增,D型细胞周期蛋白的过表达,内源性CDK4/6抑制剂p16(CDKN2A)的突变、遗传缺失或转录沉默都被报道为导致途径激活的机制(Dickson,Mol CancerRes.[分子癌症研究]2014;20:3379-3383)。在乳腺癌中,CDK4/6途径的失调与内分泌疗法的抗性相关(Ding等人,IntJMolSci.[国际分子科学杂志]2020;21:1960)。

[0006] 近年来,CDK的靶向抑制已经在多种肿瘤类型中显示出相当大的治疗益处。CDK4/6抑制剂与内分泌疗法一起使用显示在治疗人类表皮生长因子2(HER2)阴性、雌激素受体(ER)阳性乳腺癌中是有效的。因此,在一线或二线场景中,有不同的CDK4/6抑制剂帕博西尼、瑞博西利和阿贝西利被批准与内分泌疗法组合(Cogliati等人,Life[生命],2022;12:378)。最近,阿贝西利还被批准用于早期乳腺癌的辅助治疗。

[0007] 尽管CDK4/6抑制剂在临床上取得成功,但治疗相关的不良反应(尤其是血液学毒性如中性粒细胞减少症)阻止了CDK4/6抑制剂的持续给药。目前,帕博西尼和瑞博西利都以施用三周/停一周的时间表施用。小鼠遗传和其他新出现的数据表明,观察到的血液学毒性可能与CDK6-细胞周期蛋白D3抑制有关(Sicinska等人,Mol CellBiol[分子细胞生物学],2006;26:8052-8060;Cooper等人,NatImmunol[自然免疫学],2006;5:489-497)。另一方面,CDK6-细胞周期蛋白D3在HR+/HER2-乳腺癌中以非常低的水平表达,并且CDK4被鉴定为这种

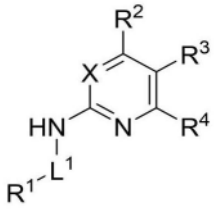
肿瘤类型中的致癌驱动因子(Zhang等人,CancerRes[癌症研究],2022;电子出版物)。

发明内容

[0008] 对特定CDK(例如CDK4)具有特异性的抑制剂可以具有改善的安全性特征的优点,并且可以实现改善的给药方案和更高的配量,并且可以导致更深的靶标抑制、更好的功效并且潜在地克服抗药性。仍然需要CDK抑制剂,例如选择性CDK4抑制剂,例如具有改善的功效和减少的临床副作用的那些。

[0009] 在各种实施例中,本披露提供了新颖的化合物,这些化合物可以抑制CDK,例如选择性地抑制CDK4。本文的化合物和组合物可用于治疗与异常CDK4活性相关的各种疾病或障碍,例如激素受体阳性、HER2阴性乳腺癌。

[0010] 本披露的一些实施例涉及具有式I的化合物或其药学上可接受的盐,

[0011] 

式I,

[0012] 其中这些变量在本文中被定义。在一些实施例中,具有式I的化合物可以具有根据本文提供的任何子式的结构,例如I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4,如本文所定义。在一些实施例中,本披露还提供选自实例1-111中任一个的特定化合物,或本文表1中披露的任何特定化合物,或其药学上可接受的盐。

[0013] 在一些实施例中,本披露提供了药物组合物,其包含一种或多种本披露的化合物和任选地药学上可接受的赋形剂。药物组合物通常可以配制成用于口服施用。

[0014] 在一些实施例中,本披露还提供了抑制受试者或生物样品中CDK活性例如CDK4活性的方法。在一些实施例中,该方法包括使受试者或生物样品与有效量的一种或多种本披露的化合物(例如,具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐)或包含其的药物组合物接触。

[0015] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的受试者中治疗或预防CDK介导的疾病或障碍的方法。在一些实施例中,该方法包括向受试者施用有效量的一种或多种本披露的化合物或本文的药物组合物。在一些实施例中,该方法包括向受试者施用有效量的具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐、或包含其的药物组合物。

[0016] 在一些实施例中,本披露还提供了在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本披露的化合物(例如,具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐)或有效量的本文所述的药物组合物。在一些实施例中,癌症选自乳腺癌、卵巢癌、膀

胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌(包括NSCLC、SCLC、鳞状细胞癌或腺癌)、食道癌、头颈癌、结直肠癌、肾癌(包括RCC)、肝癌(包括HCC)、胰腺癌、胃癌、甲状腺癌、及其组合。在一些实施例中,癌症是选自以下的乳腺癌:ER-阳性/HR-阳性、HER2-阴性乳腺癌;ER-阳性/HR-阳性、HER2-阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌(TNBC);和炎性乳腺癌。在一些实施例中,癌症是乳腺癌。在一些实施例中,癌症是选自以下的乳腺癌:内分泌耐药性乳腺癌、曲妥珠单抗耐药性乳腺癌、或表现出对CDK4/CDK6抑制的原发性或获得性耐药性的乳腺癌。在一些实施例中,癌症是晚期或转移性乳腺癌。在一些实施例中,癌症是卵巢癌。

[0017] 本文方法中的施用不限于任何特定的施用途径。例如,在一些实施例中,该施用可以是口服、经鼻、经皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹腔内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外。在一些实施例中,施用是口服。在一些实施例中,施用是肠胃外注射,例如静脉内注射。

[0018] 本披露的化合物可用作单一疗法或以联合疗法使用。在根据本文所述方法的一些实施例中,一种或多种本披露的化合物可以作为仅有的一种或多种活性成分施用。在一些实施例中,本文的方法还包括向受试者施用另外的治疗剂,例如本文所述的另外的抗癌剂。

[0019] 应理解,前述发明内容以及以下的具体实施方式都只是示例性和说明性的,而不限制本文的发明。

具体实施方式

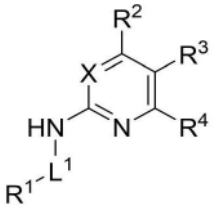
[0020] 在各种实施例中,本披露提供了可用于抑制CDK例如CDK4和/或治疗或预防本文所述的各种疾病或障碍例如癌症的化合物和组合物。

[0021] 化合物

[0022] 本披露的化合物通常是具有本文所述的式I的氨基吡啶或氨基嘧啶衍生物。本文的化合物通常可以抑制CDK,例如CDK4。在一些实施例中,本文的化合物相对于其他CDK可以选择性地抑制CDK4。

[0023] 式I

[0024] 在一些实施例中,本披露提供了具有式I的化合物或其药学上可接受的盐:

[0025] 

式I

[0026] 其中:

[0027] L^1是任选地被取代的亚苯基、任选地被取代的5-或6元亚杂芳基、任选地被取代的4-8元亚杂环基、或任选地被取代的C_{3-8}亚碳环基;

[0028] R^1是氢、OH、NH_2、$NHCH_3$或$N(CH_3)_2$;

[0029] X是N或CR^{10};

[0030] R^2是任选地被取代的环系统,该环系统选自10元杂芳基、9-12元双环杂环、或12-16元杂芳基或具有三个或更多个环的杂环结构,其中该环系统包括至少一个苯基或杂芳基

环,并且其中R^2通过该环系统的苯基或杂芳基部分的环原子与式I的其余部分连接;

[0031] R^3是氢、氘、卤素(例如,F、Cl)、CN、OR^{11}、$NR^{12}R^{13}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$COOR^A$、COR^B、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{2-4}烯基、任选地被取代的C_{2-4}炔基、任选地被取代的C_{1-4}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的4-10元杂环基、或任选地被取代的5-10元杂芳基;

[0032] R^4是氢、氘、卤素(例如F)、任选地被取代的C_{1-6}烷基、或$NR^{12}R^{13}$;

[0033] 其中:

[0034] R^{10}是氢、卤素(例如F)、CN、-OH、任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_{1-4}杂烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、或任选地被取代的4-10元杂环基;

[0035] R^{11}是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如,5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基;或氧保护基团;

[0036] R^{12}和R^{13}中的每一个,在每次出现时,独立地是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如,5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基;或氮保护基团;或者R^{12}和R^{13}可以连接以形成任选地被取代的4-10元杂环基或5-或6元杂芳基;

[0037] R^A是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如,5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基;或氧保护基团;以及

[0038] R^B是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的4-10元杂环基、或任选地被取代的杂芳基(例如,5-或6元杂芳基)。

[0039] 在一个实施例中,R^2的所述苯基或杂芳基部分(与式I的其余部分连接)不与5元杂芳基稠合。

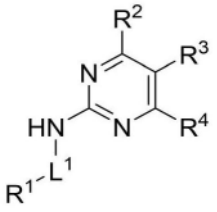
[0040] 在一些实施例中,具有式I的化合物(包括本文所述的任何适用的子式)可包含一个或多个不对称中心和/或轴向手性,因此能以多种立体异构形式(例如对映异构体和/或非对映异构体)存在。在一些实施例中,具有式I的化合物可以以单独的对映异构体和/或非对映异构体(如果适用)、或立体异构体混合物(包括外消旋混合物和富含一个或多个立体异构体的混合物)的形式存在。在一些实施例中,当适用时,具有式I的化合物(包括如本文所述的任何适用的子式)可以具有大于60%的对映异构体过量(“ee”),如具有大于80%ee、大于90%ee、大于95%ee、大于98%ee、大于99%ee,或具有不可检测的量的其他对映异构体。在一些实施例中,当适用时,具有式I的化合物(包括如本文所述的任何适用的子式)也可以作为立体异构体(以任何比率)的混合物存在,例如外消旋混合物。

[0041] 在一些实施例中,具有式I的化合物(包括如本文所述的任何适用的子式)可以作为同位素标记的化合物存在,特别是氘代类似物,其中具有式I的化合物的一个或多个氢原子被丰度高于其天然丰度的氘原子取代,例如当化合物具有CH_3基团时为CD_3类似物。不希望受理论的束缚,据信在某些位置(例如,本文明确指定的那些)处的氘取代可以导致当与其氢对应物(即,以天然丰度)相比时具有更好的药代动力学特征的化合物,并且因此可以具有更好的体内药效动力学结果。具有特定氘取代的化合物可以通过使用可商购的氘富集试剂(如氘气、氧化氘(D_2O)、氘代甲酸(DCOOD)、氘代甲基碘(CD_3I)、氘代甲醇(CD_3OD)、氘代氧

化钠(NaOD)、硼氘化钠($NaBD_4$)、氘化锂铝($LiAlD_4$)等)的方法来制备。

[0042] 对于本领域的技术人员来说应该显而易见的是,在某些情况下,具有式I的化合物可以作为互变异构体的混合物存在。本披露不限于任何特定的互变异构体。相反,本披露涵盖任何和所有此类互变异构体,无论是否明确绘制或提及。

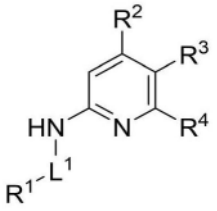
[0043] 通常,式I中的X是N,并且具有式I的化合物可以表征为具有式I-A:

[0044] 

式I-A,

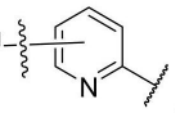
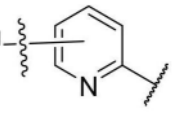
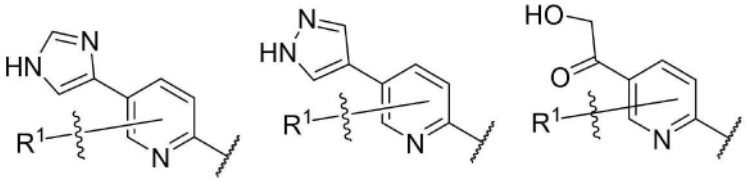
[0045] 其中L^1、R^1、R^2、R^3、和R^4包括以任何组合形式的本文所述的那些中的任一个。

[0046] 在一些实施例中,式I中的X可为CR^{10},其中R^{10}在本文中被定义。例如,在一些实施例中,R^{10}可以是氢,并且具有式I的化合物可以表征为具有式I-B:

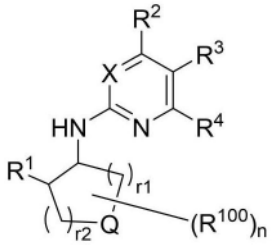
[0047] 

式I-B,

[0048] 其中L^1、R^1、R^2、R^3、和R^4包括以任何组合形式的本文所述的那些中的任一个。

[0049] 多种基团适合作为式I中的L^1。例如,在一些实施例中,式I中的L^1可以是任选地被取代的亚苯基。在一些实施例中,式I中的L^1可以是任选地被取代的5-或6元亚杂芳基,例如具有1-3个独立地选自N、O和S的环杂原子的那些,例如亚吡啶基,例如,其任选地被取代。例如,在一些实施例中,式I中的L^1可以是,其中亚吡啶基任选地被5元杂芳基,例如吡唑或咪唑取代。在一些实施例中,式I中的L^1可以选自:,典型地,在这样的实施例中,R^1可以是氢。在一些实施例中,式I中的L^1可以是任选地被取代的4-8元亚杂环基,例如具有1-2个独立地选自N、O和S的环杂原子的单环或双环(例如,稠合、桥联或螺双环)4-8元亚杂环基。在一些实施例中,式I中的L^1可以是任选地被取代的C_{3-8}亚碳环基,例如单环或双环(例如,稠合、桥联或螺双环)亚碳环基。

[0050] 在一些特定实施例中,本文的具有式I的化合物可以表征为具有根据式A的结构:

[0051] 

式 A

[0052] 其中：

[0053] Q是

[0054] (1)O；

[0055] (2)NR^{14}，其中R^{14}是氢、G^A、SO_2G^A、$SO_2NG^BG^C$、S(O)(NH)G^A、COG^A、$COOG^A$、或C(O)NG^BG^C；

[0056] (3)$CR^{15}R^{16}$，其中R^{15}和R^{16}与它们所附接的碳原子连接在一起以形成任选地被取代的4-6元杂环，该杂环具有1或2个独立地选自O和N的环杂原子；或

[0057] (4)不存在；

[0058] r1是1、2、或3；以及

[0059] r2是0、1、或2；

[0060] 当化合价允许时，n是0、1、2、3或4；以及

[0061] (i)R^{100}在每次出现时，独立地选自卤素(例如F或Cl)、CN、OH、COOH、G^A、OG^A、NG^BG^C、$NG^BG^CSO_2G^A$、$NG^BG^CSO_2NG^BG^C$、$NG^BG^CS(O)(NH)G^A$、$NG^BG^CCOG^A$、$NG^BG^CCOOG^A$、$NG^BG^CC(O)NG^BG^C$、SO_2G^A、$SO_2NG^BG^C$、S(O)(NH)G^A、COG^A、$COOG^A$、或C(O)NG^BG^C；或

[0062] (ii)R^{100}的两个实例与一个或多个插入的原子连接在一起以形成任选地被取代的环，例如任选地被取代的3-6元环，并且任何剩余的R^{100}在每次出现时如(i)中所定义；

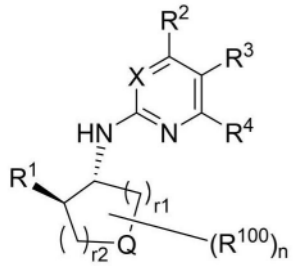
[0063] 其中：

[0064] G^A在每次出现时独立地是任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)、或任选地被取代的4-10元杂环基；以及

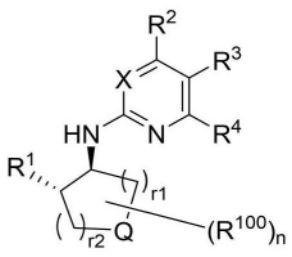
[0065] G^B和G^C中的每一个，在每次出现时，独立地是氢、任选地被取代的C_{1-6}烷基、任选地被取代的C_{3-8}碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的杂芳基(例如，5-或6元杂芳基)、任选地被取代的4-10元杂环基；或氮保护基团；或者G^B和G^C可以连接以形成任选地被取代的4-10元杂环基或5-或6元杂芳基，

[0066] 其中R^1、R^2、R^3、和R^4包括以任何组合形式的本文所述的那些中的任一个。

[0067] 在一些实施例中，具有式A的化合物可以是具有如式A-S1或A-S2中所示的立体化学的化合物：

[0068] 

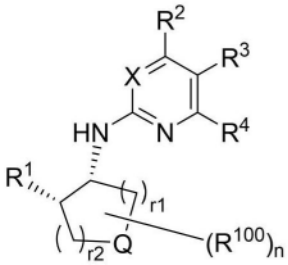
式 A-S1



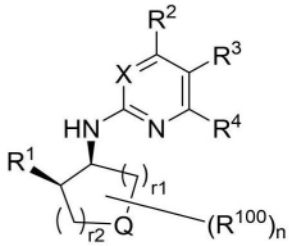
式 A-S2

[0069] 在一些优选的实施例中,具有式A的化合物可以作为具有式A-S1的立体异构体存在,例如ee大于60%,优选地,大于80%、大于90%、大于95%、大于98%、大于99%ee,或具有不可检测量的根据式A-S2的对映异构体。

[0070] 在一些实施例中,具有式A的化合物可以是具有如式A-S3或A-S4中所示的立体化学的化合物:

[0071] 

式 A-S3



式 A-S4。

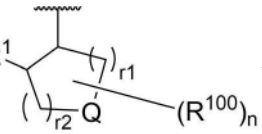
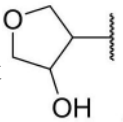
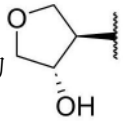
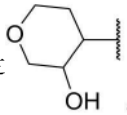
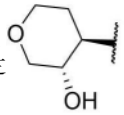
[0072] 在根据式A的一些实施例中,n是0。在根据式A的一些实施例中,n是1或2,并且R^{100}在每次出现时独立地选自F、Cl、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、和任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基。

[0073] 在根据式A的一些实施例中,n是1,并且R^{100}是F、Cl、CN、OH、甲基、氟取代的甲基例如CF_3、甲氧基、或氟取代的甲氧基。

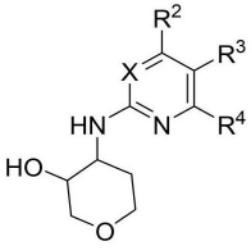
[0074] 在一些实施例中,在式A中,r1是1并且r2是1。在一些实施例中,r1是2并且r2是1。在一些实施例中,r1是1并且r2是2。在一些实施例中,r1是2并且r2是2。

[0075] 在一些实施例中,式A中的Q不存在(即,Q是连接式A中与Q相邻的两个碳原子的键)。

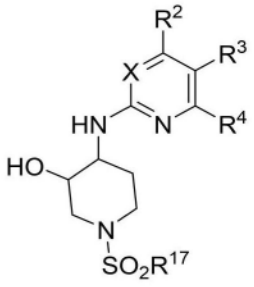
[0076] 在一些实施例中,式A中的Q是O。

[0077] 在一些实施例中,在式A中,r1是1,r2是1,并且Q是O。例如,在一些实施例中,式A中的部分可以是优选地,其立体化学为在一个实施例中,该部分是。在一个实施例中,该部分是。

[0078] 在一些实施例中,具有式A的化合物可以表征为具有根据式A-1或A-2的结构:

[0079] 

式 A-1



式 A-2

[0080] 其中:

[0081] R^{17}是任选地被取代的C_{1-4}烷基、任选地被取代的C_{3-6}环烷基、任选地被取代的苯基、

任选地被取代的4-8元杂环、或任选地被取代的5或6元杂芳基。

[0082] 例如,在一些实施例中,R^{17}是

[0083] (1)C_{1-4}烷基,其任选地被1-3个独立地选自氘、F、和OH,例如CHF_2、CF_3等的取代基取代;

[0084] (2)苯基、吡啶基、或嘧啶基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氘、卤素、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-3}烷基、或任选地被F取代的C_{1-3}烷氧基的取代基取代;或

[0085] (3)5元杂芳基,其任选地被1-3个独立地选自氘、卤素、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-3}烷基、或任选地被F取代的C_{1-3}烷氧基的取代基取代。

[0086] 在一些实施例中,R^{17}可以是C_{1-4}烷基、$(C_{1-4}$亚烷基$)_j$-C_{3-6}环烷基、$(C_{1-4}$亚烷基$)_j$-(具有一或两个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-8元单环杂环基)、或$(C_{1-4}$亚烷基$)_j$-(具有1-3个独立地选自N、O和S的环杂原子的5或6元杂芳基),

[0087] 其中j是0或1,并且该C_{1-4}亚烷基是任选地被F取代的直链或支链亚烷基链;以及

[0088] 其中C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、5或6元杂芳基和4-8元单环杂环基中的每一个任选地被一个或多个(例如1、2或3个)独立地选自氧代(当化合价允许时)、卤代(例如F)、G^1、OH、O-G^1、NH_2、NH(G^1)和N(G^1)(G^1)的取代基取代,

[0089] 其中G^1在每次出现时独立地是(1)任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或(2)任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基;

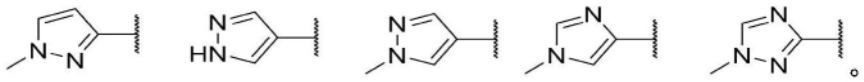
[0090] 当被取代时,该C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、5或6元杂芳基、或4-8元单环杂环基优选地被1、2或3个各自独立地为F、Cl、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基的取代基取代,更优选地,被1、2或3个各自独立地是F、OH、甲基、氟取代的甲基(例如CF_3)、甲氧基、或氟取代的甲氧基的取代基取代。在一些实施例中,j是0。在一些实施例中,j是1,并且该C_{1-4}亚烷基是直链或支链亚烷基链,例如CH_2。

[0091] 在一些实施例中,R^{17}可以是C_{1-4}烷基,例如甲基、乙基、异丙基等。在一些实施例中,R^{17}可以是任选地被F取代的C_{1-4}烷基。

[0092] 在一些实施例中,R^{17}可以是C_{3-6}环烷基,其任选地被取代,例如被本文所述的取代基。

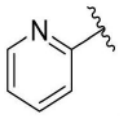
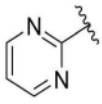
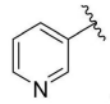
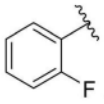
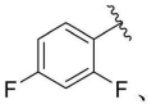
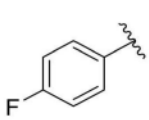
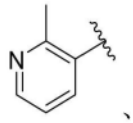
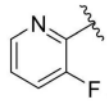
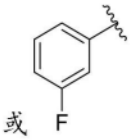
[0093] 在一些实施例中,R^{17}可以是具有一或两个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-8元单环杂环基,其任选地被取代,例如被本文所述的取代基。

[0094] 在一些实施例中,R^{17}可以是5元杂芳基,其任选地被取代,例如被C_{1-4}烷基,例如,R^{17}可以选自:

[0095] 。

[0096] 在一些实施例中,R^{17}可以是苯基或具有1-3个环氮原子的6元杂芳基,其中该苯基或6元杂芳基任选地被一个或多个(例如1、2或3个)独立地选自卤代(例如F)、G^1、OH、O-G^1、NH_2、NH(G^1)和N(G^1)(G^1)的取代基取代,

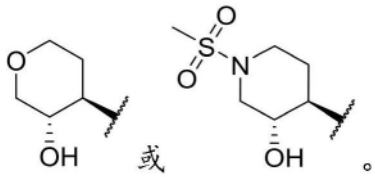
[0097] 其中G^1在每次出现时独立地是(1)任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或(2)任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基,

[0098] 当被取代时,该苯基或6元杂芳基优选地被1、2或3个各自独立地为F、Cl、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基的取代基取代,更优选地,被1或2个各自独立地是F或甲基的取代基取代。例如,在一些实施例中,R^{17}可以是、、、、、、、、或。

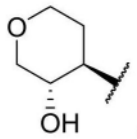
[0099] 在本文的任何实施例中,除非指定或另外与上下文相反,则R^1可以是OH。

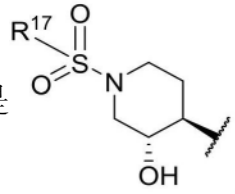
[0100] 在本文的任何实施例中,除非指定或另外与上下文相反,则X可以是N。

[0101] 在本文的任何实施例中,除非指定或另外与上下文相反,则式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式A、I-A或I-B)中的L^1-R^1可以是

[0102] 。

[0103] 在本文的任何实施例中,除非指定或另外与上下文相反,则式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式A、I-A或I-B)中的L^1-R^1可以是

[0104] 。

[0105] 在一些实施例中,式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式A、I-A或I-B)中的L^1-R^1是,

[0106] 其中R^{17}是

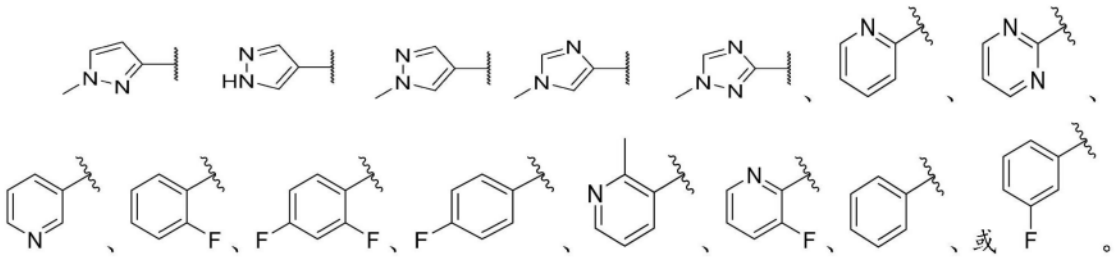
[0107] (1)C_{1-4}烷基,其任选地被1-3个独立地选自氘、F、和OH,例如CHF_2、CF_3等的取代基取代;

[0108] (2)苯基、吡啶基、或嘧啶基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氘、卤素、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-3}烷基、或任选地被F取代的C_{1-3}烷氧基的取代基取代;或

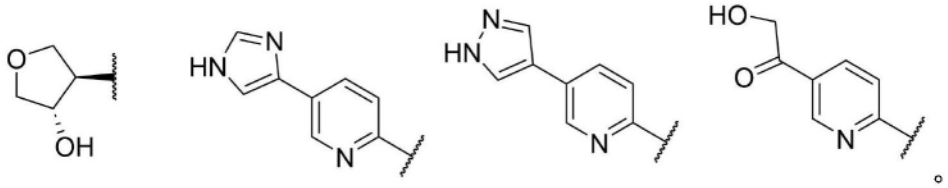
[0109] (3)5元杂芳基,其任选地被1-3个独立地选自氘、卤素、CN、OH、任选地被F取代的C_{1-3}烷基、或任选地被F取代的C_{1-3}烷氧基的取代基取代。

[0110] 例如,在一些实施例中,R^{17}可以是任选地被1-3个F取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^{17}可以是苯基、吡啶基、或嘧啶基,其中的每一个是未被取代的或被1或2个各自独立地

是F或甲基的取代基取代。在一些实施例中，R^{17}可以是吡唑、咪唑或三唑，其中的每一个是未被取代的或被任选地被F取代的C_{1-3}烷基取代。在一些特定实施例中，R^{17}可以是

[0111] 

[0112] 在一些实施例中，式I（例如式A、I-A、或I-B）中的L^1-R^1可以选自：

[0113] 

[0114] 多种基团适合用作式I中的R^2。例如，在一些实施例中，R^2可以是任选地被取代的10元杂芳基。在一些实施例中，R^2可以是任选地被取代的9-12元双环杂环，其中这两个环中的一个是苯基或杂芳基环，并且R^2通过该双环系统的苯基或杂芳基部分的环原子与式I的其余部分连接。在一些实施例中，R^2可以是任选地被取代的12-16元杂芳基或具有三个或更多个环的杂环结构，其中这些环中的至少一个是苯基或杂芳基环，并且R^2通过该环系统的苯基或杂芳基部分的环原子与式I的其余部分连接。在一个实施例中，R^2的所述苯基或杂芳基部分（与式I的其余部分连接）不与5元杂芳基稠合。

[0115] 在一个实施例中，R^2是任选地被取代的10元杂芳基，其中R^2通过苯基与式I的其余部分连接，并且该苯基与6元杂芳基稠合。

[0116] 在一个实施例中，R^2是任选地被取代的9-12元双环杂环，其中R^2通过苯基与式I的其余部分连接，并且该苯基与5-8元杂环稠合。

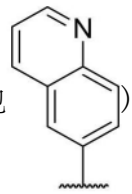
[0117] 在一个实施例中，R^2是任选地被取代的三环杂芳基，其中R^2通过苯基（第一环）与式I的其余部分连接，该苯基与6元杂芳基（第二环）稠合，并且该6元杂芳基进一步与5-或6元杂芳基（第三环）稠合。在一个实施例中，第三环是5元杂芳基。在一个实施例中，第三环是6元杂芳基。

[0118] 在一个实施例中，R^2是任选地被取代的三环杂环，其中R^2通过苯基（第一环）与式I的其余部分连接，该苯基与6元杂芳基（第二环）稠合，并且该6元杂芳基进一步与5-或6元杂芳基或5-或6元碳环（第三环）稠合。在一个实施例中，第三环是5元杂环。在一个实施例中，第三环是6元杂环。在一个实施例中，第三环是5元碳环。在一个实施例中，第三环是6元碳环。

[0119] 在一个实施例中，R^2是任选地被取代的三环杂环，其中R^2通过苯基（第一环）与式I的其余部分连接，该苯基与5-7元杂环（第二环）稠合，并且该5-7元杂环进一步与5-或6元杂芳基或5-或6元杂环（第三环）稠合。在一个实施例中，第二环是6元杂环，并且第三环是6元杂环。在一个实施例中，第二环是7元杂环，并且第三环是5元杂芳基。

[0120] 典型地，R^2包括至少两个为氮或氧的杂原子。例如，在一些实施例中，R^2中氮和氧原子的总数量可以是2、3、4、5、或6。典型地，R^2包括至少一个氢键供体（例如OH、NH_2或NHR基团）

和至少一个氢键受体(例如C(=O)基团、O、N(例如在吡啶环中)等)。

[0121] 在一些实施例中,R^2是具有1-4个环氮原子的10元双环杂芳基,例如喹啉基(优选地)、萘啶基等,其任选地被一个或多个(例如,1、2、或3个)独立地选自氘、卤代(例如F、Cl)、CN、G^1、OH、COOH、C(O)-G^1、O-G^1、C(O)-O-G^1、NH_2、NH(G^1)、N(G^1)(G^1)、C(O)-NH_2、C(O)-NH(G^1)、C(O)-N(G^1)(G^1)、G^2、O-G^2、NH(G^2)、N(G^1)(G^2)、C(O)-NH(G^2)、和C(O)-N(G^1)(G^2)的取代基取代,

[0122] 其中G^1在每次出现时独立地是任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基;

[0123] 其中G^2在每次出现时独立地是具有1-2个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-6元杂环基,苯基,或5-或6元杂芳基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氧代(如果适用)、卤代(例如F)、CN、G^1、OH、O-G^1、NH_2、NH(G^1)、和N(G^1)(G^1)的取代基取代;以及

[0124] 其中该10元双环杂芳基基团的两个任选的取代基,与一个或多个插入的原子一起,可以任选地连接以形成稠合环结构。

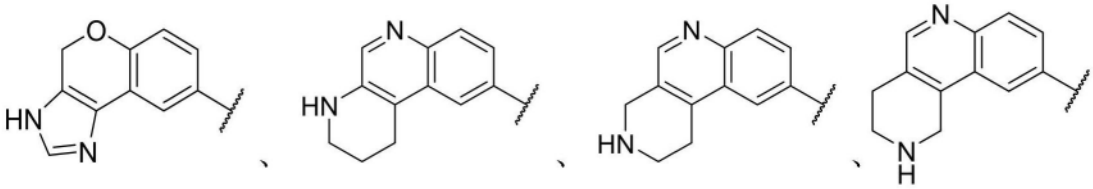
[0125] 在一些实施例中,R^2是9-12元双环杂环,其中这两个环中的一个是苯基或杂芳基环,并且R^2通过该双环系统的苯基或杂芳基部分的环原子与式I的其余部分连接,其中该9-12元双环杂环任选地被一个或多个(例如1、2或3个)独立地选自卤代(例如F)、CN、G^1、OH、COOH、C(O)-G^1、O-G^1、C(O)-O-G^1、NH_2、NH(G^1)、N(G^1)(G^1)、C(O)-NH_2、C(O)-NH(G^1)、C(O)-N(G^1)(G^1)、G^2、O-G^2、NH(G^2)、N(G^1)(G^2)、C(O)-NH(G^2)、和C(O)-N(G^1)(G^2)的取代基取代,

[0126] 其中G^1在每次出现时独立地是任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基;

[0127] 其中G^2在每次出现时独立地是具有1-2个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-6元杂环基,苯基,或5-或6元杂芳基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氧代(如果适用)、卤代(例如F)、CN、G^1、OH、O-G^1、NH_2、NH(G^1)、和N(G^1)(G^1)的取代基取代;以及

[0128] 其中该9-12元双环杂环的两个任选的取代基与一个或多个插入的原子一起可以任选地连接以形成环结构。

[0129] 在一些实施例中,R^2是12-16元杂芳基或具有三个或更多个环的杂环结构,其中这些环中的至少一个是苯基或杂芳基环,并且R^2通过该环系统的苯基或杂芳基部分的环原子与式I的其余部分连接,例如



等,其中该12-16元杂芳基或杂环任选地被一个或多个(例如1、2或3个)独立地选自氘、卤代(例如F、

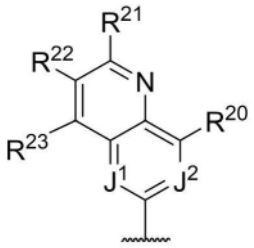
Cl)、CN、G^1、OH、COOH、C(O)-G^1、O-G^1、C(O)-O-G^1、NH_2、NH(G^1)、N(G^1)(G^1)、C(O)-NH_2、C(O)-NH(G^1)、C(O)-N(G^1)(G^1)、G^2、O-G^2、NH(G^2)、N(G^1)(G^2)、C(O)-NH(G^2)、和C(O)-N(G^1)(G^2)的取代基取代,

[0130] 其中G^1在每次出现时独立地是任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基;

[0131] 其中G^2在每次出现时独立地是具有1-2个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-6元杂环基,苯基,或5-或6元杂芳基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氧代(如果适用)、卤代(例如F)、CN、G^1、OH、O-G^1、NH_2、NH(G^1)、和N(G^1)(G^1)的取代基取代;以及

[0132] 其中该12-16元杂芳基或杂环的两个任选的取代基与一个或多个插入的原子一起可以任选地连接以形成环结构。

[0133] 在一些优选的实施例中,式I中的R^2可以是根据M-1的结构:

[0134] 

M-1,

[0135] 其中:

[0136] J^1和J^2独立地是N或CR^{30},其中R^{30}在每次出现时独立地是氢、卤素、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基;

[0137] R^{20}是氢、卤素(例如F或Cl)、CN、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);

[0138] R^{21}、R^{22}和R^{23}各自独立地是:(1)氢或氘;(2)卤素(例如F或Cl),(3)CN,(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基),

[0139] 或者R^{21}和R^{22}与插入的原子一起连接以形成5-8元环(例如5-7元碳环或杂环),其任选地被1-3个各自独立地是氧代、氘、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代,并且R^{23}如上所定义;

[0140] 或者R^{22}和R^{23}与插入的原子一起连接以形成5-8元环(例如5-7元碳环、芳基环、杂芳基环、或杂环),其任选地被1-3个各自独立地是氧代、氘、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代,并且R^{21}如上所定义。

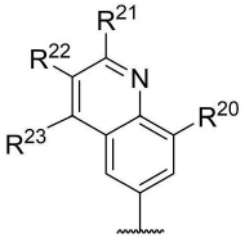
[0141] M-1中的J^1典型地是CR^{30},其中R^{30}在本文中被定义,优选地,R^{30}是氢。然而,在一些实施例中,J^1可以是N。

[0142] M-1中的J^2典型地也是CR^{30},其中R^{30}在本文中被定义,优选地,R^{30}是氢。然而,在一

些实施例中,J^2还可以是N。优选地,J^1和J^2不都是N。

[0143] 在一些优选的实施例中,M-1中的J^1和J^2都是CH。

[0144] 在一个实施例中,R^2具有根据M-1-1的结构:

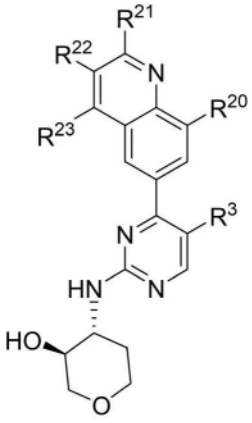
[0145] 

M-1-1,

[0146] 其中:

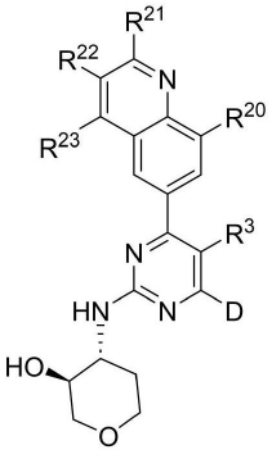
[0147] R^{21}、R^{22}和R^{23}各自独立地是:(1)氢或氘;(2)卤素(例如F或Cl),(3)CN,(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0148] 在一些实施例中,具有式I的化合物可以具有根据式I-1的结构:

[0149] 

式I-1、

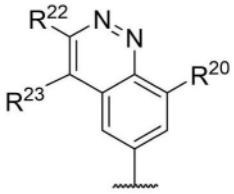
[0150] 其中R^3、R^{20}、R^{21}、R^{22}和R^{23}在本文中被定义。在一些实施例中,具有式I的化合物可以是具有式I-1的氘代类似物,例如具有根据式I-1-D的结构:

[0151] 

式 I-1-D,

[0152] 其中R^3、R^{20}、R^{21}、R^{22}和R^{23}在本文中被定义。

[0153] 在一个实施例中,R^2具有根据M-6-1的结构:

[0154] 

M-6-1,

[0155] 其中:

[0156] R^{20}是氢、卤素(例如F或Cl)、CN、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);

[0157] R^{22}和R^{23}各自独立地是:(1)氢或氘;(2)卤素(例如F或Cl),(3)CN,(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0158] 在一些实施例中,R^{20}是氢。在一些实施例中,R^{20}是卤素(例如F或Cl)或CN,例如F。在一些实施例中,R^{20}是任选地被F取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^{20}是任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基。典型地,C_{1-4}杂烷基具有1或2个独立地是N或O的杂原子。在一些实施例中,R^{20}还可以是任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0159] R^{20}典型地是氢、卤素、或C_{1-4}烷基。例如,在一些优选的实施例中,R^{20}是氢、F、Cl、甲基、或乙基,更优选地F。

[0160] 优选地,R^{21}、R^{22}、和R^{23}中的至少一个含有氢键供体,例如OH、NH_2、或NHR基团,更优选地,R^{21}、R^{22}和R^{23}中仅一个含有氢键供体,或由R^{21}和R^{22}、或R^{22}和R^{23}形成的环结构含有氢键供体。

[0161] 当不含氢键供体时,R^{21}、R^{22}和R^{23}可以典型地是氢、氘、卤素、或可以任选地被1-3个本文所定义的合适的取代基取代的C_{1-4}烷基。

[0162] 在一些实施例中,R^{21}、R^{22}和R^{23}中的一个或多个也可以是任选地被F取代的C_{1-4}杂烷

基,其中杂烷基含有1或2个独立地是氧或氮的杂原子。

[0163] 例如,在一些实施例中,R^{21}可以是C_{1-4}烷氧基。在一些实施例中,R^{21}可以是NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-3}烷基)(C_{1-3}烷基),其中每个C_{1-3}烷基被独立地选择,条件是碳的总数等于或小于4。

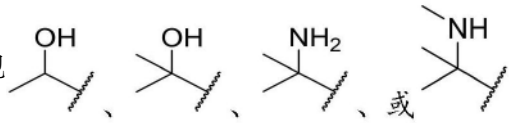
[0164] 在一些实施例中,R^{22}可以是C_{1-4}烷氧基。在一些实施例中,R^{22}可以是NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-3}烷基)(C_{1-3}烷基),其中每个C_{1-3}烷基被独立地选择,条件是碳的总数等于或小于4。

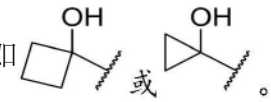
[0165] 在一些实施例中,R^{23}可以是C_{1-4}烷氧基。在一些实施例中,R^{23}可以是NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-3}烷基)(C_{1-3}烷基),其中每个C_{1-3}烷基被独立地选择,条件是碳的总数等于或小于4。

[0166] 在一些实施例中,R^{21}、R^{22}和R^{23}中的一个或多个也可以是可以任选地被1-3个本文所定义的合适的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。例如,在一些实施例中,该3-6元环结构可以是未被取代的。在一些实施例中,该3-6元环结构可以被1-3个各自独立地是氧代、OH、卤代(例如F)、或C_{1-4}烷基的取代基取代。例如,在一些实施例中,R^{21}、R^{22}和R^{23}中的一个可以是

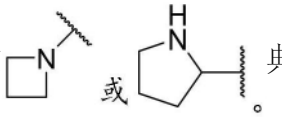
。

[0167] 在一些实施例中,R^{21}可以是氢、氘、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。在一些实施例中,R^{21}可以是卤素,例如F或Cl。在一些优选的实施例中,R^{21}是氢、氘、F、或甲基。

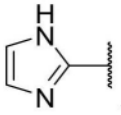
[0168] 在一些实施例中,R^{21}具有氢键供体。例如,在一些实施例中,R^{21}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基,优选地

;并且在一些实施例中,R^{21}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{3-4}环烷基,例如

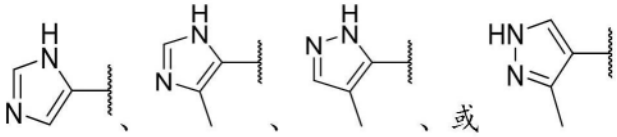
。在这样的实施例中,典型地,R^{22}和R^{23}也不具有OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)基团,例如,在一些实施例中,R^{22}和R^{23}各自独立地是氢、F、Cl、甲基、或乙基。

[0169] 在一些实施例中,R^{21}可以是具有1或2个环杂原子的4-6元杂环,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等,其中该4-6元杂环任选地被1-3个各自独立地是氧代、F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。例如,在一些实施例中,R^{21}是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,例如

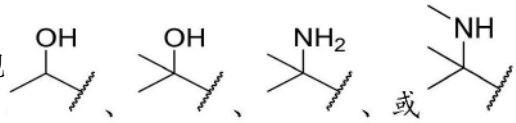
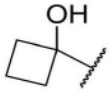
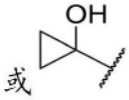
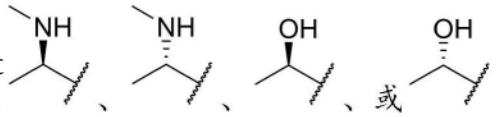
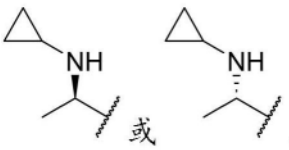
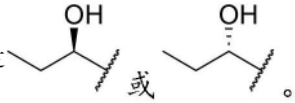
。典型地,在这样的实施例中,R^{22}和R^{23}不是杂芳基或杂环。

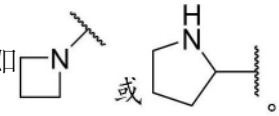
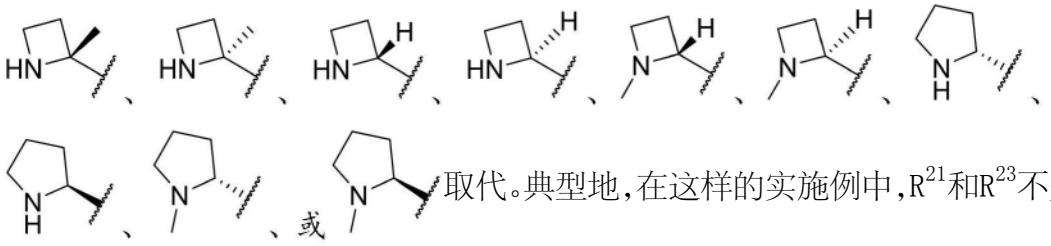
[0170] 在一些实施例中,R^{21}可以是具有2-4个环杂原子的5元杂芳基环,例如咪唑基、吡唑基等,其中该5元杂芳基环任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。例如,在一些实施例中,R^{21}是咪唑基或吡唑基,其任选地被一或两个C_{1-4}烷基,例如甲基,如

、

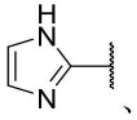
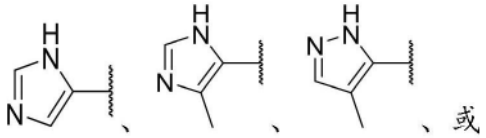
取代。典型地，在这样的实施例中，R^{22}和R^{23}不是杂芳基或杂环。

[0171] 各种基团也适合于R^{22}位。例如，在一些实施例中，R^{22}可以是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。在一些实施例中，R^{22}可以是卤素，例如F或Cl。

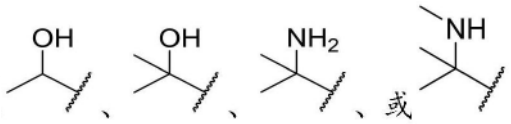
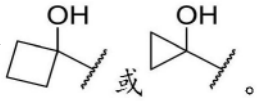
[0172] 在一些优选的实施例中，R^{22}具有氢键供体。例如，在一些实施例中，R^{22}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基，优选地；在一些实施例中，R^{22}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{3-4}环烷基，例如或。在一些实施例中，R^{22}是。在一些实施例中，R^{22}可以是被NH-(3-7元环)取代的C_{1-4}烷基，其中该3-7元环优选地是3、4或5元环，例如环丙基。例如，在一些实施例中，R^{22}可以是被NH-环丙基取代的C_{1-4}烷基(例如乙基)。在一些实施例中，R^{22}是。在一些实施例中，R^{22}是。在这样的实施例中，典型地，R^{21}和R^{23}也不具有OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)基团，例如，在一些实施例中，R^{21}和R^{23}各自独立地是氢、氘、F、Cl、甲基、或乙基。

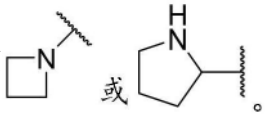
[0173] 在一些实施例中，R^{22}可以是具有1或2个环杂原子的4-6元杂环，例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等，其中该4-6元杂环任选地被1-3个各自独立地是氧代、F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。例如，在一些实施例中，R^{22}是氮杂环丁烷基或吡咯烷基，例如。在一些实施例中，R^{22}是氮杂环丁烷基或吡咯烷基，其任选地被任选地被F取代的C_{1-4}烷基，例如取代。典型地，在这样的实施例中，R^{21}和R^{23}不是杂芳基或杂环。例如，在一些实施例中，R^{21}和R^{23}各自独立地氢、氘、F、Cl、甲基、或乙基。

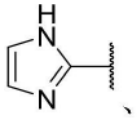
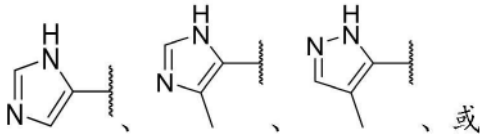
[0174] 在一些实施例中，R^{22}可以是具有2-4个环杂原子的5元杂芳基环，例如咪唑基、吡唑基等，其中该5元杂芳基环任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷

基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。例如,在一些实施例中,R^{22}是咪唑基或吡唑基,其任选地被一或两个C_{1-4}烷基,例如甲基,如、取代。典型地,在这样的实施例中,R^{21}和R^{23}不是杂芳基或杂环。例如,在一些实施例中,R^{21}和R^{23}各自独立地氢、氘、F、Cl、甲基、或乙基。

[0175] 各种基团也适合于R^{23}位。例如,在一些实施例中,R^{23}可以是氢、氘、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基,例如$N(CH_3)_2$。在一些实施例中,R^{23}可以是卤素,例如F或Cl。在一些优选的实施例中,R^{23}是氢、氘、F、Cl或甲基。

[0176] 在一些实施例中,R^{23}具有氢键供体。例如,在一些实施例中,R^{23}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基,优选地;并且在一些实施例中,R^{23}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{3-4}环烷基,例如。在这样的实施例中,典型地,R^{21}和R^{22}也不具有OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)基团,例如,在一些实施例中,R^{21}和R^{22}各自独立地是氢、F、Cl、甲基、或乙基。

[0177] 在一些实施例中,R^{23}可以是具有1或2个环杂原子的4-6元杂环,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等,其中该4-6元杂环任选地被1-3个各自独立地是氧代、F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。例如,在一些实施例中,R^{23}是氮杂环丁烷基或吡咯烷基,例如。典型地,在这样的实施例中,R^{21}和R^{22}不是杂芳基或杂环。

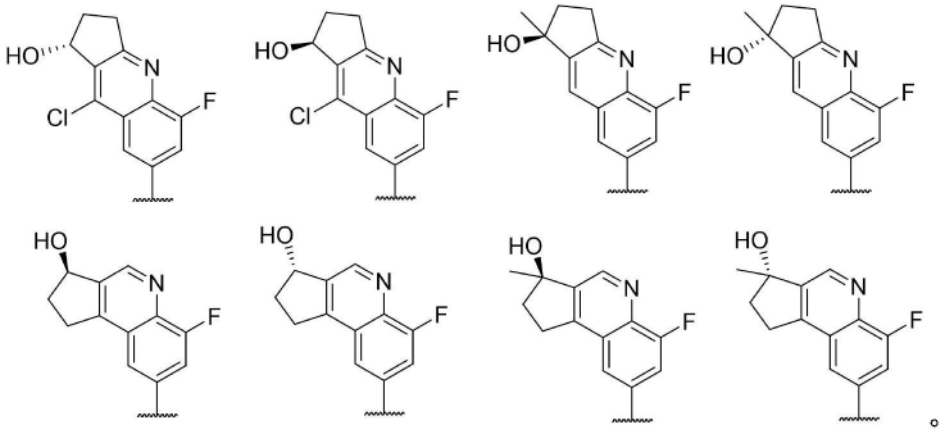
[0178] 在一些实施例中,R^{23}可以是具有2-4个环杂原子的5元杂芳基环,例如咪唑基、吡唑基等,其中该5元杂芳基环任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代。例如,在一些实施例中,R^{23}是咪唑基或吡唑基,其任选地被一或两个C_{1-4}烷基,例如甲基,如、取代。典型地,在这样的实施例中,R^{21}和R^{22}不是杂芳基或杂环。

[0179] 在一些实施例中,R^{21}和R^{22}与插入的原子一起连接在一起以形成5或6元环,优选地,5或6元碳环,其被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代,优选地,该一个或多个取代基中的一个包

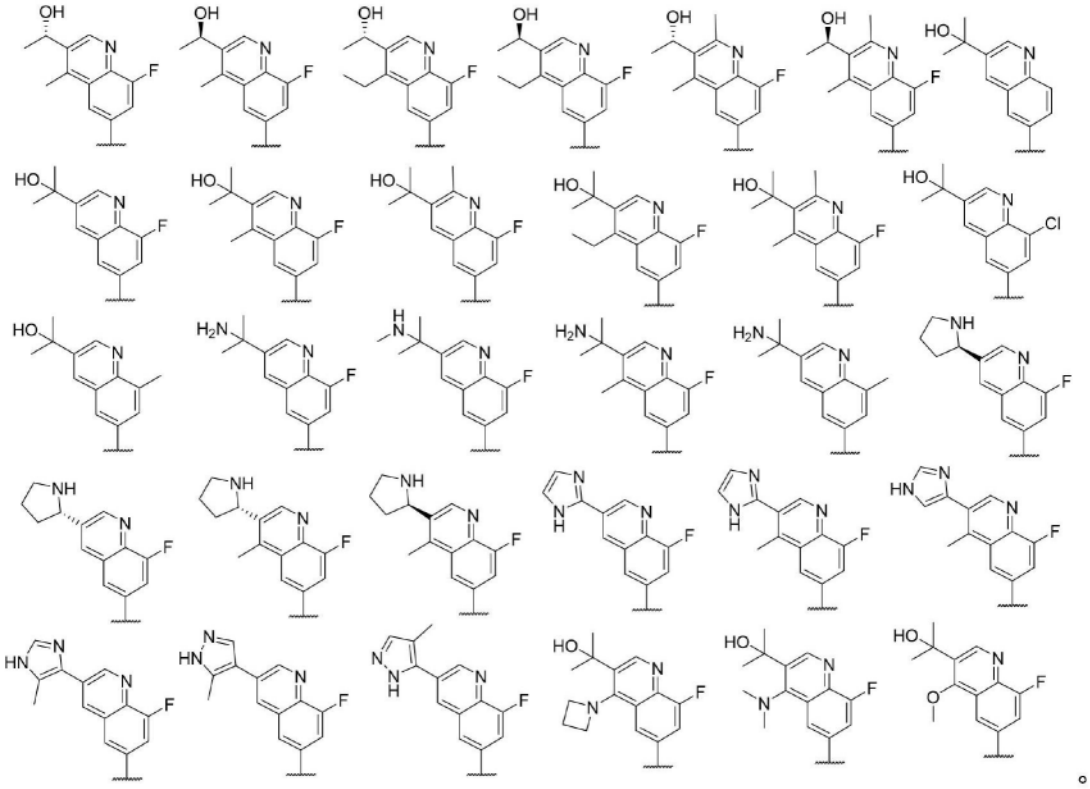
含氢键供体,例如OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)。在这样的实施例中,R^{23}典型地是氢、卤素(例如F或Cl)、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。

[0180] 在一些实施例中,R^{22}和R^{23}与插入的原子一起连接在一起以形成5或6元环,优选地,5或6元碳环,其被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}烷氧基、或NH(C_{1-4}烷基)的取代基取代,优选地,该一个或多个取代基中的一个包含氢键供体,例如OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)。在这样的实施例中,R^{21}典型地是氢、卤素(例如F或Cl)、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。

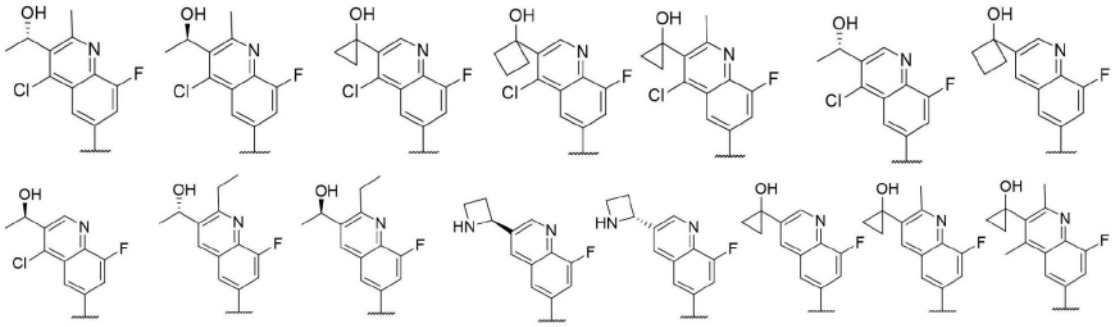
[0181] 例如,在一些实施例中,R^2可以选自

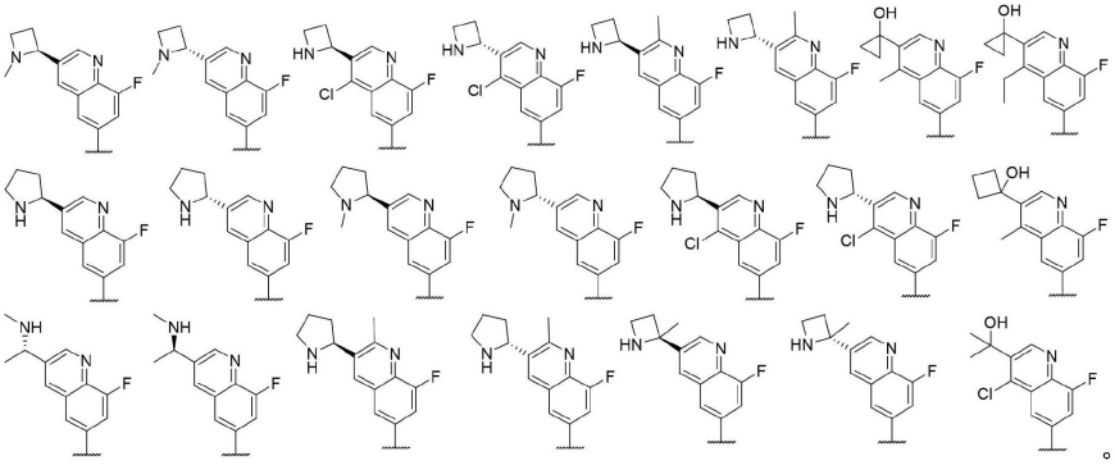
[0182] 。

[0183] 在一些优选的实施例中,R^{22}含有氢键供体,例如具有OH、NH_2、或NH基团/部分。例如,在一些实施例中,式I中的R^2可以选自:

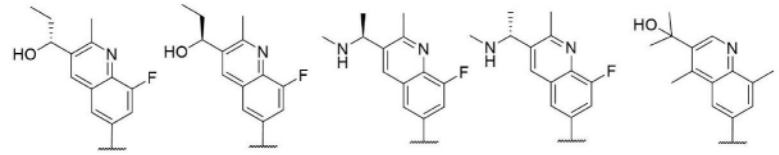
[0184] 。

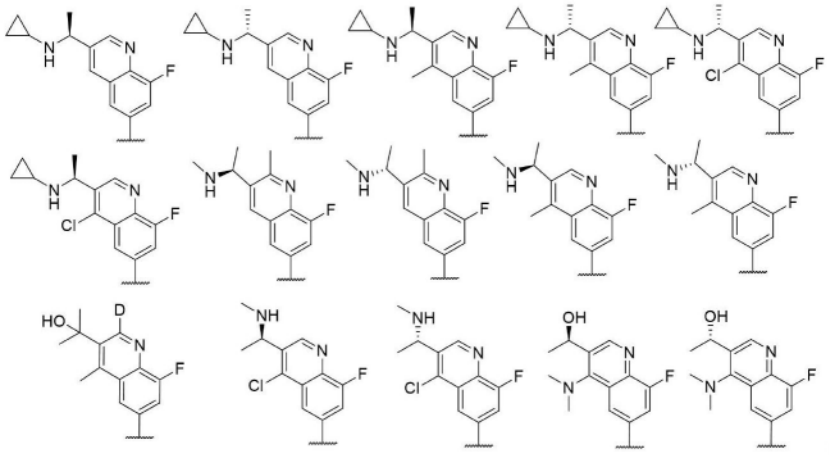
[0185] 在一些优选的实施例中,式I中的R^2可以选自:

[0186] 

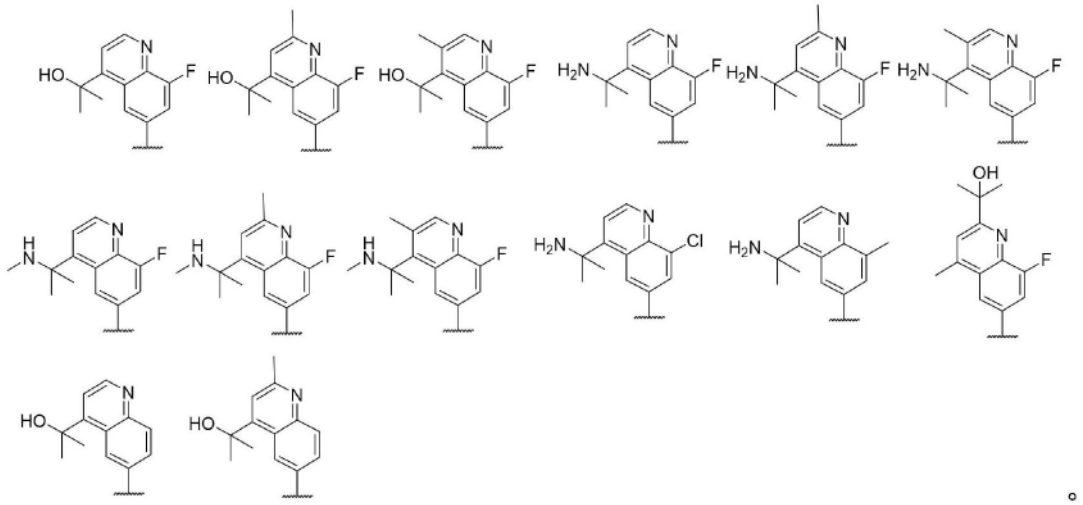
[0187] 

[0188] 在一些优选的实施例中,式I中的R^2可以选自:

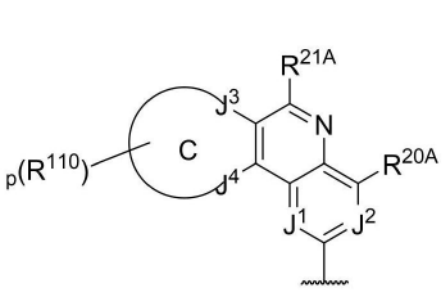


[0189] 

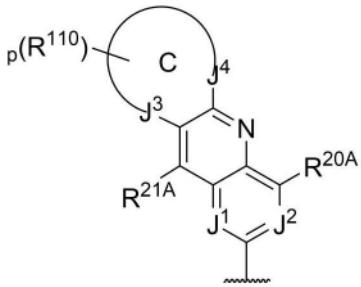
[0190] 在一些实施例中,R^{21}或R^{23}含有氢键供体,例如具有OH、NH_2、或NH基团/部分。例如,在一些实施例中,式I中的R^2可以选自:

[0191] 

[0192] 在一些实施例中,式I中的R^2可以是根据M-2或M-5的结构:

[0193] 

M-2,或



M-5,

[0194] 其中:

[0195] J^1和J^2独立地是N或CR^{30},其中R^{30}在每次出现时独立地是氢、卤素、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基;

[0196] 环C是杂环或杂芳基环,其任选地被R^{110}的1-5个实例取代,即当化合价允许时,p是0-5,其中

[0197] R^{110}在每次出现时独立地是(1)氧代,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)R^{110}的两个实例,这两个实例与一个或多个插入的原子一起连接以形成3-6元环结构(例如,环丙基、环丁基、4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代,

[0198] J^3和J^4独立地是N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34},其中

[0199] R^{31}在每次出现时独立地是氢、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基),

[0200] R^{32}和R^{33}中的每一个,在每次出现时,独立地是(1)氢或氘,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)

任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);或(7)R^{32}和R^{33},其与它们共同键连的碳原子一起连接以形成羰基(CO)或3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、或4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代;或

[0201] R^{32}的两个实例,或R^{32}的一个实例和R^{100}的一个实例,与一个或多个插入的原子一起连接以形成3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环),该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代;

[0202] R^{34}在每次出现时独立地是(1)氢,(2)卤素(例如F或Cl),(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基),(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);以及

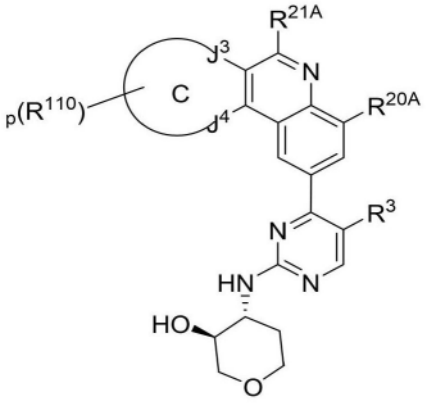
[0203] R^{20A}和R^{21A}各自独立地是氢、氘、卤素(例如F或Cl)、CN、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0204] M-2或M-5中的环C可以典型地是杂环,例如,具有1或2个环杂原子的那些,如具有1个环氮原子的5或6元杂环,例如四氢吡啶环或二氢吡咯环。在一些实施例中,M-2或M-5中的环C可以是杂芳基环,如5元杂芳基,优选地,具有1或2个环杂原子的那些,例如咪唑或吡唑环。当R^{110}的两个实例与一个或多个插入的原子一起连接以形成3-6元环结构时,环C与3-6元环结构一起可以是螺环、桥环或稠环结构。

[0205] M-2或M-5中的J^1典型地是CR^{30},其中R^{30}在本文中被定义,优选地,R^{30}是氢。然而,在一些实施例中,J^1可以是N。

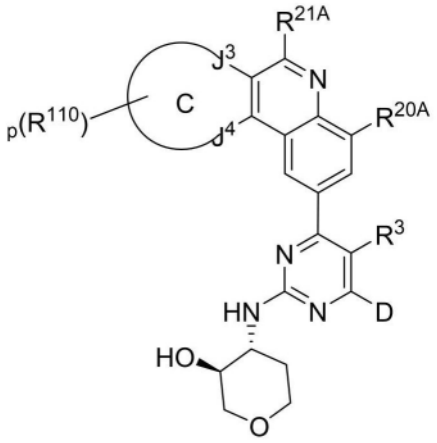
[0206] M-2或M-5中的J^2典型地也是CR^{30},其中R^{30}在本文中被定义,优选地,R^{30}是氢。然而,在一些实施例中,J^2还可以是N。优选地,M-2或M-5中的J^1和J^2不都是N。

[0207] 在一些优选的实施例中,M-2或M-5中的J^1和J^2都是CH。例如,在一些实施例中,具有式I的化合物可以具有根据式I-2的结构:

[0208] 

式 I-2,

[0209] 其中R^3、R^{20A}、R^{21A}、J^3、J^4、p、R^{110}和环C在本文中被定义。在一些实施例中,具有式I的化合物可以是具有式I-2的氘代类似物,例如具有根据式I-2-D的结构:

[0210] 

式 I-2-D,

[0211] 其中R^3、R^{20A}、R^{21A}、J^3、J^4、p、R^{110}和环C在本文中被定义。

[0212] 在一些实施例中,R^{20A}是氢。在一些实施例中,R^{20A}是卤素(例如F或Cl)或CN,例如F。在一些实施例中,R^{20A}是任选地被F取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^{20A}是任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基。典型地,C_{1-4}杂烷基具有1或2个独立地是N或O的杂原子。在一些实施例中,R^{20A}还可以是任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0213] R^{20A}典型地是氢、卤素、或C_{1-4}烷基。例如,在一些优选的实施例中,R^{20A}是氢、F、Cl、甲基、或乙基,优选地,R^{20A}是F。

[0214] 在一些实施例中,R^{21A}是氢。在一些实施例中,R^{21A}是氘。在一些实施例中,R^{21A}是卤素(例如F或Cl)或CN,例如F。在一些实施例中,R^{21A}是任选地被F取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^{21A}是任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基。典型地,C_{1-4}杂烷基具有1或2个独立地是N或O的杂原子。在一些实施例中,R^{21A}还可以是任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0215] R^{21A}典型地是氢、卤素、或C_{1-4}烷基。例如,在一些优选的实施例中,R^{21A}是氢、F、Cl、甲基、或乙基。在一些优选的实施例中,R^{21A}是氢、氘或甲基。

[0216] 在一些实施例中,整数p是0。在一些实施例中,整数p是1,并且R^{110}是OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、或C_{1-4}烷基。

[0217] 在一些实施例中,整数p是2。在这样的实施例中,典型地,R^{110}在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基);或两个R^{110}与一个或多个插入的原子连接在一起以形成3-6元环,例如环丙基环。

[0218] 在一些实施例中,整数p是2、3或4,并且R^{110}的两个实例与任何一个或多个插入的原子一起连接以形成5或6元环,并且R^{110}的任何一个或多个剩余实例在本文中被定义。例如,在一些实施例中,R^{110}的任何一个或多个剩余非环形成实例在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基)。

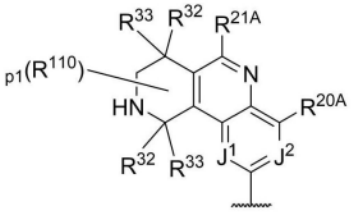
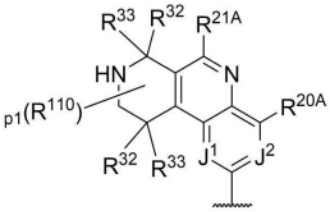
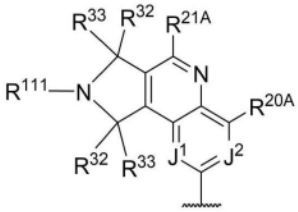
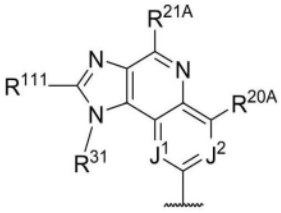
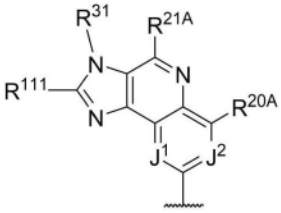
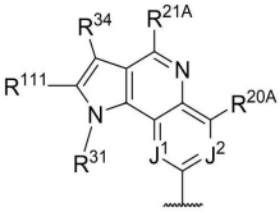
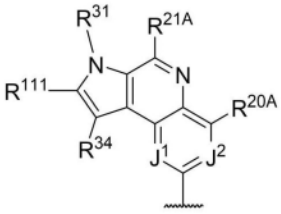
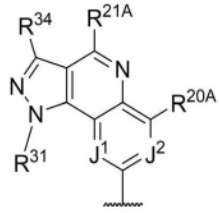
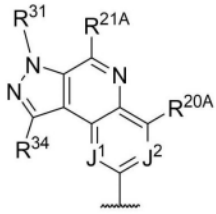
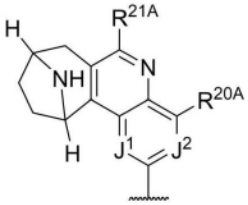
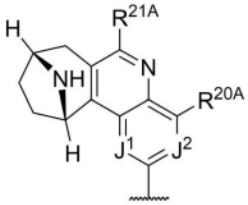
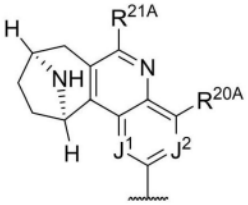
[0219] J^3和J^4独立地是N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34}。例如,在一些实施例中,J^3是NR^{31},并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中,J^3是N。在一些实施例中,J^3是CR^{34},并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中,J^3是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如J^3是CH_2、CD_2、CF_2、CH(CH_3)、或C(CH_3)$_2$。在一些实施例中,J^3是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}和R^{33}与它们同时键

连的碳原子一起以形成3-4元环,例如环丙基。在一些实施例中,J^4是NR^{31},并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中,J^4是N。在一些实施例中,J^4是CR^{34},并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中,J^4是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),并且R^{33}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基),例如J^4是CH_2、CD_2、CF_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。在一些实施例中,J^4是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环,例如环丙基。在一些实施例中,J^4可以是C(O)。典型地,当J^3或J^4是N或CR^{34}时,意指J^3或J^4在适用时与环C中的另一个环原子形成双键,如本文所例举的那些。

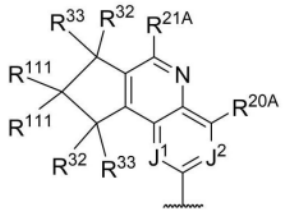
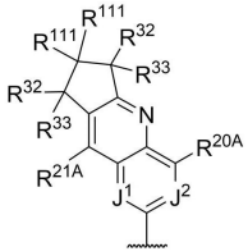
[0220] 在一个实施例中,R^{32}的一个实例和R^{100}的一个实例与一个或多个插入的原子一起连接以形成如本文所述任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环)。在一个实施例中,J^4是$CR^{32}R^{33}$,并且R^{32}和R^{100}的一个实例(在环原子上,不与J^4相邻)形成桥(例如-NH-桥),并且R^{33}是氢、氘、F、或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。

[0221] 例如,在一些实施例中,R^2的特征为具有根据式F-1、F-2、F-3、F-4、F-5、F-6、F-7、F-8、F-9、F-10、F-11、F-12、F-13、或F-14的结构:

[0222]

 F-1,	 F-2,	 F-3,
 F-4,	 F-5,	 F-6,
 F-7,	 F-8,	 F-9,
		

[0223]

F-10,	F-11,	F-12,
		
F-13，或	F-14,	

[0224] 其中：

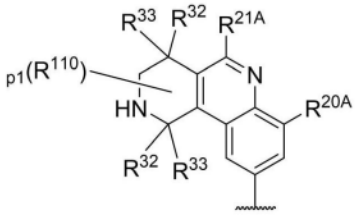
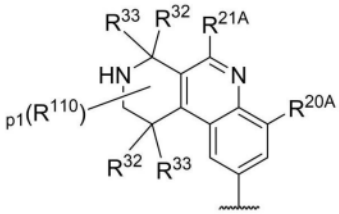
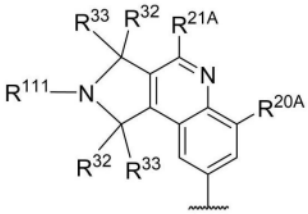
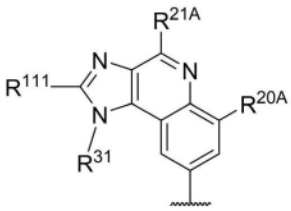
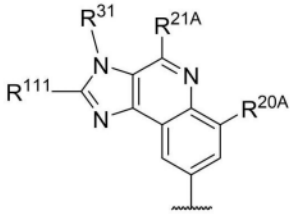
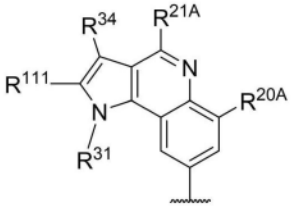
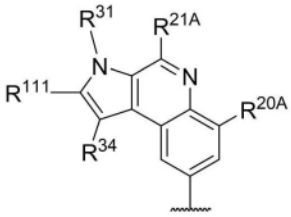
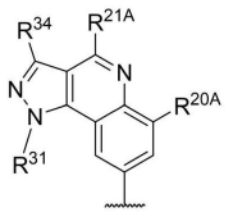
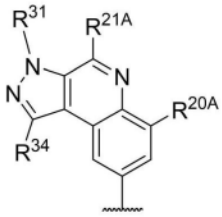
[0225] 当化合价允许时，p1是0、1、2或3；以及

[0226] R^{111}是氢或R^{110}，并且

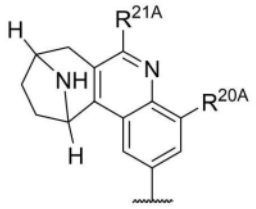
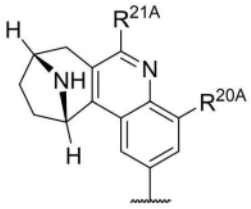
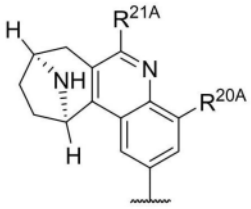
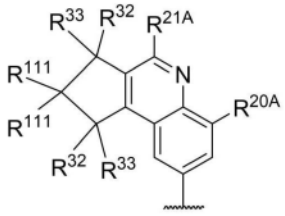
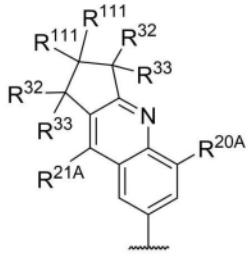
[0227] 这些变量J^1、J^2、R^{20A}、R^{21A}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、和R^{110}如本文所定义。例如，在一些实施例中，F-1至F-12中的J^1和J^2都是CH。在一些实施例中，在F-1至F-12中，R^{20A}和R^{21A}各自独立地是氢、卤素、或C_{1-4}烷基，优选地，R^{20A}和R^{21A}各自独立地是氢、F、Cl、甲基、或乙基，例如，在一些优选的实施例中，R^{20A}可以是F。在一些实施例中，在F-1至F-9中，R^{31}、R^{32}、R^{33}和R^{34}各自独立地是氢、卤素、或C_{1-4}烷基，优选地氢、甲基、或乙基，或一对或两对R^{32}和R^{33}与它们共同键连的碳原子一起连接以形成环丙基环。在一些优选的实施例中，R^2的特征为具有根据式F-1的结构。

[0228] 在一个实施例中，R^2的特征为具有根据式F-1-1、F-2-1、F-3-1、F-4-1、F-5-1、F-6-1、F-7-1、F-8-1、F-9-1、F-10-1、F-11-1、F-12-1、F-13-1、或F-14-1的结构：

[0229]

		
F-1-1,	F-2-1,	F-3-1,
		
F-4-1,	F-5-1,	F-6-1,
		

[0230]

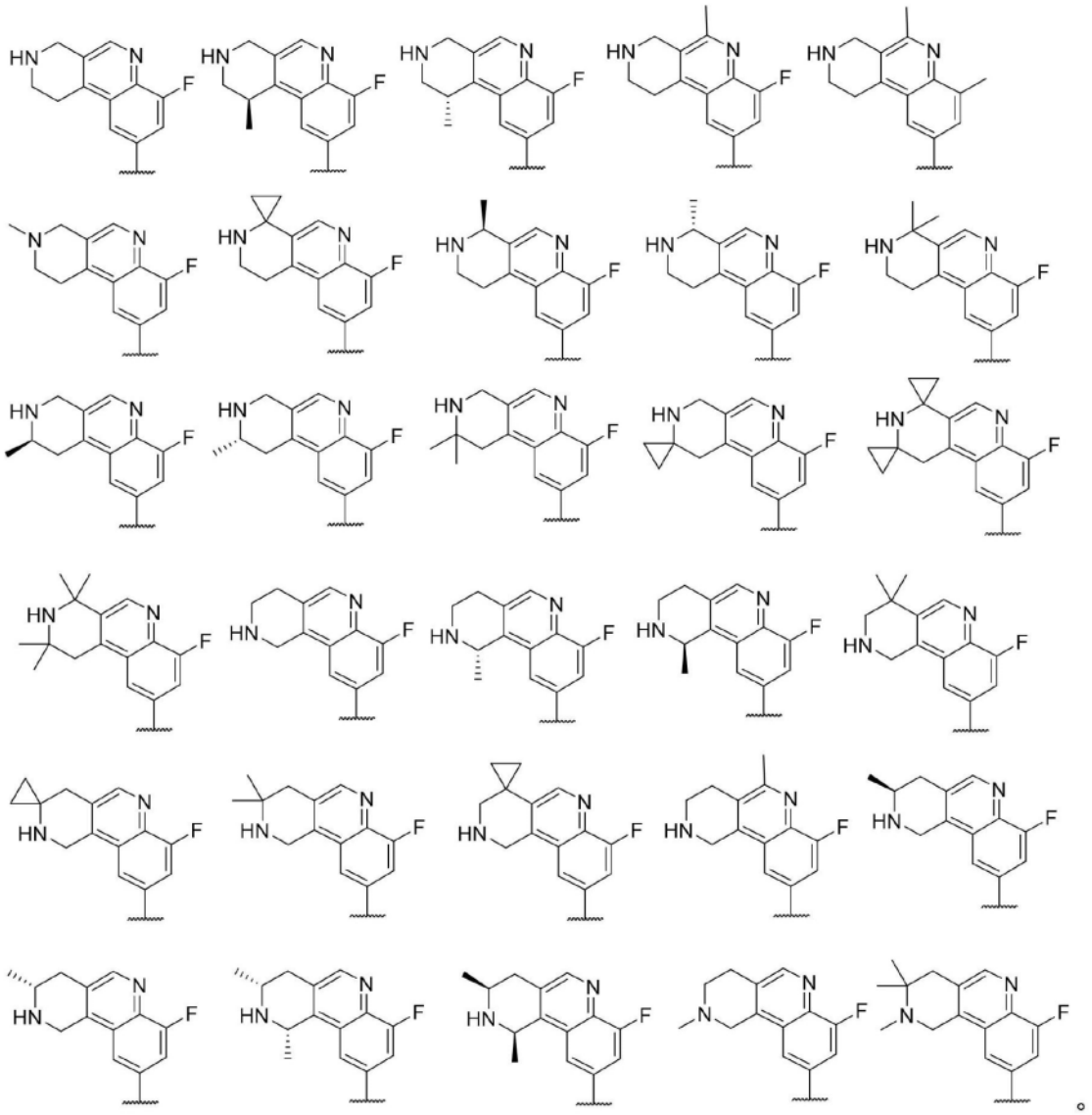
F-7-1，	F-8-1，	F-9-1，
		
F-10-1，	F-11-1，	F-12-1，
		
F-13-1，或	F-14-1。	

[0231] 在一些实施例中,在F-1或F-2(或其子式)中,p1是0,或p1是1,并且R^{110}是C_{1-4}烷基。在一些实施例中,在F-1或F-2(或其子式)中,p是2,其中R^{110}在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基);或两个R^{110}与一个或多个插入的原子连接在一起以形成3-6元环,例如环丙基环。

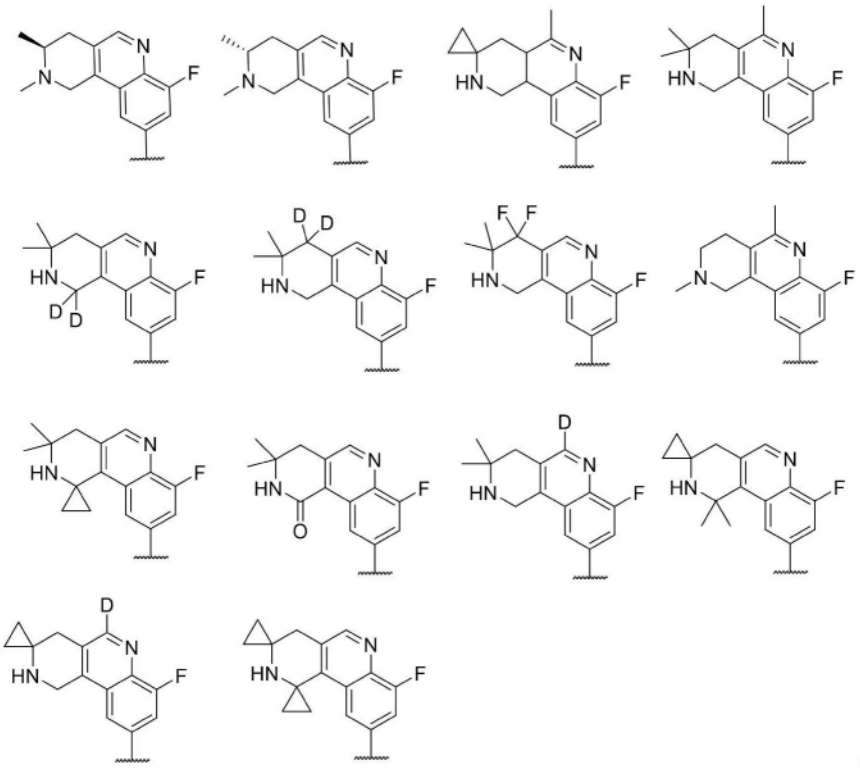
[0232] 在一些实施例中,在F-3、F-4、F-5、F-6或F-7(或其子式)中,R^{111}是氢或C_{1-4}烷基。

[0233] 在一些实施例中,在F-4、F-5、F-6、或F-7(或其子式)中,R^{111}是NH_2或NH(C_{1-4}烷基)。

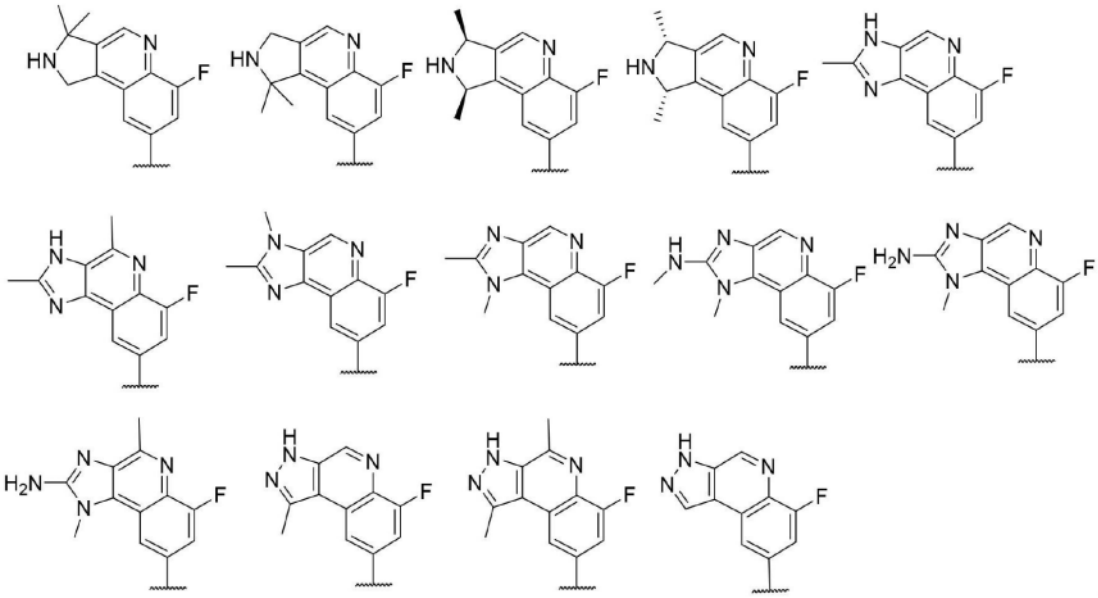
[0234] 例如,在一些特定实施例中,M-2中的环C是杂环,并且式I中的R^2可以选自:

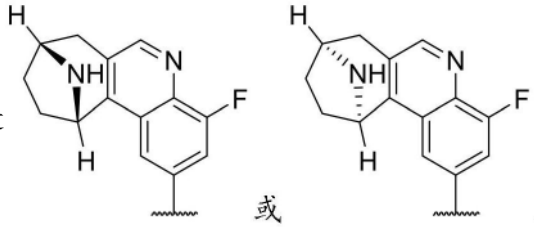


[0235] 在一些特定实施例中,M-2中的环C是杂环,并且式I中的R^2可以选自:

[0236] 

[0237] 在一些特定实施例中,M-2中的环C是5元杂环或杂芳基环,并且式I中的R^2可以选自:

[0238] 

[0239] 在一些特定实施例中,M-2中的环C与R^{110}的两个实例一起连接以形成桥联杂环,例如,式I中的R^2可以是  或 。

[0240] 在一些实施例中,式I中的R^2可以是根据M-3或M-4的结构:

[0241]



[0242] 其中：

[0243] J^1和J^2独立地是N或CR^{30}，其中R^{30}在每次出现时独立地是氢、卤素、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基；

[0244] 环C是杂环或杂芳基环，其任选地被R^{110}的1-5个实例取代，即当化合价允许时，p是0-5，其中

[0245] R^{110}在每次出现时独立地是(1)氧代，(2)卤素(例如F或Cl)，(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)，(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基，(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基，或(6)R^{110}的两个实例，这两个实例与一个或多个插入的原子一起连接以形成3-6元环结构(例如，环丙基、环丁基、4-6元杂环)，该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代，

[0246] U是O或C(=O)；

[0247] W和V独立地是C、N、或CR^{34}；

[0248] t是0、1、2、或3，每个Z独立地是O、N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34}；

[0249] 其中当化合价允许时，W和V、W和Z、或两个连续Z之间的键是单键或双键，

[0250] J^3和J^4独立地是N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34}，其中

[0251] R^{31}在每次出现时独立地是氢、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)，

[0252] R^{32}和R^{33}中的每一个，在每次出现时，独立地是(1)氢，(2)卤素(例如F或Cl)，(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)，(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基，(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基，或(6)任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)；或(7)R^{32}和R^{33}，其与它们共同键连的碳原子一起连接以形成羰基(CO)或3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、或4-6元杂环)，该环结构任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代；

[0253] R^{34}在每次出现时独立地是(1)氢，(2)卤素(例如F或Cl)，(3)OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)，(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基，(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基，或(6)任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)；

[0254] 或者J^3和R^{110}的一个实例或J^4和R^{110}的一个实例与一个或多个插入的原子连接在一起以形成环结构;

[0255] R^{20A}是氢、卤素(例如F或Cl)、CN、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基、或任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基);以及

[0256] R^{22A}和R^{23A}各自独立地是:(1)氢;(2)卤素(例如F或Cl),(3)CN,(4)任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、NH(C_{3-6}环烷基)、N(C_{1-4}烷基)(C_{3-6}环烷基)、或N(C_{3-6}环烷基)(C_{3-6}环烷基)的取代基取代的C_{1-4}烷基,(5)任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基,或(6)任选地被1-3个各自独立地是氧代、卤代(例如F)、OH、NH_2、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基的取代基取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0257] M-3中的环C可以典型地是杂环,例如,具有1或2个环杂原子的那些,如具有1个环氮原子的5或6元杂环,例如四氢吡啶环或二氢吡咯环。在一些实施例中,M-3中的环C可以是杂芳基环,如5元杂芳基,优选地,具有1或2个环杂原子的那些,例如咪唑或吡唑环。

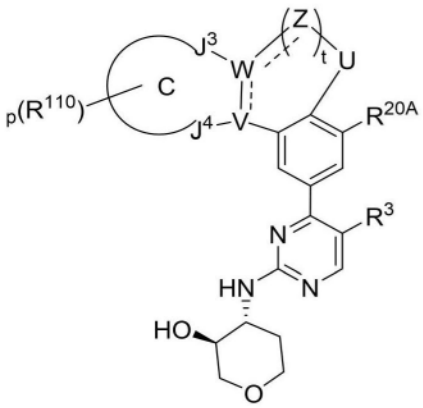
[0258] 当化合价允许时,W和V之间的键是单键或双键。类似地,当化合价允许时,W和Z之间的键是单键或双键。并且当化合价允许时,两个连续的Z可以通过单键或双键连接。

[0259] M-3或M-4中的J^1典型地是CR^{30},其中R^{30}在本文中被定义,优选地,R^{30}是氢。然而,在一些实施例中,J^1可以是N。

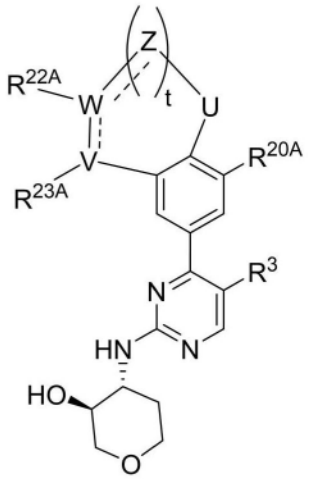
[0260] M-3或M-4中的J^2典型地也是CR^{30},其中R^{30}在本文中被定义,优选地,R^{30}是氢。然而,在一些实施例中,J^2还可以是N。优选地,M-3或M-4中的J^1和J^2不都是N。

[0261] 在一些优选的实施例中,M-3或M-4中的J^1和J^2都是CH。例如,在一些实施例中,具有式I的化合物可以具有根据式I-3或I-4的结构:

[0262]



式 I-3,



式 I-4,

[0263] 其中R^3、R^{20A}、R^{22A}、R^{23A}、J^3、J^4、p、R^{110}、t、U、V、W、Z和环C在本文中被定义。

[0264] 在一些实施例中,R^{20A}是氢。在一些实施例中,R^{20A}是卤素(例如F或Cl)或CN,例如F。在一些实施例中,R^{20A}是任选地被F取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^{20A}是任选地被F取代的C_{1-4}杂烷基。典型地,C_{1-4}杂烷基具有1或2个独立地是N或O的杂原子。在一些实施例中,R^{20A}还可以是任选地被取代的3-6元环结构(例如环丙基、环丁基、4-6元杂环、或5元杂芳基)。

[0265] R^{20A}典型地是氢、卤素、或C_{1-4}烷基。例如,在一些优选的实施例中,R^{20A}是氢、F、Cl、

甲基、或乙基。

[0266] 在一些实施例中，整数p是0。在一些实施例中，整数p是1，并且R^{110}是OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)、或C_{1-4}烷基。

[0267] 在一些实施例中，整数p是2。在这样的实施例中，典型地，R^{110}在每次出现时独立地是C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基)；或两个R^{110}与一个或多个插入的原子连接在一起以形成3-6元环，例如环丙基环。

[0268] J^3和J^4独立地是N、NR^{31}、$CR^{32}R^{33}$、或CR^{34}。例如，在一些实施例中，J^3是NR^{31}，并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中，J^3是N。在一些实施例中，J^3是CR^{34}，并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中，J^3是$CR^{32}R^{33}$，并且R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，例如J^3是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。在一些实施例中，J^3是$CR^{32}R^{33}$，并且R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环，例如环丙基。在一些实施例中，J^4是NR^{31}，并且R^{31}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中，J^4是N。在一些实施例中，J^4是CR^{34}，并且R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一些实施例中，J^4是$CR^{32}R^{33}$，并且R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，例如J^4是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。在一些实施例中，J^4是$CR^{32}R^{33}$，并且R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环，例如环丙基。典型地，当J^3或J^4是N或CR^{34}时，意指J^3或J^4分别与环C中的另一个环原子形成双键，如本文所例举的那些。

[0269] M-3或M-4中的U通常是O。在一些实施例中，U也可以是C(=O)。

[0270] 整数t通常为1或2。

[0271] 典型地，Z在每次出现时独立地是$CR^{32}R^{33}$，并且R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，例如Z是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。在一些实施例中，Z的一个实例是$CR^{32}R^{33}$，其中R^{32}和R^{33}与它们同时键连的碳原子一起以形成3-4元环，例如环丙基；并且Z的任何剩余实例独立地是$CR^{32}R^{33}$，其中R^{32}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，并且R^{33}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，例如Z的剩余实例独立地是CH_2、$CH(CH_3)$、或$C(CH_3)_2$。

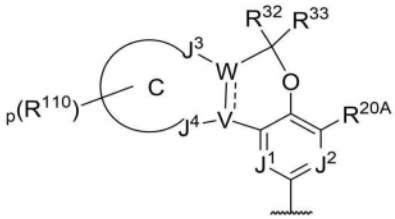
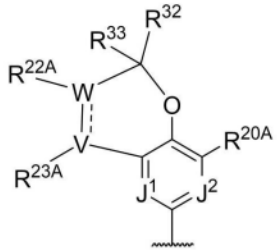
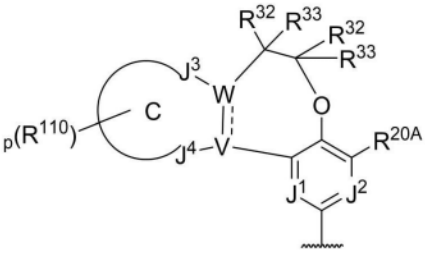
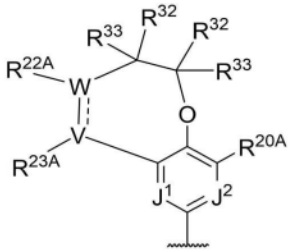
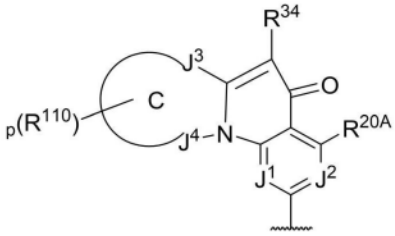
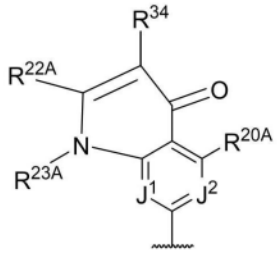
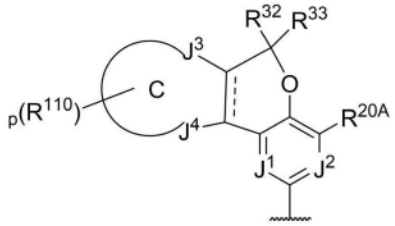
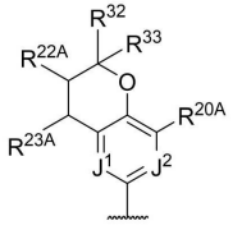
[0272] 在一些实施例中，W是C，并且直接与W连接的Z是CR^{34}，其中R^{34}是氢或C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)，并且Z和W之间的键是双键。

[0273] 在一些实施例中，W是C。在一些实施例中，W是CH。

[0274] 在一些实施例中，V是C。在一些实施例中，V是CH。在一些实施例中，V是N。

[0275] 例如，在一些实施例中，M-3或M-4可以具有以下结构：

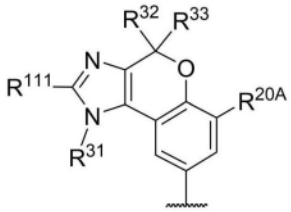
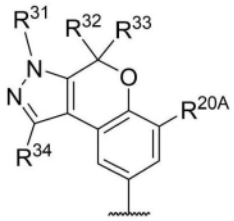
[0276]

 M-3-A	 M-4-A
 M-3-B	 M-4-B
 M-3-C	 M-4-C
 M-3-D	 M-4-D

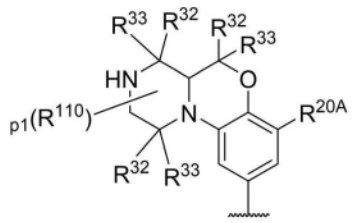
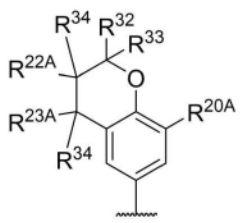
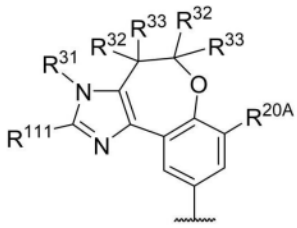
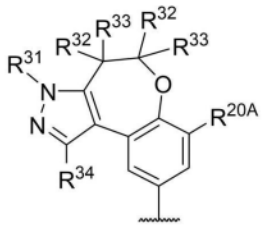
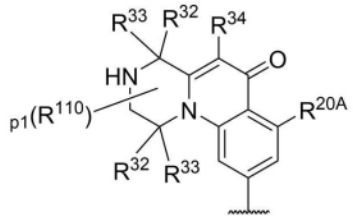
[0277] 其中这些变量在本文中被定义。

[0278] 在一个实施例中,R^2具有根据M-3-A-1、M-3-A-2、M-3-A-3、M-4-A-1、M-3-B-1、M-3-B-2、或M-3-C-1的结构:

[0279]

 M-3-A-1,	 M-3-A-2,

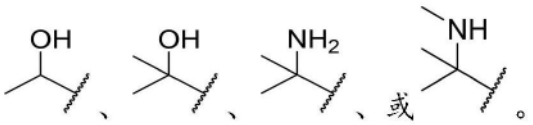
[0280]

 M-3-A-3,	 M-4-A-1,
 M-3-B-1,	 M-3-B-2，或
 M-3-C-1,	

[0281] 其中：

[0282] R^{111}是氢或R^{110}(其中R^{110}在本文中或其他地方被定义)。

[0283] M-4中的R^{22A}可以典型地是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。例如,在一些实施例中,R^{22A}可以是氢或甲基。

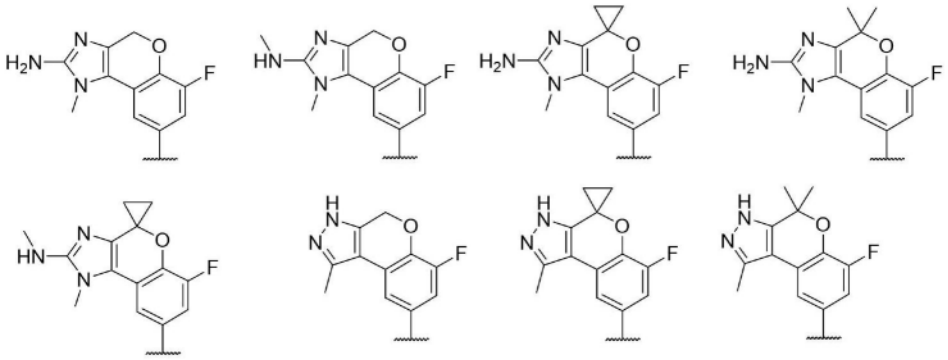
[0284] 在一些实施例中,M-4(例如M-4-D)中的R^{22A}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基,例如, 。

[0285] M-4中的R^{23A}可以典型地是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)或具有1或2个独立地是氧或氮的杂原子的C_{1-4}杂烷基。例如,在一些实施例中,R^{23A}可以是氢或甲基。

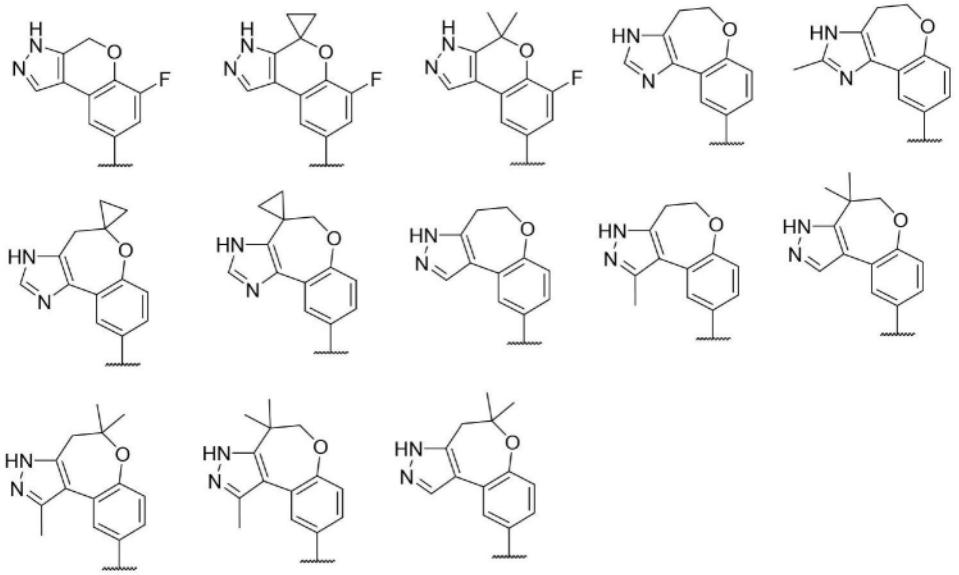
[0286] 在一些实施例中,M-4中的R^{23A}可以是被OH、NH_2、或NH(C_{1-4}烷基)取代的C_{1-4}烷基。

[0287] 在一些实施例中,R^{22A}和R^{23A}中的一个是含有氢键供体的基团。

[0288] 在一些特定实施例中,M-3中的环C是5元杂芳基,并且R^2可以选自：

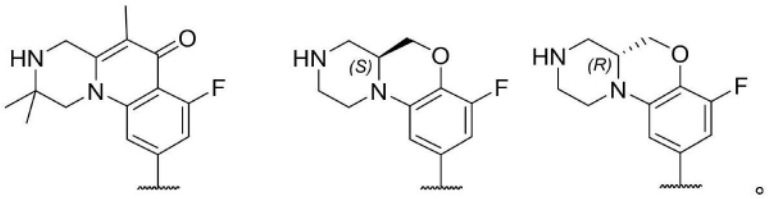


[0289]



[0290] 在一些特定实施例中,M-3中的环C是杂环结构,并且R^2可以选自:

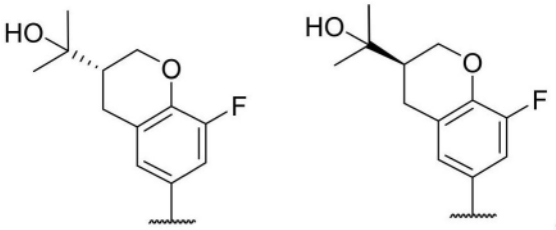
[0291]



。

[0292] 在一些优选的实施例中,R^2可以选自

[0293]

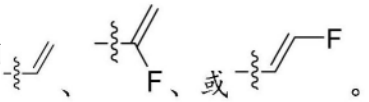


。

[0294] 多种基团适用于式I中的R^3。例如,在一些实施例中,R^3是氢。在一些实施例中,R^3是卤素(例如,F)。在一些实施例中,R^3是CN。在一些实施例中,R^3是C(O)$NR^{11}R^{12}$,其中R^{11}和R^{12}在本文中被定义,例如R^{11}和R^{12}可以同时为氢。在一些实施例中,R^3是任选地被取代的C_{3-8}碳环基。在一些实施例中,R^3是具有1或2个独立地选自N、O和S的环杂原子的任选地被取代的4-10元杂环基。在一些实施例中,R^3是具有1-4个独立地选自N、O和S的环杂原子的任选地被取代的5-10元杂芳基。

[0295] 在本文的任何实施例中,除非指定或另外与上下文相反,否则式I(或本文提供的任何子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3可以是氢、F、Cl、Br、任选地被F取代的C_{1-4}烷基、或CN。

[0296] 在一些实施例中,式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3可以是任选地被取代的C_{1-4}烷基。在一些实施例中,R^3可以是任选地被一个或多个,例如1-3个独立地选自氘、F、CN、或OR^C的取代基取代的C_{1-4}烷基,其中R^C在每次出现时独立地是任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基。例如,在一些实施例中,R^3可以是甲基、CD_3、CH_2-OMe、CH_2-OCD_3、乙基、CHF_2、CF_2CH_3、CH_2CH_2F、CH_2CF_2H、或CF_3。在一些实施例中,R^3可以是CF_2CF_3。在一些优选的实施例中,R^3可以是F或Cl。

[0297] 在一些实施例中,式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3可以是任选地被取代的C_{2-4}烯基,例如。

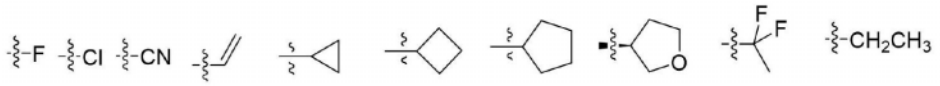
[0298] 在一些实施例中,式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3可以是任选地被取代的C_{2-4}炔基,例如。

[0299] 在一些实施例中,式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3可以是OR^A。例如,在一些实施例中,R^3是OR^A,并且R^A是氢,任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基。

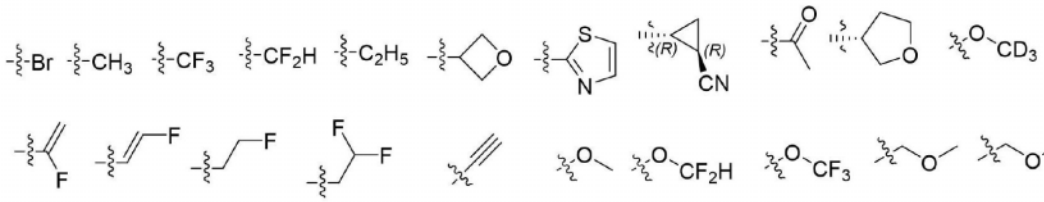
[0300] 在一些实施例中,式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3可以是$C(O)R^B$。例如,在一些实施例中,R^3是$C(O)R^B$并且R^B是氢,任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基。

[0301] 在一些实施例中,式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3还可以是C_{3-6}环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基等),具有1-2个独立地选自N、O和S的环杂原子的4-6元杂环基,如氧杂环丁烷基、四氢呋喃基,或具有1-4个独立地选自N、O和S的环杂原子的5-6元杂芳基,例如噻唑基,其中的每一个任选地被1-3个独立地选自氧代(如果适用)、氘、F、CN、G^1、OH、O-G^1、NH_2、$NH(G^1)$、$N(G^1)(G^1)$、$C(O)$-NH_2、$C(O)$-$NH(G^1)$和$C(O)$-$N(G^1)(G^1)$的取代基取代,其中G^1在每次出现时独立地是任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{1-4}烷基,或任选地被1-3个独立地选自氘、F、CN、OH、和C_{1-4}杂烷基的取代基取代的C_{3-6}环烷基。

[0302] 在本文的任何实施例中,除非指定或另外与上下文相反,否则式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)中的R^3可以选自:



[0303]

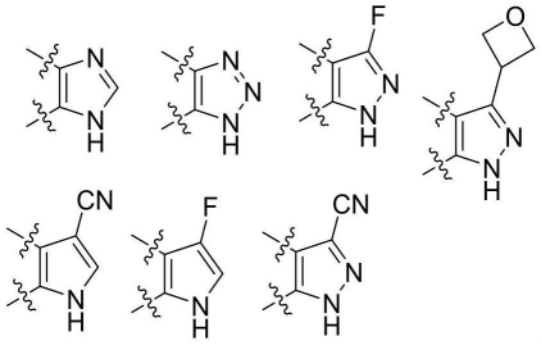


。

[0304] 式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-2、I-3、或I-4)中的R^4典型地是氢。在一些实施例中,式I中的R^4可以是氘。在一些实施例中,式I中的R^4还可以是卤素(例如,F)、任选地被取代的C_{1-6}烷基、或$NR^{11}R^{12}$。例如,在一些实施例中,式I中的R^4是NH_2。

[0305] 在一些实施例中,在式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、或A-2)中,R^3和R^4,与这些插入的原子一起,还可以连接以形成任选地被取代的4-8元环结构,例如4-8元杂环结构或5或6元杂芳基结构。例如,在本文的任何实施例中,除非指定或另外与上下文相反,否则在式I(或如本文所述的任何适用的子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、或A-2)中,R^3和R^4与插入的原子一起可连接以形成以下之一:

[0306]



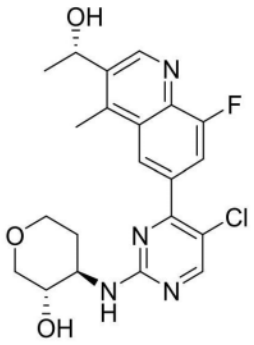
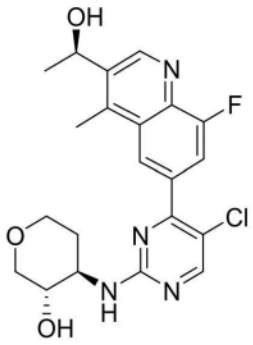
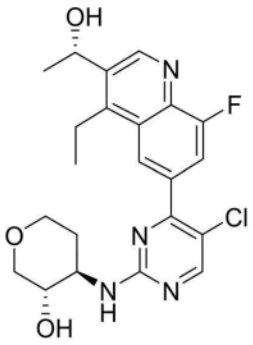
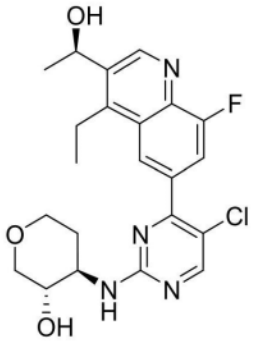
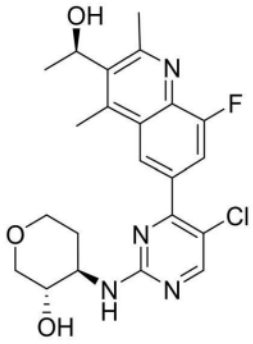
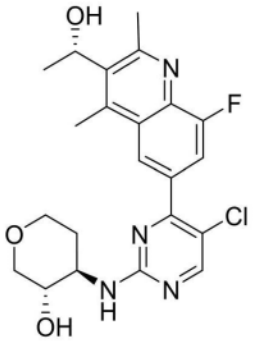
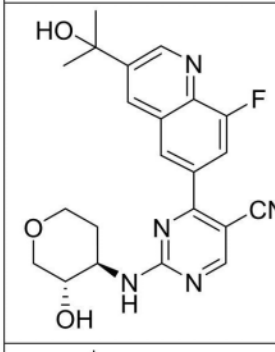
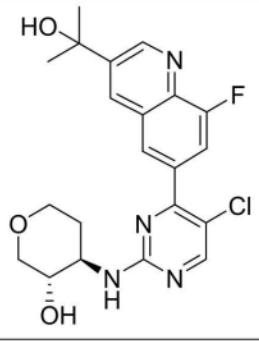
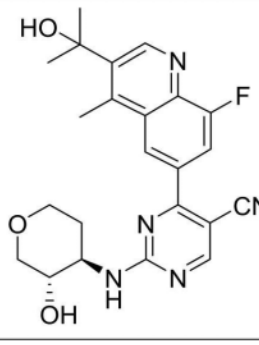
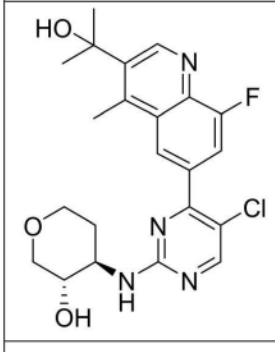
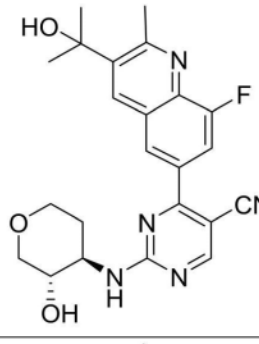
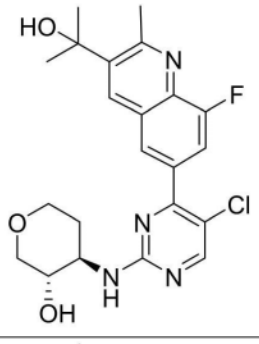
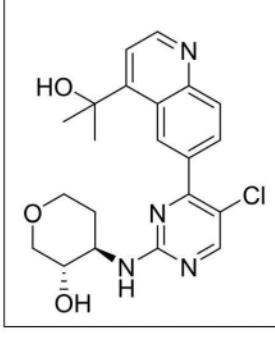
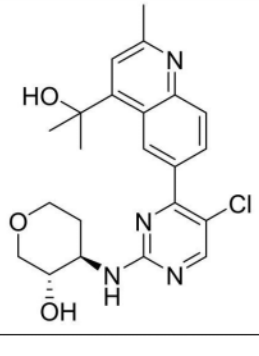
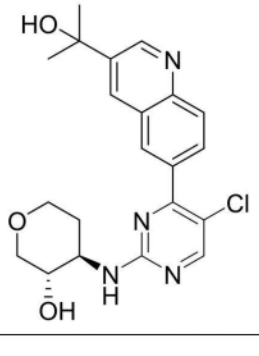
。

[0307] 在一些实施例中,R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{110}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{22A}或R^{23A}中的每个C_{1-4}烷基独立地任选地被1-3个各自独立地是F、OH、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、或N(C_{1-4}烷基)(C_{1-4}烷基)的取代基取代。

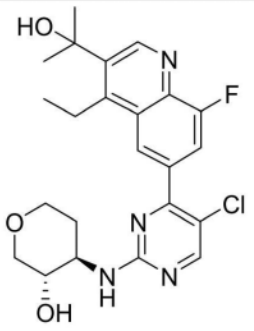
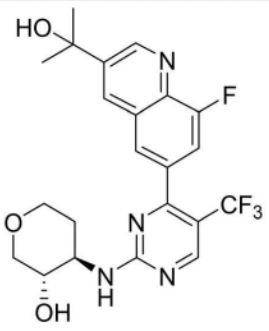
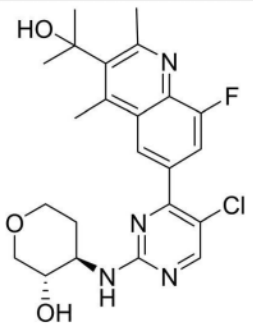
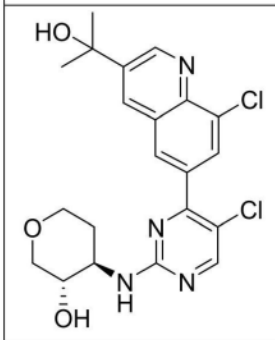
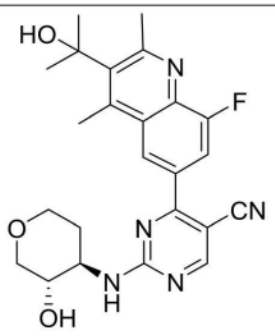
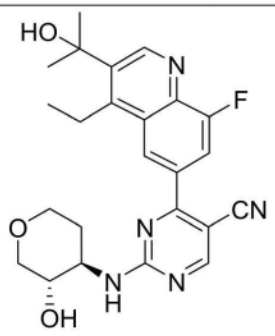
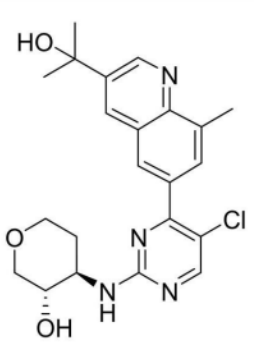
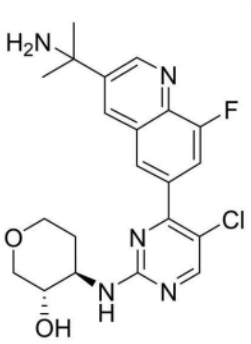
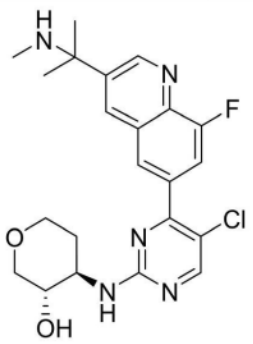
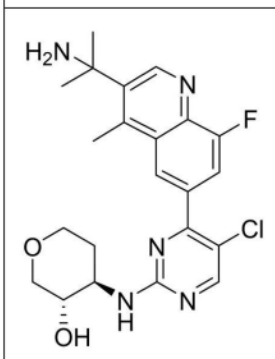
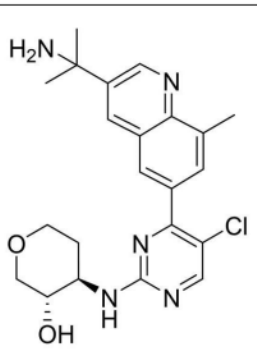
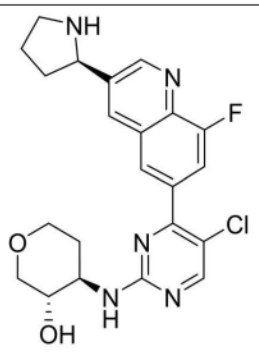
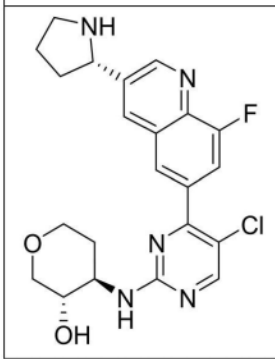
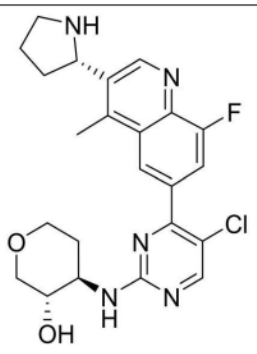
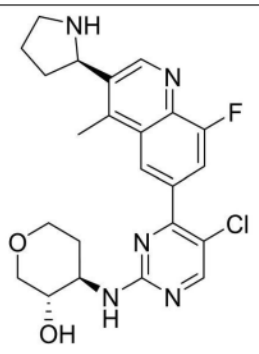
[0308] 在一些实施例中,本披露还提供选自下表1的化合物、其氘代类似物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

[0309] 表1.化合物列表

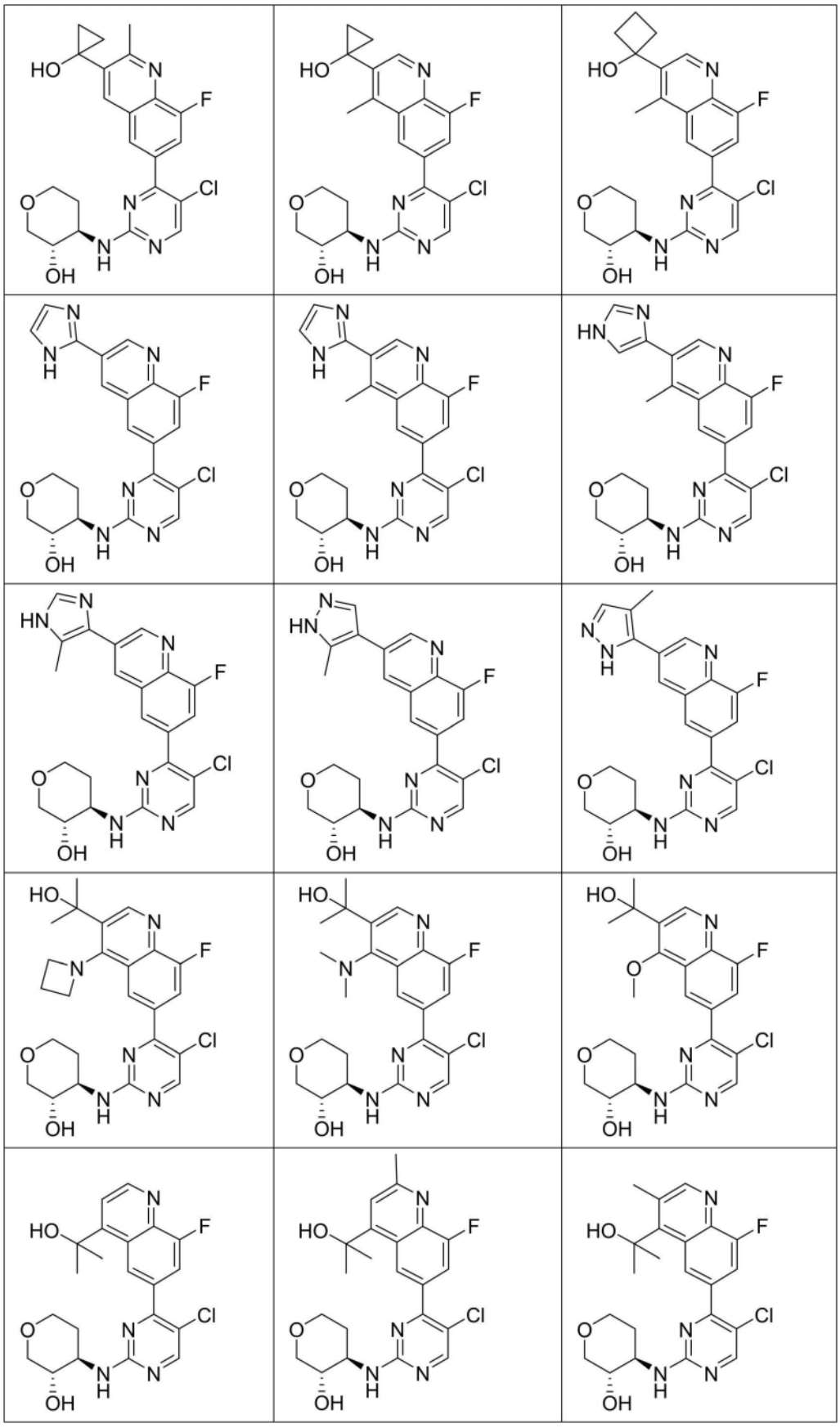
[0310]

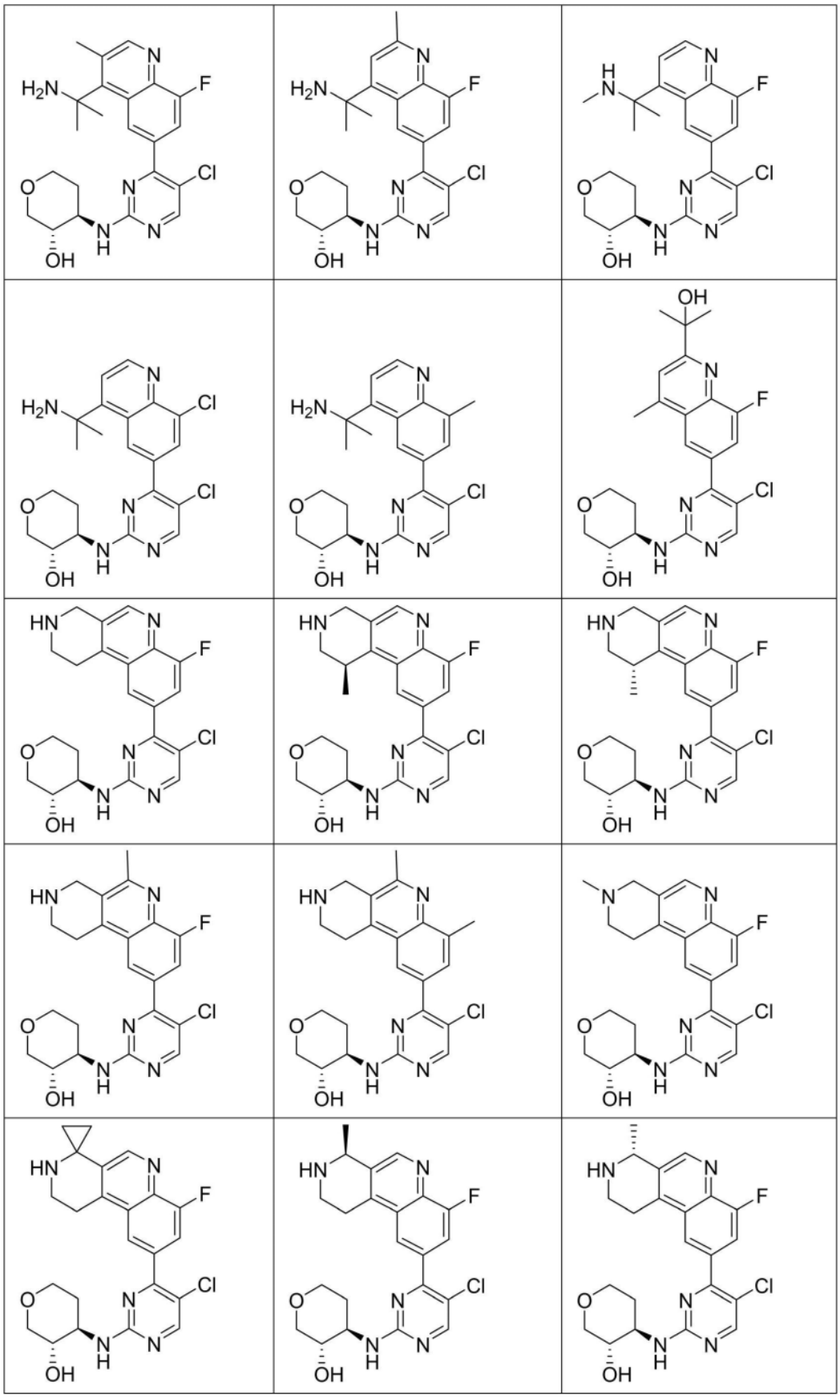
[0311]

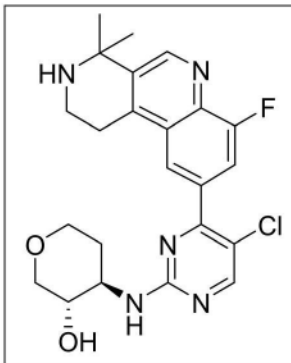
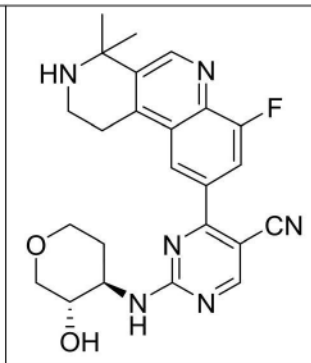
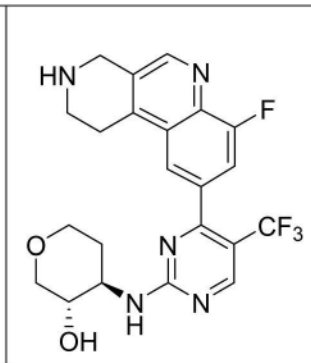
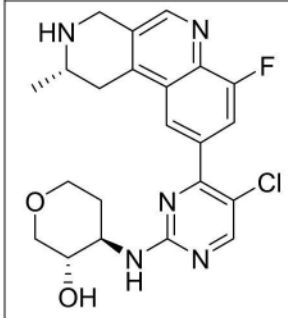
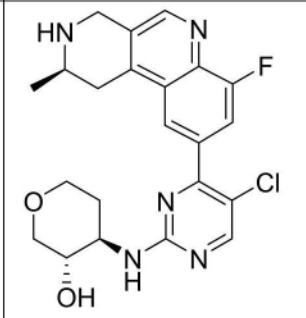
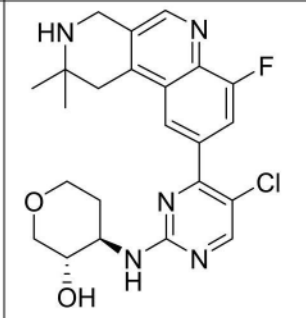
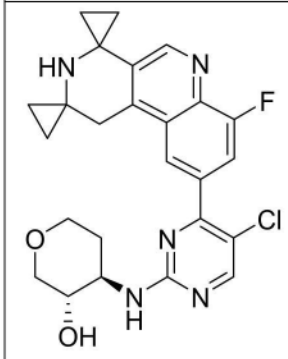
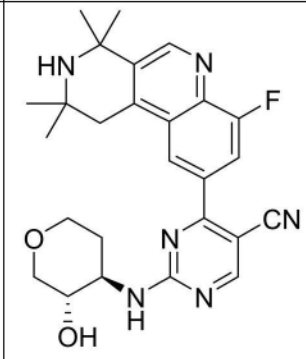
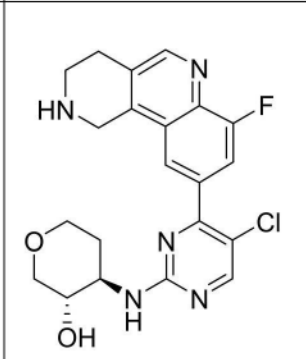
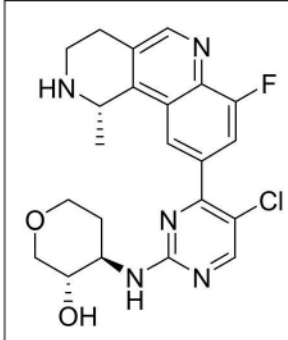
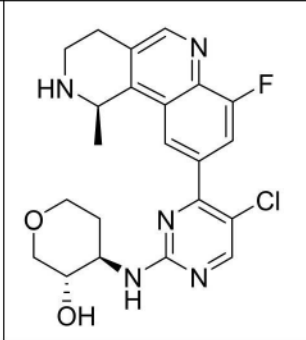
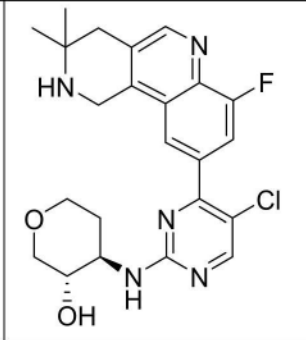
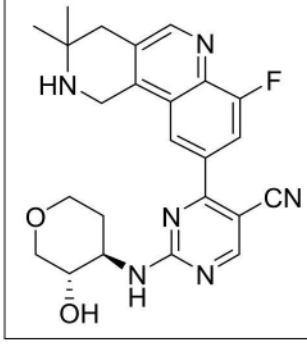
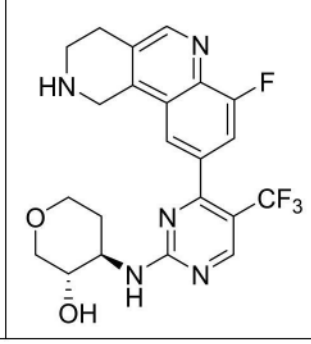
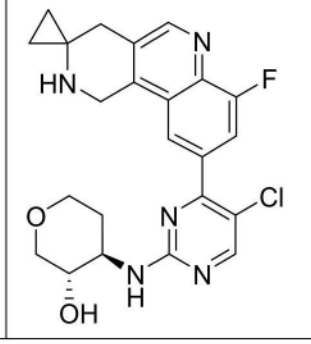
[0312]



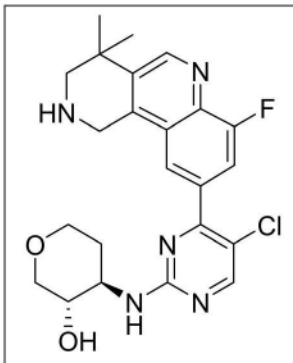
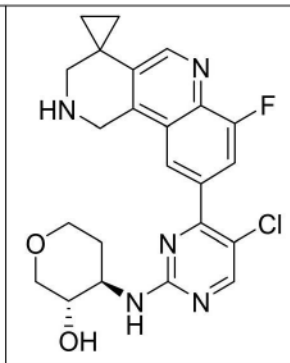
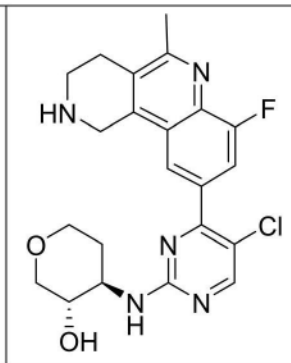
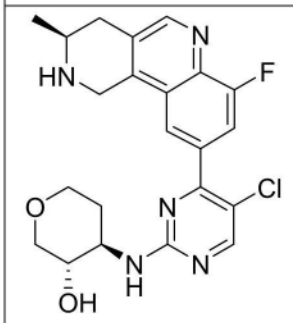
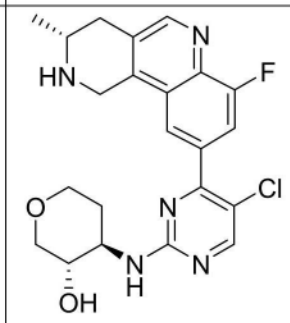
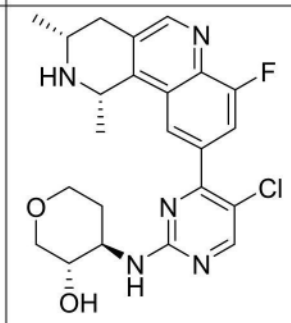
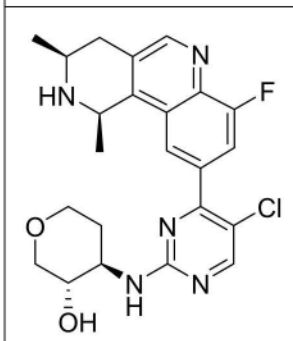
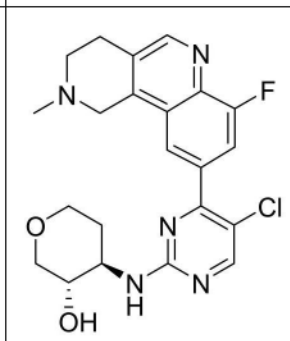
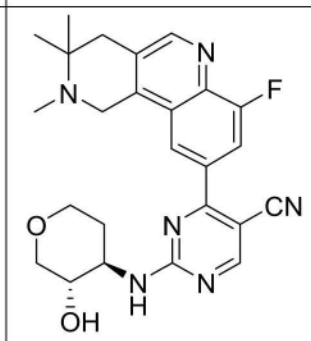
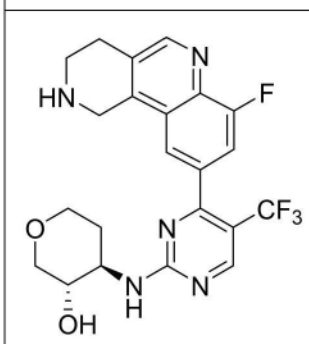
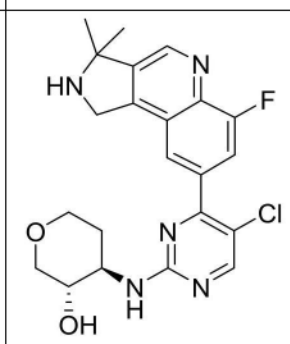
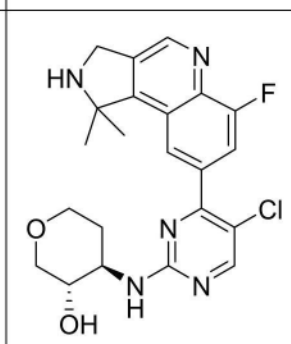
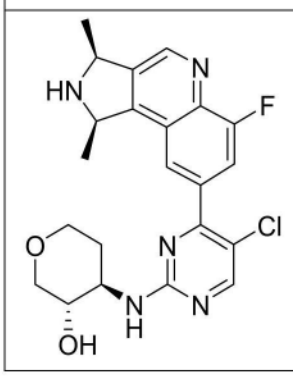
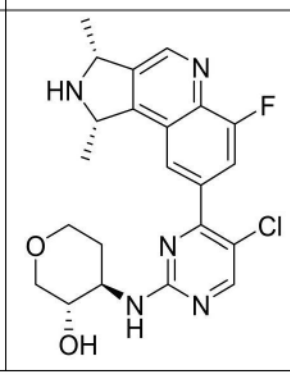
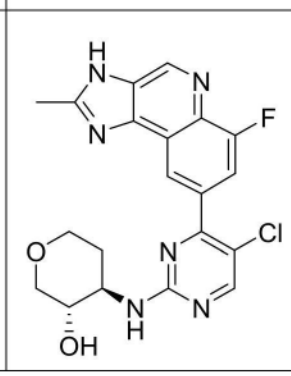
[0313]



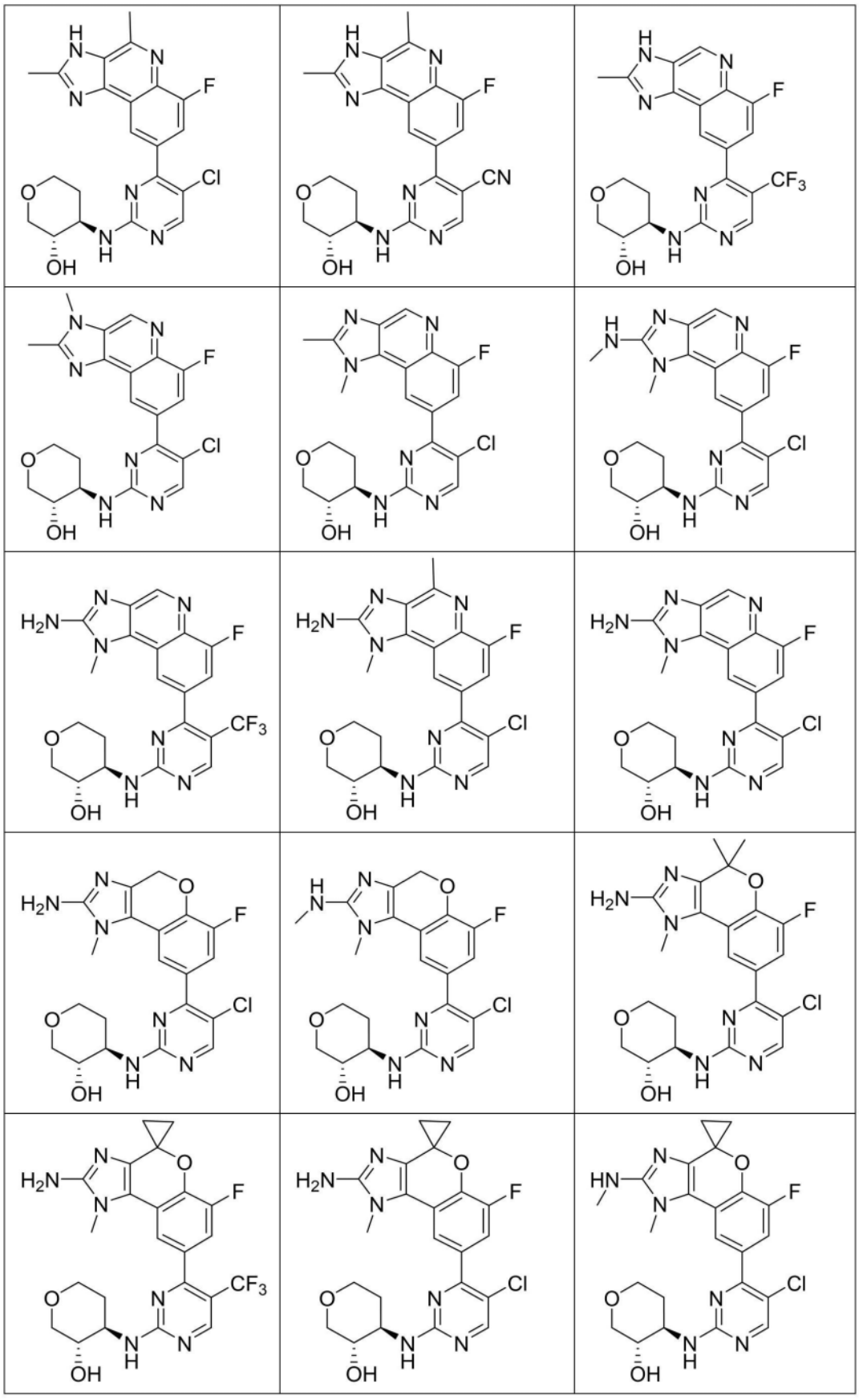
[0314]

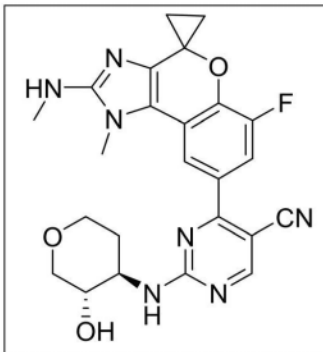
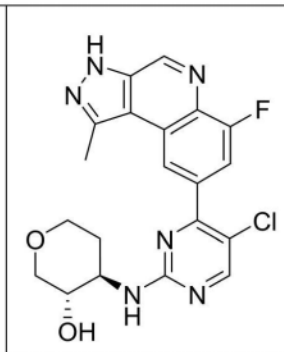
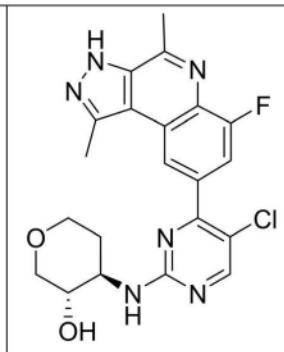
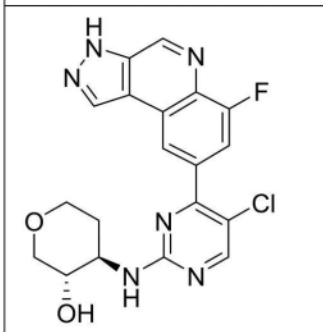
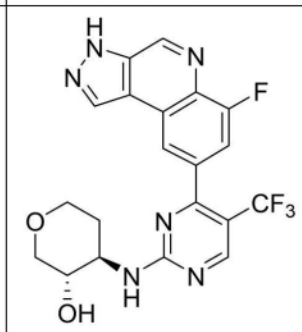
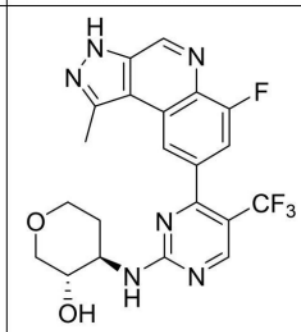
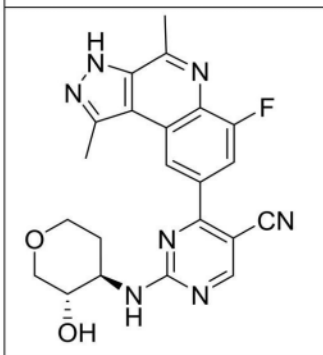
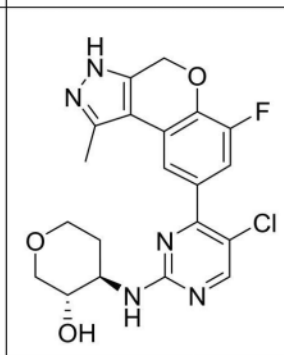
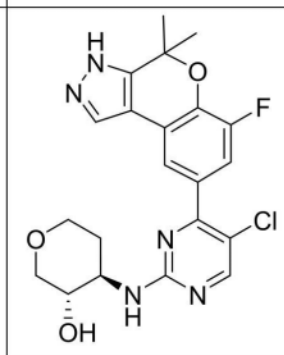
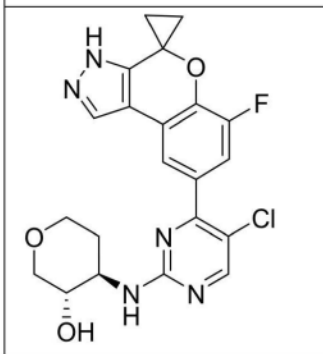
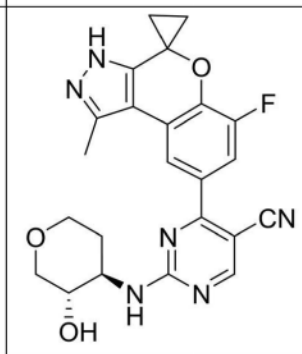
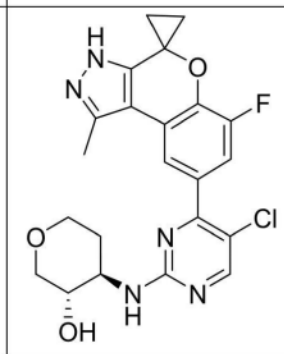
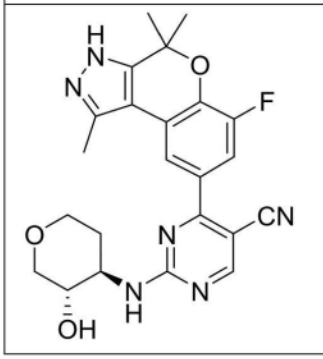
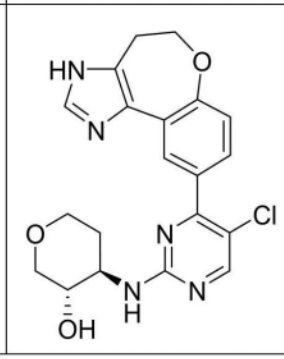
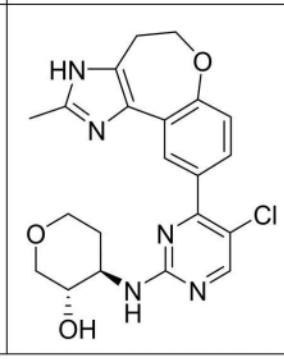
[0315]

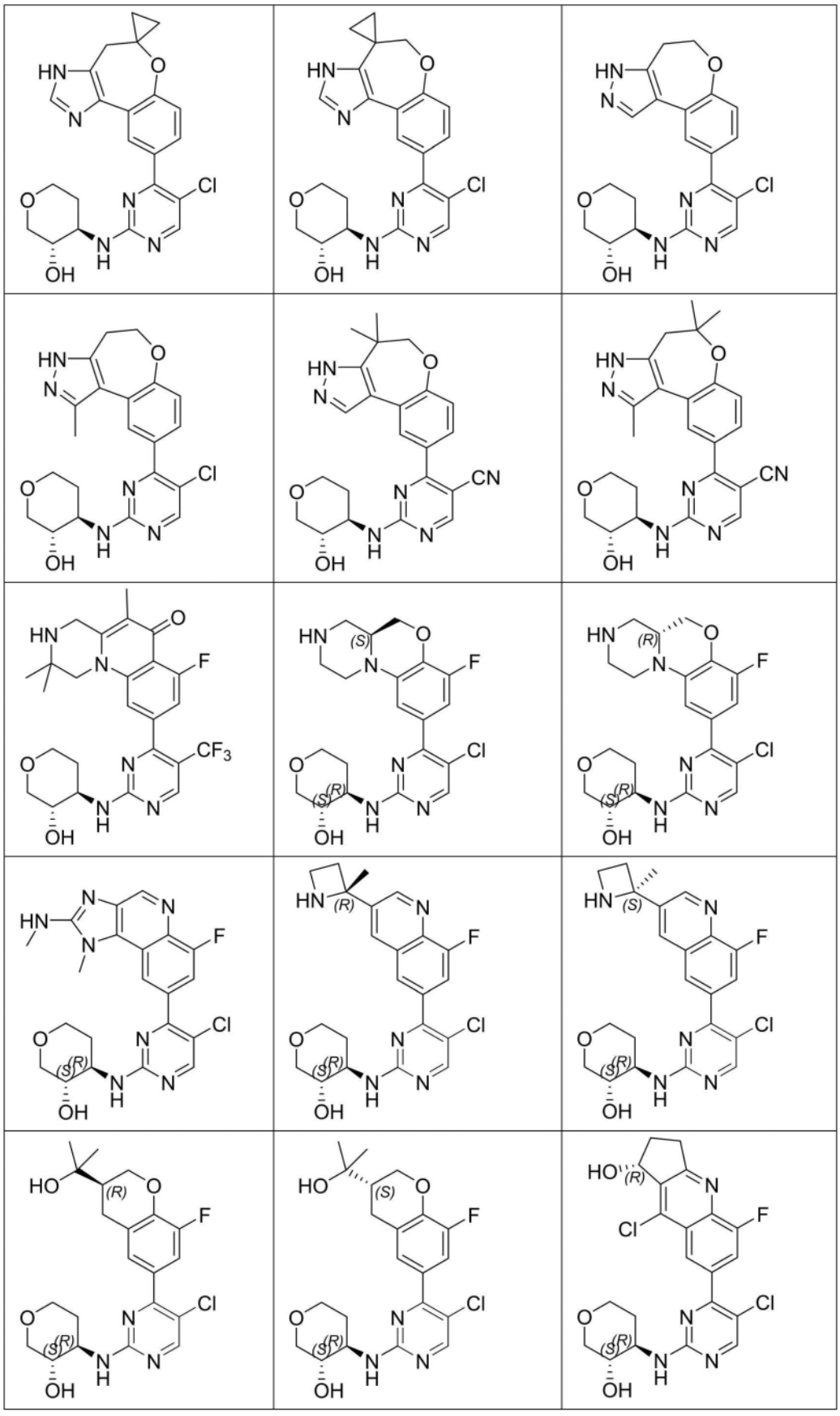
[0316]



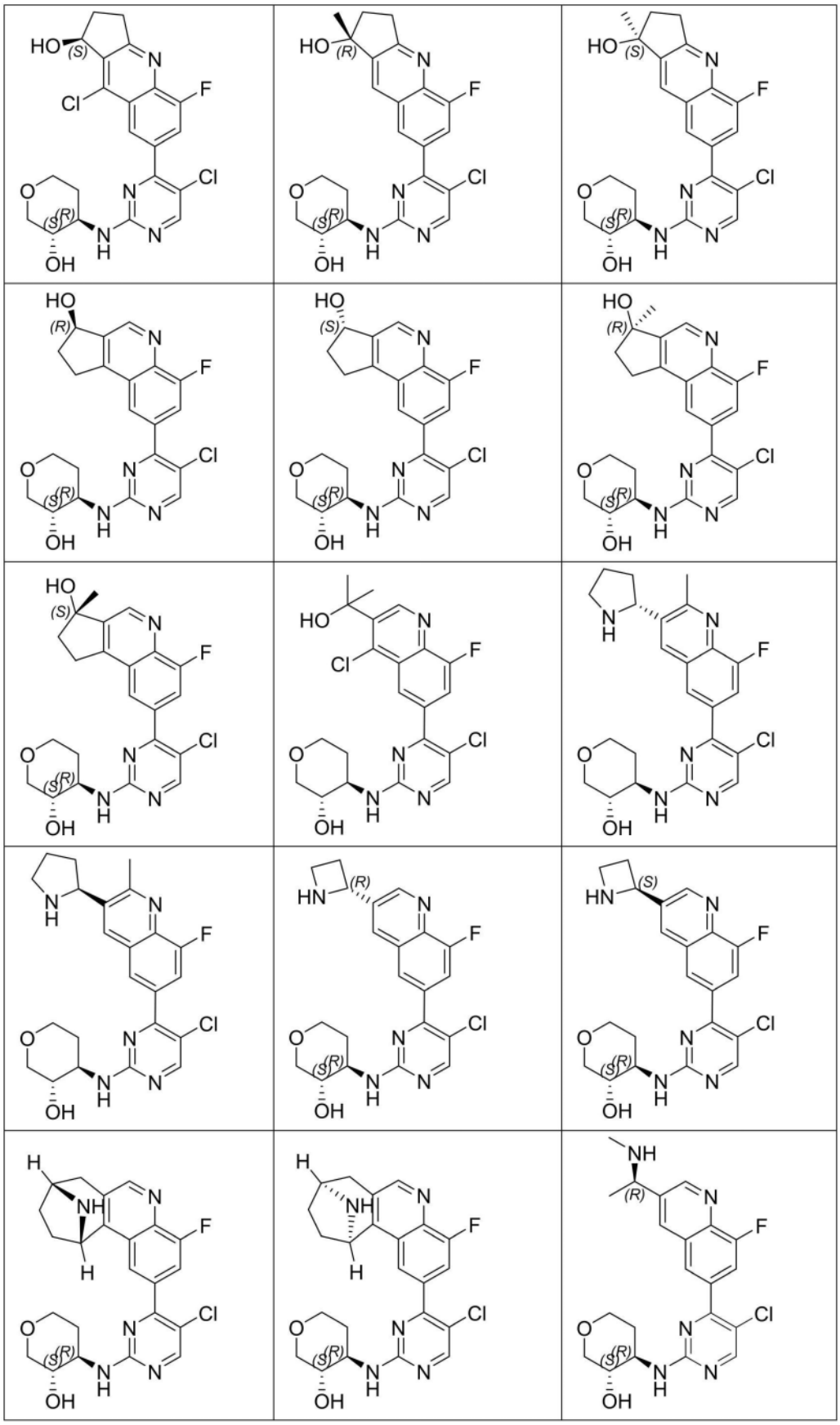
[0317]

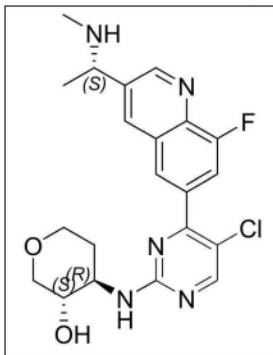
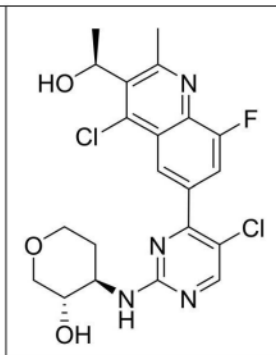
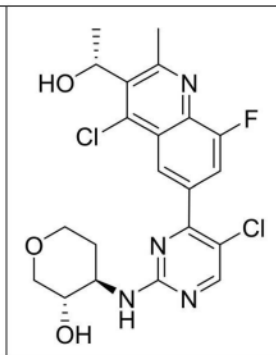
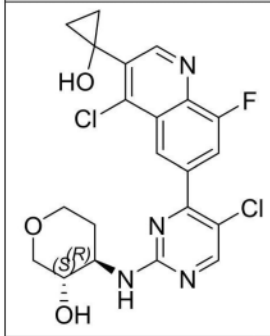
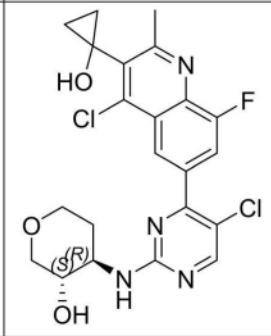
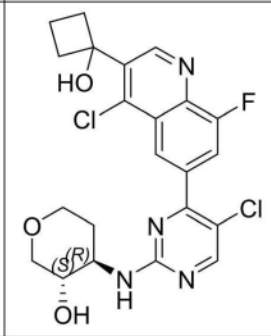
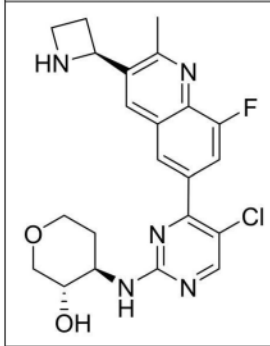
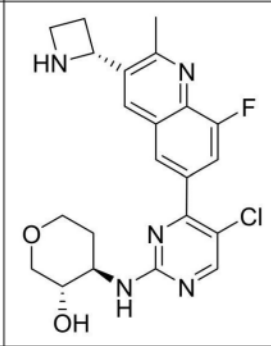
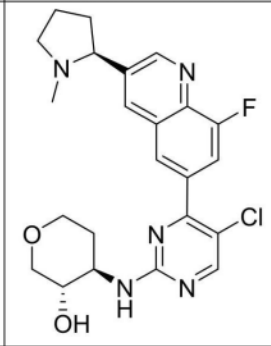
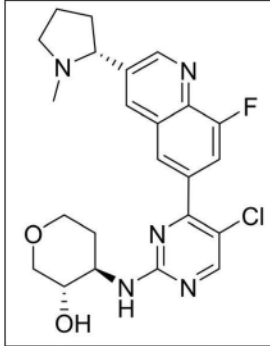
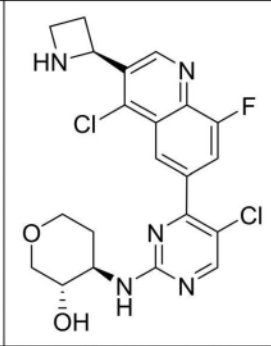
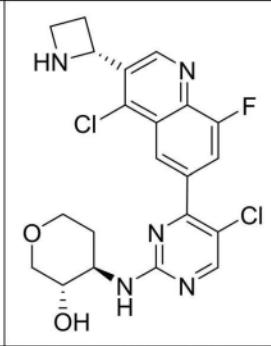
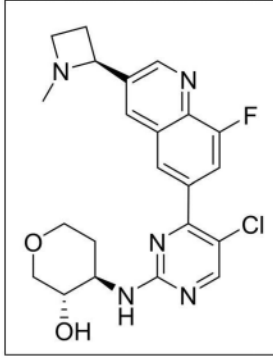
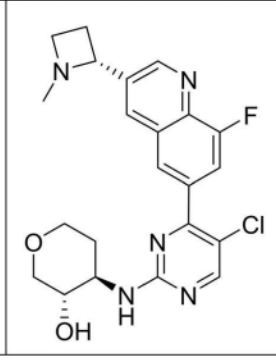
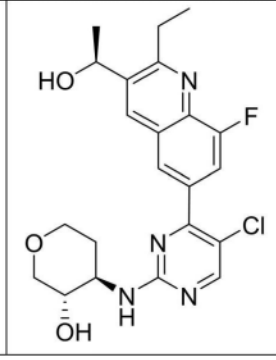
[0318]



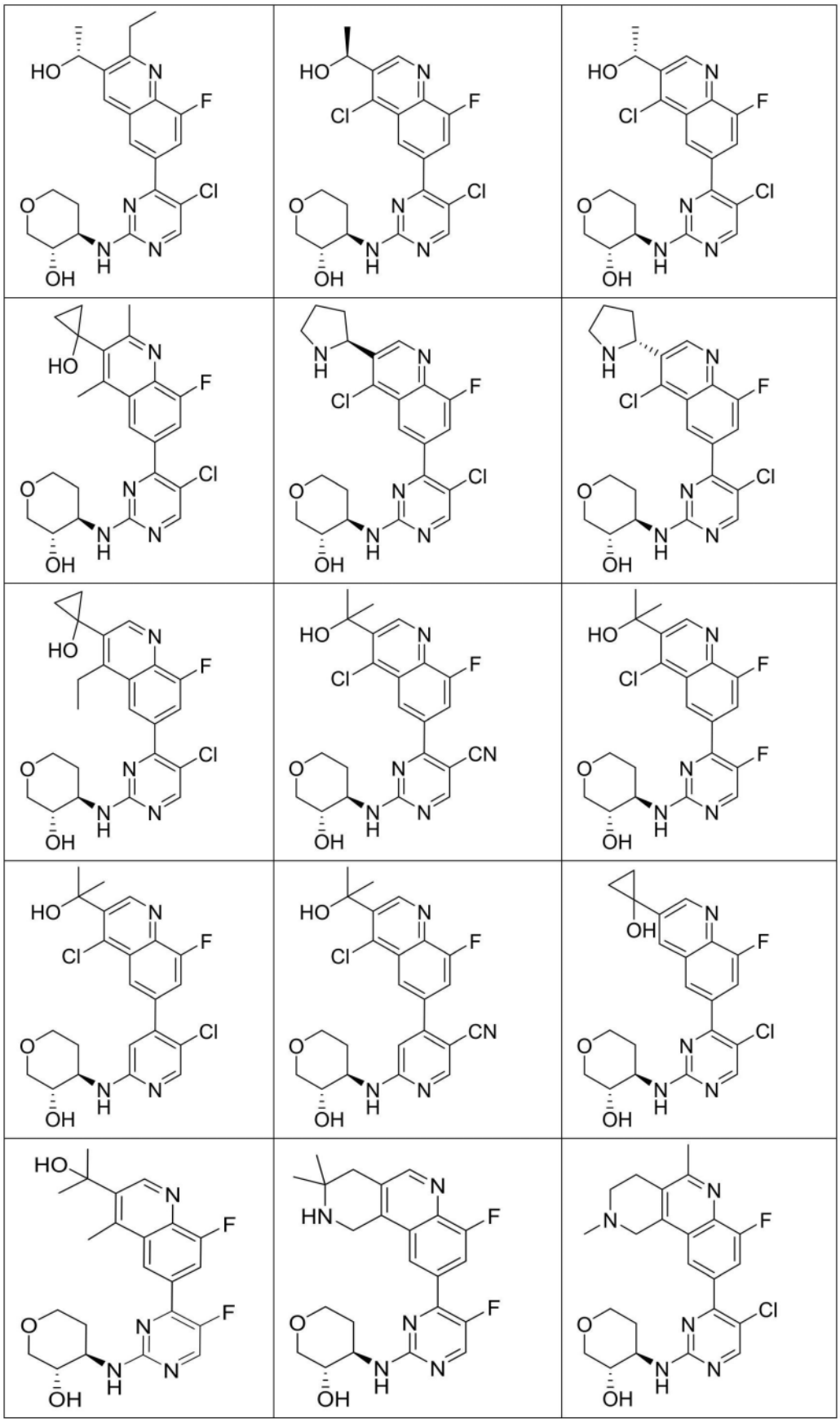
[0319]



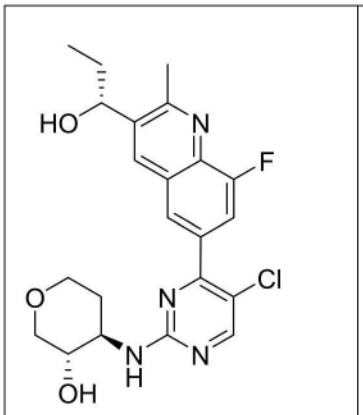
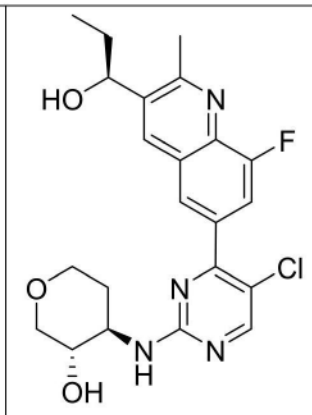
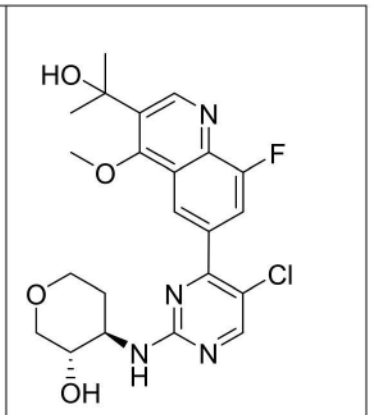
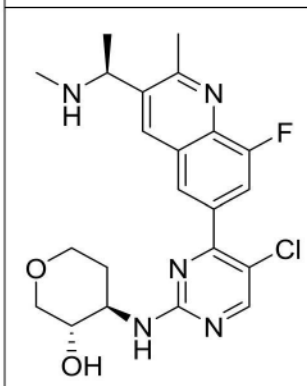
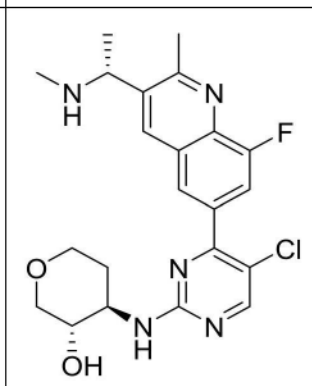
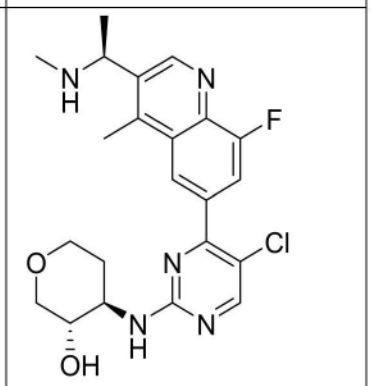
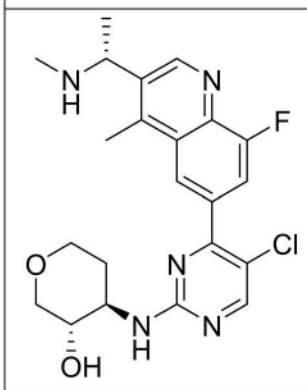
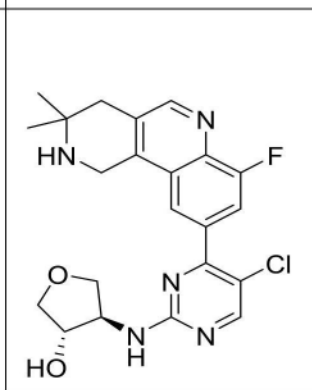
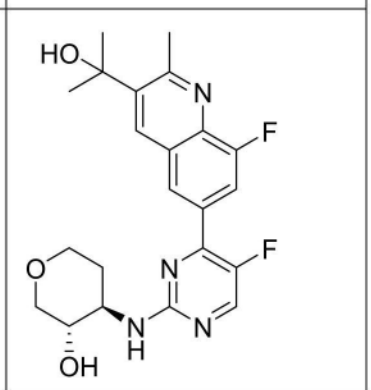
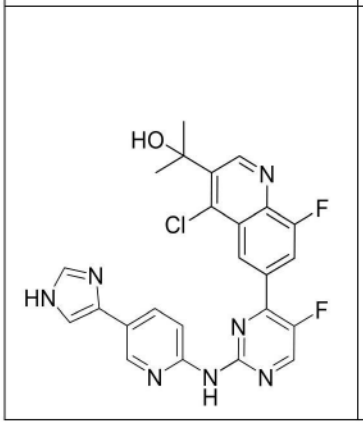
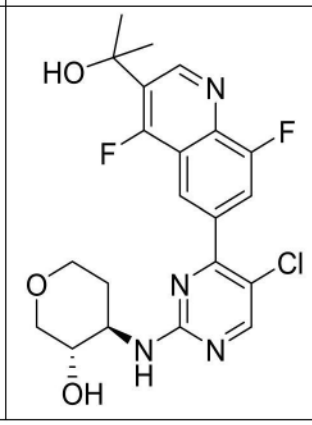
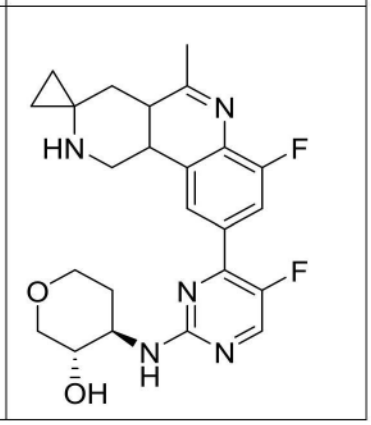
[0320]

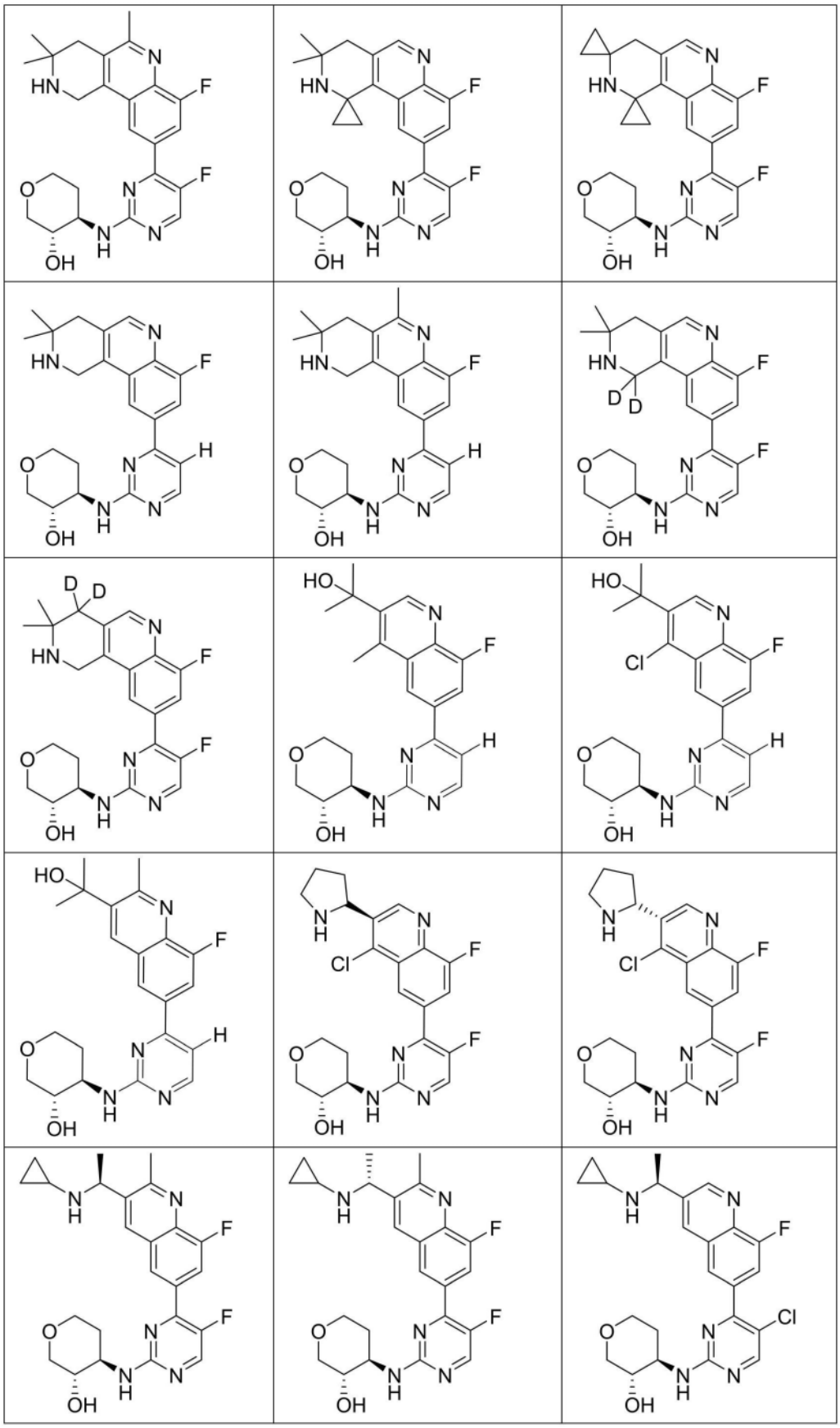
[0321]



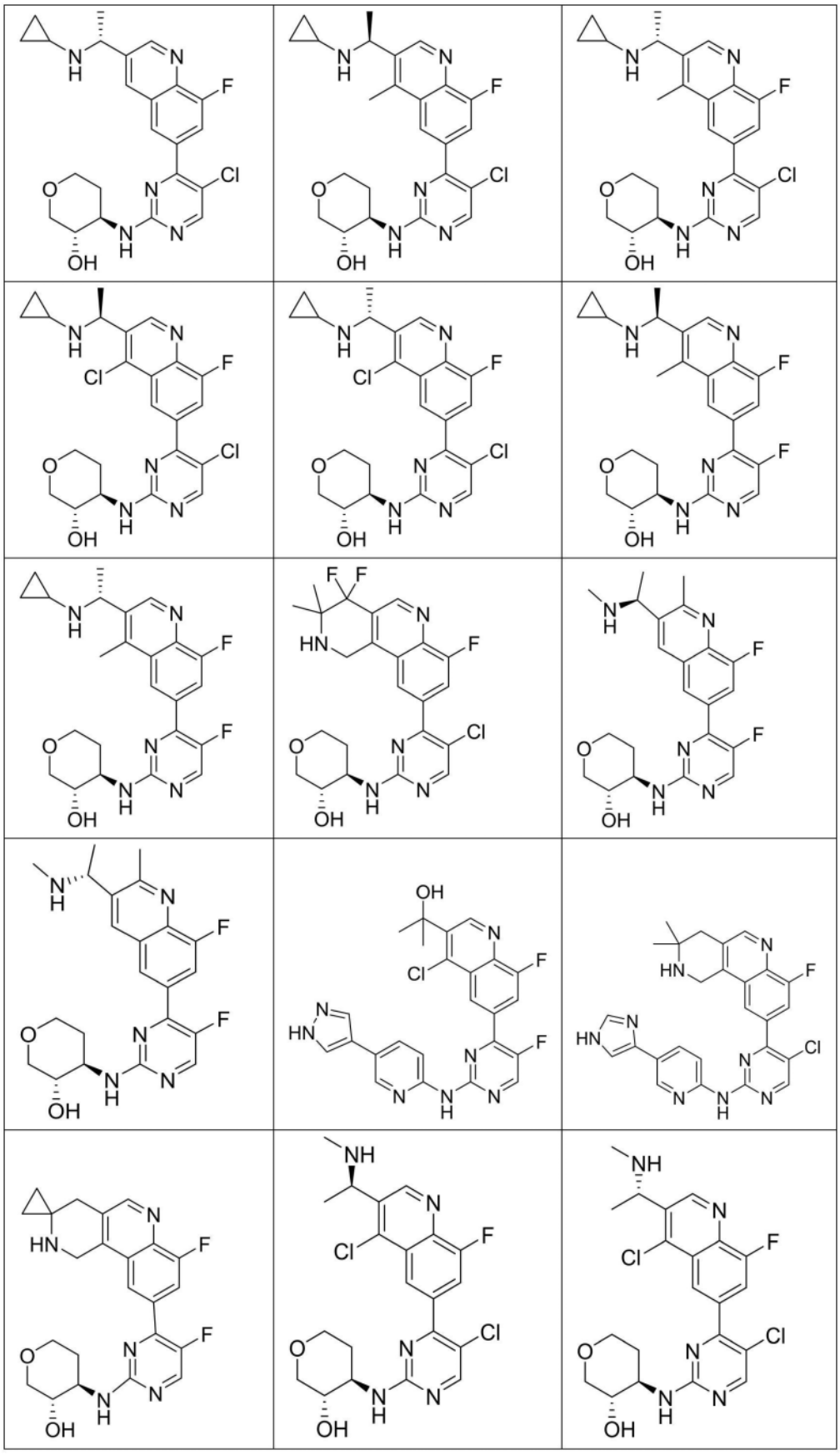
[0322]

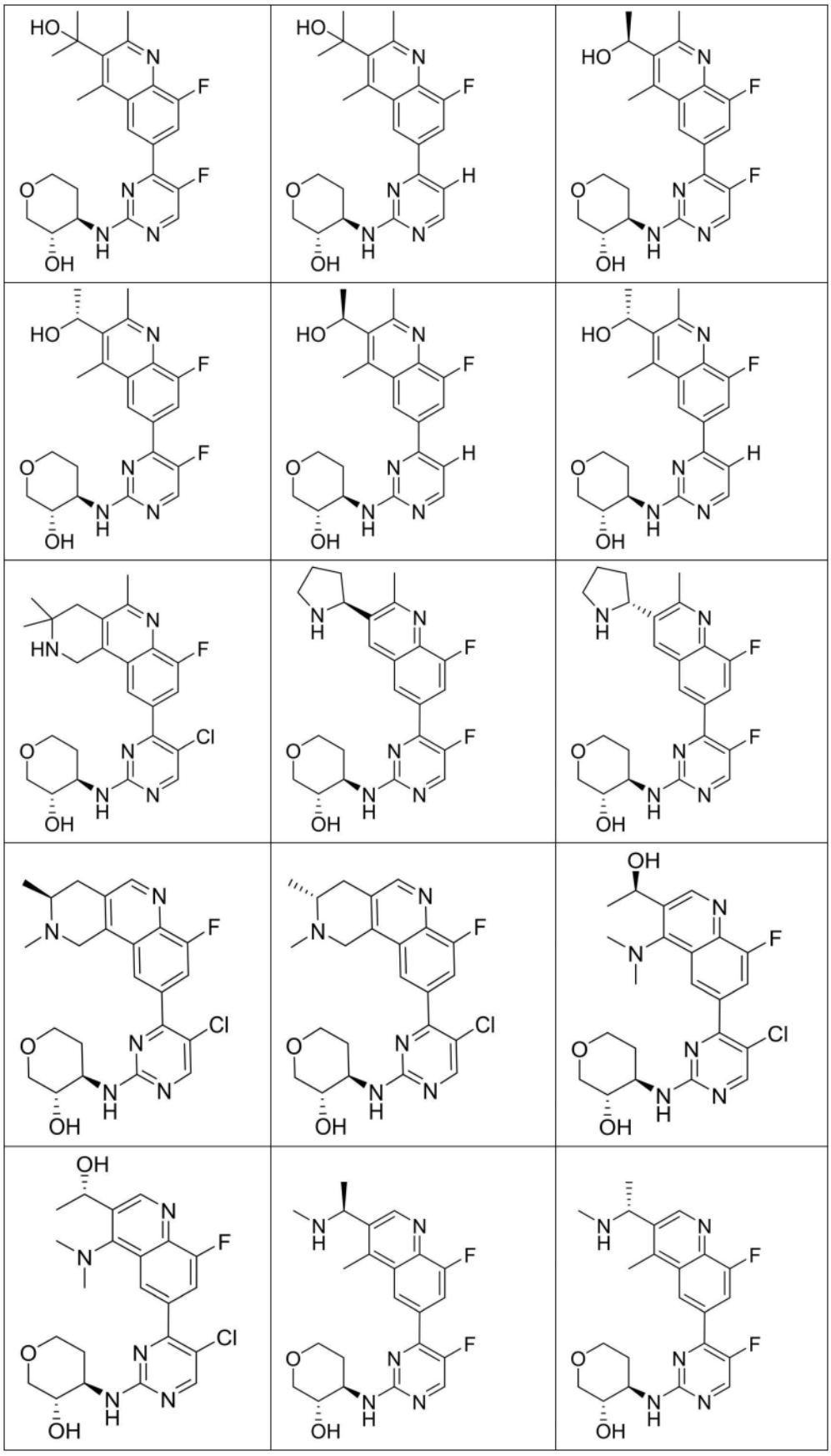
[0323]



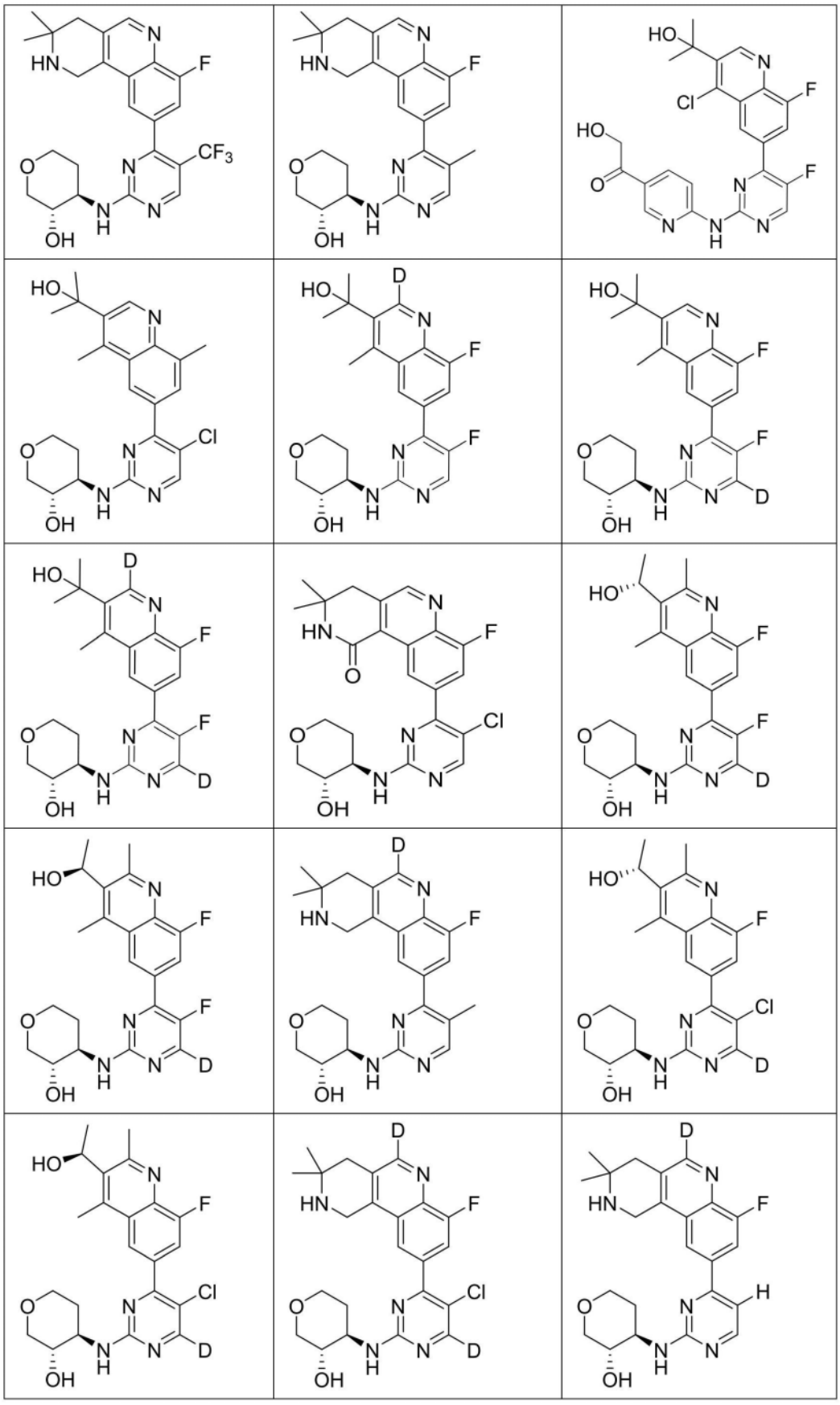
[0324]



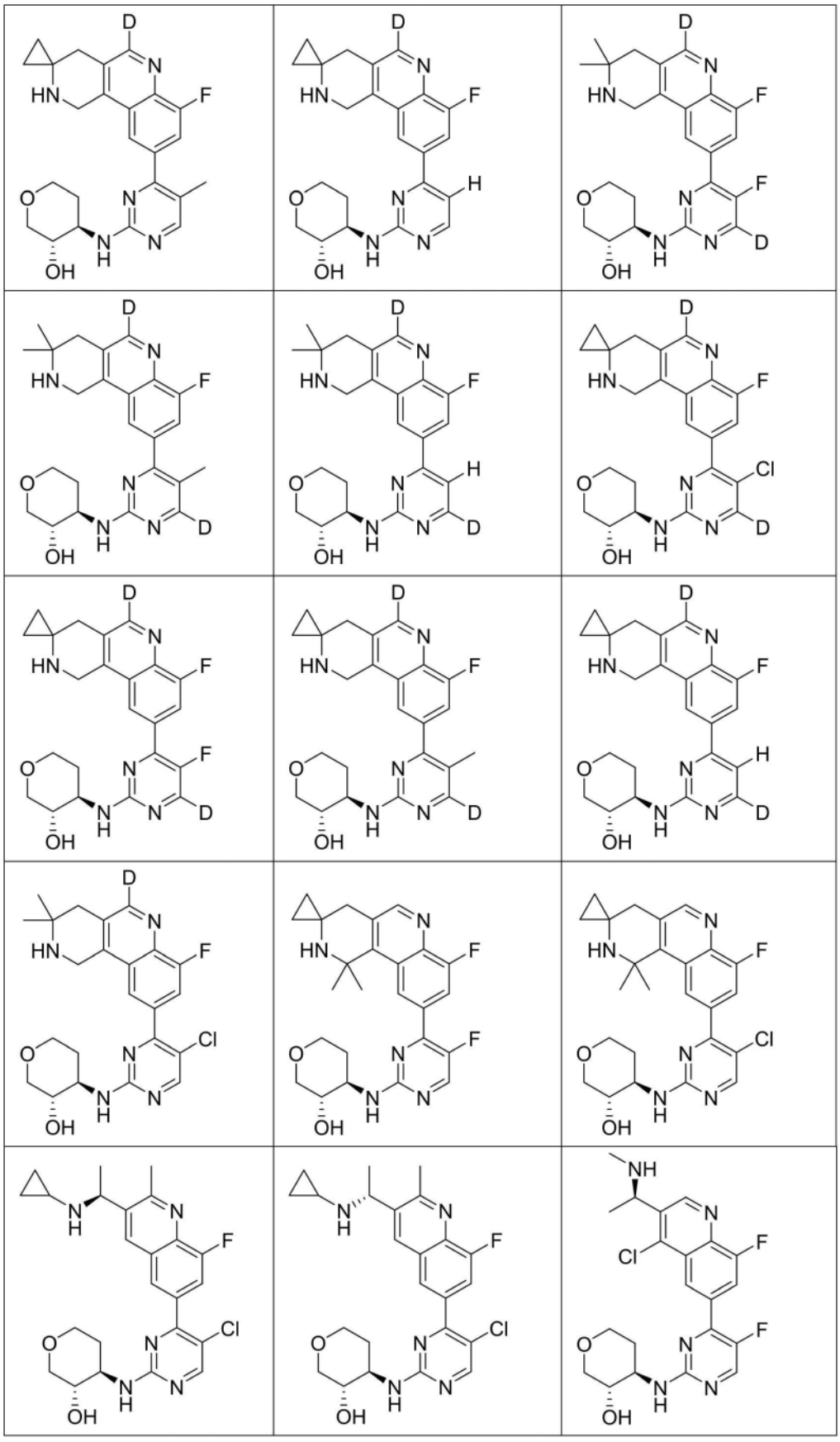
[0325]



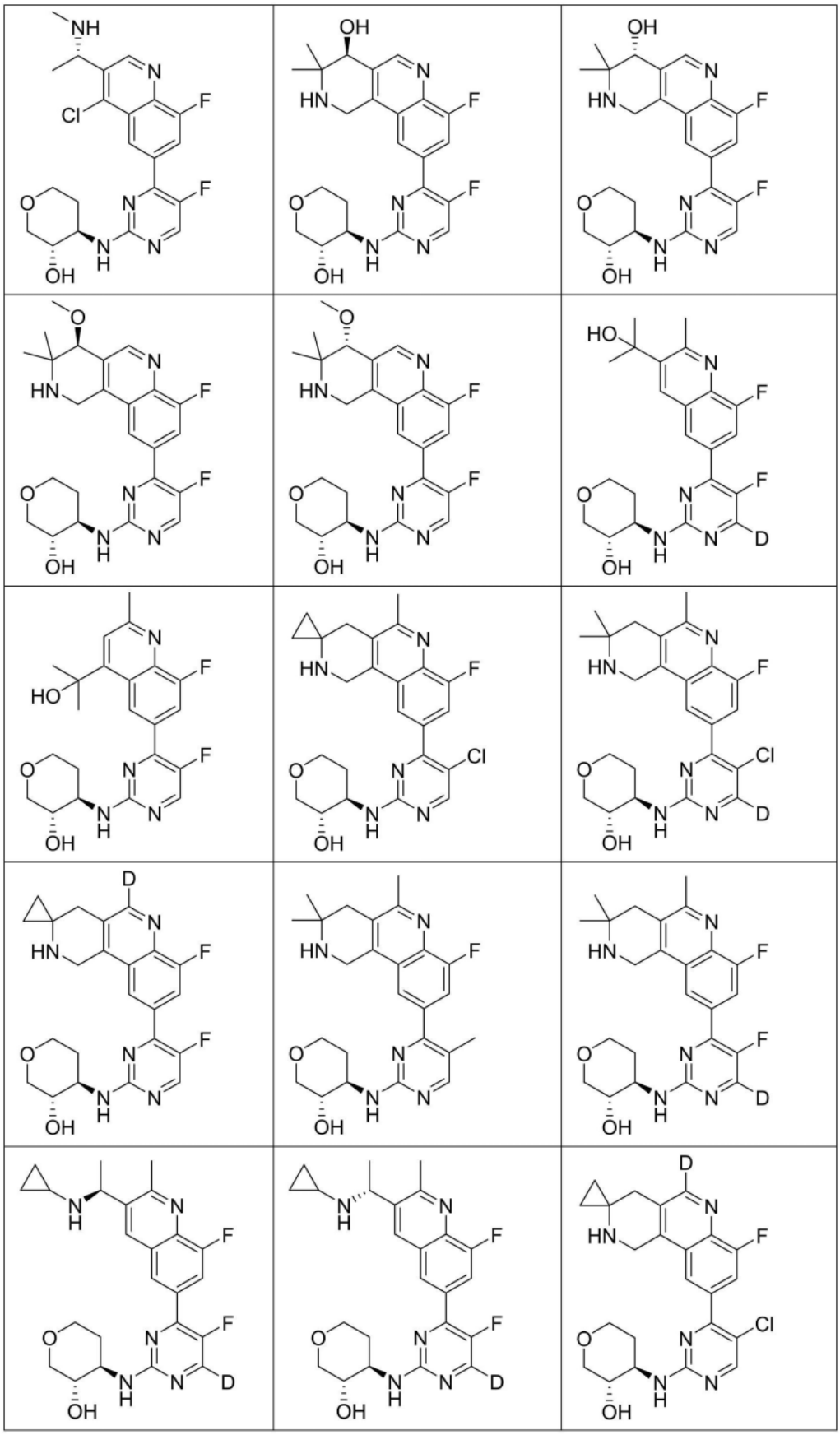
[0326]



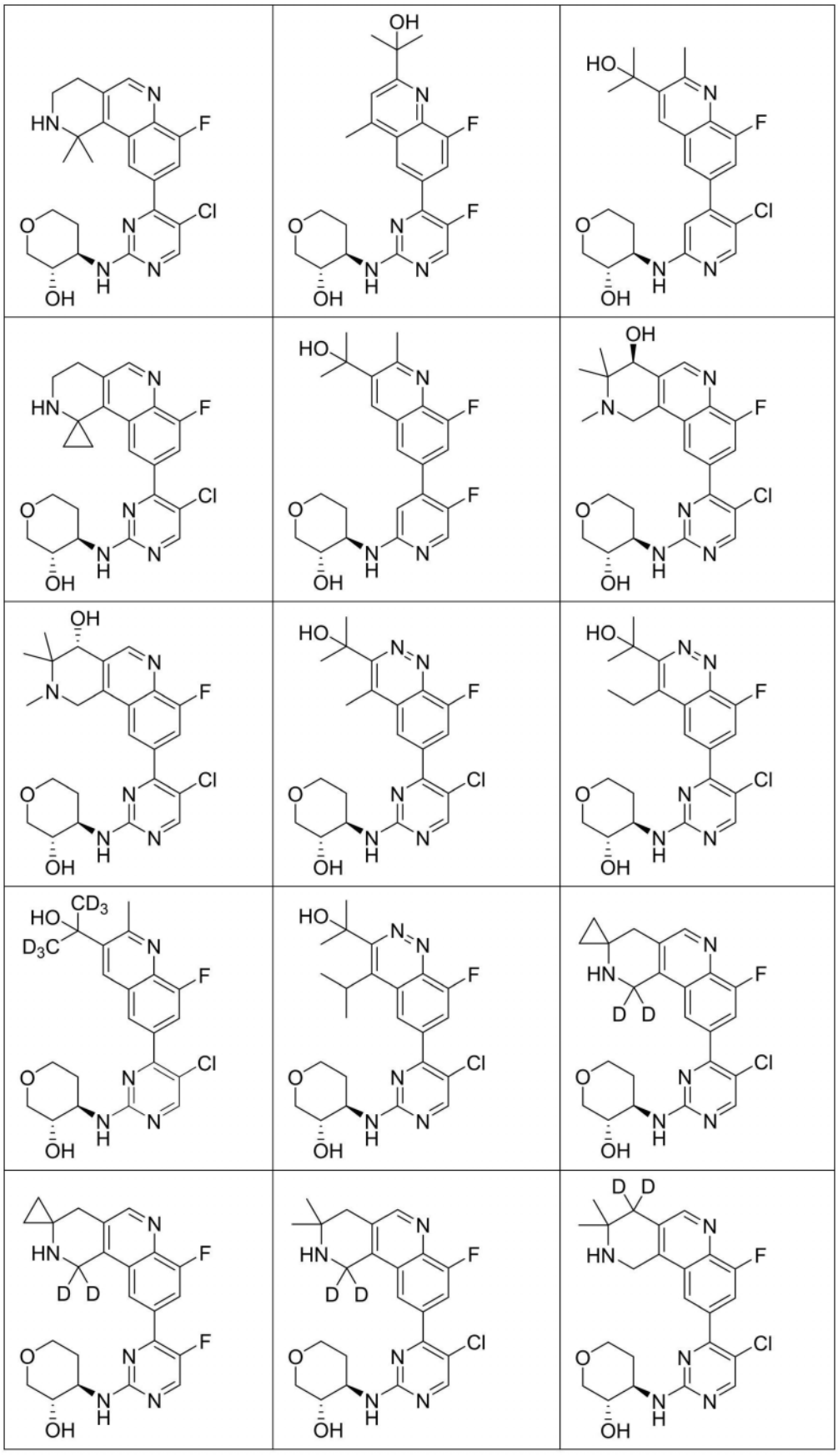
[0327]



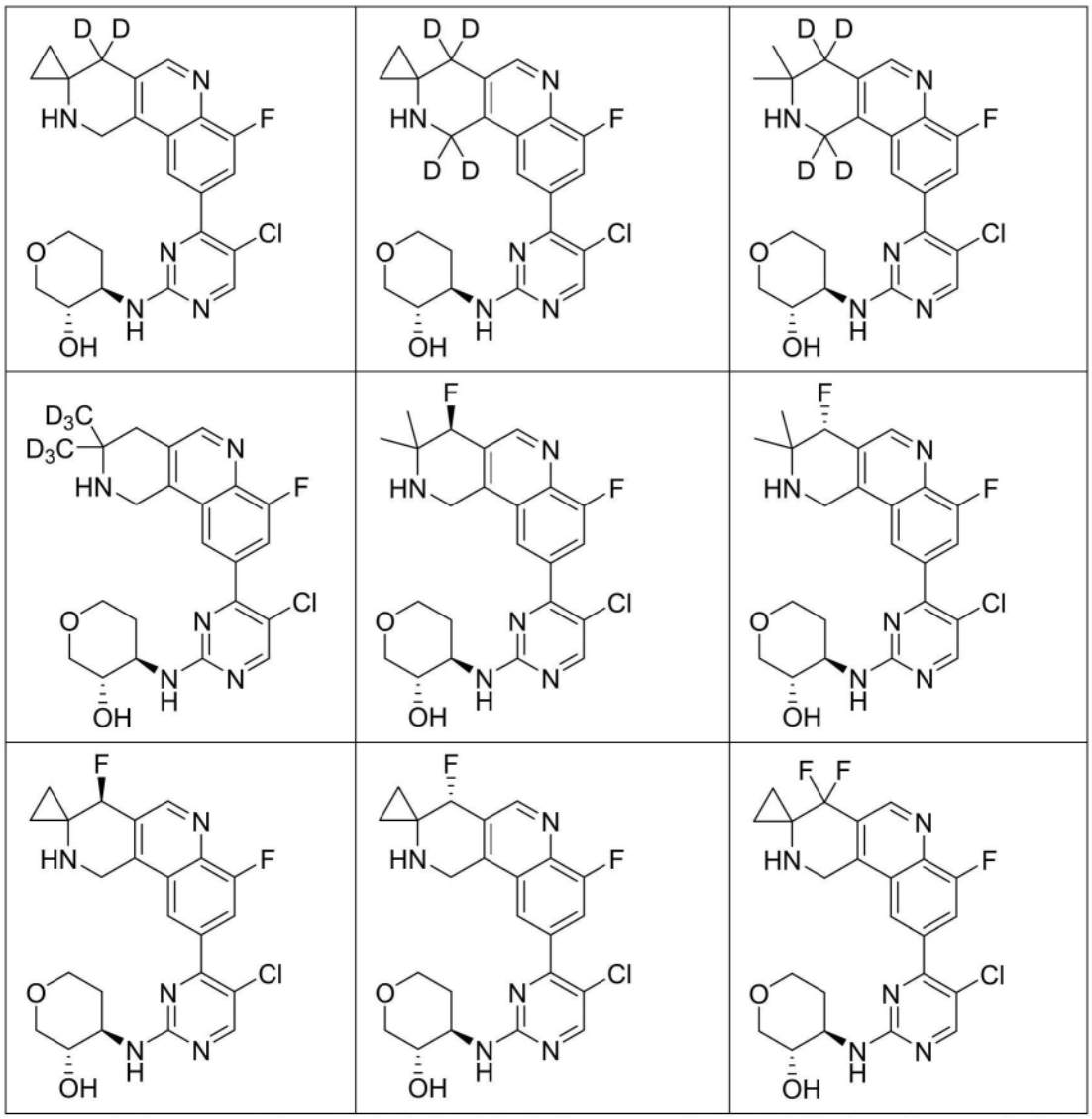
[0328]



[0329]



[0330]



[0331] 表1的化合物可以以多种立体异构形式存在,例如单独的异构体、单独的对映异构体和/或非对映异构体(如果适用)、或立体异构体混合物(包括外消旋混合物和富含一个或多个立体异构体的混合物)。在一些实施例中,当适用时,表1所示的化合物可以具有大于60%的对映异构体过量("ee"),如具有大于80%ee、大于90%ee、大于90%ee、大于95%ee、大于98%ee、大于99%ee,或具有不可检测的量的其他对映异构体。在一些实施例中,当适用时,表1所示的化合物也可以作为立体异构体(以任何比率)的混合物存在,例如外消旋混合物。

[0332] 在一些实施例中,在适用的范围内,本文所述的化合物类别还排除在本披露之前任何具体已知的单一化合物。在一些实施例中,在适用的范围内,在本披露之前完全属于本文所述的化合物类别的任何亚类或化合物种类也可以从本文的此类别化合物中排除。

[0333] 鉴于本披露,本领域技术人员可以容易地合成本披露的化合物。示例性合成也显示在实例部分中。

[0334] 正如本领域技术人员将清楚的,常规保护基团对于保护某些官能团免于经受不希望的反应是必需的。用于各种官能团的合适保护基团以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件是本领域众所周知的。例如,许多保护基团描述于"Protective Groups in

Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]",第4版P.G.M.Wuts;T.W.Greene,John Wiley,2007,以及其中引用的参考文献。用于本文所述的反应的试剂是通常已知的化合物或可以通过已知程序或其明显修改来制备。例如,许多试剂可从商业供应商处获得,例如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)(美国威斯康星州密尔沃基市)、西格玛公司(Sigma)(美国密苏里州圣路易斯)。其他试剂可以通过以下标准参考文本中描述的程序或其明显修改来制备:例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis[费塞尔和费塞尔的有机合成试剂],卷1-15(John Wiley and Sons[约翰威利父子公司出版社],1991);Rodd's Chemistry ofCarbon Compounds[罗德氏碳化合物化学],卷1-5和增刊(Elsevier Science Publishers[爱思唯尔科学出版社],1989);Organic Reactions[有机反应],卷1-40(John Wiley and Sons[约翰威利父子公司出版社],1991);March'sAdvanced Organic Chemistry[March高级有机化学],(Wiley[威利出版社],第7版);和Larock's Comprehensive Organic Transformations[拉罗克氏综合有机转化](Wiley-VCH出版社,1999),以及截至本申请的任何可用更新版本。

[0335] 药物组合物

[0336] 某些实施例涉及包含一种或多种本披露化合物的药物组合物。

[0337] 药物组合物可以任选地包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中,药物组合物包含本披露的化合物(例如具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐)和药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂是本领域已知的。非限制性合适的赋形剂包括例如包封材料或添加剂,例如抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、载剂、包衣剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、增量剂、填充剂、调味剂、湿润剂、润滑剂、香料、防腐剂、推进剂、防粘剂、杀菌剂、甜味剂、增溶剂、润湿剂及其混合物。还参见Remington's The Science andPractice of Pharmacy[雷明顿-药学的科学与实践],第21版,A.R.Gennaro(马里兰州巴尔的摩利平科特,威廉斯&威尔金斯出版公司(Williams&Wilkins),2005;通过引用并入本文),其披露了用于配制药物组合物的各种赋形剂以及制备药物组合物的已知技术。

[0338] 药物组合物可包含本披露的任何一种或多种化合物。例如,在一些实施例中,药物组合物包含,例如治疗有效量的具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐。在本文所述的任何实施例中,药物组合物可包含治疗有效量(例如,用于治疗乳腺癌或卵巢癌)的选自实例1-111中任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物,或其药学上可接受的盐的化合物。在一些优选的实施例中,药物组合物可包含如下化合物,其选自根据实例1-111的化合物,这些化合物具有在本文表2中指定为"A"或"B",优选"A"的CDK4/细胞周期蛋白D1 IC50水平。

[0339] 本文的药物组合物可以配制用于通过任何已知的递送途径递送,包括但不限于经口、经鼻、经皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹腔内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内或肠胃外施用。

[0340] 在一些实施例中,可以将药物组合物配制用于口服施用。口服配制品能以离散单位存在,如胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂、或片剂,它们各自含有预定量的活性化合物;作为粉末

或颗粒存在;作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液存在;或作为水包油或油包水乳液存在。用于制备口服施用组合物的赋形剂是本领域已知的。非限制性合适的赋形剂包括,例如,琼脂、海藻酸、氢氧化铝、苯甲醇、苯甲酸苄酯、1,3-丁二醇、卡波姆、蓖麻油、纤维素、醋酸纤维素、可可油、玉米淀粉、玉米油、棉籽油、交联聚维酮、甘油二酯、乙醇、乙基纤维素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明胶、胚芽油、葡萄糖、甘油、花生油(groundnut oil)、羟丙基甲基纤维素、异丙醇、等渗盐水、乳糖、氢氧化镁、硬脂酸镁、麦芽、甘露醇、甘油单酯、橄榄油、落花生油(peanut oil)、磷酸钾盐、马铃薯淀粉、聚维酮、丙二醇、林格氏液、红花油、芝麻油、羧甲基纤维素钠、磷酸钠盐、十二烷基硫酸钠、山梨糖醇钠、大豆油、硬脂酸、硬脂富马酸酯、蔗糖、表面活性剂、滑石粉、黄芪胶、四氢糠醇、甘油三酯、水及其混合物。

[0341] 在一些实施例中,药物组合物被配制用于肠胃外施用(例如静脉内注射或输注,皮下或肌内注射)。肠胃外配制品可以是例如水溶液、悬浮液或乳液。用于制备肠胃外配制品的赋形剂是本领域已知的。非限制性合适的赋形剂包括,例如,1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、右旋糖、胚芽油、花生油、脂质体、油酸、橄榄油、落花生油、林格氏溶液、红花油、芝麻油、大豆油、U.S.P.或等渗氯化钠溶液、水及其混合物。

[0342] 本披露的化合物可以单独使用、相互组合使用、或与一种或多种另外的治疗剂组合使用,例如与另外的抗癌治疗剂组合使用,例如有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、抗血管生成剂、拓扑异构酶I和II抑制剂、植物生物碱、激素剂和拮抗剂、生长因子抑制剂、辐射、信号转导抑制剂,例如蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、生物反应调节剂、酶抑制剂、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、细胞毒剂、免疫肿瘤药剂等。在一些实施例中,一种或多种本披露的化合物可以与一种或多种靶向剂组合使用,例如PI3激酶、mTOR、PARP、IDO、TDO、ALK、ROS、MEK、VEGF、FLT3、AXL、ROR2、EGFR、FGFR、Src/Abl、RTK/Ras、Myc、Raf、PDGF、AKT、c-Kit、erbB、CDK2、CDK5、CDK7、CDK9、SMO、CXCR4、HER2、GLS1、EZH2或Hsp90的抑制剂,或免疫调节剂,例如PD-1或PD-L1拮抗剂、OX40激动剂或4-1BB激动剂。在一些实施例中,一种或多种本披露的化合物可以与标准治疗剂组合使用,例如他莫昔芬、多西紫杉醇、紫杉醇、顺铂、卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨、依西美坦、来曲唑、氟维司群、阿那曲唑或曲妥珠单抗。合适的另外的抗癌治疗剂包括本领域已知的那些中的任何一个,例如由诸如美国食品和药物管理局的管理机构批准用于合适的癌症的那些。合适的另外的抗癌治疗剂的一些实例还包括被描述为适合与WO 2019/207463、WO 2020/224568等中的CDK抑制剂组合使用的那些,其每一个的内容通过引用以其整体并入本文。

[0343] 当与一种或多种另外的治疗剂组合使用时,本披露的化合物或本文的药物组合物可以与此类另外的治疗剂以任何顺序同时或依序施用至受试者。在一些实施例中,药物组合物可以在单一组合物中包含一种或多种本披露的化合物和一种或多种另外的治疗剂。在一些实施例中,包含一种或多种本披露的化合物的药物组合物可以包括在试剂盒中,该试剂盒还包含单独的药物组合物,该单独的药物组合物包含一种或多种另外的治疗剂。

[0344] 药物组合物可以包含各种量的本披露的化合物,这取决于各种因素,例如化合物的预期用途以及效力和选择性。在一些实施例中,药物组合物包含治疗有效量的本披露的化合物。在一些实施例中,药物组合物包含治疗有效量的本披露的化合物和药学上可接受的赋形剂。如本文所用,本披露化合物的治疗有效量是有效治疗本文所述的疾病或障碍例

如乳腺癌或卵巢癌的量,其可取决于治疗的接受者,正在治疗的障碍、病症或疾病及其严重程度,含有该化合物的组合物,施用时间,施用途径,治疗持续时间,化合物效力,其清除率以及是否同时施用另一种药物。

[0345] 治疗/使用方法

[0346] 本披露的化合物具有多种用途。例如,本披露的化合物可以用作治疗活性物质用于治疗和/或预防CDK4介导的疾病或障碍。相应地,本披露的一些实施例还涉及使用本披露的一种或多种化合物或本文的药物组合物在有需要的受试者中治疗或预防CDK4介导的疾病或障碍,例如在有需要的受试者中治疗癌症的方法。

[0347] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的受试者中抑制异常细胞生长的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本披露化合物或本文所述的药物组合物。在一些实施例中,异常细胞生长是与CDK4相关的癌症。

[0348] 在一些实施例中,本披露还提供了抑制受试者或生物样品中CDK活性的方法。在一些实施例中,本披露提供了在受试者或生物样品中抑制CDK4活性的方法,该方法包括使该受试者或生物样品与有效量的本披露的化合物(例如,具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐)或本文所述的药物组合物接触。

[0349] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的受试者中治疗或预防CDK介导的,特别是CDK4介导的疾病或障碍的方法。在一些实施例中,该方法包括向受试者施用有效量的本披露的化合物(例如,具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐)或有效量的本文所述的药物组合物。在一些实施例中,CDK4介导的疾病或障碍是,例如本文所述的癌症。

[0350] 在一些实施例中,本披露还提供了在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本披露的化合物(例如,具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐)或有效量的本文所述的药物组合物。在一些实施例中,该癌症选自乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌(包括NSCLC、SCLC、鳞状细胞癌或腺癌)、食道癌、头颈癌、结直肠癌、肾癌(包括RCC)、肝癌(包括HCC)、胰腺癌、胃癌、甲状腺癌、及其组合。在本文方法的一些实施例中,该癌症是乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌、食道癌、肝癌、胰腺癌和/或胃癌。

[0351] 在本文方法的一些实施例中,该癌症是乳腺癌,例如ER-阳性/HR-阳性、HER2-阴性乳腺癌;ER-阳性/HR-阳性、HER2-阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌(TNBC);或炎性乳腺癌。在一些实施例中,该乳腺癌可以是内分泌耐药性乳腺癌、曲妥珠单抗耐药性乳腺癌、或表现出对CDK4/CDK6抑制的原发性或获得性耐药性的乳腺癌。在一些实施例中,该乳腺癌可以是晚期或转移性乳腺癌。

[0352] 在本文方法的一些实施例中,癌症是卵巢癌。

[0353] 在一些实施例中,本披露的化合物作为一线疗法施用。在其他实施例中,将本披露

的化合物作为第二线(或更晚期)疗法施用。在一些实施例中,在用内分泌治疗剂和/或CDK4/CDK6抑制剂治疗之后,将本披露的化合物作为第二线(或更晚期)疗法施用。在一些实施例中,在用内分泌治疗剂,例如芳香酶抑制剂、SERM或SERD治疗之后,将本披露的化合物作为第二线(或更晚期)疗法施用。在一些实施例中,在用CDK4/CDK6抑制剂治疗之后,将本披露的化合物作为第二线(或更晚期)疗法施用。在一些实施例中,在用一种或多种化疗方案,包括紫衫烷或铂药剂治疗之后,将本披露的化合物作为第二线(或更晚期)疗法施用。在一些实施例中,在用HER2靶向剂,例如曲妥单抗治疗之后,将本披露的化合物作为第二线(或更晚期)疗法施用。

[0354] 在一些实施例中,本披露还提供了在有需要的受试者中治疗乳腺癌的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本披露的化合物(例如,具有式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的化合物、实例1-111中的任一个、或本文表1中披露的任何特定化合物、或其药学上可接受的盐)或有效量的本文所述的药物组合物。在一些实施例中,该乳腺癌选自:ER-阳性/HR-阳性、HER2-阴性乳腺癌;ER-阳性/HR-阳性、HER2-阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌(TNBC);和炎性乳腺癌。在一些实施例中,该乳腺癌选自内分泌耐药性乳腺癌、曲妥珠单抗耐药性乳腺癌、或表现出对CDK4/CDK6抑制的原发性或获得性耐药性的乳腺癌。在一些实施例中,该乳腺癌是晚期或转移性乳腺癌。

[0355] 在一些优选的实施例中,根据本文的生物学实例1测量/计算的用于本文方法的本披露的化合物具有小于100nM、更优选小于10nM的CDK4/细胞周期蛋白D1 IC50。在一些优选的实施例中,用于本文方法的本披露的化合物选自根据实例1-111的化合物,这些化合物具有在本文表2中指定为“A”或“B”,优选“A”的CDK4/细胞周期蛋白D1 IC50水平。

[0356] 在一些优选的实施例中,用于本文方法的本披露的化合物对CDK4的选择性超过CDK6的选择性。在一些实施例中,用于本文方法的本披露的化合物对CDK4的选择性也可以超过其他CDK的选择性。

[0357] 在一些实施例中,本披露提供了抑制受试者中癌细胞增殖的方法,该方法包括以有效抑制细胞增殖的量向受试者施用本披露的化合物或其药学上可接受的盐。

[0358] 在一些实施例中,本披露提供了抑制受试者中癌细胞侵袭的方法,该方法包括以有效抑制细胞侵袭的量向受试者施用本披露的化合物或其药学上可接受的盐。

[0359] 在一些实施例中,本披露提供了诱导受试者中癌细胞细胞凋亡的方法,该方法包括以有效诱导细胞凋亡的量向受试者施用本披露的化合物或其药学上可接受的盐。

[0360] 在一些实施例中,本披露提供了抑制受试者中癌细胞转移的方法,该方法包括以有效抑制细胞转移的量向受试者施用本披露的化合物或其药学上可接受的盐。

[0361] 本文方法中的施用不限于任何特定的施用途径。例如,在一些实施例中,该施用可以是口服、经鼻、经皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹腔内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外。在一些实施例中,施用是口服。在一些实施例中,施用是肠胃外注射,例如静脉内注射。

[0362] 本披露的化合物可用作单一疗法或以联合疗法使用。在根据本文所述方法的一些实施例中,一种或多种本披露的化合物可以作为仅有的一种或多种活性成分施用。在根据本文所述的方法的一些实施例中,本披露的一种或多种化合物还可以与另外的治疗剂共同

施用,同时或以任何顺序依序向有需要的受试者共同施用。另外的治疗剂通常可以是另外的抗癌治疗剂,例如有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、抗血管生成剂、拓扑异构酶I和II抑制剂、植物生物碱、激素剂和拮抗剂、生长因子抑制剂、辐射、信号转导抑制剂,例如蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、生物反应调节剂、酶抑制剂、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、细胞毒剂、免疫肿瘤药剂等。在一些实施例中,另外的抗癌剂是内分泌剂,例如芳香酶抑制剂、SERD或SERM。在一些实施例中,一种或多种本披露的化合物可以与一种或多种靶向剂组合施用,例如PI3激酶、mTOR、PARP、IDO、TDO、ALK、ROS、MEK、VEGF、FLT3、AXL、ROR2、EGFR、FGFR、Src/Abl、RTK/Ras、Myc、Raf、PDGF、AKT、c-Kit、erbB、CDK2、CDK5、CDK7、CDK9、SMO、CXCR4、HER2、GLS1、EZH2或Hsp90的抑制剂,或免疫调节剂,例如PD-1或PD-L1拮抗剂、OX40激动剂或4-1BB激动剂。在一些实施例中,一种或多种本披露的化合物可以与标准治疗剂组合施用,例如他莫昔芬、多西紫杉醇、紫杉醇、顺铂、卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨、依西美坦、来曲唑、氟维司群、阿那曲唑或曲妥珠单抗。合适的另外的抗癌治疗剂包括本领域已知的那些中的任何一个,例如由诸如美国食品和药物管理局的管理机构批准用于合适的癌症的那些。合适的另外的抗癌治疗剂的一些实例还包括被描述为适合与WO 2019/207463、WO 2020/224568等中的CDK抑制剂组合使用的那些,其每一个的内容通过引用以其整体并入本文。

[0363] 给药方案包括本文所述方法的剂量可以变化和调整,其可取决于治疗的接受者,正在治疗的障碍、病症或疾病及其严重程度,含有该化合物的组合物,施用时间,施用途径,治疗持续时间,化合物效力,其清除率以及是否同时施用另一种药物。

[0364] 定义

[0365] 应当理解,所有部分及其组合都保持适当的化合价。

[0366] 还应理解,本文变量部分的具体实施例可以与具有相同标识符的另一个具体实施例相同或不同。

[0367] 独立地选择用于具有式I或其子式的化合物中的变量的合适基团。具有式I或其子式的化合物(如果适用)中的变量的非限制性有用基团包括如实例或本文表1中描述的特定化合物中所示的单独或以任何组合形式的任何相应基团。使用变量R^1为例,在一些实施例中,具有式I的化合物可包括根据实例或本文表1中描述的特定化合物中所示的任何R^1基团的R^1基团,而不考虑特定化合物中所示的其他变量。在一些实施例中,具有式I的化合物可以包括根据实例或本文表1中描述的特定化合物中所示的任何R^1基团的R^1基团和根据实例或本文表1中描述的特定化合物的至少一种其他变量(例如,L^1)的组合,其中R^1和至少一种其他变量可以源自相同的化合物或不同的化合物。考虑了任何这样的组合并且这些组合在本披露的范围内。除非另外指明,否则与式有关的变量的描述也适用于其中存在所述变量的任何其他重叠式(例如,子式)。

[0368] 可以组合所描述的本披露的实施例。考虑了这样的组合并且这样的组合在本披露的范围内。例如,如果适用,考虑了可以将对式I(或本文提供的任何子式,例如式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的L^1、R^1、R^2、R^3、R^4和X中的任何一个或多个的定义与对L^1、R^1、R^2、R^3、R^4和X中其他中的任何一个或多个的定义组合,并且由该组合得到的化合物在本公开的范围内。

[0369] 符号,显示为垂直于或以其他方式交叉键,例如,表示显示的部分与分子的其余部分附接的点。应该注意的是,直接连接的一个或多个基团可能会显示在符号之外,以指示连接性,如本领域技术人员所理解的。

[0370] 以下更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据元素周期表,CAS版本,HandbookofChemistry andPhysics[化学和物理手册],第75版,内封面进行鉴定,并且特定官能团通常如其中所述被定义。此外,有机化学的一般原理以及特定功能性部分和反应性描述在以下中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry[有机化学],University Science Books[大学科学书籍出版社],Sausalito[索萨利托],1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry[马奇氏高级有机化学],第5版,John Wiley&Sons,Inc.[约翰·威利父子出版社],纽约,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations[综合有机转化],VCH Publishers,Inc.[VCH出版社有限公司],纽约,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods ofOrganic Synthesis[有机合成的一些现代方法],第3版,Cambridge University Press[剑桥大学出版社],剑桥,1987。本披露不打算以任何方式受限于本文所述的取代基的示例性列表。

[0371] 本文所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,因此能以多种立体异构形式(例如对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本文所述的化合物可以呈单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,可以呈立体异构体混合物(包括外消旋混合物和富含一个或多个立体异构体的混合物)的形式。异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,这些方法包括手性高效液相色谱法(HPLC)、超临界流体色谱法(SFC)、和手性盐的形成和结晶;或优选的异构体可以通过不对称合成来制备。参见,例如Jacques等人.,Enantiomers,Racemates andResolutions[对映异构体、外消旋体和分辨率](Wiley Interscience[威利国际科学出版社],纽约,1981);Wilen,等人.,Tetrahedron[四面体]33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry ofCarbon Compounds[碳化合物的立体化学](McGraw-Hill[麦格劳希尔出版社],纽约,1962);以及Wilen,Tables ofResolvingAgents and OpticalResolutions[分辨剂和光学分辨率的表],第268页(E.L.Eliel编辑,Univ.ofNotre Dame Press[圣母大学出版社],圣母大学(Notre Dame),印第安纳州,1972)。本披露另外涵盖本文描述的化合物作为基本上不含其他异构体的单独的异构体,并且可替代地作为各种异构体的混合物,包括外消旋混合物。当立体化学被特别绘制时,除非上下文另有矛盾,否则应理解为,关于该特定手性中心或轴向手性,该化合物可以主要作为绘制的立体异构体存在,例如通过HPLC或SFC面积或两者以重量计小于20%、小于10%、小于5%、小于1%,或与不可检测量的其他一种或多种立体异构体一起存在。例如,在一些实施例中,该化合物可以主要作为具有对映异构体过量("ee")大于80%,例如具有90%或以上、95%或以上、98%或以上、99%或以上的ee的绘制立体异构体存在,或者具有不可检测量的另一种对映异构体。立体异构体的存在和/或量可以由本领域技术人员根据本披露确定,包括通过使用手性HPLC或手性SFC。如本领域技术人员所理解的,当在本文的化学结构中显示"*"时,除非与上下文相反,否则表示相应的手性中心是对映异构体纯的或富含任一构型或者是对映异构体纯的或富含绘制的构型,例如通过HPLC或SFC面积或两者以重量计小于20%、小于10%、小于5%、小于1%,或具有不可检测量的其他一种或多种立体异构体。

此外,当没有具体绘制立体化学并且在化学结构中没有使用“*”时,除非与上下文相反,否则应该理解,这样的结构包括任何立体异构形式的相应化合物,包括基本上不含其他异构体的单独的异构体、和各种异构体的混合物,包括外消旋混合物。

[0372] 当列举数值范围时,旨在涵盖在该范围内的每个值和子范围。例如“C_{1-6}”意在涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}以及C_{5-6}。

[0373] 如本文所用,术语“本披露的一种或多种化合物”是指根据式I(或文本提供的任何子式,例如,式I-A、I-B、A、A-S1、A-S2、A-S3、A-S4、A-1、A-2、I-1、I-1-D、I-2、I-2-D、I-3、或I-4)的本文所述的任何化合物,实例1-111中任一个,或本文表1中披露的任何特定化合物,其一种或多种同位素标记的化合物(例如氘代类似物,其中一个或多个氢原子被丰度高于其自然丰度的氘原子取代,例如,当化合物具有CH_3基团时的CD_3类似物),其可能的区域异构体、可能的几何异构体、可能的立体异构体(包括非对映异构体、对映异构体和外消旋混合物),其互变异构体,其构象异构体,其药学上可接受的酯和/或其可能的药学上可接受的盐(例如酸加成盐,如HCl盐,或碱加成盐,如Na盐)。为了清楚,实例1-111的化合物是指实例部分中的化合物,仅用整数标记,或用整数标记,随后用“a”、“b”等标记,以指示用整数标记的化合物的不同立体异构体,例如1、2等,15a、15b,直到111a和111b。参见例如本文的例证1-27。本披露的化合物的水合物和溶剂合物被认为是本披露的组合物,其中一种或多种化合物分别与水或溶剂缔合。在一些实施例中,本披露的化合物可以是根据本文提供的权利要求书的那些中的任一种。

[0374] 本披露的化合物可以以同位素标记或同位素富集的形式存在,其含有一个或多个原子质量或质量数与自然界中发现最丰富的原子质量或质量数不同的原子。同位素可以是放射性或非放射性同位素。氢、碳、磷、硫、氟、氯和碘等原子的同位素包括但不限于^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、和^{125}I。含有这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本发明的范围内。

[0375] 如本文所用,短语“施用(administration of)”化合物、“施用(administering)”化合物或其其他变体是指向需要治疗的个体提供化合物或化合物的前药。

[0376] 如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“烷基”是指直链或支链脂肪族饱和烃。在一些实施例中,烷基可包括一到十二个碳原子(即,C_{1-12}烷基)或指定的碳原子数。在一个实施例中,该烷基基团是直链C_{1-10}烷基基团。在另一个实施例中,该烷基基团是支链C_{3-10}烷基基团。在另一个实施例中,该烷基基团是直链C_{1-6}烷基基团。在另一个实施例中,该烷基基团是支链C_{3-6}烷基基团。在另一个实施例中,该烷基基团是直链C_{1-4}烷基基团。例如,C_{1-4}烷基基团包括甲基、乙基、丙基(正丙基)、异丙基、丁基(正丁基)、仲丁基、叔丁基、和异丁基。如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“亚烷基”是指衍生自烷基基团的二价基团。例如,非限制性直链亚烷基基团包括-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-等。除非另外指明,否则烷基基团任选地被取代。

[0377] 如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“烯基”是指含有一个或多个例如一个、两个或三个碳-碳双键的直链或支链脂肪族烃。在一个实施例中,该烯基基团是C_{2-6}烯基基团。在另一个实施例中,该烯基基团是C_{2-4}烯基基团。非限制性示例性烯基基团包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、戊烯基和己烯基。除非另外指明,

否则烯基基团任选地被取代。

[0378] 如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“炔基”是指含有一个或多个例如一至三个碳-碳三键的直链或支链脂肪族烃。在一个实施例中,炔基具有一个碳-碳三键。在一个实施例中,炔基基团是C_{2-6}炔基基团。在另一个实施例中,该炔基基团是C_{2-4}炔基基团。非限制性示例性炔基基团包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基基团。除非另外指明,否则炔基基团任选地被取代。

[0379] 如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“烷氧基”是指具有式OR^{a1}的基团,其中R^{a1}是如本文所述的烷基。

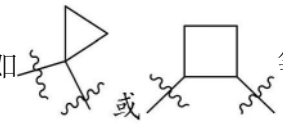
[0380] 如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“环烷氧基”是指具有式OR^{a1}的基团,其中R^{a1}是如本文所述的环烷基。

[0381] 如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子取代的烷基。在优选的实施例中,卤代烷基是被一个、两个或三个氟原子取代的烷基基团。在一个实施例中,该卤代烷基基团是C_{1-10}卤代烷基基团。在一个实施例中,该卤代烷基基团是C_{1-6}卤代烷基基团。在一个实施例中,该卤代烷基基团是C_{1-4}卤代烷基基团。

[0382] 如本文所用,术语“杂烷基”,单独地或与另一术语组合,除非另有说明,否则是指稳定的直链或支链烷基基团,例如在链中具有2至14个碳,例如2至10个碳,一个或多个碳已被选自S、O、P和N的杂原子替换,并且其中氮、膦和硫原子可以任选地被氧化并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子S、O、P和N可位于杂烷基基团的任何内部位置或烷基基团与分子其余部分附接的位置。当杂烷基被称为被取代时,一个或多个取代基可以替换附接到杂烷基的一个或多个碳原子和/或一个或多个杂原子上的一个或多个氢原子。在一些实施例中,杂烷基是C_{1-4}杂烷基,是指本文定义的具有1-4个碳原子的杂烷基。C_{1-4}杂烷基的实例包括但不限于C_4杂烷基,例如$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$,C_3杂烷基,例如$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$,C_2杂烷基,例如$-CH_2-CH_2-OH$、$-CH_2-CH_2-NH_2$、$-CH_2-NH(CH_3)$、$-O-CH_2-CH_3$,和C_1杂烷基,例如$-CH_2-OH$、$-CH_2-NH_2$、$-O-CH_3$。在本文所述的任何实施例中,C_{1-4}杂烷基优选具有1或2个杂原子,如具有一个氧原子、一个氧和一个氮原子、两个氧原子或两个氮原子的那些。类似地,术语“亚杂烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$和$-O-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$。对于亚杂烷基,杂原子也可以占据一个或两个链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。另外,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,连接基团的式的书写方向并不暗示连接基团的方向。当列举“杂烷基”,然后列举特定的杂烷基基团,例如-NR'R”等时,应理解术语杂烷基和-NR'R”不是多余的或相互排斥的。相反,列举特定的杂烷基基团以增加清晰度。因此,术语“杂烷基”在本文中不应解释为排除特定的杂烷基基团,例如-NR'R”等。除非另外指明,否则杂烷基基团任选地被取代。

[0383] 单独使用或作为另一个基团的一部分使用的“碳环基”或“碳环的”是指具有至少3个碳原子,例如3至10个环碳原子(“C_{3-10}碳环基”),并且在非芳香族环系统中具有零个杂原子的非芳香族环烃基团的基团。碳环基基团可以是单环(“单环碳环基”)或含有稠合、桥联或螺环系统,例如双环系统(“双环碳环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。非限制性示例性碳环基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、萘

烷、金刚烷基、环戊烯基和环己烯基。如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“亚碳环基”是指衍生自本文定义的碳环基基团的二价基团。除非另外指明,否则碳环基基团任选地被取代。

[0384] 在一些实施例中,“碳环基”是完全饱和的,其也称为环烷基。在一些实施例中,环烷基可以具有3至10个环碳原子(“C_{3-10}环烷基”)。在优选的实施例中,环烷基是单环。如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“环亚烷基”是指衍生自环烷基基团,例如

等的二价基团。

[0385] 单独使用或作为另一个基团的一部分使用的“杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和至少一个环杂原子(例如1至4个环杂原子)的3元或更大(例如3-至14元)非芳香族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中,在化合价允许的情况下,附接点可以是碳原子或氮原子。杂环基基团可以是单环(“单环杂环基”)或稠合、桥联或螺环系统,例如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子,并且附接点可以在任何环上。如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“亚杂环基”是指衍生自本文定义的杂环基基团的二价基团。杂环基或亚杂环基可以任选地通过碳或氮原子连接到分子的其余部分。除非另外指明,否则杂环基基团任选地被取代。

[0386] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基基团包括但不限于:氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基(thiiranyl)。含有一个杂原子的示例性4元杂环基基团包括但不限于:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于:四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于:二氧戊环基、氧杂硫呋喃基、二硫呋喃基和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基基团包括但不限于:三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于:哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于:哌嗪基、吗啉基、二噻烷基以及二噁烷基。含有三个杂原子的示例性6元杂环基基团包括但不限于:三嗪烷基。含有一个杂原子的示例性7元杂环基基团包括但不限于:氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基基团包括但不限于:氮杂环辛基、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。稠合至C_6芳基环的示例性5元杂环基基团(在本文中也称为5,6-双环杂环)包括但不限于:二氢吲哚基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。稠合至芳基环的示例性6元杂环基基团(在本文中也称为6,6-双环杂环)包括但不限于:四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0387] 单独使用或作为另一个基团的一部分使用的“芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环)4n+2芳香族环系统(例如,在环状阵列中共享6、10或14个π电子)的基团,例如该芳香族环系统中提供有6-14个环碳原子和零个杂原子(“C_{6-14}芳基”)。在一些实施例中,芳基基团具有六个环碳原子(“C_6芳基”;例如苯基)。在一些实施例中,芳基基团具有十个环碳原

子(“C_{10}芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施例中,芳基基团具有十四个环碳原子(“C_{14}芳基”;例如蒽基)。如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“亚芳基”是指衍生自本文定义的芳基基团的二价基团。除非另外指明,否则芳基基团任选地被取代。

[0388] 单独使用或作为另一个基团的一部分使用的“芳烷基”是指被一个或多个芳基基团取代,优选被一个芳基基团取代的烷基。芳烷基的实例包括苄基、苯乙基等。除非另外指明,否则芳烷基基团任选地被取代。当芳烷基被称为任选被取代时,芳烷基的烷基部分或芳基部分可任选被取代。

[0389] 单独使用或作为另一个基团的一部分使用的“杂芳基”是指单环、双环或三环4n+2芳香族环系统(例如,在环状阵列中共享6或10个π电子)的基团,该芳香族环系统中提供有环碳原子和至少一个,优选地1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在一个实施例中,杂芳基基团具有5-14元环原子(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,在化合价允许的情况下,附接点可以是碳原子或氮原子。杂芳基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。在双环杂芳基基团中,其中一个环不含杂原子(例如,吲哚基、喹啉基等),附接点可以在任一环上,即携带杂原子的环(例如,2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如,5-吲哚基)。如本文所用,单独使用或作为另一个基团的一部分使用的术语“亚杂芳基”是指衍生自本文定义的杂芳基基团的二价基团。除非指定或另外与上下文相反,当杂芳基基团稠合至非芳香族环时,所得稠环系统被称为杂环基基团。除非另外指明,否则杂芳基基团任选地被取代。

[0390] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于:吡咯基、呋喃基和苯硫基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于:咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于:三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基基团包括但不限于:四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基基团包括但不限于:吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基基团包括但不限于:哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基基团分别包括但不限于:三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基基团包括但不限于:氮杂䓬基(azepinyl)、氧杂䓬基(oxepinyl)和硫杂䓬基(thiepinyl)。示例性5,6-双环杂芳基基团包括但不限于:吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、异苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基基团包括但不限于:萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0391] 单独使用或作为另一个基团的一部分使用的“杂芳烷基”是指被一个或多个杂芳基基团取代,优选被一个杂芳基基团取代的烷基。除非另外指明,否则杂芳烷基基团任选地被取代。当杂芳烷基被称为任选地被取代时,杂芳烷基的烷基部分或杂芳基部分可任选地被取代。

[0392] 如本文所用并且除非另外指明,术语“氨基”是指-N($R^{\#}$)($R^{\#}$),其中每个$R^{\#}$可以独立地是但不限于氢、烷基、杂烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基,其中的每个是上文所定义的。当-N($R^{\#}$)($R^{\#}$)基团具有两个除氢外的$R^{\#}$时,其可以与氮原子组合,以形成环。在

一个实施例中,环是3、4、5、6、7、或8元环。在一个实施例中,一个或多个环原子是独立地选自氮、氧、硫、硼、磷、和硅的杂原子。术语“氨基”还包括N-氧化物(-N^{+}($R^{\#}$)($R^{\#}$)O^{-})。在某些实施例中,每个$R^{\#}$或由-N($R^{\#}$)($R^{\#}$)形成的环可以独立地是未经取代的或被一个或多个取代基取代。

[0393] “任选地被取代的”基团,例如任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的芳基、和任选地被取代的杂芳基基团是指未被取代或被取代的相应基团。通常,术语“取代”,无论前面是否有术语“任选地”,意指存在于基团(例如碳或氮原子)上的至少一个氢被允许的取代基(例如,在取代时产生稳定化合物的取代基,例如不自发地经历转化(例如通过重排,环化,消除或其他反应)的化合物)替换。除非另有说明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时,取代基在每个位置上可以是相同或不同的。通常,当被取代时,本文中任选地被取代的基团可以被1-5个取代基取代。取代基可以是碳原子取代基、氮原子取代基、氧原子取代基或硫原子取代基,如果适用,它们中的每一个都可以任选地被同位素标记,例如氘代。任选的取代基中的两个可连接以形成环结构,例如任选地被取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。取代可以发生在任何可用的碳、氧或氮原子上,并且可以形成螺环。通常,本文的取代不会导致O-O、O-N、S-S、S-N(除SO_2-N键外)、杂原子-卤素或-C(O)-S键或三个或更多个连续的杂原子,除了O-SO_2-O、O-SO_2-N、和N-SO_2-N以外,除了如果在稳定的芳香族系统中可以允许一些这样的键或连接以外。

[0394] 从广义上看,本文中的可容许的取代基包括有机化合物的无环和环状、分支和未分支、碳环和杂环、芳香族和非芳香族的取代基。对于适当的有机化合物,可容许的取代基可以是一个或多个并且是相同或不同的。出于本披露的目的,杂原子(如氮)可以具有本文所述的有机化合物的氢取代基和/或任何可容许的取代基,这些取代基将满足杂原子的化合价。取代基可以包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、环烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、芳基或杂芳基,如果适用,它们中的每一个都可以被取代。

[0395] 示例性取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、-亚烷基-芳基、-亚芳基-烷基、-亚烷基-杂芳基、-亚烯基-杂芳基、-亚炔基-杂芳基、—OH、羟基烷基、卤代烷基、—O-烷基、—O-卤代烷基、-亚烷基-O-烷基、—O-芳基、—O-亚烷基-芳基、酰基、—C(O)-芳基、卤代、—NO_2、—CN、—SF_5、—C(O)OH、—C(O)O-烷基、—C(O)O-芳基、—C(O)O—亚烷基-芳基、—S(O)-烷基、—S$(O)_2$-烷基、—S(O)-芳基、—S$(O)_2$-芳基、—S(O)-杂芳基、—S$(O)_2$-杂芳基、—S-烷基、—S-芳基、—S-杂芳基、—S-亚烷基-芳基、—S-亚烷基-杂芳基、—S$(O)_2$-亚烷基-芳基、—S$(O)_2$-亚烷基-杂芳基、环烷基、杂环烷基、—O—C(O)-烷基、—O—C(O)-芳基、—O—C(O)-环烷基、—C(=N—CN)—NH_2、—C(=NH)—NH_2、—C(=NH)—NH(烷基)、—N(Y_1)(Y_2)、-亚烷基-N(Y_1)(Y_2)、—C(O)N(Y_1)(Y_2)和—S$(O)_2$N(Y_1)(Y_2),其中Y_1和Y_2可以是相同的或不同的,并且独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、芳基、环烷基、和-亚烷基-芳基。

[0396] 合适的取代基的一些实例包括但不限于(C_1-C_8)烷基基团、(C_2-C_8)烯基基团、(C_2-C_8)炔基基团、(C_3-C_{10})环烷基基团、卤素(F、Cl、Br或I)、卤化的(C_1-C_8)烷基基团(例如但不限于—CF_3)、—O—(C_1-C_8)烷基基团、—OH、—S—(C_1-C_8)烷基基团、—SH、—NH(C_1-C_8)烷基基团、—N((C_1-C_8)烷基)$_2$基团、—NH_2、—C(O)NH_2、—C(O)NH(C_1-C_8)烷基基团、—C(O)N((C_1-C_8)烷基)$_2$、—NHC(O)H、—NHC(O)(C_1-C_8)烷基基团、—NHC(O)(C_3-C_8)环烷基基团、—N((C_1-C_8)烷基)C(O)H、—N((C_1-C_8)烷基)C(O)(C_1-C_8)烷基基团、—NHC(O)NH_2、—NHC(O)NH(C_1-C_8)烷基基团、—N((C_1-C_8)烷基)C(O)NH_2基团、—NHC(O)N((C_1-C_8)烷基)$_2$基团、—N((C_1-C_8)烷基)C(O)N((C_1-C_8)烷基)$_2$基团、—N((C_1-C_8)烷基)C(O)NH((C_1-C_8)烷基)、—C(O)H、—C(O)(C_1-C_8)烷基基团、—CN、—NO_2、—S(O)(C_1-C_8)烷基基团、—S(O)$_2$(C_1-C_8)烷基基团、—S(O)$_2$N((C_1-C_8)烷基)$_2$基团、—S(O)$_2$NH(C_1-C_8)烷基基团、—S(O)$_2$NH(C_3-C_8)环烷基基团、—S(O)$_2$$NH_2$基团、—NHS(O)$_2$($C_1$-$C_8$)烷基基团、—N(($C_1$-$C_8$)烷基)S(O)$_2$($C_1$-$C_8$)烷基基团、—($C_1$-$C_8$)烷基-O—($C_1$-$C_8$)烷基基团、—O—($C_1$-$C_8$)烷基-O—($C_1$-$C_8$)烷基基团、—C(O)OH、—C(O)O($C_1$-$C_8$)烷基基团、NHOH、NHO($C_1$-$C_8$)烷基基团、—O-卤化的($C_1$-$C_8$)烷基基团(例如但不限于—$OCF_3$)、—S(O)$_2$-卤化的($C_1$-$C_8$)烷基基团(例如但不限于—S(O)$_2$$CF_3$)、—S-卤化的($C_1$-$C_8$)烷基基团(例如但不限于—$SCF_3$)、—($C_1$-$C_6$)杂环(例如但不限于吡咯烷、四氢呋喃、吡喃或吗啉)、—(C_1-C_6)杂芳基(例如但不限于四唑、咪唑、呋喃、吡嗪或吡唑)、-苯基、—NHC(O)O—(C_1-C_6)烷基基团、—N((C_1-C_6)烷基)C(O)O—(C_1-C_6)烷基基团、—C(=NH)—(C_1-C_6)烷基基团、—C(=NOH)—(C_1-C_6)烷基基团、或—C(=N—O—(C_1-C_6)烷基)-(C_1-C_6)烷基基团。

[0397] 示例性碳原子取代基包括但不限于氘、卤素、-CN、-NO_2、-N_3、羟基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、酰胺、磺酰胺、硫醇、酰基、羧酸、酯、砜、亚砜、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、C_{3-10}碳环基、C_{6-10}芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基等。例如,示例性碳原子取代基可以包括F、Cl、-CN、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OC_{1-6}烷基、-NH_2、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH(C_{1-6}烷基)、-SH、-SC_{1-6}烷基、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_{1-6}烷基)、-OC(=O)(C_{1-6}烷基)、-OCO_2(C_{1-6}烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)、-NHCO_2(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)NH_2、-NHSO_2(C_{1-6}烷基)、-SO_2N(C_{1-6}烷基)$_2$、-SO_2NH(C_{1-6}烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2C_{1-6}烷基、-$SO_2O$$C_{1-6}$烷基、-O$SO_2C_{1-6}$烷基、-SO$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$碳环基、$C_{6-10}$芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕取代基可以连接以形成=O。

[0398] 只要化合价允许,氮原子可以是被取代的或未被取代的,并且包括伯、仲、叔以及季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于氢、酰基基团、酯、砜、亚砜、C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基、和5-14元杂芳基,或者附接至氮原子的两个取代基基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、和杂芳基可以如本文所定义地进一步被取代。在某些实施例中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基团(又称为氨基保护基团)。氮保护基团在该领域是熟知的并且包括详细描述于以下的那些氮保护基团:Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons[约翰威利父子公司],1999,将其通过引用并入本文。示例性氮保护基团包括但不限于形成氨基甲酸酯的那些,例如苄氧羰基(Cbz)基团、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)

基团、叔丁氧基羰基(BOC)基团、Troc、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)基团等,形成酰胺的那些,例如乙酰基、苯甲酰基等,形成苄胺的那些,例如苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基等,形成磺酰胺的那些,例如甲苯磺酰基、硝基苯磺酰基等,以及其他如对甲氧基苯基。

[0399] 示例性氧原子取代基包括但不限于酰基基团、酯、磺酸酯、C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}碳环基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基、和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、和杂芳基可以如本文所定义地进一步被取代。在某些实施例中,存在于氧原子上的氧原子取代基是氧保护基团(也称作羟基保护基团)。氧保护基团在该领域是熟知的并且包括详细描述于以下的那些氮保护基团:Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons[约翰威利父子公司],1999,将其通过引用并入本文。示例性氧保护基团包括但不限于形成烷基醚或被取代的烷基醚的那些,例如甲基、烯丙基、苄基、被取代的苄基例如4-甲氧基苄基、甲氧基甲基(MOM)、苄氧基甲基(BOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)等,形成甲硅烷基醚的那些,例如三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)等,形成缩醛或缩酮的那些,例如四氢吡喃基(THP),形成酯类的那些,例如甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯等,形成碳酸酯或磺酸酯的那些,例如甲磺酸酯(methanesulfonate或mesylate)、苄基磺酸酯、甲苯磺酸酯(Ts)等。

[0400] 除非有相反的明确说明,否则取代基和/或变量的组合仅在此类组合在化学上是允许的并且产生稳定的化合物时才被允许。“稳定的”化合物是可以制备和分离的化合物,其结构和性质在足以允许将该化合物用于本文所述目的(例如,治疗性施用至受试者)的一段时间内保持或可以使其保持基本不变。

[0401] 在一些实施例中,本文中的“任选地被取代的”烷基、亚烷基、杂烷基、亚杂烷基、烯基、炔基、碳环、亚碳环基、环烷基、环亚烷基、烷氧基、环烷氧基、杂环基、或亚杂环基可以各自独立地未被取代或被1、2、3、或4个独立地选自以下的取代基取代:氘,F,Cl,-OH,受保护的羟基,氧代(如果适用),NH_2,受保护的氨基,NH(C_{1-4}烷基)或其受保护的衍生物,N(C_{1-4}烷基((C_{1-4}烷基),C_{1-4}烷基,C_{2-4}烯基,C_{2-4}炔基,C_{1-4}烷氧基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷氧基,苯基,含有1、2、或3个独立地选自O、S、和N的环杂原子的5或6元杂芳基,含有1或2个独立地选自O、S、和N的环杂原子的3-7元杂环基,其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、苯基、杂芳基、和杂环基中的每一个任选地被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代:氘、F、-OH、氧代(如果适用)、C_{1-4}烷基、氟取代的C_{1-4}烷基(例如,CF_3)、C_{1-4}烷氧基和氟取代的C_{1-4}烷氧基。在一些实施例中,本文中的“任选地被取代的”芳基、亚芳基、杂芳基或亚杂芳基基团可以各自独立地未被取代或被1、2、3、或4个独立地选自以下的取代基取代:氘,F,Cl,-OH,-CN,NH_2,受保护的氨基,NH(C_{1-4}烷基)或其受保护的衍生物,N(C_{1-4}烷基((C_{1-4}烷基),-S(=O)(C_{1-4}烷基),$-SO_2$(C_{1-4}烷基),C_{1-4}烷基,C_{2-4}烯基,C_{2-4}炔基,C_{1-4}烷氧基,C_{3-6}环烷基,C_{3-6}环烷氧基,苯基,含有1、2、或3个独立地选自O、S、和N的环杂原子的5或6元杂芳基,含有1或2个独立地选自O、S、和N的环杂原子的3-7元杂环基,其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷氧基苯基、杂芳基、和杂环基中的每一个任选地被1、2、或3个独立地选自以下的取代基取代:氘、F、-OH、氧代(如果适用)、C_{1-4}烷基、氟取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基和氟取代的C_{1-4}烷氧基。

[0402] “卤代”或“卤素”是指氟(fluorine或fluoro,-F)、氯(chlorine或chloro,-Cl)、溴

(bromine或bromo,-Br)或碘(iodine或iodo,-I)。

[0403] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适于与人类和低等动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。如本文所用并且除非另外指明,术语“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。

[0404] 药学上可接受的酸加成盐的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,以及有机酸,如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸等。

[0405] 药学上可接受的碱加成盐的实例包括但不限于由将无机碱或有机碱加成到游离酸化合物上而制备的盐。无机碱衍生的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。在一个实施例中,无机盐是铵、钠、钾、钙和镁盐。有机碱衍生的盐包括但不限于伯胺、仲胺以及叔胺、经取代的胺(包括天然存在的经取代的胺)、环胺以及碱离子交换树脂(如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺、苄星、乙二胺、氨基葡萄糖、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等)的盐。在一个实施例中,有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱、和咖啡因。

[0406] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指互变异构作用产生的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的确切比率取决于几种因素,包括例如温度、溶剂以及pH。互变异构作用是本领域的技术人员已知的。示例性互变异构作用包括酮-到-烯醇、酰胺-到-酰亚胺、内酰胺-到-内酰亚胺、烯胺-到-亚胺、以及烯胺-到-(一种不同的)烯胺互变异构作用。

[0407] 如本文所用,术语“受试者”(可替代地在本文中称为“患者”)是指动物,优选哺乳动物,最优选是一直作为治疗、观察或实验对象的人类。

[0408] 如本文所用,并且除非另外指明,术语“治疗(treat、treating、treatment)”等是指消除、减少或改善疾病或病症和/或与其相关的症状。尽管没有排除,但是治疗疾病或病症并不需要完全消除所述疾病、病症或与其相关的症状。术语“治疗”和同义词考虑将治疗有效量的本文所述化合物施用至需要这种治疗的受试者。

[0409] 如本文所用,并且除非另外指明,术语“预防(prevent、preventing、prevention等)”是指在不患有疾病或病症,但有风险或易患或重新发展疾病或病症或者有风险或易复发疾病或病症的受试者中降低疾病或病症发作、疾病或病症重新发展或先前受控的疾病或病症复发的概率。

[0410] 术语“有效量”是指足以实现预期应用(包括但不限于预防或治疗疾病)的如本文

所述的化合物或化合物组合的量。治疗有效量可以根据以下改变:预期施用(体外或体内)、或受试者和正在治疗的疾病病状(例如受试者的体重、年龄和性别)、疾病病状的严重性、施用方式等,这些可以容易通过本领域普通技术人员确定。该术语还适用于将在靶细胞和/或组织中诱导特定反应的剂量。该特定剂量将根据以下改变:所选择的特定化合物、随后的给药方案(无论该化合物是否与其他化合物组合)、施用时间、待被施用的组织、以及携带该化合物的物理递送系统。

[0411] 如本文所用,单数形式“一个/种(a和an)”和“该(the)”包括复数指代,除非明确说明或从上下文中清楚地表明并非如此。

[0412] 如本文所用,术语“包含”和“包括”可互换使用。术语“包含”和“包括”应被解释为指定如提及的所声明的特征或组分的存在,但不排除一个或多个特征或组分或其组的存在或添加。此外,术语“包含”和“包括”旨在包括术语“由……组成”所涵盖的实例。因此,可以使用术语“由……组成”代替术语“包含”和“包括”,以提供更特定的实施例。

[0413] 如本文所用,术语“或”应解释为包括性“或”,意为任何一个或任何组合。因此,“A、B或C”是指以下任一项:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。仅当元素、功能、步骤或动作的组合在某种程度上本质上互相排斥时,才会出现此定义的例外。

[0414] 在本文如在诸如“A和/或B”等短语中使用的术语“和/或”旨在包括A和B;A或B;A(单独);以及B(单独)。类似地,如在诸如“A、B和/或C”等短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下实施例中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0415] 应注意的是,如果在所描绘的结构与该结构的名称之间存在差异,则所描绘的结构将被给予更大的权重。

[0416] 如本文所用并且除非另外指明,术语“约”或“大约”意指本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其将部分取决于如何测量或确定该值。在某些实施例中,术语“约”或“大约”意指在1、2、3或4个标准差内。在某些实施例中,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或0.05%内。

[0417] 标题和副标题仅用于方便和/或形式合规,不限制主题技术,并且不与主题技术的描述的解释相关联。在各种实施例中,在本主题披露的一个标题或一个副标题下描述的特征可以与在其他标题或副标题下描述的特征组合。此外,单个标题或单个副标题下的所有特征不一定在实施例中一起使用。

[0418] 实例

[0419] 本文实施例的各种起始材料、中间体和化合物可在适当情况下使用常规技术分离和纯化,例如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法。这些化合物的表征可以使用常规方法进行,例如通过熔点、质谱、核磁共振和各种其他光谱分析。实例部分中使用的缩写应被理解为具有它们在本领域中的普通含义,除非另有具体说明或明显与上下文相反。实例仅是说明性的,不以任何方式限制要求保护的发明。

[0420] 执行本文所述产物的合成的步骤的示例性实施例在下文更详细地描述。本文讨论的一些实例可以通过从相应的外消旋混合物中分离来制备。如本领域普通技术人员所理解的,在手性分离步骤之前,例如通过超临界流体色谱法(SFC),实例部分中描述的化合物以

外消旋和/或立体异构混合物形式存在,在化学结构图中使用粗体而不是楔形键来表示相对立体化学。应当理解,针对这些实例报告的对映异构体过量("ee")和/或非对映异构体过量("de")仅代表本文示例性程序,而不是限制性的;本领域技术人员将理解,鉴于本披露,可以获得具有不同ee和/或de,例如更高ee,和/或更高de的此类对映异构体。

[0421] 在一些说明性实例中,显示了氘代化合物的合成。在适用范围内,应理解,除了使用相应的非氘代起始材料或中间体外,相应的非氘代(即具有天然丰度)化合物是通过相同的方法制备的。

[0422] 硼酸酯中间体的合成

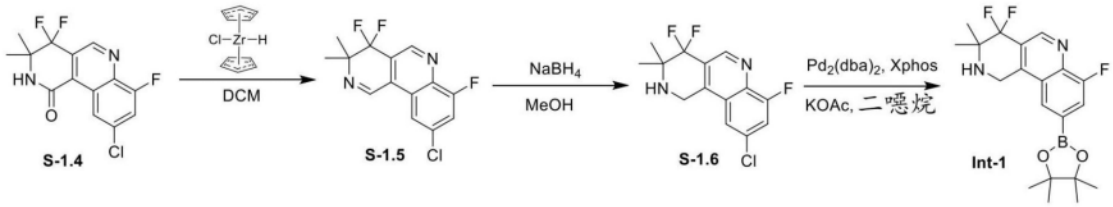
[0423] 4,4,7-三氟-3,3-二甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]

[0424] 萘啶(Int-1)

[0425] 作为起始材料,根据实例部分中的例证24的程序获得S-1.1,并且它经历取代、水解、氟化以提供S-1.4。然后通过还原和从S-1.4硼化合成Int-1。

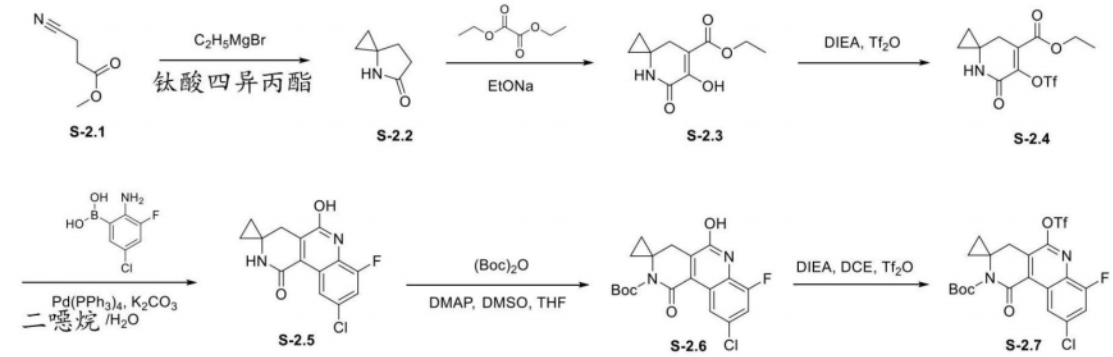


[0426]

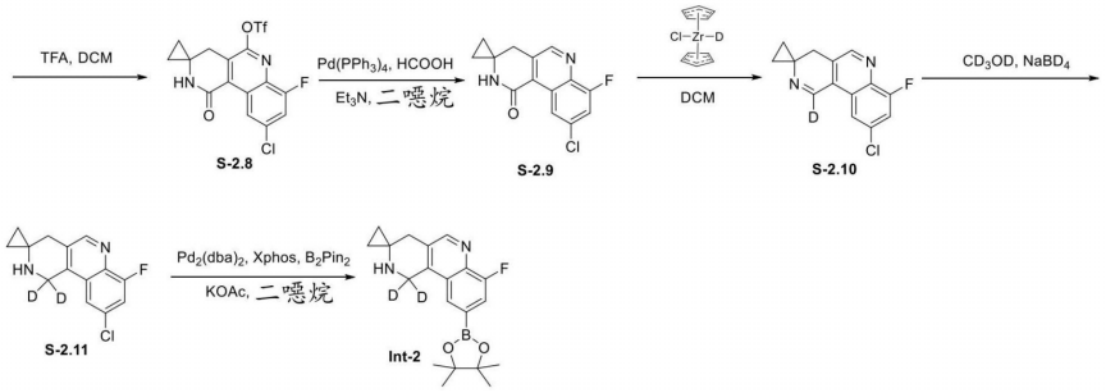


[0427] 7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-1,1-d_2(Int-2)

[0428] 根据以下合成路线,从S-2.1开始合成Int-2。首先,S-2.9是通过与实例部分中的例证24类似的程序获得的。然后通过实例部分中的例证27的类似程序从S-2.9通过还原和硼化获得Int-2。

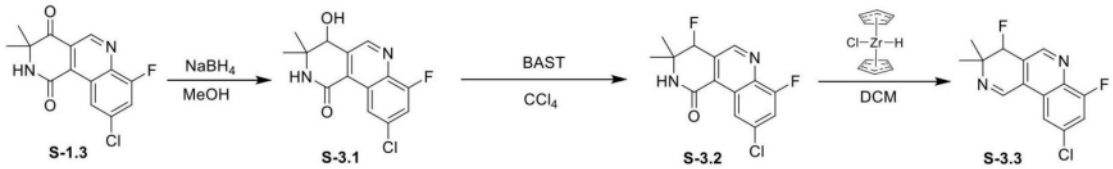


[0429]

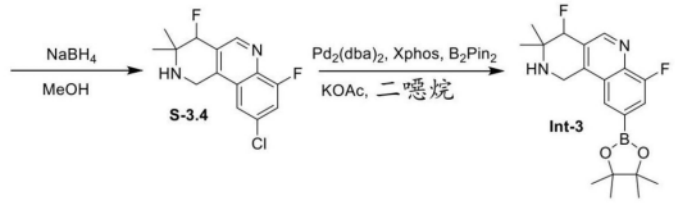


[0430] 4,7-二氟-3,3-二甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(Int-3)

[0431] 根据以下合成路线,从S-1.3开始合成Int-3。



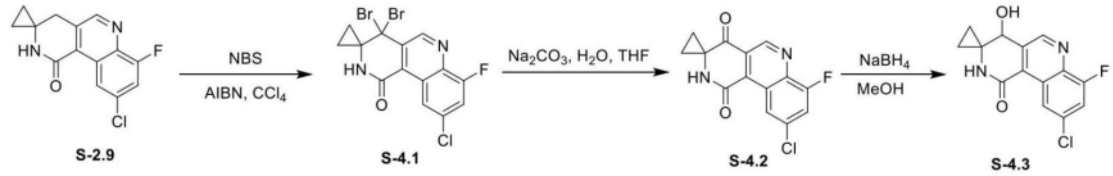
[0432]



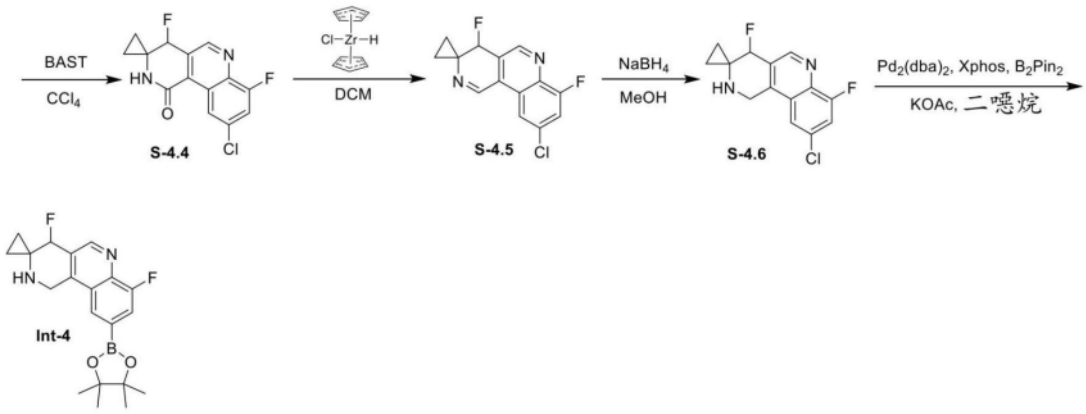
[0433] 4,7-二氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-

[0434] 环丙烷](Int-4)

[0435] 根据以下合成路线,从S-2.9开始合成Int-4。



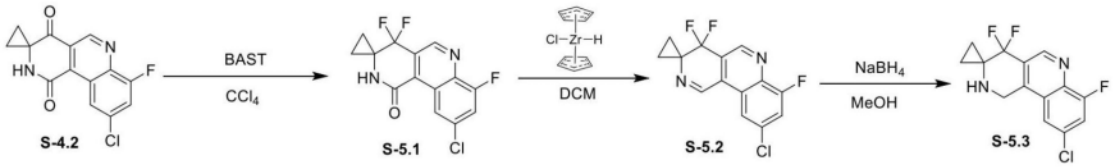
[0436]



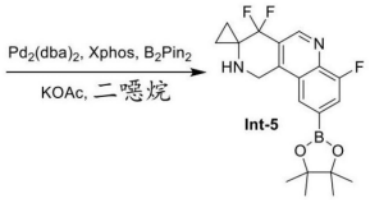
[0437] 4,4,7-三氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶

[0438] -3,1'-环丙烷](Int-5)

[0439] 根据以下合成路线,从S-4.2开始合成Int-5。

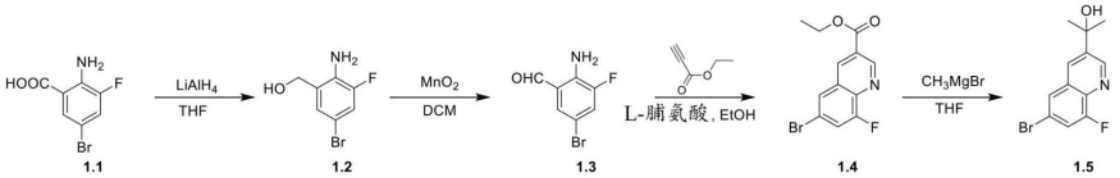


[0440]

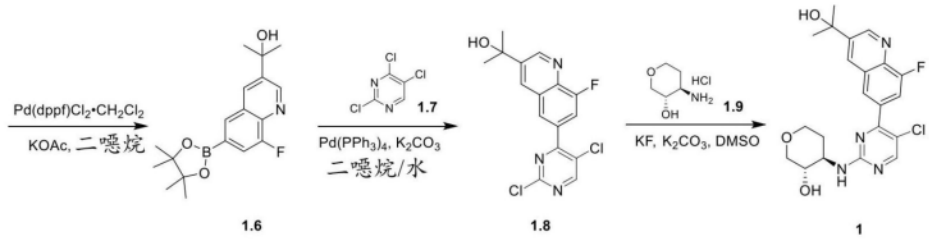


[0441] 例证1.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃

[0442] -3-醇(1)的合成



[0443]



[0444] 在0℃下,向2-氨基-5-溴-3-氟苯甲酸(1.1,1.00g,4.27mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中分批添加氢化铝锂(0.32g,8.55mmol),并将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用硫酸钠十水合物(1.20g)缓慢淬灭并用乙酸乙酯(20mL)稀释。将所得混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)甲醇(1.2,750mg,80%)。LC-MS(ESI):m/z 220.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.16(dd,J=10.3,2.2Hz,1H),7.07-7.04(m,1H),4.70(s,2H),4.28(brs,2H)。

[0445] 将(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)甲醇(1.2,750mg,3.41mmol)和二氧化锰(5.93g,68.2mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并将滤饼用二氯甲烷(30mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-氨基-5-溴-3-氟苯-1-甲醛(1.3,560mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.87(d,J=2.0Hz,1H),7.51-7.45(m,1H),7.33(dd,J=10.6,2.2Hz,1H),6.20(brs,2H)。

[0446] 将2-氨基-5-溴-3-氟苯-1-甲醛(1.3,470mg,2.16mmol)、丙-2-炔酸乙酯(254mg,2.59mmol)和L-脯氨酸(74.5mg,0.65mmol)在乙醇(20mL)中的混合物在90℃下搅拌12小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的6-溴-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯(1.4,620mg,96%)。LC-MS(ESI):m/z 298.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.52(d,J=1.9Hz,1H),8.84-8.78(m,1H),7.98-7.94(m,1H),7.69(dd,J=9.5,1.9Hz,1H),4.53(q,J=7.1Hz,2H),1.50(t,J=7.2Hz,3H)。

[0447] 在氮气气氛下,在0℃下,向6-溴-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯(1.4,300mg,1.06mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(1.68mL,5.03mmol,3M在2-甲基四氢呋喃中),并将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(6-溴-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.5,270mg,94%)。LC-MS(ESI):m/z 284.0[M+H]$^+$。

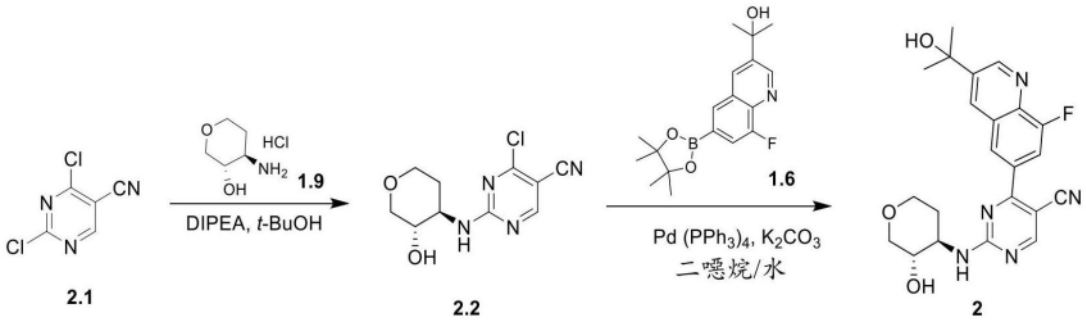
[0448] 将2-(6-溴-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.5,200mg,0.70mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(215mg,0.84mmol)、乙酸钾(207mg,2.11mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(57.6mg,0.07mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温、用乙酸乙酯(30mL)稀释、并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环

戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.6,160mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z 332.2[M+H]$^+$。

[0449] 将2-(8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.6,80.0mg,0.24mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,40.0mg,0.22mmol)、四(三苯基膦)钯(25.2mg,0.02mmol)和碳酸钾(60.3mg,0.43mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.25mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.8,40.0mg,52%)。LC-MS(ESI):m/z 352.0[M+H]$^+$。

[0450] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.8,40.0mg,0.11mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,34.9mg,0.23mmol)、氟化钾(26.4mg,0.45mmol)、18-冠-6(30.0mg,0.11mmol)和碳酸钾(30.0mg,0.11mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(1,16.2mg,33%)。LC-MS(ESI):m/z 433.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J=2.1Hz,1H),8.56(s,1H),8.49(s,1H),8.30(s,1H),7.87(d,J=11.6Hz,1H),7.57(d,J=8.1Hz,1H),5.51(s,1H),4.95(d,J=5.4Hz,1H),3.94-3.75(m,3H),3.57-3.47(m,1H),3.40-3.38(m,1H),3.08(t,J=10.4Hz,1H),2.04-1.92(m,1H),1.61(s,6H),1.58-1.46(m,1H)。

[0451] 例证2.4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈(2)的合成

[0452] 

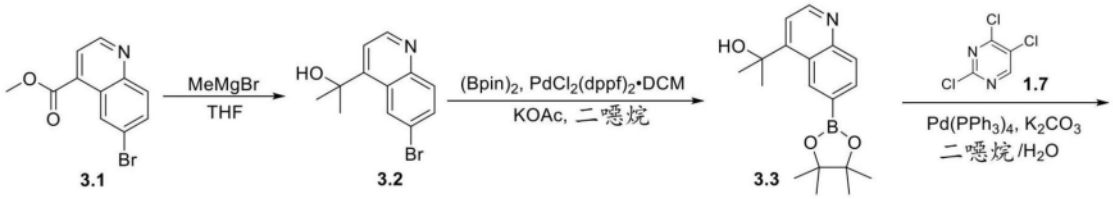
[0453] 在25℃下,向(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,500mg,3.26mmol)和N,N-二异丙基乙胺(841mg,6.51mmol)在叔丁醇(10mL)中的溶液中添加2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(2.1,849mg,4.88mmol),并将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行制备型HPLC,以得到呈黄色固体的4-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈(2.2,480mg,58%)。LC-MS(ESI):m/z 255.1[M+H]$^+$。

[0454] 将2-(8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.6,28.6mg,0.08mmol)、4-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈(2.2,20.0mg,0.08mmol)、四(三苯基膦)钯(18.2mg,0.02mmol)和碳酸钾(21.7mg,0.16mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.25mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌4小时。将所得混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈(2,5.50mg,16%)。LC-MS(ESI):m/z 424.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

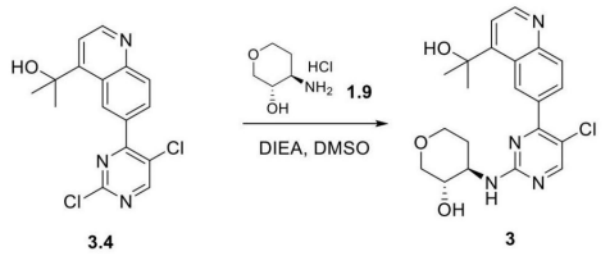
9.24(d,J＝2.1Hz,1H),8.85(d,J＝24.4Hz,1H),8.58(d,J＝7.9Hz,1H),8.55-8.40(m,2H),8.05-7.91(m,1H),5.55(d,J＝3.0Hz,1H),5.06-4.96(m,1H),4.14-3.97(m,1H),3.90-3.79(m,2H),3.59-3.52(m,1H),3.43-3.40(m,1H),3.16-3.03(m,1H),2.02-1.87(m,1H),1.61(s,6H),1.60-1.53(m,1H)。

[0455] 例证3.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇

[0456] (3)的合成



[0457]



[0458] 在氮气气氛下,在0℃,向6-溴喹啉-4-甲酸甲酯(3.1,800mg,3.00mmol)在无水四氢呋喃(15mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(4mL,3M在二乙醚中),并将混合物在氮气气氛下在室温下搅拌2小时。在0℃下,将反应混合物用饱和NH_4Cl(20mL)溶液淬灭并用乙酸乙酯(15mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(6-溴喹啉-4-基)丙烷-2-醇(3.2,564mg,71%)。LC-MS(ESI):m/z 266.0$[M+H]^+$。

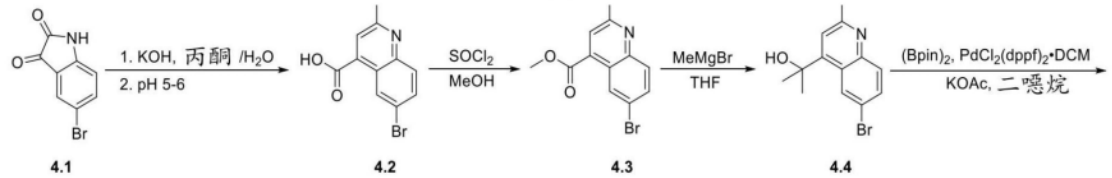
[0459] 向2-(6-溴喹啉-4-基)丙烷-2-醇(3.2,230mg,0.87mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(209mg,0.82mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物中添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(36.0mg,0.04mmol)和乙酸钾(255mg,2.60mmol),并将混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-4-基)丙烷-2-醇(3.3,168mg,62%)。LC-MS(ESI):m/z 314.2$[M+H]^+$。

[0460] 向2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-4-基)丙烷-2-醇(3.3,168mg,0.54mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,76.0mg,0.41mmol)在二噁烷/水(4mL/1mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(48.0mg,0.04mmol)和碳酸钾(114mg,0.83mmol),并将混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)喹啉-4-基)丙烷-2-醇(3.4,103mg,75%)。LC-MS(ESI):m/z 334.0$[M+H]^+$。

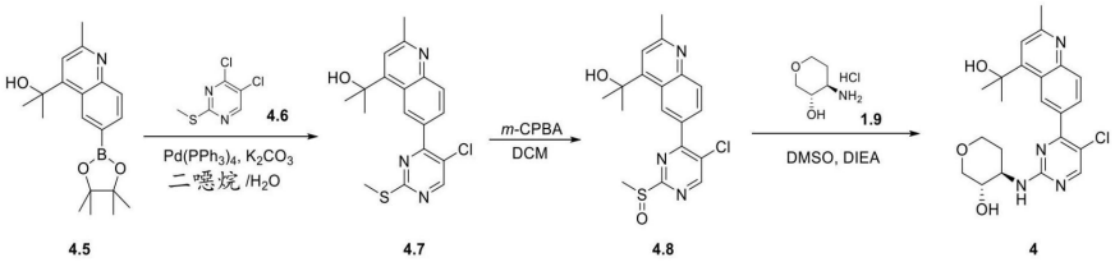
[0461] 向2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)喹啉-4-基)丙烷-2-醇(3.4,50.0mg,0.15mmol)和

(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,69.0mg,0.45mmol)在无水二甲基亚砜(2mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(125uL,0.75mmol),并将混合物在110℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(3,10.6mg,17%)。LC-MS(ESI):m/z 415.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.31(s,1H),8.89(d,J=4.6Hz,1H),8.45(s,1H),8.13(d,J=8.6Hz,1H),8.09-8.00(m,1H),7.59(d,J=4.7Hz,1H),7.49(d,J=6.5Hz,1H),5.60(s,1H),4.93(d,J=5.3Hz,1H),3.88-3.76(m,3H),3.56-3.46(m,1H),3.31-3.29(m,1H),3.02(t,J=10.4Hz,1H),2.05-1.91(m,1H),1.72(s,6H),1.57-1.43(m,1H)。

[0462] 例证4.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(4)的合成



[0463]



[0464] 向5-溴吲哚啉-2,3-二酮(4.1,2.00g,8.80mmol)在丙酮/水(10mL/8mL)中的溶液中添加氢氧化钾(4.00g,71.0mmol),并将混合物在60℃下搅拌8小时。将反应混合物冷却至室温,用10%HCl调节至pH 5-6,然后过滤。将滤饼用温水(10mL)洗涤,并真空干燥,以得到6-溴-2-甲基喹啉-4-甲酸(4.2,1.76g,75%)。LC-MS(ESI):m/z 266.0[M+H]$^+$。

[0465] 在0℃下,向6-溴-2-甲基喹啉-4-甲酸(4.2,1.76g,6.63mmol)在无水甲醇(25mL)中的溶液中滴加硫酰氯(963uL,13.2mmol),并然后将混合物在60℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩,以得到6-溴-2-甲基喹啉-4-甲酸甲酯(4.3,1.90g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 280.0[M+H]$^+$。

[0466] 在氮气气氛下,在0℃下,向6-溴-2-甲基喹啉-4-甲酸甲酯(4.3,1.90g,粗品)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(8.84mL,26.5mmol,3M在二乙醚中),并将混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下,将反应混合物用饱和NH_4Cl(20mL)溶液淬灭并用乙酸乙酯(15mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(6-溴-2-甲基喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.4,1.07g)。LC-MS(ESI):m/z 280.0[M+H]$^+$。

[0467] 向2-(6-溴-2-甲基喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.4,600mg,2.15mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(655mg,2.58mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(88.0mg,0.11mmol)和乙酸钾(632mg,6.45mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将所得

混合物冷却至室温并过滤。将滤饼用乙酸乙酯(10mL)洗涤并且将滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.5,583mg,83%)。LC-MS(ESI):m/z 328.2[M+H]$^+$。

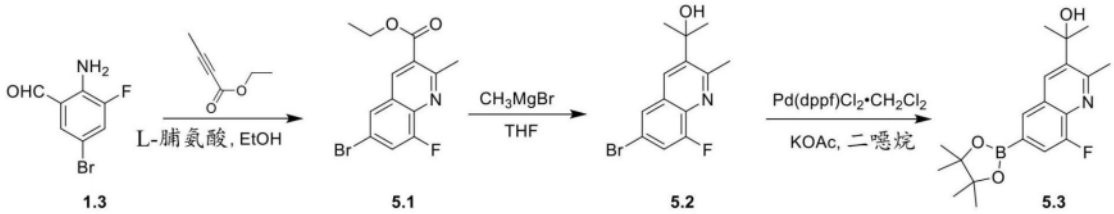
[0468] 向2-(2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.5,425mg,1.30mmol)和4,5-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(4.6,195mg,1.00mmol)在二噁烷/水(4mL/1mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(115mg,0.10mmol)和碳酸钾(276mg,2.00mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将所得混合物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(6-(5-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-甲基喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.7,237mg,66%)。LC-MS(ESI):m/z 360.1[M+H]$^+$。

[0469] 在0℃下,向2-(6-(5-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-甲基喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.7,237mg,0.66mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(137mg,0.79mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物用二氯甲烷(30mL)稀释,用饱和碳酸钠溶液(10mL×2)和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩以得到呈棕色油状物的2-(6-(5-氯-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)-2-甲基喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.8,143mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 376.1[M+H]$^+$。

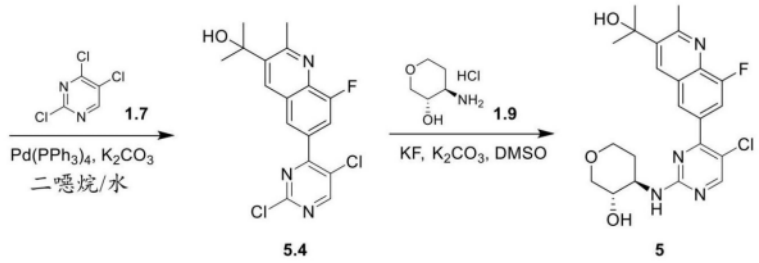
[0470] 向2-(6-(5-氯-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)-2-甲基喹啉-4-基)丙烷-2-醇(4.8,60.0mg,粗品)和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,74.0mg,0.48mmol)在无水二甲基亚砜(2mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(130uL,0.80mmol),并将所得混合物在110℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并过滤,并将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(4,5.40mg,8%)。LC-MS(ESI):m/z 429.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.23(s,1H),8.44(s,1H),8.01(d,J=6.5Hz,2H),7.50-7.44(m,2H),5.54(s,1H),4.93(d,J=5.3Hz,1H),3.86-3.77(m,3H),3.55-3.48(m,1H),3.34-3.32(m,1H),3.02(t,J=10.4Hz,1H),2.67(s,3H),2.04-1.94(m,1H),1.71(s,6H),1.56-1.43(m,1H)。

[0471] 例证5.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢

[0472] -2H-吡喃-3-醇(5)的合成



[0473]



[0474] 将2-氨基-5-溴-3-氟苯-1-甲醛(1.3,400mg,1.83mmol)、丁-2-炔酸乙酯(617mg,5.51mmol)和L-脯氨酸(127mg,1.10mmol)在乙醇(10mL)中的混合物在90℃下搅拌24小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯(5.1,544mg,95%)。LC-MS(ESI):m/z 312.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.67(s,1H),7.88(s,1H),7.63(dd,J=9.8,2.0Hz,1H),4.49(q,J=7.1Hz,2H),3.04(s,3H),1.49(t,J=7.1Hz,3H)。

[0475] 在氮气气氛下,在0℃,向6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯(5.1,600mg,1.92mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(3.20mL,9.61mmol,3M在2-甲基四氢呋喃中),并将混合物在氮气气氛下在25℃搅拌4小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)萃取,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(5.2,360mg,63%)。LC-MS(ESI):m/z 298.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.19(s,1H),7.78(s,1H),7.51(dd,J=9.8,2.0Hz,1H),3.04(s,3H),1.81(s,6H)。

[0476] 将2-(6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(5.2,340mg,1.14mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(347mg,1.37mmol)、乙酸钾(336mg,3.42mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(93.0mg,0.11mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(8-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(5.3,360mg,91%)。LC-MS(ESI):m/z 346.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(s,1H),8.11(s,1H),7.72(d,J=11.1,1H),3.08(s,3H),1.80(s,6H),1.42(s,12H)。

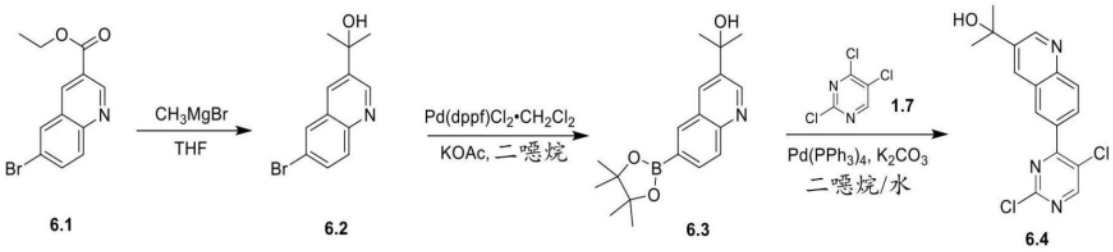
[0477] 将2-(8-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(5.3,122mg,0.35mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,59.0mg,0.32mmol)、四(三苯基膦)钯(37.2mg,0.03mmol)和碳酸钾(88.9mg,0.64mmol)在二噁烷/水(1mL/0.25mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将所得混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-

醇(5.4,100mg,85%)。LC-MS(ESI):m/z 366.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.75(s,1H),8.39(s,1H),8.30(s,1H),7.97(d,J=11.3Hz,1H),3.11(s,3H),1.84(s,6H)。

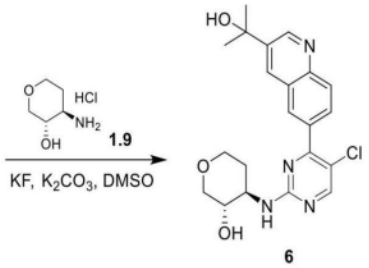
[0478] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(5.4,50.0mg,0.14mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,41.9mg,0.27mmol)、氟化钾(31.7mg,0.55mmol)、18-冠-6(36.1mg,0.14mmol)和碳酸钾(18.9mg,0.14mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(5,21.1mg,33%)。LC-MS(ESI):m/z 447.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50(s,1H),8.48(s,1H),8.27(s,1H),7.83(d,J=11.7Hz,1H),7.60-7.48(m,1H),5.35(s,1H),4.94(d,J=5.4Hz,1H),3.94-3.78(m,3H),3.56-3.47(m,1H),3.40-3.34(m,1H),3.12-3.03(m,1H),2.98(s,3H),2.04-1.91(m,1H),1.67(s,6H),1.58-1.48(m,1H)。

[0479] 例证6.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢

[0480] -2H-吡喃-3-醇(6)的合成



[0481]



[0482] 在氮气气氛下,在0℃下,向6-溴喹啉-3-甲酸乙酯(6.1,400mg,1.43mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(2.38mL,7.14mmol,3M在2-甲基四氢呋喃中),并将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-溴喹啉-3-基)丙烷-2-醇(6.2,360mg,1.35mmol,95%)。LC-MS(ESI):m/z 266.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.08(d,J=2.2Hz,1H),8.19(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=9.0Hz,1H),7.79(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),1.74(s,6H)。

[0483] 将2-(6-溴喹啉-3-基)丙烷-2-醇(6.2,360mg,1.35mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(412mg,1.62mmol)、乙酸钾(398mg,4.06mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(111mg,0.13mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌12小时。将反应混

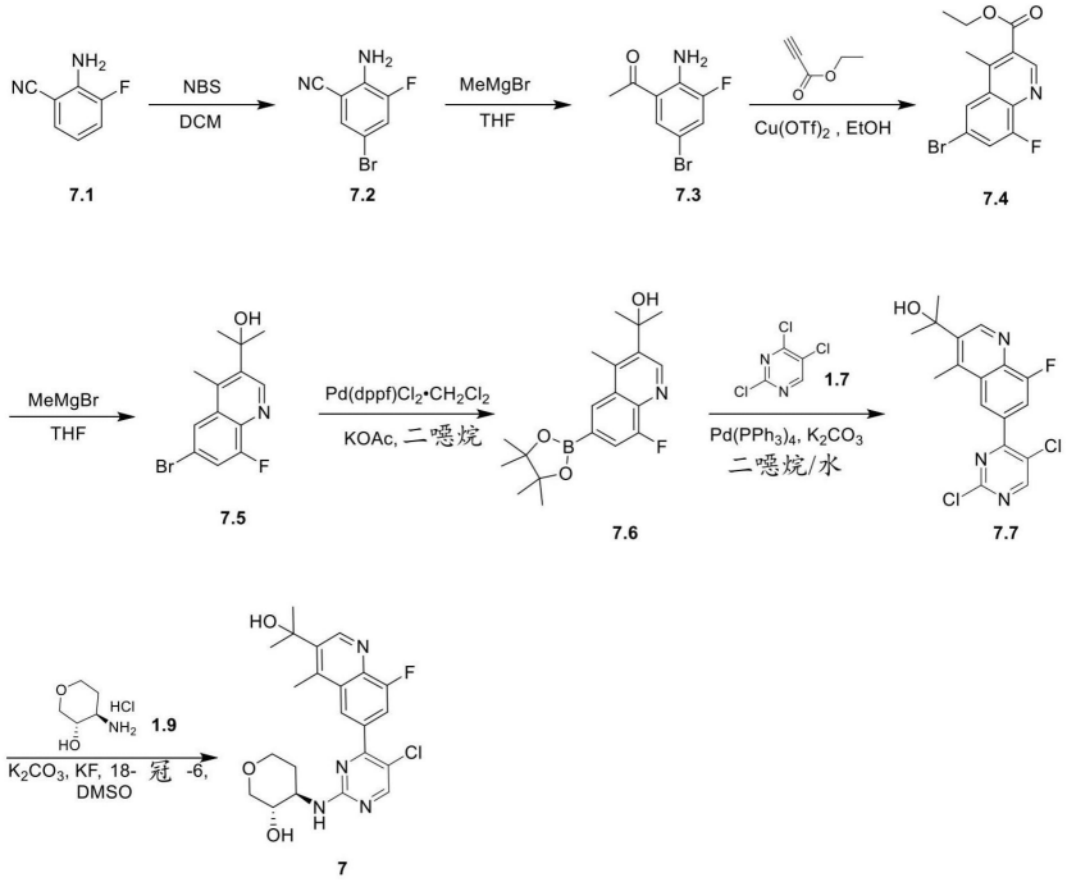
合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(6.3,310mg,73%)。LC-MS(ESI):m/z 314.2[M+H]$^+$。

[0484] 将2-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(6.3,310mg,0.99mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,150mg,0.82mmol)、四(三苯基膦)钯(94.5mg,0.08mmol)和碳酸钾(226mg,1.64mmol)在二噁烷(0.8mL)和水(0.2mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(6.4,220mg,0.66mmol,88%)。LC-MS(ESI):m/z 334.1[M+H]$^+$。

[0485] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(6.4,50.0mg,0.14mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,41.9mg,0.27mmol)、氟化钾(31.7mg,0.54mmol)、18-冠-6(36.1mg,0.14mmol)和碳酸钾(18.9mg,0.14mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(6,16.4mg,26%)。LC-MS(ESI):m/z 415.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(d,J=2.3Hz,1H),8.48(s,1H),8.47(d,J=2.2Hz,1H),8.40(s,1H),8.12(d,J=8.7Hz,1H),8.03(d,J=8.8Hz,1H),7.53(s,1H),5.43(s,1H),4.94(d,J=5.4Hz,1H),3.93-3.76(m,3H),3.59-3.46(m,1H),3.40-3.35(m,1H),3.07(t,J=10.3Hz,1H),2.02-1.92(m,1H),1.60(s,6H),1.57-1.47(m,1H)。

[0486] 例证7.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢

[0487] -2H-吡喃-3-醇(7)的合成

[0488] 

[0489] 向2-氨基-3-氟苯-1-甲腈(7.1,1.00g,7.35mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(1.37g,7.71mmol),并将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈紫色固体的2-氨基-5-溴-3-氟苯-1-甲腈(7.2,1.40g,89%)。LC-MS(ESI):m/z 215.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.31(m,2H),4.57(brs,2H)。

[0490] 在氮气气氛下,在0℃,向2-氨基-5-溴-3-氟苯-1-甲腈(7.2,400mg,1.86mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(3.10mL,9.30mmol,3M在2-甲基四氢呋喃中),并将混合物在氮气气氛下在25℃搅拌12小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)萃取,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的1-(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)乙-1-酮(7.3,330mg,76%)。LC-MS(ESI):m/z 232.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H),7.57(dd,J=11.0,2.2Hz,1H),7.21(s,2H),2.57(s,3H)。

[0491] 将1-(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)乙-1-酮(7.3,300mg,1.29mmol)、丙-2-炔酸乙酯(1.02g,10.34mmol)和三氟甲磺酸铜(187mg,0.52mmol)在乙醇(4mL)中的混合物在90℃搅拌12小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的6-溴-8-氟-4-甲基喹啉-3-甲酸乙酯(7.4,120mg,30%)。LC-MS(ESI):m/z 312.0[M+H]$^+$。

[0492] 在氮气气氛下,在0℃,向6-溴-8-氟-4-甲基喹啉-3-甲酸乙酯(7.4,300mg,1.07mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(1.44mL,4.33mmol,3M在2-甲基四氢呋喃中),并将混合物在氮气气氛下在25℃搅拌1小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)萃取,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)

洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-溴-8-氟-4-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(7.5,70mg,27%)。LC-MS(ESI):m/z 298.0 $[M+H]^+$。

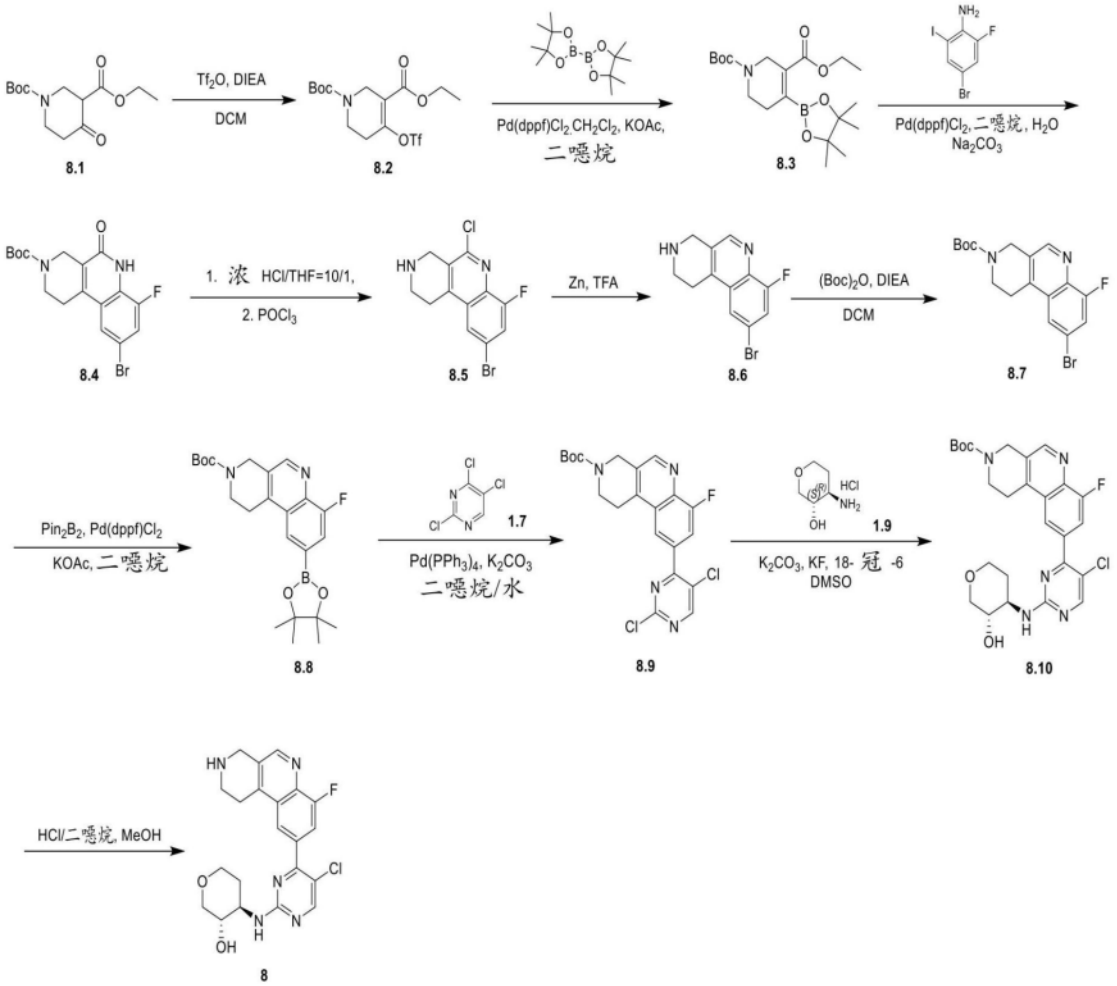
[0493] 将2-(6-溴-8-氟-4-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(7.5,70.0mg,0.23mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(71.6mg,0.28mmol)、乙酸钾(69mg,0.704mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(19.2mg,0.02mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温、用乙酸乙酯(30mL)稀释、并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(8-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(7.6,40.0mg,49%)。LC-MS(ESI):m/z 346.2 $[M+H]^+$。

[0494] 将2-(8-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(7.6,37.6mg,0.11mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,20.0mg,0.11mmol)、四(三苯基膦)钯(12.6mg,0.01mmol)和碳酸钾(30.1mg,0.22mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(7.7,30.0mg,75%)。LC-MS(ESI):m/z 366.1 $[M+H]^+$。

[0495] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(7.7,30.0mg,0.08mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,19.0mg,0.12mmol)、氟化钾(19.0mg,0.33mmol)、18-冠-6(21.7mg,0.08mmol)和碳酸钾(11.3mg,0.08mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(7,5.50mg,15%)。LC-MS(ESI):m/z 447.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.56-8.38(m,2H),7.88(d,J=11.1Hz,1H),7.58(s,1H),5.43(s,1H),4.96(d,J=5.4Hz,1H),3.95-3.77(m,3H),3.61-3.47(m,1H),3.44-3.37(m,1H),3.07(t,J=10.4Hz,1H),2.98(s,3H),2.07-1.87(m,1H),1.70(s,6H),1.61-1.46(m,1H)。

[0496] 例证8.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,7]萘啶-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(8)的合成

[0497]



[0498] 在0℃下,向4-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-(叔丁基)3-乙基酯(8.1,15.0g,55.3mmol)和N,N-二异丙基乙胺(21.4g,166mmol,28.9mL)在二氯甲烷(400mL)中的混合物中滴加三氟甲磺酸酐(18.7g,66.4mmol,11mL)在二氯甲烷(50mL)中的溶液,并将所得混合物在氮气气氛下在0℃搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(200mL)淬灭并用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-(叔丁基)3-乙基酯(8.2,17.0g,69%)。LC-MS(ESI):m/z 404.1[M+H]$^+$。

[0499] 向4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-(叔丁基)3-乙基酯(8.2,17.0g,42.1mmol)在二噁烷(300mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(11.8g,46.4mmol)、乙酸钾(12.4g,126mmol)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(3.44g,4.21mmol),并将混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-(叔丁基)3-乙基酯(8.3,11.0g,58%)。LC-MS(ESI):m/z 382.2[M+H]$^+$。

[0500] 向4-溴-2-氟-6-碘苯胺(9.11g,28.9mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢-吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-(叔丁基)3-乙基酯(8.3,11.0g,28.9mmol)在二噁烷(150mL)和水(15mL)中的溶液中添加碳酸钠(9.17g,86.6mmol)和Pd

(dppf)Cl_2(1.06g,1.44mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在50℃搅拌3小时。将反应混合物用水(300mL)稀释并用二氯甲烷(100mLx 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。在25℃下将残余物用乙醇(60mL)研磨1小时,以得到呈白色固体的9-溴-7-氟-5-氧代-1,4,5,6-四氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.4,4.50g,33%)。LC-MS(ESI):m/z397.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz $CDCl_3$)δ9.96-9.50(m,1H),7.56(s,1H),7.40(d,J=12.5Hz,1H),4.48(s,2H),3.85-3.75(m,2H),2.89(s,2H),1.49(s,9H)。

[0501] 向9-溴-7-氟-5-氧代-1,4,5,6-四氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.4,4.50g,11.3mmol)在二噁烷(55mL)中的溶液中添加氧氯化磷(8.68g,56.6mmol)和N,N-二异丙基乙胺(7.32g,56.6mmol),并将混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物用四氢呋喃(4mL)和浓HCl(40mL,12M)稀释。然后将所得混合物在100℃搅拌30分钟。将混合物减压浓缩并将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)研磨。将滤饼真空干燥,用氧氯化磷(20mL)稀释,然后在100℃下再搅拌2小时。将混合物减压浓缩并用乙腈/甲基叔丁基醚=10/1(50mL)在25℃下研磨1小时。将滤饼用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)稀释并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(20mL)在25℃下研磨1小时,并将滤饼真空干燥,以得到呈黄色固体的9-溴-5-氯-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,7]萘啶(8.5,2.50g,56%)。LC-MS(ESI):m/z 315.0$[M+H]^+$。

[0502] 向9-溴-5-氯-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,7]萘啶(8.5,1.00g,3.17mmol)在三氟乙酸(10mL)中的溶液中分批添加锌粉(2.07g,31.7mmol),并将混合物在40℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)和二氯甲烷(30mL)稀释,用氢氧化钠(固体)调节至pH 11,然后过滤。将滤液用二氯甲烷(30mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到呈黄色固体的9-溴-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,7]萘啶(8.6,750mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 281.1$[M+H]^+$。

[0503] 向9-溴-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,7]萘啶(8.6,3.00g,粗品)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(4.14g,32.0mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.79g,12.8mmol),并将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(30mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法并进一步通过制备型TLC纯化,以得到呈浅黄色固体的9-溴-7-氟-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.7,0.50g)。LC-MS(ESI):m/z 381.1$[M+H]^+$。

[0504] 向9-溴-7-氟-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.7,0.50g,1.31mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(366mg,1.44mmol)、乙酸钾(386mg,3.93mmol)和Pd(dppf)Cl_2(96.0mg,131umol),并将混合物在氮气气氛下在90℃搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.8,0.35g,58%)。LC-MS(ESI):m/z 429.0$[M+H]^+$。

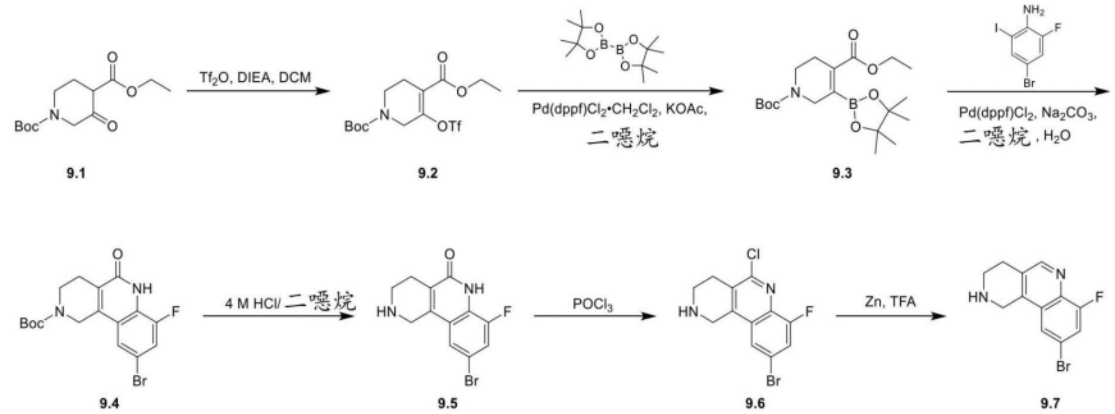
[0505] 向7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷2-基)-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.8,100mg,0.23mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,26.8μL,0.23mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(54.0mg,0.05mmol)和

碳酸钾(64.5mg,0.47mmol),并将反应在氮气气氛下在90℃搅拌4小时。将混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.9,72.0mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z 449.1[M+H]$^+$。

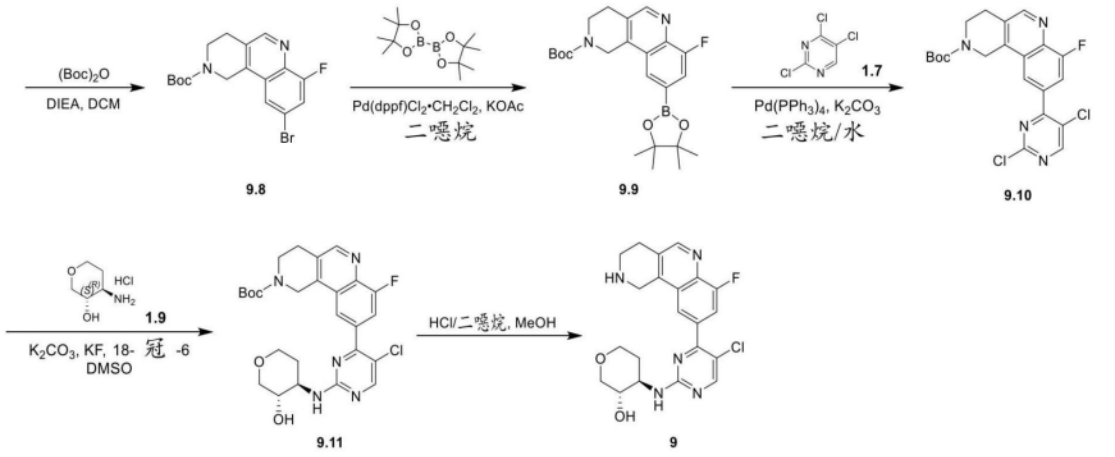
[0506] 将9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.9,110mg,0.25mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,37.6mg,0.25mmol)、碳酸钾(33.8mg,0.25mmol)、氟化钾(42.7mg,0.73mmol)和18-冠-6(6.47mg,0.02mmol)在二甲基亚砜(1mL)中的混合物在120℃下搅拌1小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.10,100mg,77%)。LC-MS(ESI):m/z 530.2[M+H]$^+$。

[0507] 向9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢苯并[c][2,7]萘啶-3(2H)-甲酸叔丁酯(8.10,100mg,0.19mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加盐酸(1mL,4M在二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,用饱和碳酸氢钠溶液(5mL)调节至pH 7,并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,7]萘啶-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(8,52.0mg,64%)。LC-MS(ESI):m/z 430.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),8.47(s,1H),8.21(s,1H),7.87(d,J=11.4Hz,1H),7.64-7.49(m,1H),4.16(s,2H),3.83-3.79(m,3H),3.53-3.50(m,1H),3.37-3.30(m,1H),3.24-3.11(m,4H),3.05(t,J=10.4Hz,1H),2.02-1.89(m,1H),1.58-1.44(m,1H)。

[0508] 例证9.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(9)的合成



[0509]



[0510] 在0℃下,向3-氧代哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁基)4-乙基酯(9.1,25.0g,92.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(35.7g,276mmol,48.2mL)在二氯甲烷(600mL)中的混合物中滴加三氟甲磺酸酐(31.2g,111mmol,18.2mL)在二氯甲烷(70mL)中的溶液。将所得混合物在氮气气氛下在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(500mL)稀释并用二氯甲烷(200mLx 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-(叔丁基)4-乙基酯(9.2,35.0g,85%)。LC-MS(ESI):m/z 304.1[M-100+H]$^+$。

[0511] 向5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-(叔丁基)4-乙基酯(9.2,35.0g,86.8mmol)在二噁烷(500mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(24.2g,95.5mmol)、乙酸钾(25.6g,260mmol)和Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(7.09g,8.68mmol),并将混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(700mL)稀释并用乙酸乙酯(300mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的5-(4,4,5,5-四甲基--1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-(叔丁基)4-乙基酯(9.3,30.0g,77%)。LC-MS(ESI):m/z 282.2[M-100+H]$^+$。

[0512] 在氮气气氛下,向4-溴-2-氟-6-碘苯胺(8.29g,26.2mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-(叔丁基)4-乙基酯(9.3,10.0g,26.2mmol)在二噁烷(100mL)和水(10mL)中的混合物中添加碳酸钠(8.34g,78.7mmol)和Pd(dppf)Cl_2(960mg,1.31mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在50℃搅拌3

小时。将反应混合物用水(200mL)稀释并用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物用乙醇(50mL)在25℃下研磨1小时,然后过滤。将滤饼真空干燥,以得到呈灰白色固体的9-溴-7-氟-5-氧代-3,4,5,6-四氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.4,8.00g,65%)。LC-MS(ESI):m/z 397.0[M+H]$^+$。

[0513] 将9-溴-7-氟-5-氧代-3,4,5,6-四氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.4,8.00g,20.1mmol)和盐酸(100mL,4M在二噁烷中)的混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)稀释,并用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液减压浓缩以得到呈黄色固体的9-溴-7-氟-2,3,4,6-四氢苯并[c][2,6]萘啶-5(1H)-酮(9.5,5.00g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 297.0[M+H]$^+$。

[0514] 将9-溴-7-氟-2,3,4,6-四氢苯并[c][2,6]萘啶-5(1H)-酮(9.5,5.00g,粗品)和氧氯化磷(50mL)的混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并将残余物用乙腈(10mL)稀释,然后用甲基叔丁基醚(100mL)在25℃下研磨30分钟。将所得混合物过滤并将滤饼真空干燥以得到残余物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(200mL)稀释并用二氯甲烷/甲醇=10/1(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到呈黄色固体的9-溴-5-氯-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(9.6,2.70g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 314.9[M+H]$^+$。

[0515] 向9-溴-5-氯-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(9.6,50.0mg,粗品)在三氟乙酸(1mL)中的溶液中添加锌粉(73.0mg,1.11mmol),并将混合物在40℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(100mL)和二氯甲烷(100mL)稀释,并且然后用10M氢氧化钠溶液调节至pH11。将所得混合物过滤并将滤液用二氯甲烷(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到呈黄色固体的9-溴-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(9.7,1.60g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 281.1[M+H]$^+$。

[0516] 向9-溴-7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(9.7,1.60g,粗品)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.49g,6.83mmol,1.57mL)和N,N-二异丙基乙胺(2.21g,17.1mmol,2.97mL),并将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(20mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法并进一步通过制备型TLC纯化,以得到呈白色固体的9-溴-7-氟-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.8,0.45g)。LC-MS(ESI):m/z 381.0[M+H]$^+$。

[0517] 向9-溴-7-氟-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.8,0.44g,1.15mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(322mg,1.27mmol)、乙酸钾(340mg,3.46mmol)和Pd(dppf)Cl_2(84.5mg,115umol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.9,390mg,63%)。LC-MS(ESI):m/z 429.2[M+H]+。

[0518] 向7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢苯并[c]

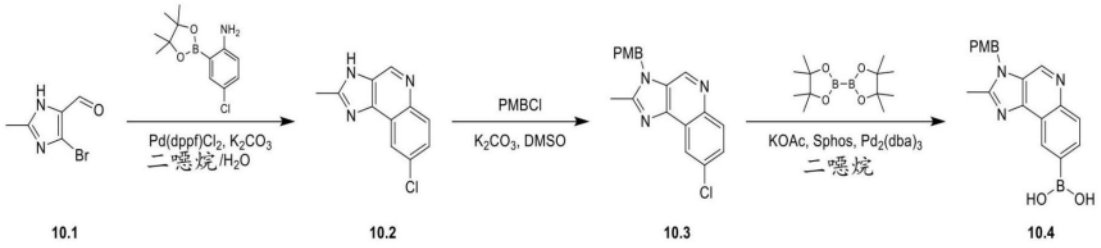
[2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.9,100mg,0.29mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,33uL,0.29mmol)在水(0.2mL)和二噁烷(1mL)中的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(67.0mg,0.06mmol)和碳酸钾(120mg,0.87mmol)。将反应混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌4小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.10,130mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 449.3$[M+H]^+$。

[0519] 将9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.10,130mg,粗品)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,44.0mg,0.29mmol)、碳酸钾(40.0mg,0.29mmol)、氟化钾(50.0mg,0.87mmol)和18-冠-6(8mg,0.03mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.11,150mg,粗品),将其作为白色固体提供。LC-MS(ESI):m/z 530.2$[M+H]^+$。

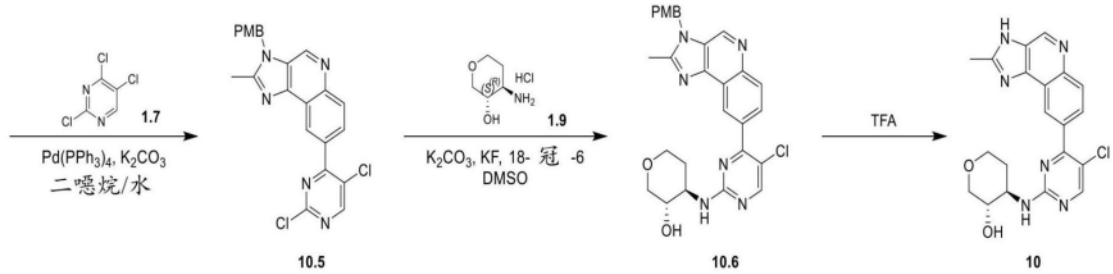
[0520] 向9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.11,150mg,粗品)在甲醇(2mL)中的溶液中添加盐酸(1mL,4M在二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物减压浓缩,用饱和碳酸氢钠溶液(5mL)调节至pH 8,然后用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(7-氟-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(9,19.2mg)。LC-MS(ESI):m/z 430.1$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.47(s,1H),8.16(s,1H),7.84(d,J=11.5Hz,1H),7.56(s,1H),4.92(d,J=5.4Hz,1H),4.29(s,2H),3.89-3.76(m,3H),3.54-3.47(m,1H),3.38-3.35(m,1H),3.08-3.00(m,3H),2.92-2.84(m,2H),2.02-1.88(m,1H),1.58-1.44(m,1H)。

[0521] 例证10.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃

[0522] -3-醇(10)的合成



[0523]



[0524] 将4-溴-2-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(10.1,1.00g,5.29mmol)、4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.34g,5.29mmol)、碳酸钾(2.19g,15.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(387mg,529umol)在二噁烷(10mL)和水(1mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的8-氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉(10.2,680mg,54%)。LC-MS(ESI):m/z 218.1$[M+H]^+$。

[0525] 向8-氯-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉(10.2,580mg,2.66mmol)在二甲基亚砜(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(368mg,2.66mmol)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(417mg,2.66mmol),并将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭,并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的8-氯-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉(10.3,510mg,57%)。LC-MS(ESI):m/z 338.1$[M+H]^+$。

[0526] 将8-氯-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉(10.3,510mg,1.51mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(958mg,3.77mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(138mg,151umol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基(124mg,302umol)和乙酸钾(445mg,4.53mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌12小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基)硼酸(10.4,315mg,60%)。LC-MS(ESI):m/z 348.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.96(s,1H),8.27(s,2H),8.00(s,2H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),6.91(d,J=8.4Hz,2H),5.62(s,2H),3.70(s,3H),2.69(s,3H)。

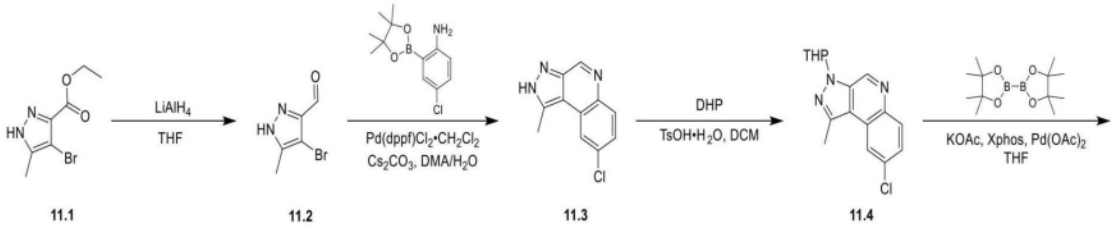
[0527] 向(3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基)硼酸(10.4,100mg,0.23mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,27μL,0.23mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(54mg,0.05mmol)和碳酸钾(64.0mg,0.46mmol),并将混合物在90℃下搅拌4小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的8-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉(10.5,100mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 450.2$[M+H]^+$。

[0528] 将8-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉(10.5,100mg,粗品)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,38.0mg,0.24mmol)、碳酸钾(31.0mg,0.22mmol)、氟化钾(39.0mg,0.66mmol)和18-冠-6(6.00mg,0.02mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,以得到呈黄色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(10.6,100mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 531.2[M+H]$^+$。

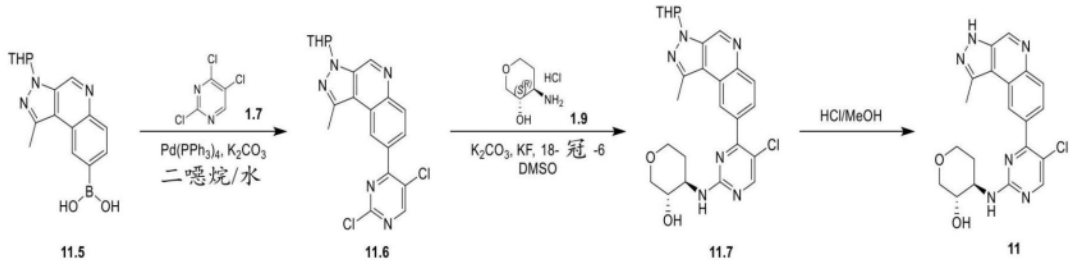
[0529] 将(3S,4R)-4-((5-氯-4-(3-(4-甲氧基苄基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(10.6,100mg,粗品)和三氟乙酸(1mL)的混合物在100℃下搅拌10分钟。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水(15mL)稀释,用饱和碳酸钠溶液调节至pH 8,然后用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(10,27.1mg)。LC-MS(ESI):m/z 411.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.75(s,1H),8.45(s,1H),8.16(d,J=8.5Hz,1H),7.96(d,J=8.7Hz,1H),7.48(s,1H),4.93(s,1H),3.88-3.75(m,3H),3.52-3.45(m,2H),3.03(t,J=10.4Hz,1H),2.63(s,3H),2.02-1.90(m,1H),1.57-1.41(m,1H)。

[0530] 例证11.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(11)的合成

[0531]



[0532]



[0533] 在0℃下,向4-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(11.1,7.85g,33.7mmol)在四氢呋喃(80mL)中的混合物中分批添加氢化铝锂(1.28g,33.7mmol),并然后将混合物在氮气气氛下、在0℃下搅拌3小时。在0℃下,将反应混合物缓慢用饱和氯化钠溶液(6mL)淬灭,并搅拌10分钟。将所得混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的4-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醛(11.2,1.80g,28%)。LC-MS(ESI):m/z 189.1[M+H]$^+$。

[0534] 向4-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醛(11.2,0.90g,4.76mmol)、4-氯-2-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.21g,4.76mmol)和碳酸铯(4.65g,14.3mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(70mL)和水(15mL)中的混合物中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(389mg,476umol),并将所得混合物在氮气气氛下在100℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水(100mL)中,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的8-氯-1-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]喹啉(11.3,470mg,45%)。LC-MS(ESI):m/z 218.2[M+H]$^+$。

[0535] 向8-氯-1-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]喹啉(11.3,455mg,2.09mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加3,4-二氢-2H-吡喃(352mg,4.18mmol)和对甲苯磺酸一水合物(79.5mg,418umol),并将混合物在40℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水(30mL)中并用二氯甲烷(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的8-氯-1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉(11.4,530mg,84%)。LC-MS(ESI):m/z 302.2[M+H]$^+$。

[0536] 向8-氯-1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉(11.4,510mg,1.69mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(858mg,3.38mmol)、乙酸钾(498mg,5.07mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(161mg,338umol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物中添加乙酸钯(Ⅱ)(38.0mg,169umol),并将所得混合物在氮气气氛下在70℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)硼酸(11.5,169mg,29%)。LC-MS(ESI):m/z 312.1[M+H]$^+$。

[0537] 向(1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)硼酸(11.5,80.0mg,0.26mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,30μL,0.26mmol)在水(0.2mL)和二噁烷(1mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(0)(59.0mg,0.05mmol)和碳酸钾(107mg,0.77mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在90℃搅拌4小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的8-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉(11.6,100mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 414.1[M+H]$^+$。

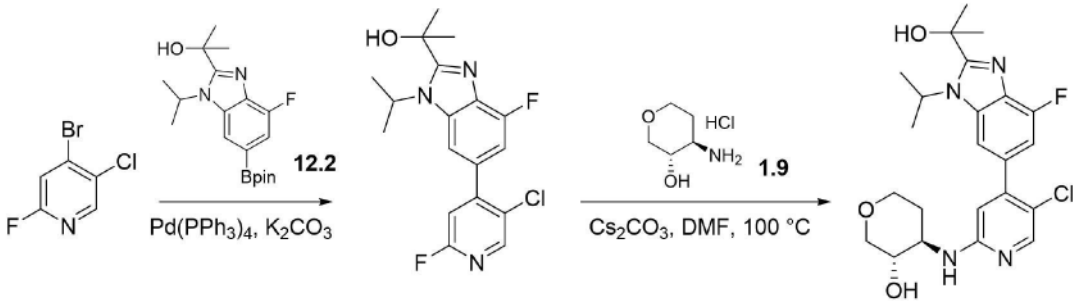
[0538] 将8-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉(11.6,100mg,粗品)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,37.0mg,0.24mmol)、碳酸钾(34.0mg,0.24mmol)、氟化钾(42.0mg,0.72mmol)和18-冠-6(6.40mg,0.02mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(11.7,119mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 495.2[M+H]$^+$。

[0539] 将(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(11.7,119mg,粗品)和氯化氢(2mL,4M在甲醇中)的混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水(15mL)稀释,用饱和碳酸钠溶液调节至pH 8,然后用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫

酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(11,39.9mg)。LC-MS(ESI):m/z 411.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.72(s,1H),9.28(s,1H),8.98-8.60(m,1H),8.47(s,1H),8.32-8.16(m,1H),8.15-7.83(m,1H),7.52(s,1H),4.94(d,J=5.3Hz,1H),3.94-3.76(m,3H),3.58-3.48(m,1H),3.39-3.33(m,1H),3.05(t,J=10.4Hz,1H),2.85(s,3H),2.10-1.88(m,1H),1.62-1.43(m,1H)。

[0540] 例证12.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氟-2-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡啶-2-

[0541] 基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(12)的合成

[0542] 

12.1 12.3 12

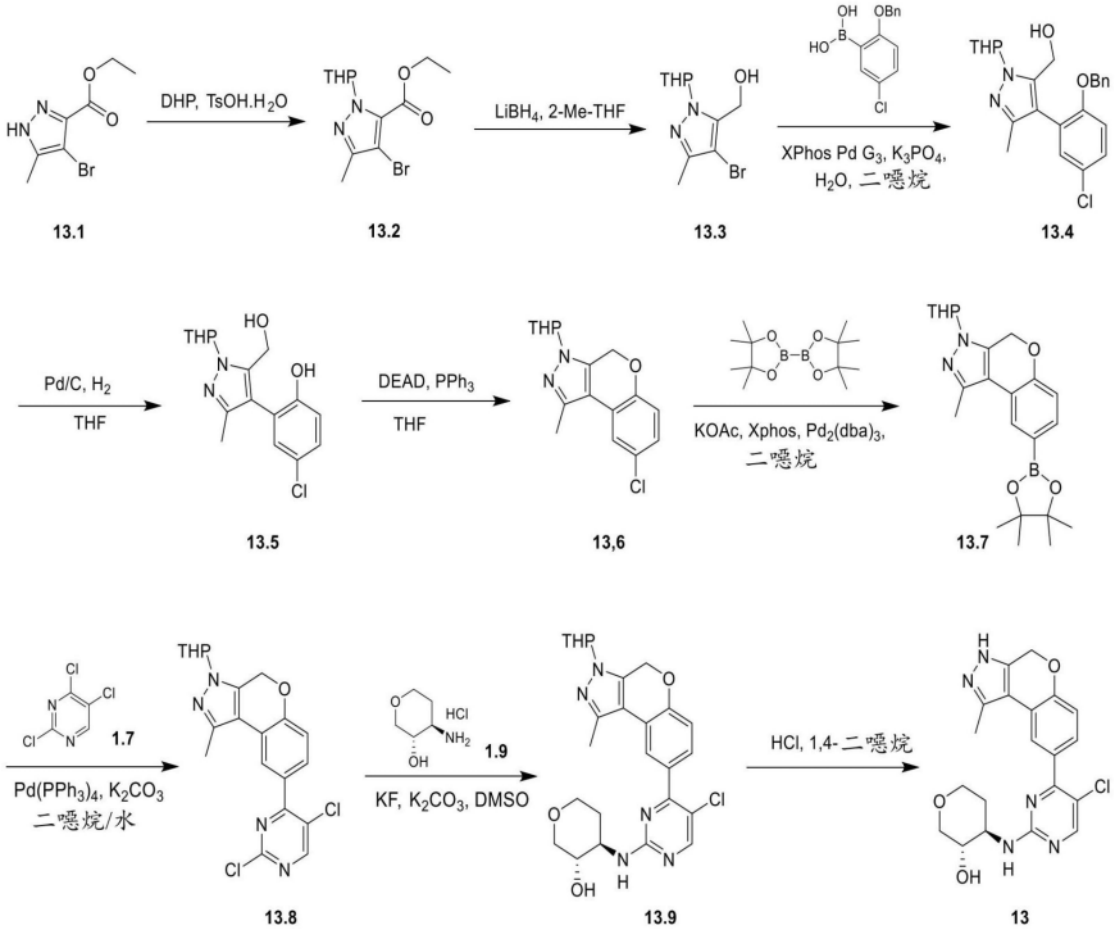
[0543] 向4-溴-5-氯-2-氟吡啶(12.1,58.1mg,0.28mmol)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的混合物中添加2-(4-氟-1-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙烷-2-醇(12.2,100mg,0.27mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(31.9mg,0.03mmol)和碳酸钾(76.3mg,0.55mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在110℃搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用盐水(15mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的2-(6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙烷-2-醇(12.3,98.0mg,97%)。LC-MS(ESI):m/z 366.1[M+H]$^+$。

[0544] 向2-(6-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙烷-2-醇(12.3,98.0mg,0.28mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加碳酸铯(180mg,0.55mmol)和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,85.0mg,0.55mmol),并将混合物在100℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(15mL)稀释并用二氯甲烷(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氟-2-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)吡啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(12,15.0mg,12%)。LC-MS(ESI):m/z463.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.06(s,1H),7.56(s,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),6.64(s,1H),5.79(s,1H),5.76-5.71(m,1H),5.03(d,J=8.0Hz,1H),3.83-3.77(m,3H),3.54-3.43(m,2H),3.08(t,J=12.0Hz,1H),2.07-1.96(m,1H),1.66(s,6H),1.58(d,J=7.2Hz,7H)。

[0545] 例证13.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢

[0546] -2H-吡喃-3-醇(13)的合成

[0547]



[0548] 向4-溴-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(13.1,5.00g,21.5mmol)和对甲苯磺酸一水合物(816mg,4.29mmol)在二氯甲烷(85mL)中的混合物中添加3,4-二氢-2H-吡喃(4.00mL,42.9mmol),并将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的4-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(13.2,5.40g,79%)。LC-MS(ESI):m/z 317.1[M+H]$^+$。

[0549] 在氮气气氛下,在0℃,向4-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(13.2,4.20g,13.2mmol)在2-甲基四氢呋喃(75mL)中的混合物中添加硼氢化锂(1.15g,53.0mmol),并将混合物在氮气气氛下在25℃搅拌14小时。将反应混合物倒入冰水(200mL)中,并搅拌10分钟,然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩以得到呈白色固体的(4-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(13.3,3.60g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 275.2[M+H]$^+$。

[0550] 向(4-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(13.3,3.60g,粗品)、(2-(苄基氧基)-5-氯苯基)硼酸(3.43g,13.1mmol)和磷酸钾(8.33g,39.3mmol)在二噁烷(90mL)和水(18mL)中的混合物中添加XPhos Pd G3(1.11g,1.31mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(100mLx 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的(4-(2-(苄基氧基)-5-氯苯基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(13.4,3.80g,70%)。LC-MS(ESI):m/z413.2[M+H]$^+$。

[0551] 向(4-(2-(苄基氧基)-5-氯苯基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲醇(13.4,1.00g,2.42mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加钯(1.00g,10%在碳上)。将所得混合物脱气并用氢气回填三次,并且然后将其在氢气氛(1atm)下在室温下搅拌15分钟。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩以得到呈黄色固体的4-氯-2-(5-(羟基甲基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯酚(13.5,770mg,粗品)。LC-MS(ESI):323.2$[M+H]^+$。

[0552] 在0℃下,向4-氯-2-(5-(羟基甲基)-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯酚(13.5,770mg,粗品)和三苯基膦(939mg,3.58mmol)在四氢呋喃(20mL)中的混合物中添加偶氮二甲酸二乙酯(0.66mL,3.58mmol),并将混合物在氮气气氛下在25℃搅拌2小时。将反应混合物倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的8-氯-1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑(13.6,520mg)。LC-MS(ESI):305.2$[M+H]^+$。

[0553] 向8-氯-1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑(13.6,450mg,1.48mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(750mg,2.95mmol)、乙酸钾(435mg,4.43mmol)和XPhos(141mg,0.30mmol)在二噁烷(15.0mL)中的混合物中添加$Pd_2(dba)_3$(136mg,0.15mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在100℃搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑(13.7,366mg,26%)。LC-MS(ESI):397.3$[M+H]^+$。

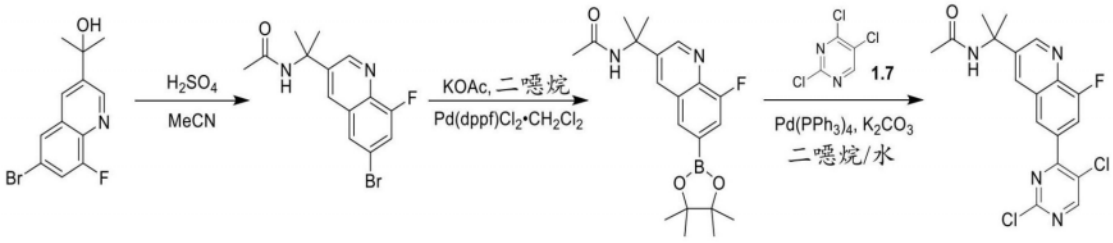
[0554] 将1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑(13.7,100mg,0.25mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,55.5mg,0.30mmol)、四(三苯基膦)钯(29.2mg,0.02mmol)和碳酸钾(69.8mg,0.50mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.25mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的8-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-色烯并[3,4-c]吡唑(13.8,102mg,96%)。LC-MS(ESI):m/z 417.2$[M+H]^+$。

[0555] 将8-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-3-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-2-基)-4H-色烯并[3,4-c]吡唑(13.8,100mg,0.24mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,73.6mg,0.48mmol)、氟化钾(55.7mg,0.96mmol)、18-冠-6(63.3mg,0.24mmol)和碳酸钾(33.1mg,0.24mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(13.9,102mg,85%)。LC-MS(ESI):m/z 498.3$[M+H]^+$。

[0556] 向(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(13.9,102mg,0.205mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加盐酸(1mL,4M在二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物减压浓缩,用饱和碳酸氢钠溶液(5mL)调节至pH 8,然后用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。将

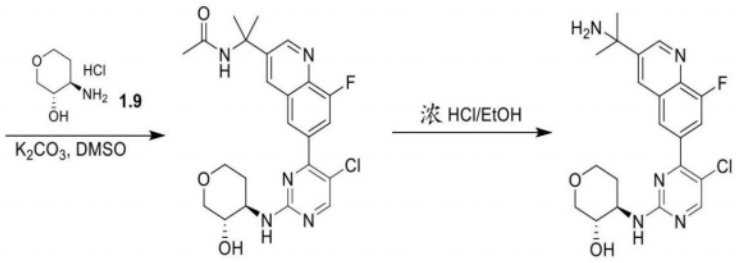
合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(1-甲基-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(13,42.0mg,49%)。LC-MS(ESI):m/z 414.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),8.36(s,1H),7.91(s,1H),7.57(s,1H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.92(d,J=5.3Hz,1H),3.91-3.72(m,3H),3.57-3.44(m,1H),3.37-3.25(m,1H),3.03(t,J=10.4Hz,1H),2.47(s,3H),2.06-1.89(m,1H),1.58-1.43(m,1H)。

[0557] 例证14.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-((R)-1-羟基乙基)-2,4-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(14)的合成



1.5 14.1 14.2 14.3

[0558]



14.4 14

[0559] 在0℃下,向2-(6-溴-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(1.5,1.00g,3.52mmol)在乙腈(15mL)中的溶液中滴加硫酸(1.5mL,28.2mmol),并将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入水(20mL)中,用1M氢氧化钠水溶液调节至pH 9,然后用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的N-(2-(6-溴-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.1,810mg,71%)。LC-MS(ESI):m/z 325.0[M+H]$^+$。

[0560] 将N-(2-(6-溴-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.1,670mg,2.06mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(628mg,2.47mmol)、乙酸钾(607mg,6.18mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(169mg,0.20mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温、用乙酸乙酯(50mL)稀释、并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的N-(2-(8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.2,525mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z 373.2[M+H]$^+$。

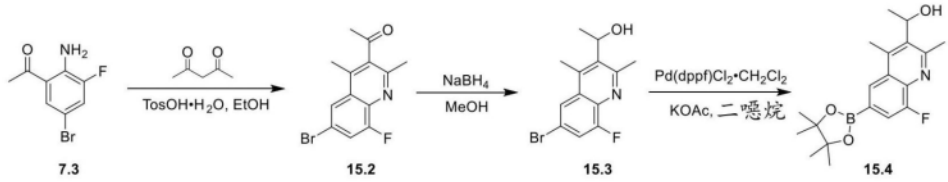
[0561] 将N-(2-(8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.2,525mg,1.41mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,259mg,1.41mmol)、四(三

苯基膦)钯(163mg,0.14mmol)和碳酸钾(390mg,2.82mmol)在二噁烷(6mL)和水(1mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的N-(2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.3,450mg,81%)。LC-MS(ESI):m/z 393.1[M+H]$^+$。

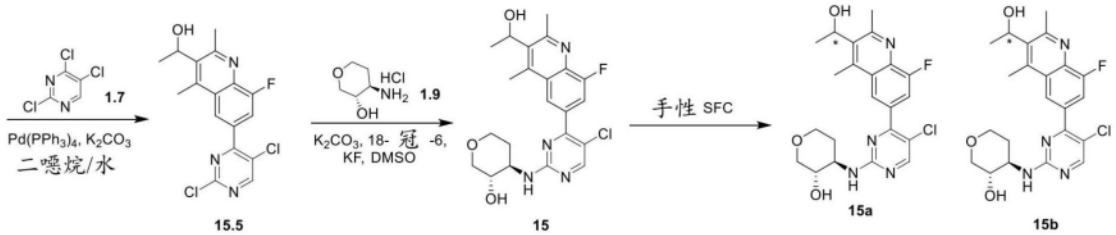
[0562] 将N-(2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.3,450mg,1.14mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,264mg,1.72mmol)、氟化钾(266mg,4.57mmol)、碳酸钾(237mg,1.72mmol)和18-冠-6(302mg,1.14mmol)在二甲基亚砜(3mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的N-(2-(6-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.4,487mg,90%)。LC-MS(ESI):m/z 474.2[M+H]$^+$。

[0563] 将N-(2-(6-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺(14.4,487mg,1.03mmol)和浓盐酸(5mL,12M)在乙醇(5mL)中的混合物在90℃下搅拌48小时。将混合物减压浓缩以得到残余物。将残余物用水(10mL)稀释,并用1M氢氧化钠水溶液调节至pH 9。将所得混合物用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((4-(3-(2-氨基丙烷-2-基)-8-氟喹啉-6-基)-5-氯嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(14,79.0mg,18%)。LC-MS(ESI):m/z 432.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.29(d,J=2.3Hz,1H),8.57(s,1H),8.48(s,1H),8.26(s,1H),7.84(d,J=11.6Hz,1H),7.56(s,1H),4.93(d,J=5.4Hz,1H),3.98-3.75(m,3H),3.58-3.44(m,1H),3.38-3.33(m,1H),3.12-3.01(m,1H),2.07-1.87(m,1H),1.61-1.43(m,7H)。

[0564] 例证15.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-((R)-1-羟基乙基)-2,4-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(15a)和(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-((S)-1-羟基乙基)-2,4-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(15b)的合成



[0565]



[0566] 将1-(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)乙-1-酮(7.3,300mg,1.29mmol)、戊烷-2,4-二酮(0.14mL,1.42mmol)和对甲苯磺酸一水合物(49.2mg,0.26mmol)在乙醇(5mL)中的混合物在90℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的1-(6-溴-8-氟-2,4-二甲基喹啉-3-基)乙-1-酮(15.2,270mg,64%)。LC-

MS(ESI):m/z 296.0[M+H]$^+$。

[0567] 在0℃下,向1-(6-溴-8-氟-2,4-二甲基喹啉-3-基)乙-1-酮(15.2,200mg,0.67mmol)在甲醇(3mL)中的溶液中添加硼氢化钠(204mg,5.40mmol),并将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的1-(6-溴-8-氟-2,4-二甲基喹啉-3-基)乙-1-醇(15.3,190mg,94%)。LC-MS(ESI):m/z 298.0[M+H]$^+$。

[0568] 将1-(6-溴-8-氟-2,4-二甲基喹啉-3-基)乙-1-醇(15.3,190mg,0.63mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(194mg,0.76mmol)、乙酸钾(187mg,1.91mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(52.2mg,0.06mmol)在二噁烷(4.0mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温、用乙酸乙酯(50mL)稀释、并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的1-(8-氟-2,4-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)乙-1-醇(15.4,210mg,95%)。LC-MS(ESI):m/z 346.2[M+H]$^+$。

[0569] 将1-(8-氟-2,4-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)乙-1-醇(15.4,210mg,0.61mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,112mg,0.61mmol)、四(三苯基膦)钯(70.3mg,0.06mmol)和碳酸钾(168mg,1.22mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的1-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-2,4-二甲基喹啉-3-基)乙-1-醇(15.5,110mg,46%)。LC-MS(ESI):m/z 366.1[M+H]$^+$。

[0570] 将1-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-2,4-二甲基喹啉-3-基)乙-1-醇(15.5,200mg,0.54mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,109mg,0.71mmol)、氟化钾(127mg,2.18mmol)、18-冠-6(144mg,0.54mmol)和碳酸钾(75.5mg,0.54mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并将滤液进行制备型HPLC以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(1-羟基乙基)-2,4-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(15,49.0mg,20%),将其进一步通过手性SFC分离以得到:

[0571] 异构体1:(15a,100%ee);保留时间:0.522min。LC-MS(ESI):m/z 447.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),8.37(s,1H),7.83(s,1H),7.56(s,1H),5.47-5.36(m,2H),4.94(d,J=5.5Hz,1H),3.92-3.77(m,3H),3.51(s,1H),3.39-3.33(m,1H),3.11-3.02(m,1H),2.83(s,3H),2.81(s,3H),1.97(s,1H),1.59-1.44(m,4H)。

[0572] 异构体2:(15b,100%ee);保留时间:1.280min;LC-MS(ESI):m/z 447.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),8.37(s,1H),7.83(s,1H),7.56(s,1H),5.48-5.37(m,2H),4.94(d,J=5.2Hz,1H),3.94-3.75(m,3H),3.51(s,1H),3.39-3.33(s,1H),3.10-3.00(m,1H),2.83(s,3H),2.80(s,3H),1.96(s,1H),1.60-1.43(m,4H)。

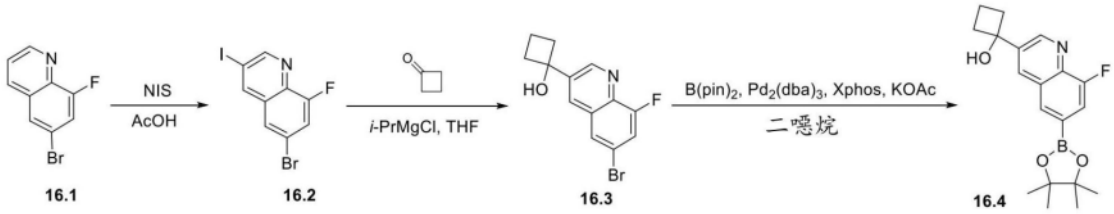
[0573] 分析分离方法:柱:CHIRALPAK IH-3,4.6×50mm,3.0um;A,MTBE(0.1%DEA),并且B,MeOH;梯度:3.6min@B 50%;流速:1.67mL/min;高压:76巴;柱温:25℃。

[0574] 制备分离方法:仪器:GILSON-03;柱:CHIRALPAK IH-3,20×250mm,5um;流动相:A,

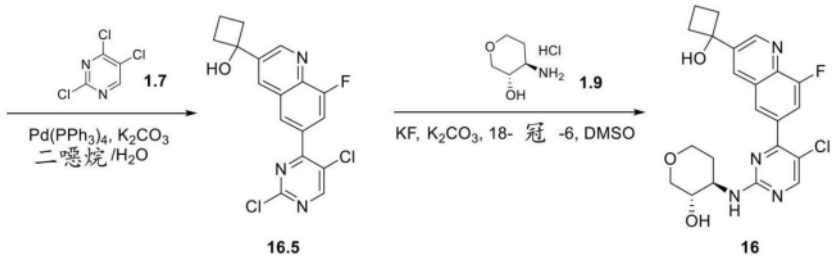
MTBE(0.1%DEA),并且B,MeOH;梯度:B 50%;流速:20mL/min;高压:78巴;柱温:25℃。

[0575] 例证16.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(1-羟基环丁基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-

[0576] 醇(16)的合成



[0577]



[0578] 向6-溴-8-氟喹啉(16.1,10.0g,44.2mmol)在乙酸(80mL)中的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺(49.8g,221mmol),并将混合物在100℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,然后倒入水(100mL)中。将所得混合物用饱和碳酸氢钠(300mL)调节至pH 8,并用乙酸乙酯(50mL×5)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的6-溴-8-氟-3-碘代喹啉(16.2,9.00g,57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(d,J=2.00Hz,1H),8.94(t,J=1.69Hz,1H),8.10-8.05(m,1H),7.93(dd,J=10.19,2.06Hz,1H)。

[0579] 在氮气气氛下,在-78℃,向6-溴-8-氟-3-碘代喹啉(16.2,2.00g,5.68mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中滴加异丙基氯化镁(5.25mL,1.30M在四氢呋喃中)。将混合物在-78℃下搅拌1小时,随后添加环丁酮(597mg,8.52mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将所得混合物在-78℃下搅拌3小时,然后将其缓慢升温至25℃并再搅拌8小时。将反应混合物倒入饱和氯化铵(100mL)中并用乙酸乙酯(40mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的1-(6-溴-8-氟喹啉-3-基)环丁-1-醇(16.3,950mg,45%)。LC-MS(ESI):m/z 296.0[M+H]$^+$。

[0580] 向1-(6-溴-8-氟喹啉-3-基)环丁-1-醇(16.3,880mg,2.97mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.51g,5.94mmol)和乙酸钾(875mg,8.91mmol)在二噁烷(10.0mL)中的混合物中添加XPhos(283mg,0.59mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(272mg,0.30mmol),并将混合物在氮气气氛下在100℃搅拌12小时。将反应混合物过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈紫色油状物的1-(8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)环丁-1-醇(16.4,750mg,73%)。LC-MS(ESI):m/z 344.3[M+H]$^+$。

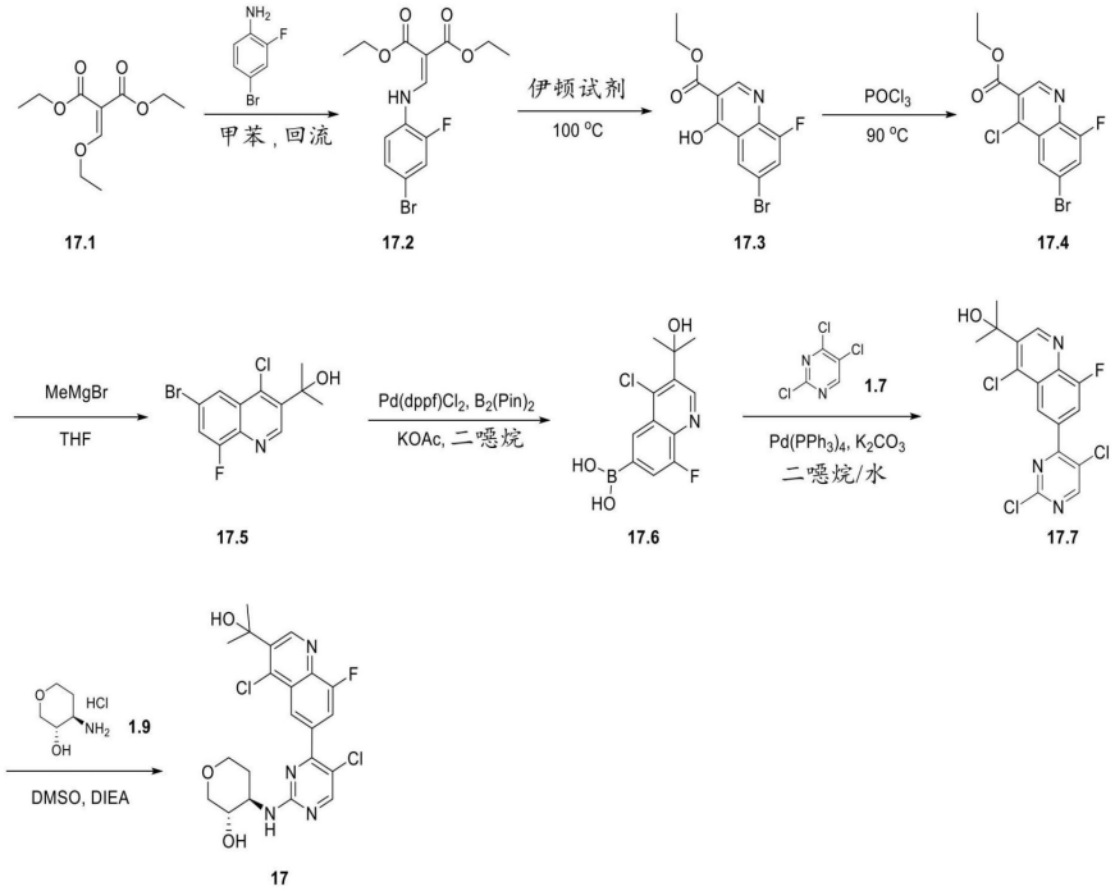
[0581] 向1-(8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)环丁-1-醇(16.4,260mg,0.76mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,107mg,0.58mmol)在二噁烷/水(4mL/

1mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(67.0mg,0.06mmol)和碳酸钾(160mg,1.16mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到1-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)环丁-1-醇(16.5,168mg,80%)。LC-MS(ESI):m/z 364.0[M+H]$^+$。

[0582] 向1-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)环丁-1-醇(16.5,168mg,0.46mmol)和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,107mg,0.69mmol)在无水二甲基亚砜(2mL)中的混合物中添加氟化钾(107mg,1.84mmol)、碳酸钾(95.0mg,0.69mmol)和18-冠-6(121mg,0.46mmol)。将所得混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤并将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(1-羟基环丁基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(16,40.0mg,20%)。LC-MS(ESI):m/z 445.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=2.2Hz,1H),8.59(t,J=1.9Hz,1H),8.48(s,1H),8.32(s,1H),7.86(d,J=12.6Hz,1H),7.56(s,1H),5.97(s,1H),4.92(d,J=5.5Hz,1H),3.91-3.78(m,3H),3.54-3.45(m,1H),3.35(dd,J=11.9,2.3Hz,1H),3.05(dd,J=11.1,9.6Hz,1H),2.62-2.52(m,2H),2.45-2.36(m,2H),2.03-1.93(m,2H),1.82-1.69(m,1H),1.56-1.44(m,1H)。

[0583] 例证17.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氯-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-

[0584] 吡喃-3-醇(17)的合成

[0585] 

[0586] 向4-溴-2-氟苯胺(9.46g,49.8mmol)在甲苯(40mL)中的溶液中添加2-(乙氧基亚

甲基)丙二酸二乙酯(17.1,11.6g,53.9mmol),并将混合物加热至回流并在氮气气氛下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(((4-溴-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(17.2,10.5g,59%)。LC-MS(ESI):m/z 360.0[M+H]$^+$和362.0[M+2+H]$^+$。

[0587] 将伊顿试剂(6mL)和2-(((4-溴-2-氟苯基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(17.2,2.74g,7.61mmol)的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌过夜。将反应混合物进行硅胶柱色谱法,以得到6-溴-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸乙酯(17.3,400mg,17%)。LC-MS(ESI):m/z 314.0[M+H]$^+$和316.1[M+2+H]$^+$。

[0588] 将6-溴-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲酸乙酯(17.3,400mg,1.27mmol)和氧氯化磷(3mL)的混合物在90℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到6-溴-4-氯-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯(17.4,350mg,83%)。LC-MS(ESI):m/z 331.9[M+H]$^+$和334.0[M+2+H]$^+$。

[0589] 在0℃下,向6-溴-4-氯-8-氟喹啉-3-甲酸乙酯(17.4,190mg,0.57mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(3mL,1M在四氢呋喃中),并将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(6-溴-4-氯-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(17.5,182mg,52%)。LC-MS(ESI):m/z 318.0[M+H]$^+$和319.9[M+2+H]$^+$。

[0590] 向2-(6-溴-4-氯-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(17.5,85.0mg,0.27mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(84.0mg,0.33mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)(7.7mg,0.01mmol)和乙酸钾(110mg,1.12mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温、用乙酸乙酯(5mL)稀释、并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到(4-氯-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)硼酸(17.6,36.0mg,48%)。LC-MS(ESI):m/z 283.8[M+H]$^+$。

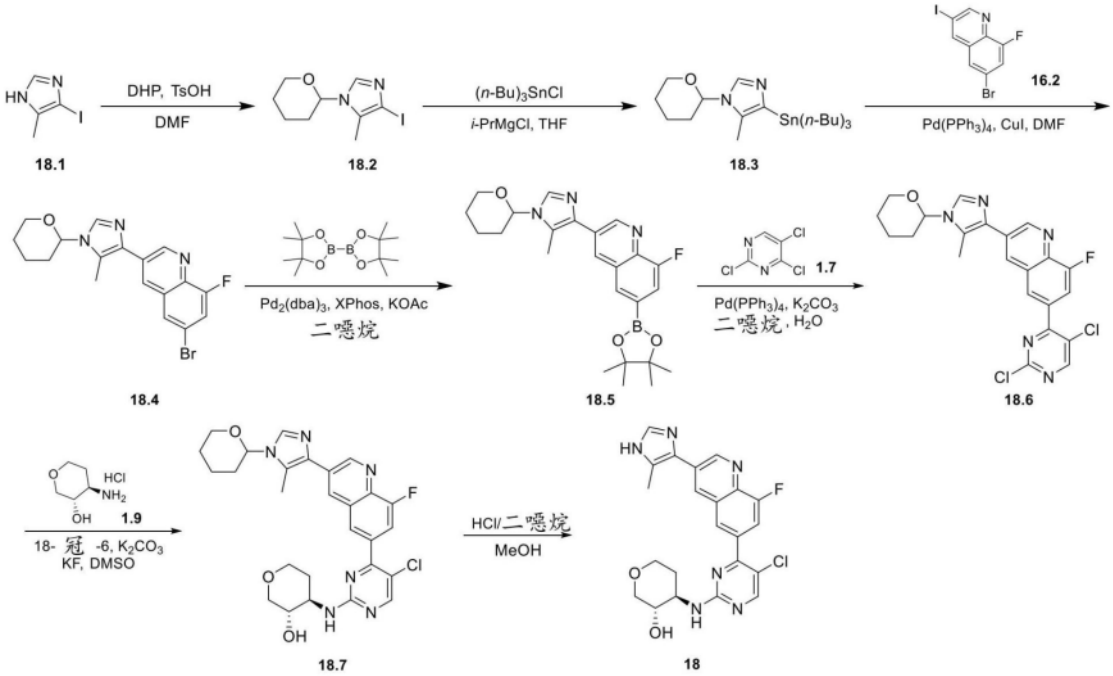
[0591] 向(4-氯-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)硼酸(17.6,36.0mg,0.10mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,54.0mg,0.29mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(2.00mg,0.002mmol)和碳酸钾(35.0mg,0.25mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(5mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(4-氯-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(17.7,25.0mg,65%)。LC-MS(ESI):m/z 386.0[M+H]$^+$和388.1[M+2+H]$^+$。

[0592] 向2-(4-氯-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(17.7,24.6mg,0.06mmol)和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐(1.9,19.2mg,0.13mmol)在无水二甲基亚砜(1.0mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.15mL),并将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物进行制备型HPLC,以得到(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氯-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(17,14.0mg,47%)。LC-MS(ESI):m/z 467.1[M+H]$^+$和469.0[M+2+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),8.59(s,1H),8.50(s,1H),8.05(d,J=10.0Hz,1H),7.64(s,1H),5.82(s,1H),4.94(d,J=5.5Hz,1H),3.88-3.79(m,3H),3.54-3.49(m,1H),3.36-3.33(m,1H),3.05(t,J=10.0Hz,1H),

2.03-1.94(m,1H),1.75(s,6H),1.55-1.48(m,1H)。

[0593] 例证18.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-

[0594] 吡喃-3-醇(18)的合成

[0595] 

[0596] 向4-碘代-5-甲基-1H-咪唑(18.1,4.00g,19.2mmol)和3,4-二氢-2H-吡喃(4.85g,57.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物中添加对甲苯磺酸(331mg,1.92mmol),并将混合物在100℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至25℃,然后倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的4-碘代-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑(18.2,2.50g,44%)。LC-MS(ESI):m/z 293.1[M+H]$^+$。

[0597] 在0℃下,向4-碘代-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑(18.2,1.00g,3.42mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加异丙基氯化镁(2.57mL,5.14mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,接着添加三丁基(氯)锡烷(1.25mL,4.64mmol),并将所得混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物倒入饱和氯化铵水溶液(20mL)中并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩以得到呈黄色油状物的5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑(18.3,1.50g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 457.3[M+H]$^+$。

[0598] 向6-溴-8-氟-3-碘喹啉(16.2,900mg,2.56mmol)和5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑(18.3,1.50g,粗品)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(296mg,0.26mmol)和碘化亚铜(97.4mg,0.51mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在60℃搅拌12小时。将混合物冷却至室温,然后倒入水(20mL)中,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的6-溴-8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)喹啉(18.4,800mg)。LC-MS(ESI):m/z 390.2[M+H]$^+$。

[0599] 向6-溴-8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)喹啉(18.4,800mg,2.05mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.04g,4.10mmol)和乙酸钾(604mg,6.15mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基(XPhos,195mg,0.41mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(188mg,0.21mmol)。将混合物在氮气气氛下在100℃搅拌12小时。将反应混合物过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉(18.5,550mg,31%)。LC-MS(ESI):m/z 438.2[M+H]$^+$。

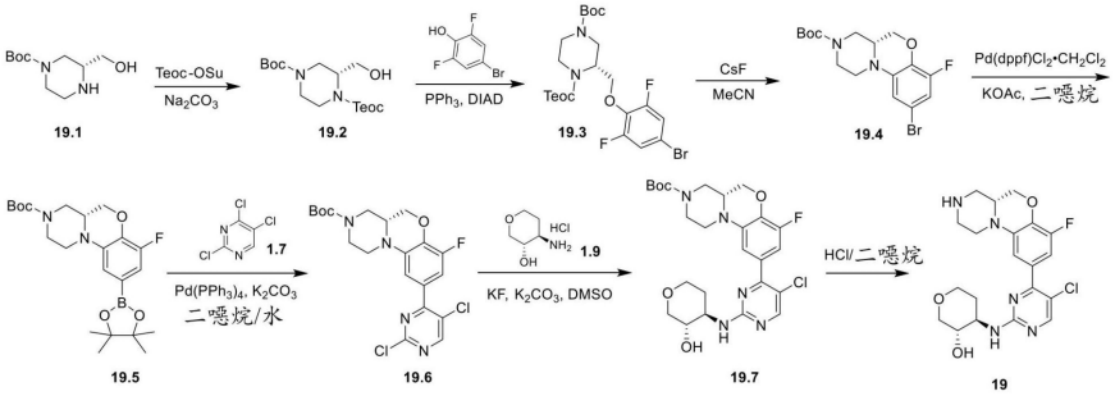
[0600] 向8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉(18.5,200mg,0.46mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,251mg,1.37mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(53.1mg,0.05mmol)和碳酸钾(127mg,0.92mmol),并将反应在氮气气氛下在90℃搅拌16小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)喹啉(18.6,190mg,91%)。LC-MS(ESI):m/z 458.1[M+H]$^+$。

[0601] 将6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)喹啉(18.6,190mg,0.42mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,76.8mg,0.50mmol)、碳酸钾(69.0mg,0.50mmol)、氟化钾(72.3mg,1.25mmol)和18-冠-6(11.1mg,0.04mmol)在二甲基亚砜(3mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(18.7,100mg,45%)。LC-MS(ESI):m/z 539.2[M+H]$^+$。

[0602] 向(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-4-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(18.7,100mg,0.19mmol)在甲醇(3mL)中的溶液中添加盐酸(3mL,4M在二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌24小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(18,21.7mg,26%)。LC-MS(ESI):m/z 455.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.29(s,1H),9.42(s,1H),8.64(s,1H),8.48(s,1H),8.31(s,1H),7.81(d,J=10.9Hz,1H),7.73(s,1H),7.56(s,1H),4.93(d,J=5.4Hz,1H),3.86(dd,J=10.6,4.3Hz,1H),3.82(dd,J=10.9,4.6Hz,2H),3.53-3.48(m,1H),3.36(s,1H),3.05(t,J=10.4Hz,1H),2.54(s,3H),1.96(d,J=9.0Hz,1H),1.50(qd,J=12.2,4.5Hz,1H)。

[0603] 例证19.(3S,4R)-4-((5-氯-4-((R)-7-氟-1,2,3,4,4a,5-六氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-基)嘧啶

[0604] -2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(19)的合成

[0605] 

[0606] 向(R)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(19.1,5.00g,23.1mmol)在四氢呋喃(80mL)和水(80mL)中的溶液中添加碳酸钠(3.68g,34.7mmol)和(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(5.39g,20.8mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物过滤并将滤液用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈无色油状物的(R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-(叔丁基)1-(2,2,2-三氯乙基)酯(19.2,4.00g,48%)。LC-MS(ESI):m/z 391.0$[M+H]^+$。

[0607] 在0℃下,向(R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-(叔丁基)1-(2,2,2-三氯乙基)酯(19.2,4.00g,11.1mmol)、三苯基膦(3.78g,14.4mmol)和4-溴-2,6-二氟苯酚(2.32g,11.1mmol)在四氢呋喃(60mL)中的混合物中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(2.92g,14.4mmol,2.54mL),并将所得混合物在氮气气氛下在室温下搅拌14小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈无色油状物的(R)-2-((4-溴-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-(叔丁基)1-(2,2,2-三氯乙基)酯(19.3,3.20g,52%)。LC-MS(ESI):m/z 525.0$[M-56+H]^+$。

[0608] 向(R)-2-((4-溴-2,6-二氟苯氧基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸4-(叔丁基)1-(2,2,2-三氯乙基)酯(19.3,3.20g,5.80mmol)在乙腈(40mL)中的溶液中添加氟化铯(4.40g,29.0mmol)并将混合物在90℃下搅拌15小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的(R)-9-溴-7-氟-1,2,4a,5-四氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.4,1.60g,71%)。LC-MS(ESI):m/z 387.1$[M+H]^+$。

[0609] 向(R)-9-溴-7-氟-1,2,4a,5-四氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.4,1.00g,2.58mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(787mg,3.10mmol)、乙酸钾(760mg,7.74mmol)和Pd(dppf)Cl_2(191mg,0.25mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌6小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的(R)-7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,4a,5-四氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.5,340mg,30%)。LC-MS(ESI):m/z435.2$[M+H]^+$。

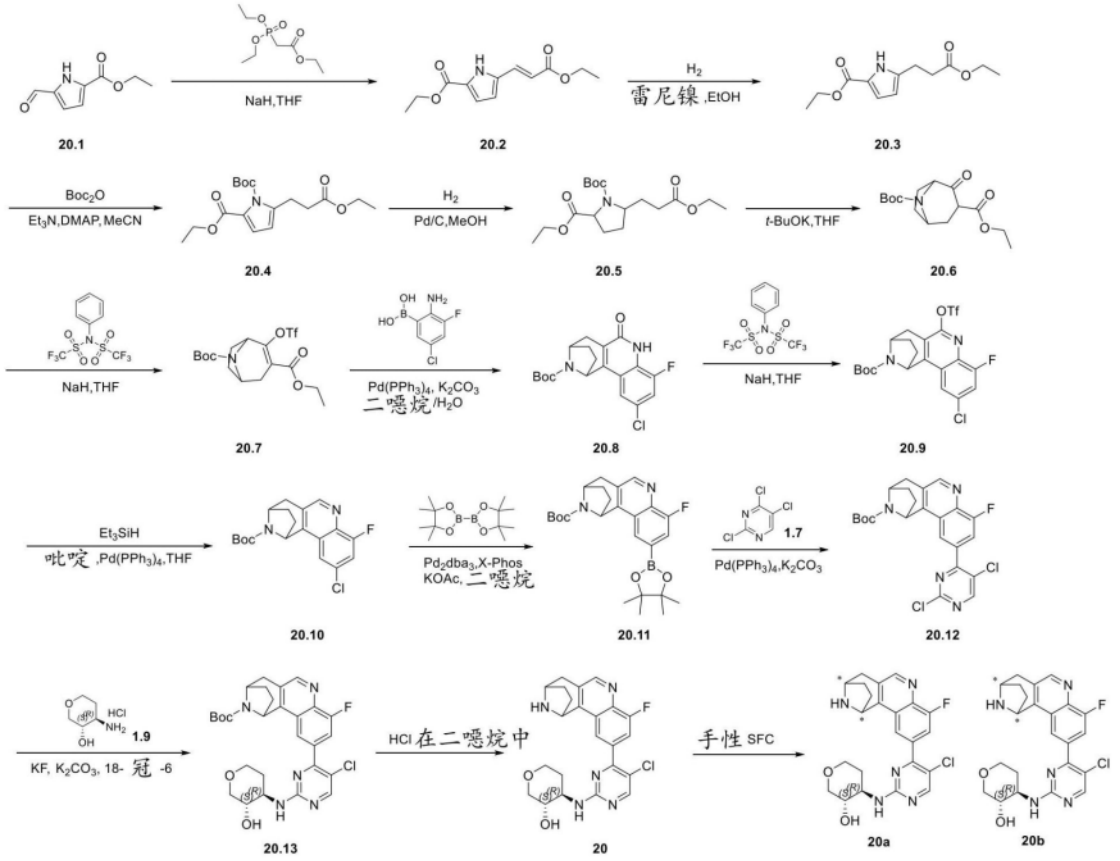
[0610] 向(R)-7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,4a,5-四氢

苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.5,340mg,0.78mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(1.7,100uL,0.86mmol)在水(0.5mL)和二噁烷(2mL)中的混合物中添加Pd(PPh$_3$)$_4$(135mg,0.11mmol)和碳酸钾(216mg,1.56mmol)。将反应混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌15小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的(R)-9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-1,2,4a,5-四氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.6,261mg,73%)。LC-MS(ESI):m/z 399.1[M-56+H]$^+$。

[0611] 将(R)-9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-1,2,4a,5-四氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.6,261mg,0.57mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,105mg,0.68mmol)、碳酸钾(79.2mg,0.57mmol)、氟化钾(100mg,1.72mmol)和18-冠-6(30.0mg,0.11mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的(R)-9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-1,2,4a,5-四氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.7,210mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z 536.2[M+H]$^+$。

[0612] 向(R)-9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-1,2,4a,5-四氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-3(4H)-甲酸叔丁酯(19.7,120mg,0.22mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中添加盐酸(1mL,4M在二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物减压浓缩,用饱和碳酸氢钠溶液(5mL)调节至pH 8,然后用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-((R)-7-氟-1,2,3,4,4a,5-六氢苯并[b]吡嗪并[1,2-d][1,4]噁嗪-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(19,60.0mg,61%)。LC-MS(ESI):m/z 436.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d$_6$)δ8.34(s,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.16-7.01(m,2H),4.88(brs,1H),4.38(dd,J=10.8,2.8Hz,1H),3.98(dd,J=10.8,8.7Hz,1H),3.82-3.76(m,3H),3.67-3.63(m,1H),3.51-3.47(m,1H),3.31(td,J=11.7,2.3Hz,1H),3.13-3.01(m,4H),2.78(td,J=12.1,3.1Hz,1H),2.67(td,J=11.8,3.2Hz,1H),2.40(t,J=11.4Hz,1H),1.93(d,J=13.2Hz,1H),1.48(qd,J=11.8,4.5Hz,1H)。

[0613] 例证20.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-2-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(20a)和(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-2-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(20b)的合成

[0614] 

[0615] 在0℃下,向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸二乙酯(20.5g,91.5mmol)在四氢呋喃(80mL)中的混合物中分批添加氢化钠(3.46g,86.4mmol,60%悬浮液在矿物油中)。将混合物在氮气气氛下在0℃搅拌3小时,接着添加5-甲酰基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(20.1,8.50g,50.8mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液。然后将所得混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭并将水层用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩。将残余物通过从石油醚中重结晶纯化,以得到(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(20.2,12.0g,99%)。LC-MS(ESI):m/z 238.1$[M+H]^+$。

[0616] 向(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(20.2,12.0g,50.5mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中添加雷尼镍(1.11g,5.06mmol)。将所得混合物脱气并用氢气回填三次,并且然后将其在氢气氛(1atm)下在室温下搅拌18小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩,以得到呈黄色油状物的5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(20.3,11.50g,95%)。LC-MS(ESI):240.1$[M+H]^+$。

[0617] 向5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(20.3,11.5g,48.0mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.59g,4.81mmol)和三乙胺(20mL,144mmol)在乙腈(100mL)中的混合物中添加二碳酸二叔丁酯(21.0g,96.2mmol)并将混合物在60℃下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物用二氯甲烷(50mL)稀释并用1N盐酸(25mL×2)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙基酯(20.4,10.0g,61%)。LC-MS(ESI):m/z 240.3$[M-100+H]^+$。

[0618] 向5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙基酯(20.4,

10.0g,29.4mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中添加钯(1.00g,10%在碳上)。将所得混合物脱气并用氢气回填三次,并且然后将其在氢气氛(1atm)下在室温下搅拌15小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩,以得到呈黄色油状物的5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙基酯(20.5,9.00g,89%)。LC-MS(ESI):244.1[M-100+H]$^+$。

[0619] 向5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-(叔丁基)2-乙基酯(20.5,8.50g,24.7mmol)在四氢呋喃(160mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(4.17g,37.1mmol),并将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭并将水相用乙酸乙酯(80mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的2-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(叔丁基)3-乙基酯(20.6,5.50g,75%)。LC-MS(ESI):242.3[M-56+H]$^+$。

[0620] 向2-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3,8-二甲酸8-(叔丁基)3-乙基酯(20.6,5.00g,16.8mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加氢化钠(2.02g,50.4mmol,60%悬浮液在矿物油中)和N-苯基-双(三氟甲烷磺酰亚胺)(12.0g,33.6mmol),并将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭并将水相用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3,8-二甲酸8-(叔丁基)3-乙基酯(20.7,6.30g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 374.0[M-56+H]$^+$。

[0621] 向2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3,8-二甲酸8-(叔丁基)3-乙基酯(20.7,6.30g,粗品)在二噁烷(80mL)和水(14mL)中的溶液中添加(2-氨基-5-氯-3-氟苯基)硼酸(3.43g,14.6mmol)、碳酸钾(6.08g,44.0mmol)和四(三苯基膦)钯(1.70g,1.47mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-氯-4-氟-6-氧代-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.8,1.30g)。LC-MS(ESI):323.0[M-56+H]$^+$。

[0622] 向2-氯-4-氟-6-氧代-6,7,8,9,10,11-六氢-5H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.8,1.30g,3.43mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加氢化钠(0.34g,8.58mmol,60%悬浮液在石蜡液中)和N-苯基-双(三氟甲烷磺酰亚胺)(3.06g,8.58mmol),并将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭并将水相用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-氯-4-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.9,1.74g,99%)。LC-MS(ESI):m/z511.2[M+H]$^+$。

[0623] 向2-氯-4-氟-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.9,1.00g,1.96mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯(0.23g,0.20mmol)、吡啶(1.6mL,19.6mmol)和三乙基硅烷(2.28g,19.6mmol)。将混合物在氮气气氛下在50℃搅拌3小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的2-氯-4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环

庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.10,0.30g,38%)。LC-MS(ESI):m/z 363.0[M+H]$^+$。

[0624] 向2-氯-4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.10,300mg,0.83mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(315mg,1.24mmol)、乙酸钾(243mg,2.48mmol)和X-Phos(39mg,0.08mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(76.0mg,0.08mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌15小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩,以得到4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.11,0.38g,粗品)。LC-MS(ESI):455.1[M+H]$^+$。

[0625] 将4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.11,380mg,粗品)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,153mg,0.84mmol)、四(三苯基膦)钯(97.0mg,0.08mmol)和碳酸钾(347mg,2.51mmol)在二噁烷(5mL)和水(1mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的2-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.12,364mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 475.0[M+H]$^+$。

[0626] 将2-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.12,364mg,粗品)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,141mg,0.92mmol)、碳酸钾(106mg,0.77mmol)、18-冠-6(20mg,0.08mmol)和氟化钾(178mg,3.06mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在110℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的2-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.13,0.16g)。LC-MS(ESI):m/z 556.1[M+H]$^+$。

[0627] 向2-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-12-甲酸叔丁酯(20.13,160mg,0.29mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加盐酸(1mL,4M在二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物减压浓缩,用饱和碳酸氢钠溶液(5mL)调节至pH 8,然后用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-氟-8,9,10,11-四氢-7H-8,11-差氨基环庚[c]喹啉-2-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(20,118mg,91%),将其进一步通过手性SFC分离以得到:

[0628] 异构体1:(20a,99.0%ee);保留时间:0.763min。LC-MS(ESI):m/z 456.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.48(s,1H),8.34(s,1H),7.84(s,1H),7.58(s,1H),4.92(dd,J=19.6,5.8Hz,2H),3.93-3.76(m,4H),3.51(s,1H),3.36(s,1H),3.24(dd,J=17.0,4.6Hz,1H),3.05(t,J=10.4Hz,1H),2.69(d,J=17.1Hz,1H),2.09(dt,J=17.6,5.7Hz,1H),2.05-1.90(m,2H),1.84(t,J=9.8Hz,1H),1.55(dt,J=20.0,9.7Hz,2H)。

[0629] 异构体2:(20b,99.3%ee);保留时间:1.130min;LC-MS(ESI):m/z 456.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.48(s,1H),8.34(s,1H),7.84(s,1H),7.58(s,1H),4.92(dd,J=15.8,5.8Hz,2H),3.95-3.74(m,4H),3.51(s,1H),3.36(s,1H),3.24(dd,J=17.0,4.5Hz,1H),3.05(t,J=10.4Hz,1H),2.69(d,J=17.0Hz,1H),2.16-1.92(m,3H),1.84

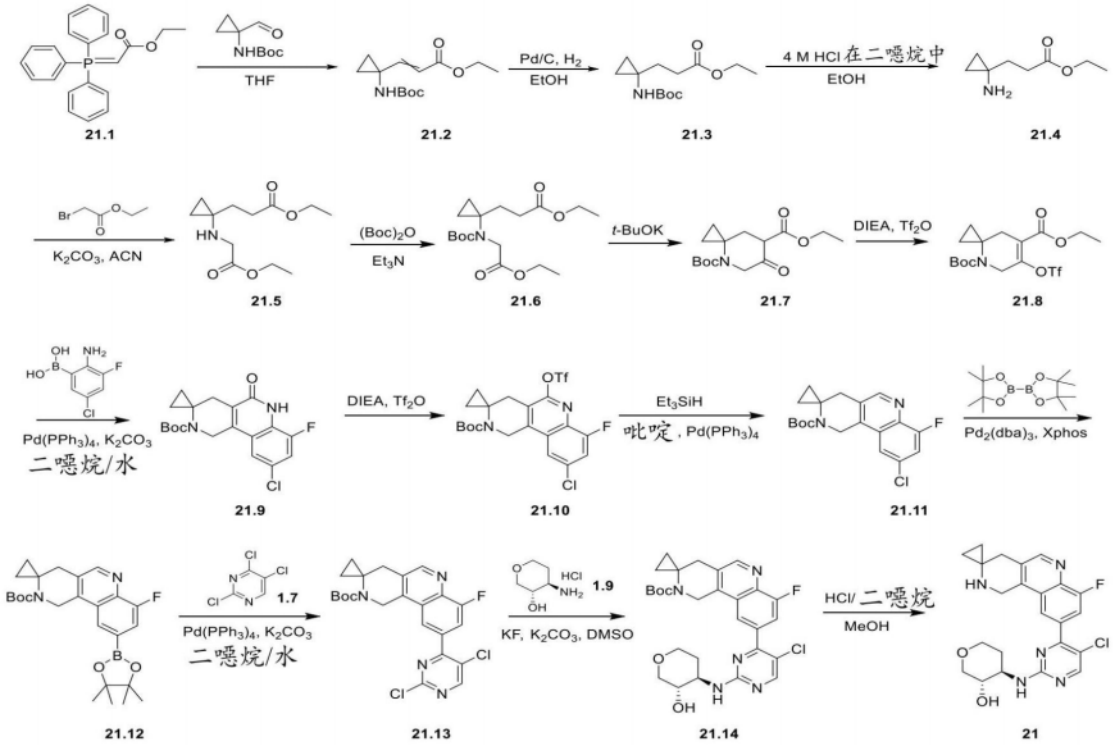
(t,J＝9.7Hz,1H),1.63-1.43(m,2H)。

[0630] 分析分离方法:柱:CHIRALART Cellulose-SB,4.6×50mm,3.0um;流动相:A,MTBE(0.1%DEA),并且B,EtOH;梯度:B 30%;流速:1.67mL/min;高压:114巴;柱温:25℃;波长:254nm。

[0631] 制备分离方法:柱:CHIRALART Cellulose-SB,20×250mm,5um;流动相:A,MTBE(10mM NH_3),并且B,EtOH;梯度:B 30%;流速:20mL/min;高压:63巴;柱温:25℃波长:256nm/234nm;周期时间:约12分钟。

[0632] 例证21.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(21)的合成

[0633]



[0634] 向(1-甲酰基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(10.0g,54.0mmol)在四氢呋喃(200mL)中的悬浮液中分批添加2-(三苯基-λ^5-磷烷亚基)乙酸乙酯(21.1,37.6g,108mmol),并将混合物在室温下搅拌20小时。将反应混合物真空浓缩以除去溶剂并将残余物用石油醚(150mL)研磨。10分钟后发生沉淀,过滤混合物。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)丙烯酸乙酯(21.2,12.0g,87%)。LC-MS(ESI):m/z 156.2[M-100+H]$^+$。

[0635] 向3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)丙烯酸乙酯(21.2,12.00g,47.0mmol)在乙酸乙酯(80mL)中的溶液中添加钯(1.00g,10%在碳上)。将所得混合物脱气并用氢气回填三次,并且然后将其在氢气氛(1atm)下在室温下搅拌6小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩以给出呈白色固体的3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)丙酸乙酯(21.3,11.0g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 158.2[M-100+H]$^+$。

[0636] 向3-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)丙酸乙酯(21.3,11.0g,粗品)在乙醇(60mL)中的溶液中添加盐酸(50mL,4M在二噁烷中),并将混合物在40℃下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,以得到呈灰白色固体的3-(1-氨基环丙基)丙酸乙酯氯化氢(21.4,

8.56g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 158.1[M+H]$^+$。

[0637] 向3-(1-氨基环丙基)丙酸乙酯氯化氢(21.4,8.56g,粗品)和碳酸钾(12.2g,88.4mmol)在乙腈(80mL)中的混合物中添加2-溴乙酸乙酯(8.85g,53.0mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈无色油状物的3-(1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)环丙基)丙酸乙酯(21.5,5.74g)。LC-MS(ESI):m/z 244.2[M+H]$^+$。

[0638] 向3-(1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)环丙基)丙酸乙酯(21.5,5.74g,23.6mmol)和三乙胺(4.92mL,35.4mmol)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中添加4-二甲基氨基吡啶(144mg,1.18mmol)和二碳酸二叔丁酯(6.18g,28.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈无色油状物的3-(1-((叔丁氧基羰基)(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)环丙基)丙酸乙酯(21.6,3.81g,47%)。LC-MS(ESI):m/z244.2[M-100+H]$^+$。

[0639] 在0℃下,向3-(1-((叔丁氧基羰基)(2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)环丙基)丙酸乙酯(21.6,1.50g,4.37mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(637mg,5.68mmol),并将混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物倒入饱和氯化铵水溶液(30mL)中,并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈无色油状物的6-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4,7-二甲酸4-(叔丁基)7-乙基酯(21.7,1.20g,92%)。LC-MS(ESI):m/z 198.2[M-100+H]$^+$。

[0640] 在0℃下,向6-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4,7-二甲酸4-(叔丁基)7-乙基酯(21.7,1.20g,4.03mmol)和N,N-二异丙基乙胺(7.03mL,40.3mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中滴加三氟甲磺酸酐(1.70mL,10.1mmol),并将混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈无色油状物的6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛-6-烯-4,7-二甲酸4-(叔丁基)7-乙基酯(21.8,1.34g,77%)。LC-MS(ESI):m/z 330.1[M-100+H]$^+$。

[0641] 向6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛-6-烯-4,7-二甲酸4-(叔丁基)7-乙基酯(21.8,1.34g,3.12mmol)在二噁烷(10mL)和水(2mL)中的溶液中添加(2-氨基-5-氯-3-氟苯基)硼酸(1.02g,3.74mmol)、碳酸钾(862mg,6.24mmol)和四(三苯基膦)钯(541mg,0.47mmol)。将混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mLx 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的9-氯-7-氟-5-氧代-1,4,5,6-四氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.9,860mg,73%)。LC-MS(ESI):323.1[M-56+H]$^+$。

[0642] 在0℃下,向9-氯-7-氟-5-氧代-1,4,5,6-四氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.9,860mg,2.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.95mL,22.7mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加三氟甲磺酸酐(0.95mL,5.67mmol),并将混合物在0℃下搅拌45分钟。将混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的9-氯-7-氟-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.10,730mg,63%)。LC-MS(ESI):m/z 511.1[M+H]$^+$。

[0643] 向9-氯-7-氟-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘

啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.10,730mg,1.43mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯(0.33g,0.28mmol)、吡啶(1.15mL,14.3mmol)和三乙基硅烷(1.66g,14.3mmol)。

[0644] 将混合物在氮气气氛下在70℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mLx 3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的9-氯-7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.11,0.43g,83%)。LC-MS(ESI):m/z 363.2 $[M+H]^+$。

[0645] 向9-氯-7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.11,430mg,1.18mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(391mg,1.54mmol)、乙酸钾(349mg,3.55mmol)和X-Phos(113mg,0.24mmol)在二噁烷(6mL)中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(217mg,0.24mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.12,452mg,84%)。LC-MS(ESI):455.2 $[M+H]^+$。

[0646] 将7-氟-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.12,150mg,0.33mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,109mg,0.59mmol)、四(三苯基膦)钯(57.2mg,0.05mmol)和碳酸钾(91.2mg,0.66mmol)在二噁烷(3mL)和水(0.6mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌3小时。将反应混合物冷却到室温并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.13,144mg,92%)。LC-MS(ESI):m/z 475.2 $[M+H]^+$。

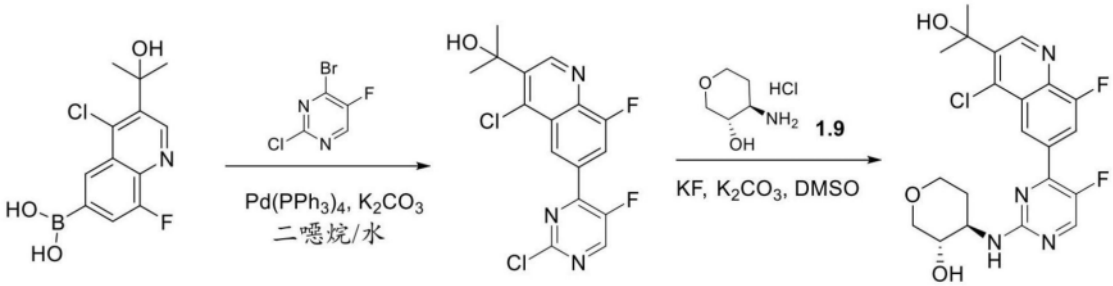
[0647] 将9-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.13,144mg,0.30mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,55.8mg,0.36mmol)、碳酸钾(41.8mg,0.30mmol)、18-冠-6(16.0mg,0.06mmol)和氟化钾(52.8mg,0.91mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将合并的有机层用水(10mL×3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.14,0.13g,77%)。LC-MS(ESI):m/z 556.2 $[M+H]^+$。

[0648] 向9-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-2-甲酸叔丁酯(21.14,130mg,0.23mmol)在甲醇(1mL)中的溶液中添加盐酸(1mL,4M在二噁烷中),并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物减压浓缩,用饱和碳酸氢钠水溶液(0.6mL)调节至pH 8,然后进行制备型HPLC,以得到呈黄色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(7-氟-1,4-二氢-2H-螺[苯并[c][2,6]萘啶-3,1'-环丙烷]-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(21,73.0mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z 456.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),8.48(s,1H),8.22(s,1H),7.86

(d,J＝11.4Hz,1H),7.57(s,1H),4.94(s,1H),4.29(s,2H),3.92-3.77(m,3H),3.52-3.50(m,1H),3.35(td,J＝11.7,2.3Hz,1H),3.06(dd,J＝11.1,9.6Hz,1H),2.88(s,2H),2.01-1.92(m,1H),1.57-1.45(m,1H),0.69-0.62(m,2H),0.55-0.49(m,2H)。

[0649] 例证22.(3S,4R)-4-((4-(4-氯-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-

[0650] 吡喃-3-醇(22)的合成

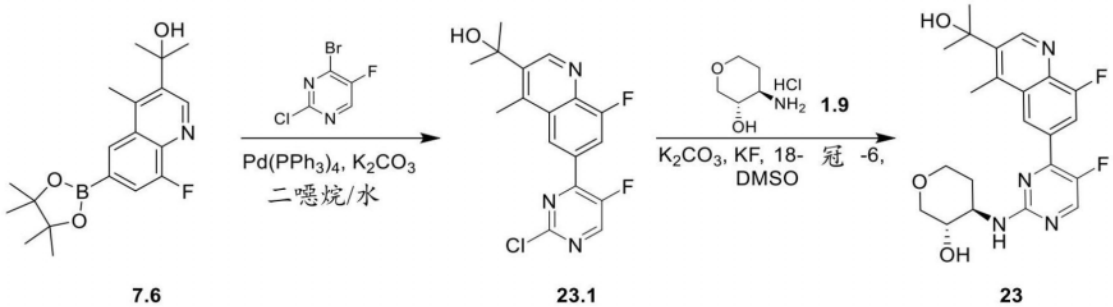
[0651] 

[0652] 向(4-氯-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)硼酸(17.6,50.0mg,0.17mmol)和4-溴-2-氯-5-氟嘧啶(48.5mg,0.23mmol)在二噁烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物中添加四(三苯基膦)钯(30.6mg,0.03mmol)和碳酸钾(48.7mg,0.35mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(5mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的2-(4-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(22.1,50.0mg,76%)。LC-MS(ESI):m/z 370.0[M+H]$^+$。

[0653] 向2-(4-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟喹啉-3-基)丙烷-2-醇(22.1,50.0mg,0.13mmol)和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐(1.9,27.0mg,0.17mmol)在无水二甲基亚砜(1.0mL)中的溶液中添加碳酸钾(18.6mg,0.13mmol)、氟化钾(23.5mg,0.40mmol)和18-冠-6(7.19mg,0.03mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,然后进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((4-(4-氯-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(22,12.0mg,19%)。LC-MS(ESI):m/z451.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.85(s,1H),8.54(d,J＝3.7Hz,1H),8.21(d,J＝13Hz,1H),7.37(d,J＝7.8Hz,1H),5.82(s,1H),4.94(d,J＝5.5Hz,1H),3.87-3.82(m,3H),3.57-3.50(m,1H),3.38(t,J＝11.8Hz,1H),3.09(t,J＝10.4Hz,1H),2.07-1.98(m,1H),1.75(s,6H),1.58-1.46(m,1H)。

[0654] 例证23.(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢

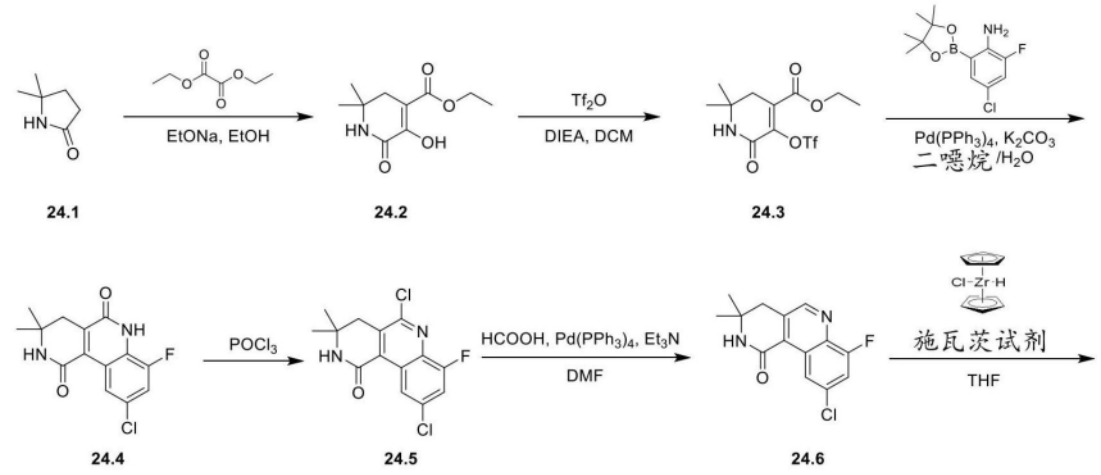
[0655] -2H-吡喃-3-醇(23)的合成

[0656] 

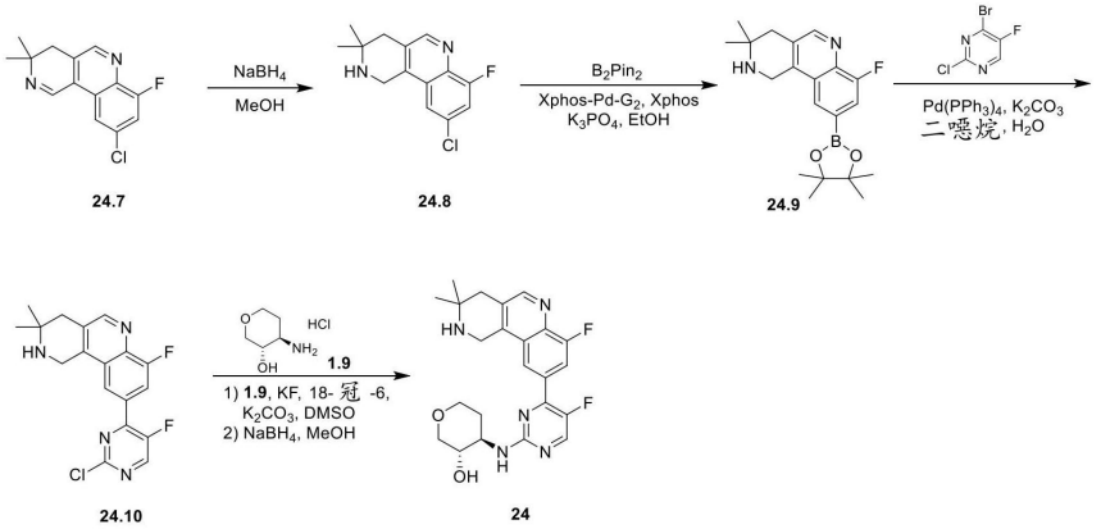
[0657] 将2-(8-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-2-醇(7.6,342mg,0.99mmol)、4-溴-2-氯-5-氟嘧啶(210mg,0.99mmol)、四(三苯基膦)钯(115mg,0.099mmol)和碳酸钾(275mg,1.99mmol)在二噁烷(3mL)和水(0.6mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时。将反应混合物冷却到室温并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(23.1,220mg,63%)。LC-MS(ESI):m/z 350.1[M+H]$^+$。

[0658] 将2-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基喹啉-3-基)丙烷-2-醇(23.1,100mg,0.27mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,53.0mg,0.34mmol)、氟化钾(66.0mg,1.14mmol)、18-冠-6(75.6mg,0.29mmol)和碳酸钾(79.0mg,0.58mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在80℃下搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)-4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(23,12.4mg,10%)。LC-MS(ESI):m/z 431.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.68(s,1H),8.52(d,J=3.7Hz,1H),8.07(d,J=10.7Hz,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),5.44(s,1H),4.96(d,J=5.4Hz,1H),3.94-3.75(m,3H),3.59-3.48(m,1H),3.40-3.30(m,1H),3.13-3.05(m,1H),2.99(s,3H),2.10-1.94(m,1H),1.69(s,6H),1.57-1.47(m,1H)。

[0659] 例证24.(3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(24)的合成



[0660]



[0661] 在0℃下,向5,5-二甲基四氢吡咯-2-酮(24.1,10.0g,88.4mmol)和2-乙氧基-2-氧代乙酸乙酯(13.2mL,97.2mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中滴加乙醇钠(50.1mL,133mmol,20%在乙醇中),并将混合物在80℃下搅拌48小时。将所得混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释并用2N盐酸调节至pH 3-4。然后将混合物用石油醚/乙酸乙酯(3/1,30mL)萃取以除去杂质。将剩余悬浮液过滤并将滤饼再溶解于二氯甲烷(100mL),然后将其经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以得到呈白色固体的5-羟基-2,2-二甲基-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸乙酯(24.2,5.00g,粗品)。

[0662] 在-78℃下,向5-羟基-2,2-二甲基-6-氧代-1,2,3,6-四氢吡啶-4-甲酸乙酯(24.2,5.00g,粗品)和N,N-二异丙基乙胺(11.6mL,70.3mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中滴加三氟甲磺酸酐(3.95mL,23.4mmol),并将混合物在-78℃下搅拌1小时,然后升温至室温。将所得混合物用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(50mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈白色固体的三氟甲磺酸4-(乙氧基羰基)-6,6-二甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基酯(24.3,5.00g)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d_3)δ6.52(s,1H),4.35(q,J=7.1Hz,2H),2.80(s,2H),1.43-1.31(m,9H)。

[0663] 向三氟甲磺酸4-(乙氧基羰基)-6,6-二甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基酯(24.3,2.00g,5.79mmol)和4-氯-6-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(1.73g,6.37mmol)在二噁烷(30mL)和水(6mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯

(0.67g,0.58mmol)和碳酸钾(2.40g,17.4mmol)。将混合物在氮气气氛下在110℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将所得混合物减压浓缩并将残余物用水(30mL)和乙酸乙酯(30mL)研磨。将悬浮液过滤并将滤饼依次用水(10mL)和乙酸乙酯(20mL)洗涤。然后将滤饼真空干燥,以得到呈灰白色固体的9-氯-7-氟-3,3-二甲基-2,3,4,6-四氢苯并[c][2,6]萘啶-1,5-二酮(24.4,1.40g,82%)。LC-MS(ESI):m/z 295.2$[M+H]^+$。

[0664] 将9-氯-7-氟-3,3-二甲基-2,3,4,6-四氢苯并[c][2,6]萘啶-1,5-二酮(24.4,1.40g,4.75mmol)和氧氯化磷(10mL)的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16小时。冷却至室温后,将混合物减压浓缩以除去大部分氧氯化磷。将残余物用水(20mL)淬灭,用饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH 7,并用二氯甲烷(50mL×2)萃取。将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,以得到呈黄色固体的5,9-二氯-7-氟-3,3-二甲基-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-1(2H)-酮(24.5,1.40g,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 313.3$[M+H]^+$。

[0665] 将5,9-二氯-7-氟-3,3-二甲基-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-1(2H)-酮(24.5,1.20g,粗品)、三乙胺(1.60mL,11.5mmol)、甲酸(723μL,19.2mmol)和四(三苯基膦)钯(0.44g,0.38mmol)在二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在70℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释并过滤。将滤饼进行硅胶色谱法,以得到粗产物,并将其用石油醚/乙酸乙酯(1/1,2mL)研磨。将悬浮液过滤,并将滤饼用石油醚/乙酸乙酯(1/1,2mL)洗涤并真空干燥,以得到呈黄色固体的9-氯-7-氟-3,3-二甲基-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-1(2H)-酮(24.6,700mg)。LC-MS(ESI):m/z 279.1$[M+H]^+$。

[0666] 在0℃下,向9-氯-7-氟-3,3-二甲基-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-1(2H)-酮(24.6,100mg,0.36mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中分批添加双(环戊二烯)氯氢化锆(463mg,1.80mmol),并将混合物在0℃下搅拌1小时。然后向该反应混合物中添加甲醇(10mL),随后在0℃下分批添加硼氢化钠(57.0mg,1.51mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌10分钟,然后减压浓缩。将残余物用水(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)稀释,然后将混合物用二氯甲烷(20mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱法,以得到呈黄色固体的9-氯-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(24.8,300mg,两步骤产率90%)。LC-MS(ESI):m/z 265.2$[M+H]^+$。

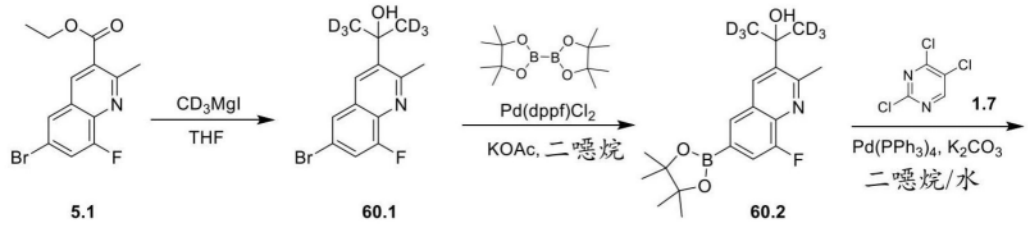
[0667] 将9-氯-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(24.8,30.0mg,0.11mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(43.0mg,0.17mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(10.3mg,0.01mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(10.8mg,0.02mmol)和乙酸钾(33.3mg,0.34mmol)在二噁烷(1mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并向该反应混合物中添加水(0.2mL)、4-溴-2-氯-5-氟嘧啶(47.5mg,0.23mmol)、四(三苯基膦)钯(13.0mg,0.01mmol)和碳酸钾(46.6mg,0.34mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,用水(2mL)稀释,并用乙酸乙酯(5mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱法,以得到呈棕色固体的9-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(24.10,13.0mg,两步骤产率32%)。LC-MS(ESI):m/z 361.2$[M+H]^+$。

[0668] 将9-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶(24.10,10.0mg,0.03mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,12.8mg,

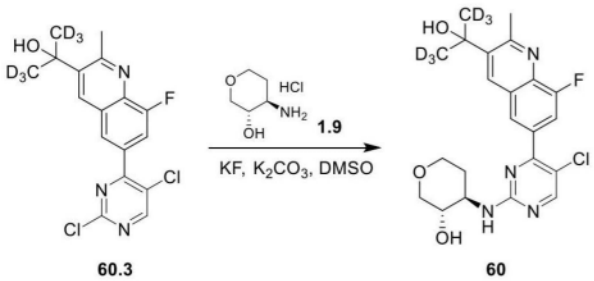
0.08mmol)、氟化钾(4.80mg,0.08mmol)、18-冠-6(0.70mg,0.003mmol)和碳酸钾(11.5mg,0.08mmol)在二甲基亚砜(100μL)中的混合物在120℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,然后依次添加甲醇(200μL)和硼氢化钠(1.00mg,0.03mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌10分钟,然后将其过滤并进行制备型HPLC,以得到呈黄色固体的(3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-9-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(24,3.10mg,两步骤产率25%)。LC-MS(ESI):m/z 442.3$[M+H]^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),8.52(d,J=3.7Hz,1H),8.39(s,1H),8.05(d,J=12.1Hz,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),4.96(d,J=5.5Hz,1H),4.34(s,2H),3.88-3.75(m,4H),3.47-3.44(m,1H),3.08(t,J=9.8Hz,1H),2.76(s,2H),2.10-1.86(m,1H),1.58-1.40(m,1H),1.14(s,6H)。

[0669] 例证25.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-

[0670] 基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(60)的合成



[0671]



[0672] 在氮气气氛下,在0℃下,向6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯(5.1,4.00g,12.8mmol)在无水四氢呋喃(80mL)中的溶液中滴加甲基-d_3-碘化镁(64mL,64mmol,1.0M在二乙醚中),并将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(20mL)萃取,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(60.1,2.5g,64%)。LC-MS(ESI):m/z 304.0$[M+H]^+$。

[0673] 将2-(6-溴-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(60.1,2.20g,7.23mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.75g,10.8mmol)、乙酸钾(2.13g,21.7mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)(525mg,0.72mmol)在二噁烷(40mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并过滤。将滤液减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(8-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(60.2,2.20g,86%)。LC-MS(ESI):m/

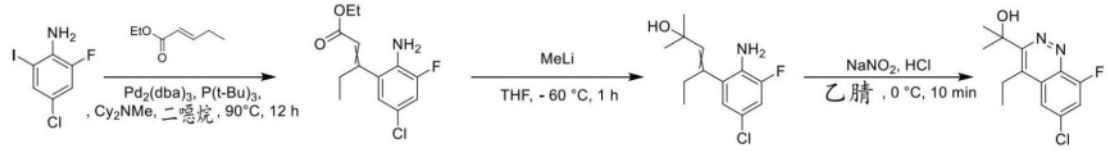
z 352.2[M+H]$^+$。

[0674] 将2-(8-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙烷-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(60.2,2.00g,5.60mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(1.7,1.34g,7.28mmol)、四(三苯基膦)钯(650mg,0.56mmol)和碳酸钾(2.32g,16.8mmol)在二噁烷/水(20mL/4mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌4小时。将所得混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(60.3,1.20g,56%)。LC-MS(ESI):m/z 372.0[M+H]$^+$。

[0675] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-2-甲基喹啉-3-基)丙烷-1,1,1,3,3,3-d_6-2-醇(60.3,1.00g,2.70mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,590mg,3.80mmol)、氟化钾(620mg,10.7mmol)、18-冠-6(710mg,2.70mmol)和碳酸钾(370mg,2.70mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的混合物在120℃下搅拌2.5小时。将反应混合物过滤并将滤液进行制备型HPLC,以得到呈白色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d_6)-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(60,180mg,15%)。LC-MS(ESI):m/z 453.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,2H),8.24(s,1H),7.80(d,J=11.5Hz,1H),7.53(s,1H),5.30(d,J=6.8Hz,1H),4.92(d,J=5.4Hz,1H),3.89-3.79(m,3H),3.53-3.45(m,1H),3.36-3.33(m,1H),3.08-3.03(m,1H),2.95(s,3H),2.01-1.91(m,1H),1.55-1.45(m,1H)。

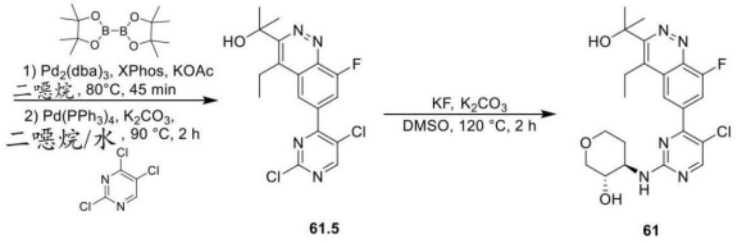
[0676] 例证26.(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-乙基-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)噌啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢

[0677] -2H-吡喃-3-醇(61)的合成



61.1 61.2 61.3 61.4

[0678]



61.5 61

[0679] 将4-氯-2-氟-6-碘苯胺(61.1,2.00g,7.37mmol)、(E)-戊-2-烯酸乙酯(1.35mL,9.58mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.10g,0.11mmol)、N,N-二环己基甲胺(1.74mL,8.10mmol)和三叔丁基膦(0.05mL,0.22mmol)在二噁烷(20mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌12小时。将所得混合物减压浓缩并将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的3-(2-氨基-5-氯-3-氟苯基)戊-2-烯酸乙酯(61.2,530mg,粗品)。LC-MS(ESI):m/z 272.1[M+H]$^+$。

[0680] 在氮气气氛下,在-60℃下,向3-(2-氨基-5-氯-3-氟苯基)戊-2-烯酸乙酯(61.2,500mg,粗品)在无水四氢呋喃(10.0mL)中的溶液中滴加甲基锂(9.75mL,15.6mmol,1.6M在

二乙醚中),并将混合物在-60℃下搅拌1小时。在-60℃下,将反应混合物用碳酸氢钠饱和水溶液(25mL)淬灭。将所得混合物升温至室温,并将水相用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的4-(2-氨基-5-氯-3-氟苯基)-2-甲基己-3-烯-2-醇(61.3,200mg)。LC-MS(ESI):m/z 258.1[M+H]$^+$。

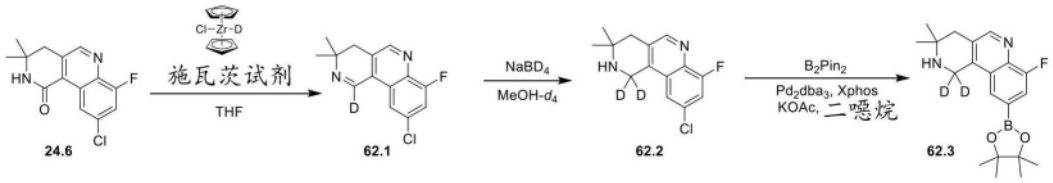
[0681] 在0℃下,向4-(2-氨基-5-氯-3-氟苯基)-2-甲基己-3-烯-2-醇(61.3,200mg,0.77mmol)在丙酮(8.0mL)中的溶液中添加盐酸(4.0mL,0.08mmol,wt%=18%)和亚硝酸钠(80.3mg,1.16mmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后将其用水(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色固体的2-(6-氯-4-乙基-8-氟噌啉-3-基)丙烷-2-醇(61.4,200mg,96%)。LC-MS(ESI):m/z 269.1[M+H]$^+$。

[0682] 将2-(6-氯-4-乙基-8-氟噌啉-3-基)丙烷-2-醇(61.4,200mg,0.74mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(284mg,1.12mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(68.2mg,0.07mmol)、乙酸钾(146mg,1.49mmol)和2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基(71.0mg,0.15mmol)在二噁烷(3.0mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃搅拌45分钟。将反应混合物冷却至室温。向冷却的混合物中添加2,4,5-三氯嘧啶(1.7,164mg,0.89mmol)、四(三苯基膦)钯(43.0mg,0.04mmol)、碳酸钾(206mg,1.49mmol)和水(0.70mL)。将所得混合物在氮气气氛下在90℃搅拌2小时,然后将其减压浓缩。将残余物进行硅胶柱色谱法,以得到呈黄色油状物的2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-乙基-8-氟噌啉-3-基)丙烷-2-醇(61.5,210mg,74%)。LC-MS(ESI):m/z 381.1[M+H]$^+$。

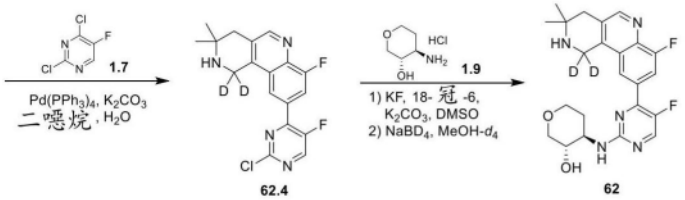
[0683] 将2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-乙基-8-氟噌啉-3-基)丙烷-2-醇(61.5,210mg,0.551mmol)、((3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇氯化氢(1.9,127mg,0.82mmol)、氟化钾(128mg,2.20mmol)和碳酸钾(152mg,1.10mmol)在二甲基亚砜(2.0mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液进行制备型HPLC,以得到呈黄色固体的(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-乙基-8-氟-3-(2-羟基丙烷-2-基)噌啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(61,18.8mg,7%)。LC-MS(ESI):m/z 462.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),8.53-8.39(m,1H),8.00(s,1H),7.68(s,1H),5.64(s,1H),4.96(d,J=5.5Hz,1H),3.94-3.79(m,3H),3.66-3.47(m,3H),3.41-3.37(m,1H),3.07(t,J=10.3Hz,1H),2.05-1.98(m,1H),1.81(s,6H),1.59-1.48(m,1H),1.37(t,J=7.4Hz,3H)。

[0684] 例证27.(3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-9-基-1,1-d_2)嘧啶-2-

[0685] 基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(62)的合成



[0686]



[0687] 在0℃下,向9-氯-7-氟-3,3-二甲基-3,4-二氢苯并[c][2,6]萘啶-1(2H)-酮(24.6,360mg,1.29mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液中分批添加双(环戊二烯)氯化锆氘化物(1.61g,6.46mmol),并将混合物在0℃下搅拌1小时。向所得混合物中添加甲醇-d_4(0.5mL),随后在0℃下分批添加硼氢化钠-d_4(162mg,3.87mmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后减压浓缩。将残余物用水(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)稀释,然后用二氯甲烷(20mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱法,以得到呈黄色固体的9-氯-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-1,1-d_2(62.2,250mg,两步骤产率72%)。LC-MS(ESI):m/z 267.1$[M+H]^+$。

[0688] 将9-氯-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-1,1-d_2(62.2,120mg,0.45mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(228mg,0.90mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(41.2mg,0.04mmol)、二环已基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(21.5mg,0.04mmol)和乙酸钾(132mg,1.35mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温。向该混合物中添加水(1mL)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(1.7,74.6mg,0.45mmol)、四(三苯基膦)钯(51.6mg,0.04mmol)和碳酸钾(185mg,1.34mmol),并将所得混合物在氮气气氛下在90℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,用水(2mL)稀释,并用乙酸乙酯(5mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥、过滤、并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱法,以得到呈黄色固体的9-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-1,1-d_2(62.4,120mg,两步骤产率75%)。LC-MS(ESI):m/z 363.1$[M+H]^+$。

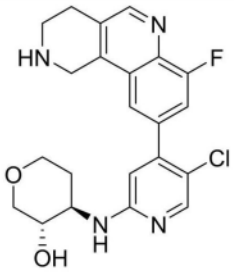
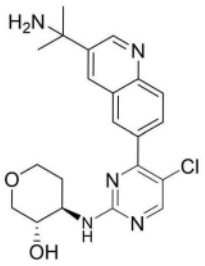
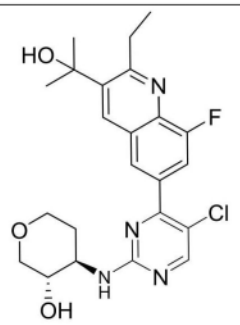
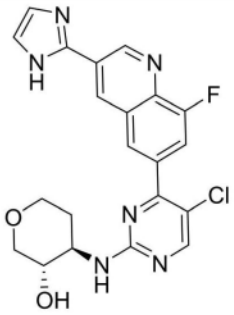
[0689] 将9-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-1,1-d_2(62.4,120mg,0.33mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐(1.9,61.0mg,0.40mmol)、氟化钾(76.9mg,1.32mmol)、18-冠-6(8.70mg,0.03mmol)和碳酸钾(45.7mg,0.33mmol)在二甲基亚砜(1mL)中的混合物在120℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,并向其中依次添加甲醇-d_4(200μL)和硼氢化钠-d_4(12.0mg,0.33mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌10分钟。将反应混合物过滤并进行制备型HPLC,以得到呈黄色固体的(3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3,3-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[c][2,6]萘啶-9-基-1,1-d_2)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(62,32.0mg,两步骤产率21%)。LC-MS(ESI):m/z 444.2$[M+H]^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),8.52(d,J=3.2Hz,1H),8.40(s,1H),8.06(d,J=11.8Hz,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),4.97(d,J=4.7Hz,1H),3.88-3.80(m,3H),3.57-3.49(m,1H),3.43-3.37(m,1H),3.09(t,J=10.1Hz,1H),2.76(s,2H),2.38(brs,1H),

2.07-1.98(m,1H),1.56-1.46(m,1H),1.14(s,6H)。

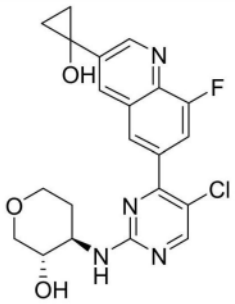
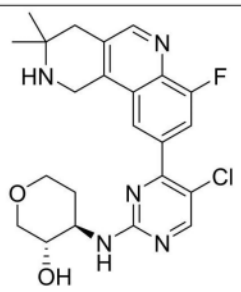
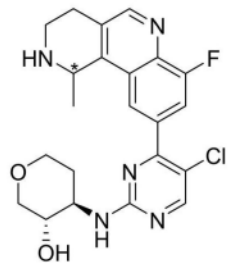
[0690] 如果适用,对于其他示例性化合物的LC-MS和^{1}H NMR、以及de和/或ee值在下表A中提供,这些化合物是使用类似的合成方法和途径制备的。

[0691] 表A:本披露的另外化合物的示例性表征

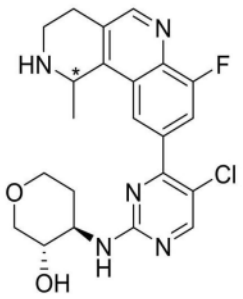
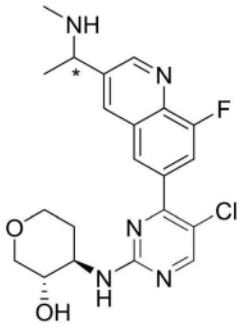
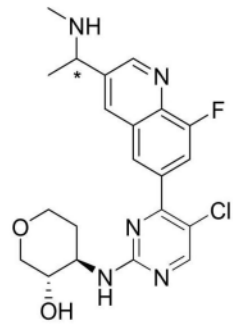
[0692]

化合物编号	结构	LC-MS; ^{1}H NMR (ppm); de 值; 分离条件
25		**LC-MS (ESI)**: m/z 429.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 5H), 2.00 - 2.05 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H)。
26		**LC-MS (ESI)**: m/z 414.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 3H), 3.60 - 3.28 (m, 4H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 7H)。
27		**LC-MS (ESI)**: m/z 461.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
28		**LC-MS (ESI)**: m/z 441.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H)。

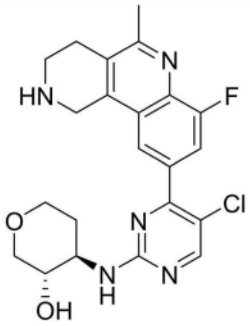
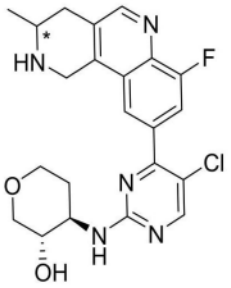
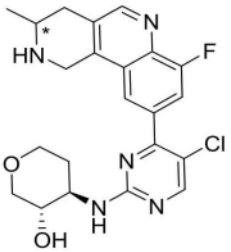
[0693]

29		**LC-MS (ESI)**: m/z 431.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 3H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 4H)。
30		**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 3.34 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 11.0, 9.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.17 (s, 6H)。
31a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 444.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：0.762 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALART Cellulose-SB，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：104 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

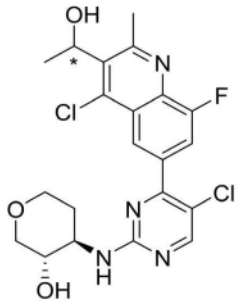
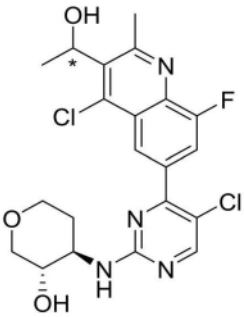
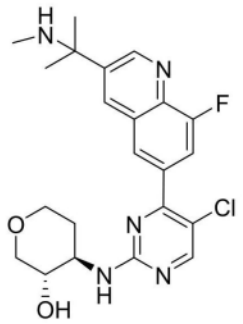
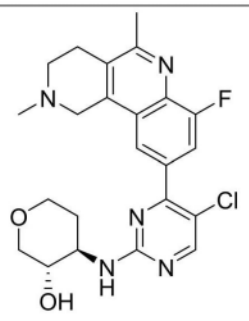
[0694]

31b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 444.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 3.83 - 3.78 (m 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.11 - 1.84 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.581 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALART Cellulose-SB，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：104 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
32a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 432.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 4H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.175 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 20%；流速：1.67 mL/min；高压：134 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
32b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 432.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.639 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 20%；流速：1.67 mL/min；高压：134 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

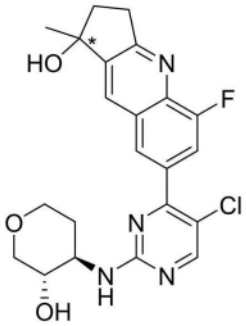
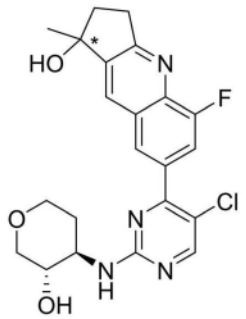
[0695]

33		**LC-MS (ESI)**: m/z 444.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 1H)。
34a 异构体 1（早期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 444.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 3H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.62 - 1.41 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：3.411 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IG-3，3.0 * 100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，IPA（20 mMNH_3）；梯度：B 50%；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：35°C；波长：220 nm。
34b 异构体 2（晚期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 444.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (td, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：5.235 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IG-3，3.0 * 100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，IPA（20 mMNH_3）；梯度：B 50%；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：35°C；波长：220 nm。

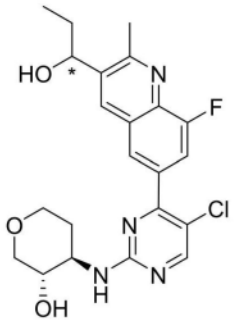
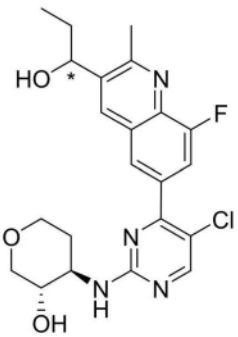
[0696]

35a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 467.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 2H), 7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.76 - 5.61 (m, 2H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 3H), 3.58 - 3.32 (m, 2H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.63 - 1.41 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：0.571 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
35b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 467.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.74 - 5.60 (m, 2H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 3.56 - 3.34 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.63 - 1.43 (m, 4H)。 **de**：98.6%； **保留时间**：1.335 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
36		**LC-MS (ESI)**: m/z 446.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 3H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.56 - 1.44 (m, 1H)。
37		**LC-MS (ESI)**: m/z 458.3 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.81 (dt, J = 8.9, 5.7 Hz, 3H), 3.50 (dd, J = 12.0, 7.3 Hz, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.57 - 1.42 (m, 1H)。

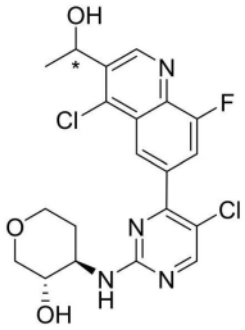
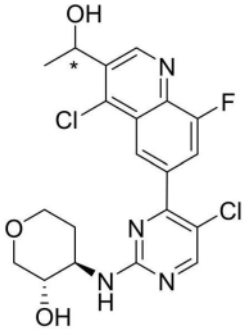
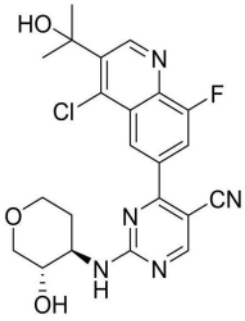
[0697]

38a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 445.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 1H)。 **de**：100%； **保留时间**：0.762 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：114 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
38b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 445.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 1H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.581 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6*50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：114 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

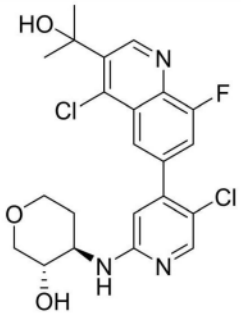
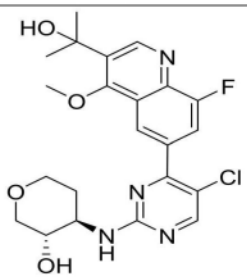
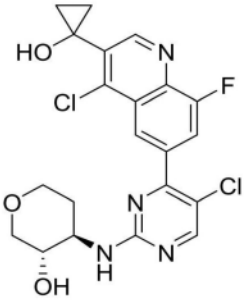
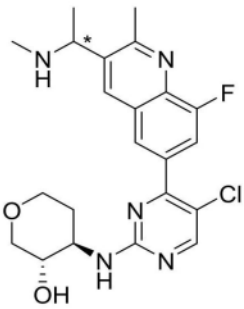
[0698]

39a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 447.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：0.699 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：3.6 min @B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：114 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
39b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 447.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 3.30(m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (s, 1H),1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.235 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6*50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：3.6 min @B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：114 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

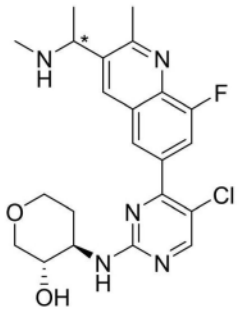
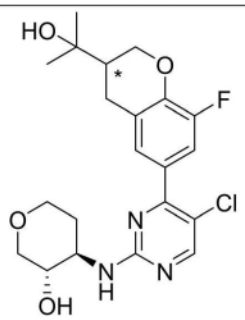
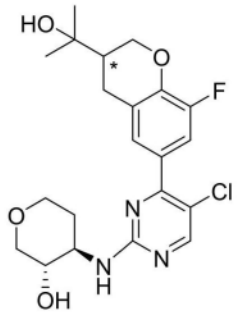
[0699]

40a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 453.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H) 8.51 (s, 2H), 8.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 4.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.55 - 1.52 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.380 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，3.0 × 100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 10%至 50%，在 50%下保持 2 min；流速：2.0 mL/min；高压：110 巴；柱温：35°C；波长：254 nm。
40b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 453.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H) 8.51 (s, 2H), 8.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.55 - 1.52 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：4.289 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，3.0 × 100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 10%至 50%，在 50%下保持 2 min；流速：2.0 mL/min；高压：110 巴；柱温：35°C。
41		**LC-MS (ESI)**: m/z 458.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 1H), 8.53 (dd, J = 43.5, 8.4 Hz, 1H), 8.15 (ddd, J = 28.7, 11.1, 1.8 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.02 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.65 - 1.52 (m, 1H)。

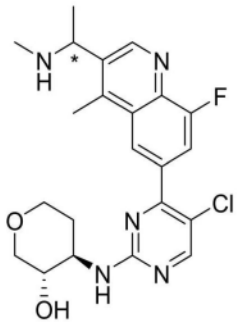
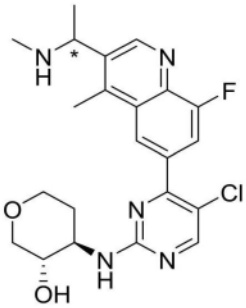
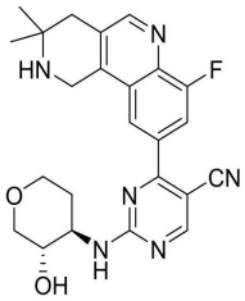
[0700]

42		**LC-MS (ESI)**: m/z 466.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 10.9, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 11.0, 9.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.47 - 1.34 (m, 1H)。
43		**LC-MS (ESI)**: m/z 463.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H) 8.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.55 - 1.52 (m, 1H)。
44		**LC-MS (ESI)**: m/z 465.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 10.9, 9.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 7.3, 5.3 Hz, 2H), 1.05 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 2H)。
45a 异构体 1（早期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 446.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 - 8.45 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：96.8%； **保留时间**：0.646 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6*50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，MeOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

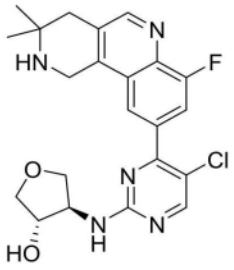
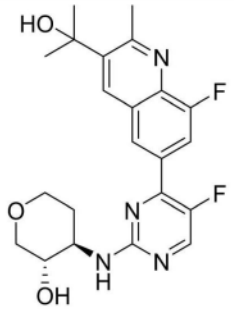
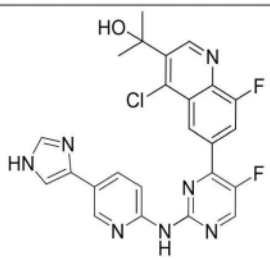
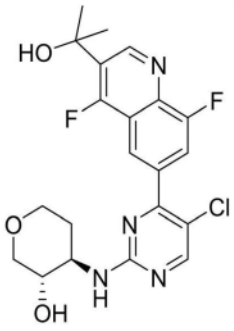
[0701]

45b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 446.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, J = 6.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 3H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：98.5%； **保留时间**：1.029 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6*50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，MeOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
46		**LC-MS (ESI)**: m/z 438.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.86 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.17 (d, J = 17.2 Hz, 6H)。
47		**LC-MS (ESI)**: m/z 438.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.57 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.87 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 17.2 Hz, 6H)。

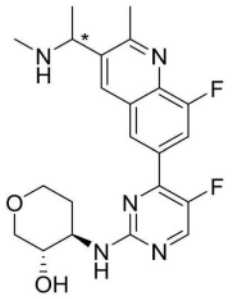
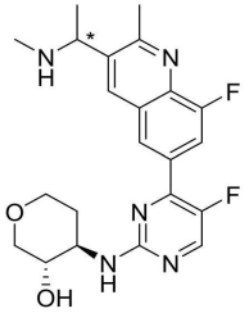
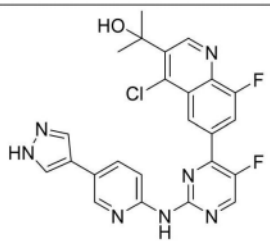
[0702]

48a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 446.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.450 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6*50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
48b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 446.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：3.647 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6*50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
49		**LC-MS (ESI)**: m/z 449.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 28.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.36 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.14 (s, 6H)。

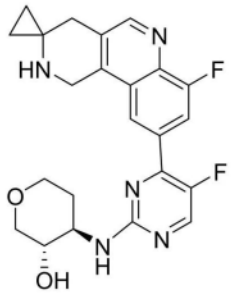
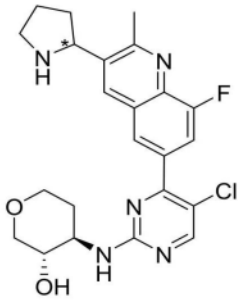
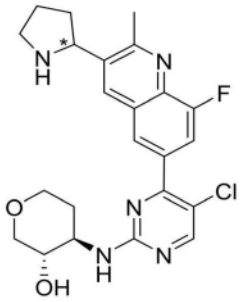
[0703]

50		**LC-MS (ESI)**: m/z 444.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.13 (s, 6H)。
51		**LC-MS (ESI)**: m/z 431.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 12.2, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.38 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.55 - 1.44 (m, 1H)。
52		**LC-MS (ESI)**: m/z 494.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 11.5, 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 1.77 (s, 6H)。
53		**LC-MS (ESI)**: m/z 451.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.53 - 1.46 (m, 1H)。

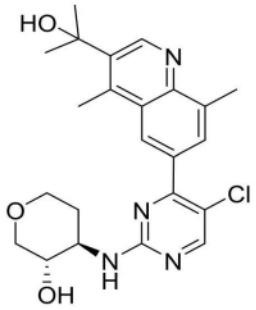
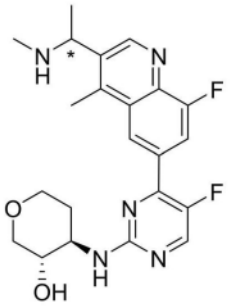
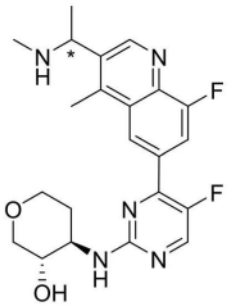
[0704]

54a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 430.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.49 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：99.5%； **保留时间**：0.686 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，MeOH；梯度：B 15%；流速：1.67 mL/min；高压：114 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
54b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 430.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.49 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：97.4%； **保留时间**：0.931 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，MeOH；梯度：B 15%；流速：1.67 mL/min；高压：114 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
55		**LC-MS (ESI)**: m/z 494.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.82 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.17 (m, 3H), 8.15 - 7.92 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 1.77 (s, 6H)。

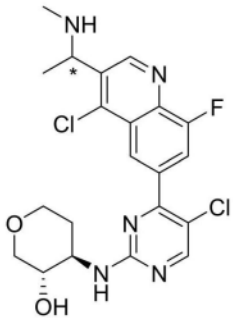
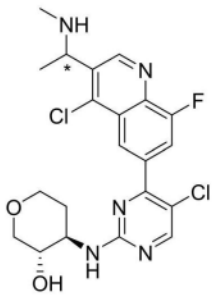
[0705]

56		**LC-MS (ESI)**: m/z 440.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 0.66 (s, 2H), 0.53 (s, 2H)。
57a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.583 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex : MtBE = 1 : 1（0.1% DEA），并且 B，IPA；梯度：B 50%；流速：1.0 mL/min；高压：72 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
57b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H)。 **de**：97.9%； **保留时间**：3.301 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK ID-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex : MtBE = 1 : 1（0.1% DEA），并且 B，IPA；梯度：B 50%；流速：1.0 mL/min；高压：72 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

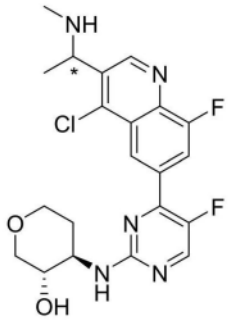
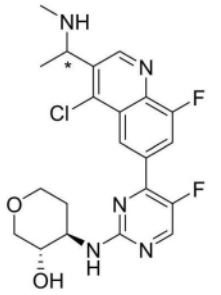
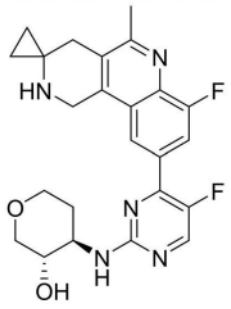
[0706]

58		**LC-MS (ESI)**: m/z 443.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 1H)。
59a 异构体 1（早期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 430.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.985 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，3.0 * 100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 10%至 50%，在 50%下保持 2 min；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
59b 异构体 2（晚期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 430.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：3.740 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，3.0 * 100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 10%至 50%，在 50%下保持 2 min；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

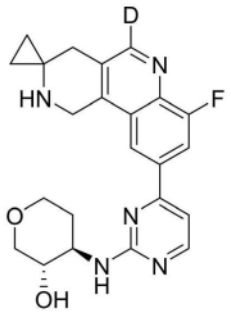
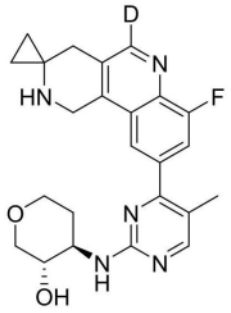
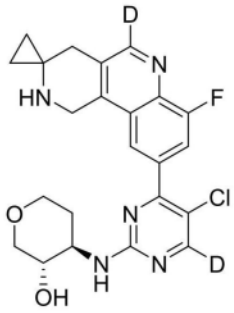
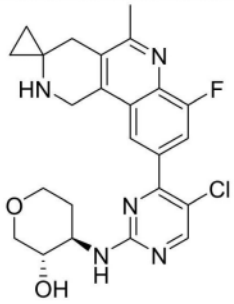
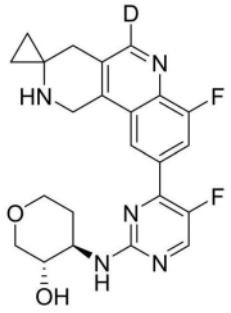
[0707]

63a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 466.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.54 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.259 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，3.0*100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 10%至 50%，在 50%下保持 2 min；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
63b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 466.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.59 - 8.43 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.74 - 7.55 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：98.8%； **保留时间**：3.369 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，3.0*100 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 10%至 50%，在 50%下保持 2 min；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

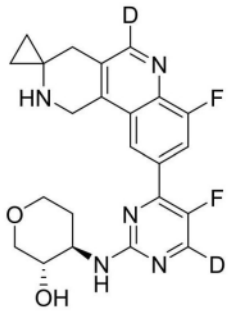
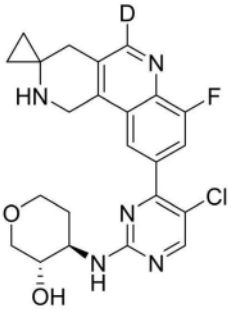
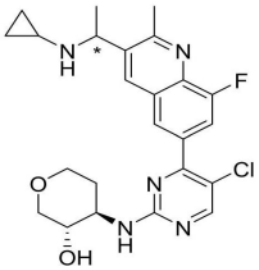
[0708]

64a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 450.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.901 min；仪器：安捷伦-1260；柱：Lux 3um Cellulose-2，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
64b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 450.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：4.133 min；仪器：安捷伦-1260；柱：Lux 3um Cellulose-2，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
65		**LC-MS (ESI)**: m/z 454.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.29 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.08 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 0.65 - 0.61 (m, 2H), 0.53 - 0.48 (m, 2H)。

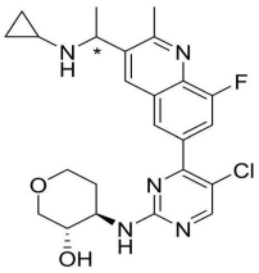
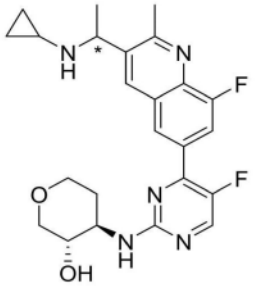
[0709]

66		**LC-MS (ESI)**: m/z 423.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.54 - 0.48 (m, 2H)。
67		**LC-MS (ESI)**: m/z 437.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 0.66 - 0.62 (m, 2H), 0.53 - 0.49 (m, 2H)。
68		**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 1H), 0.67 - 0.63 (m, 2H), 0.54 - 0.49 (m, 2H)。
69		**LC-MS (ESI)**: m/z 470.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.92 - 3.73 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 0.70 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)。
70		**LC-MS (ESI)**: m/z 441.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.48 - 3.45 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 1H), 0.68 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H)。

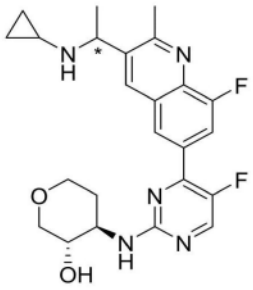
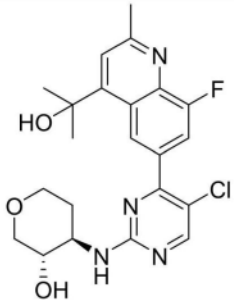
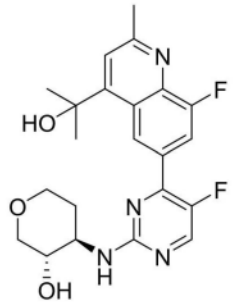
[0710]

71		**LC-MS (ESI)**: m/z 442.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H), 0.68 - 0.64 (m, 2H), 0.54 - 0.50 (m, 2H)。
72		**LC-MS (ESI)**: m/z 457.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 0.67 - 0.63 (m, 2H), 0.54 - 0.50 (m, 2H)。
73a 异构体 1（早期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 472.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 4.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 3H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.33 - 0.22 (m, 4H)。 **de**：98.5%； **保留时间**：0.714 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，MeOH；梯度：B 15%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

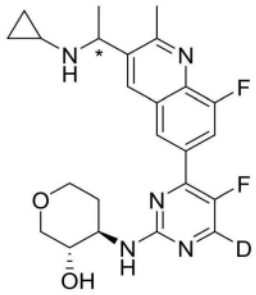
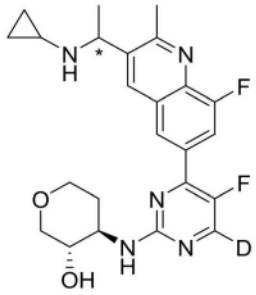
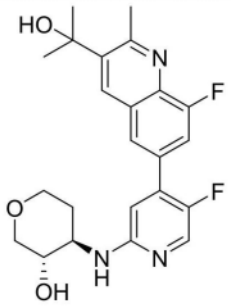
[0711]

73b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 472.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.32 - 0.23 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：0.972 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IA-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，MtBE（0.1% DEA），并且 B，MeOH；梯度：B 15%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
74a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 456.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.33 - 0.23 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.369 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH : ACN = 5 : 1；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

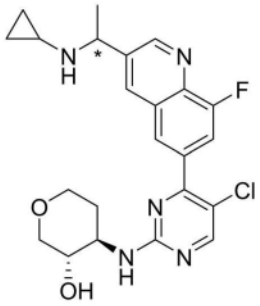
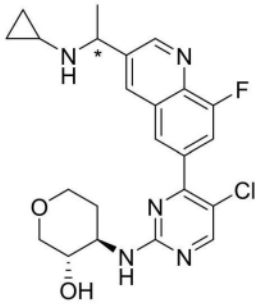
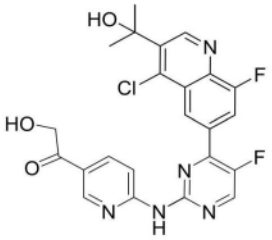
[0712]

74b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 456.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.32 - 0.23 (m, 4H)。 **de**：97.9%； **保留时间**：4.046 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH : ACN = 5 : 1；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
75		**LC-MS (ESI)**: m/z 447.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。
76		**LC-MS (ESI)**: m/z 431.1; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。

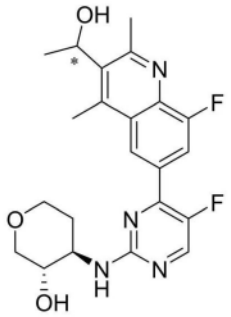
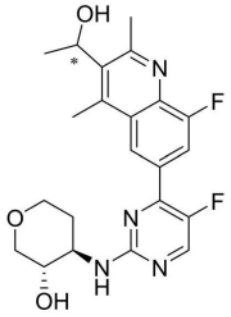
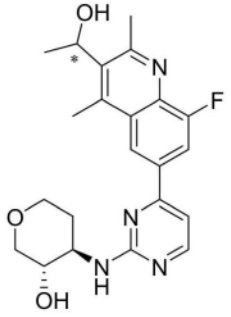
[0713]

77a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 457.2; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.33 - 0.23 (m, 4H)。 **de**：99.1%； **保留时间**：2.41 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH : ACN = 5 : 1；梯度：B 50%；流速：1.0 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
77b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 457.2; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.54 -1.45 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.33 - 0.23 (m, 4H)。 **de**：96.6%； **保留时间**：4.589 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH : ACN = 5 : 1；梯度：B 50%；流速：1.0 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
78		**LC-MS (ESI)**: m/z 430.2; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 4H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)。

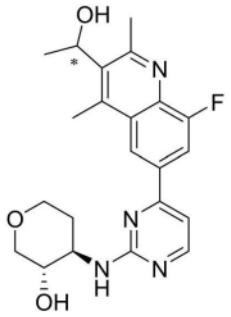
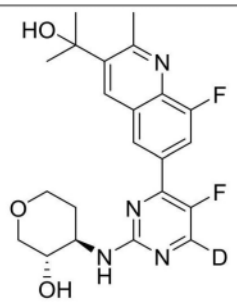
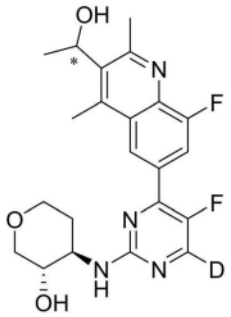
[0714]

79a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.42 (brs, 3H), 0.39 - 0.13 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.396 min；仪器：安捷伦-1260；柱：Lux 3um Cellulose-2，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 40%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
79b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.42 (brs, 3H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 0.40 - 0.10 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.761 min；仪器：安捷伦-1260；柱：Lux 3um Cellulose-2，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 40%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
80		**LC-MS (ESI)**: m/z 486.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.16 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H)。

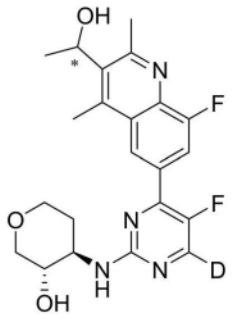
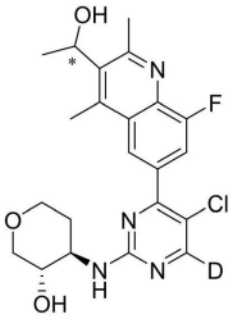
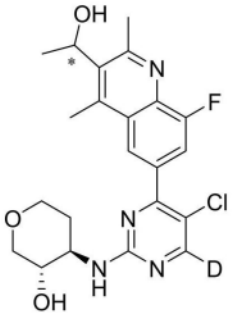
[0715]

81a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 431.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35(m, 1H), 3.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.204 min；仪器：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um 流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，IPA；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
81b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 431.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 5.44 - 5.38 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 4H)。 **de**：97.2%； **保留时间**：1.594 min；仪器：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um 流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，IPA；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
82a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 413.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.47 - 5.38 (m, 2H), 5.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.78 (m, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 1H), 1.62 - 1.43 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：0.813 min；仪器：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um 流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

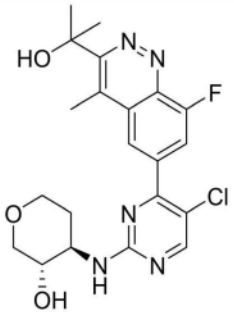
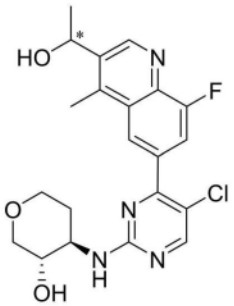
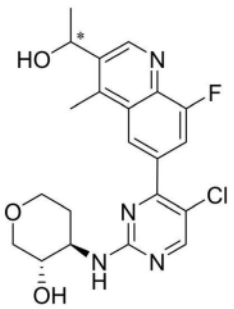
[0716]

82b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 413.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 2H), 5.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.78 (m, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 3.01(m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.15 - 1.95 (s, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.369 min；仪器：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um 流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 30%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
83		**LC-MS (ESI)**: m/z 432.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.10 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 1H)。
84a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 432.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.37 (m, 2H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.067 min；仪器：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um 流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

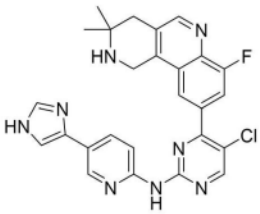
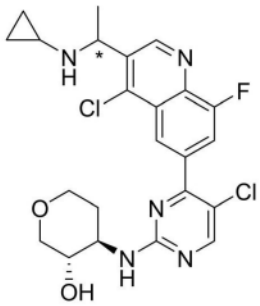
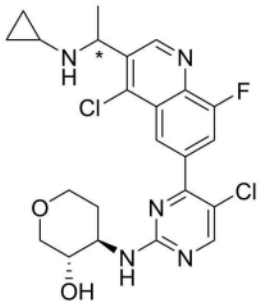
[0717]

84b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 432.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 2H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.14 min；仪器：CHIRALPAK IH-3, 4.6 * 50 mm, 3.0 um 流动相：A, Hex（0.1% DEA），并且 B, EtOH；梯度：B 50%；流速：1 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
85a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 448.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 - 8.30 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.47 - 5.38 (m, 2H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 4H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.022 min；仪器：CHIRALPAK IH-3, 4.6 * 50 mm, 3.0 um 流动相：A, Hex（0.1% DEA），并且 B, EtOH；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
85b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 448.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 - 8.30 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.47 - 5.38 (m, 2H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 4H)。 **de**：98.4%； **保留时间**：4.283 min；仪器：CHIRALPAK IH-3, 4.6 * 50 mm, 3.0 um 流动相：A, Hex（0.1% DEA），并且 B, EtOH；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

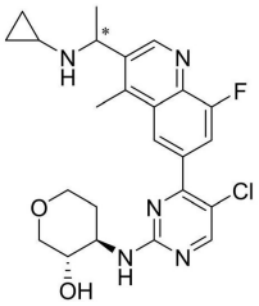
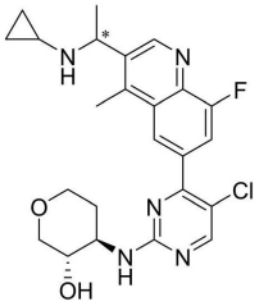
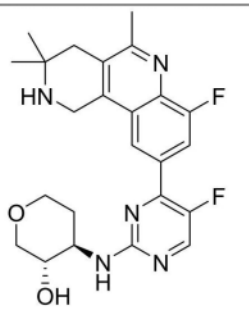
[0718]

87		**LC-MS (ESI)**: m/z 448.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 8.02 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.81 (s, 6H), 1.60 - 1.47 (m, 1H)。
88a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 433.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 5.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：4.144 min；仪器：CHIRALART Cellulose-SB，3.0 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 5%至 20%，在 20%下保持 2 min；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：35°C；波长：254 nm。
88b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 433.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 1H), 7.70 - 7.46 (m, 1H), 5.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：4.452 min；仪器：CHIRALART Cellulose-SB，3.0 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，CO_2，并且 B，MeOH（0.1% DEA）；梯度：在 4 min 内 B 5%至 20%，在 20%下保持 2 min；流速：2 mL/min；高压：110 巴；柱温：35°C；波长：254 nm。

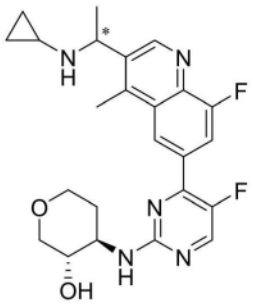
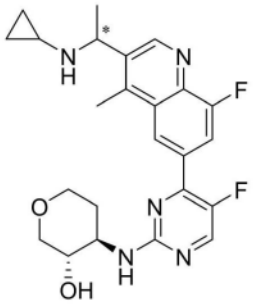
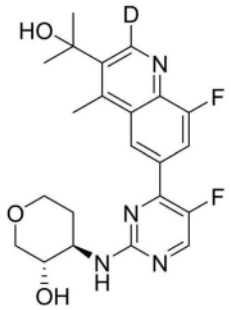
[0719]

89		**LC-MS (ESI)**: m/z 501.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 11.4, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)。
90a 异构体 1（早期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 492.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 2H), 8.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 4.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.32 - 0.22 (m, 3H), 0.18 - 0.11 (m, 1H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.350 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 20%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
90b 异构体 2（晚期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 492.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.03 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 4.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.88 -1.83 (m, 1H), 1.55 -1.46 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.32 - 0.22 (m, 3H), 0.18 - 0.12 (m, 1H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.920 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 20%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

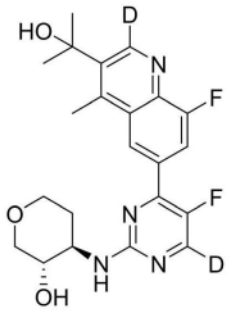
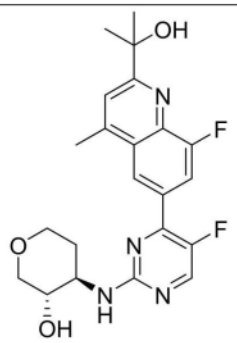
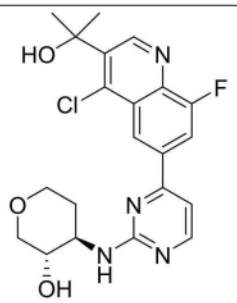
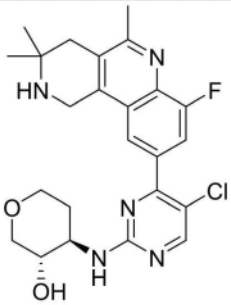
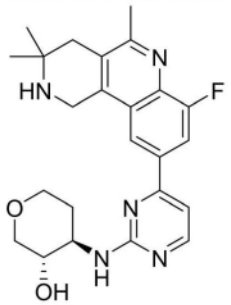
[0720]

91a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 472.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.32 - 0.22 (m, 3H), 0.18 - 0.12 (m, 1H)。 **de**：96.6%； **保留时间**：1.710 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRAL ART Amylose-C，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
91b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 472.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (brs, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.32 - 0.22 (m, 3H), 0.18 - 0.12 (m, 1H)。 **de**：97.8%； **保留时间**：3.908 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRAL ART Amylose-C，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 50%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
92		**LC-MS (ESI)**: m/z 456.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.39 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.22 (s, 6H)。

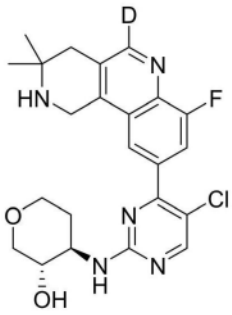
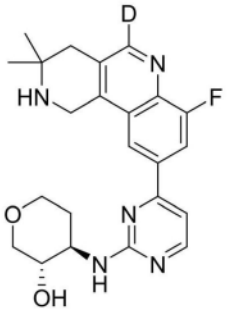
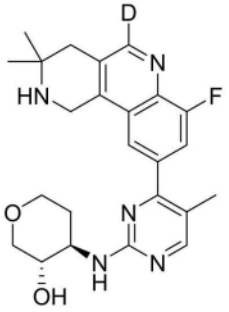
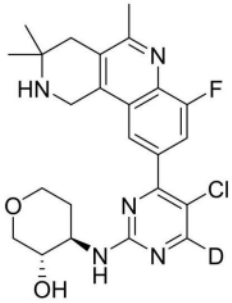
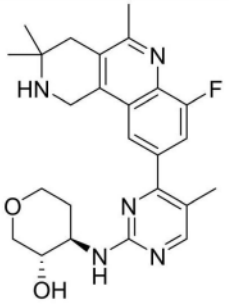
[0721]

93a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 456.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.14 - 2.93 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.37 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 0.33 - 0.21 (m, 3H), 0.18 - 0.12 (m, 1H)。 **de**：91.6%； **保留时间**：1.467 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 20%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
93b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 456.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.13 - 2.91 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.33 - 0.23 (m, 3H), 0.18 - 0.12 (m, 1H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.520 min；仪器：安捷伦-1260；柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um；流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH；梯度：B 20%；流速：1.67 mL/min；高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
94		**LC-MS (ESI)**: m/z 432.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.57 - 1.47 (m, 1H)。

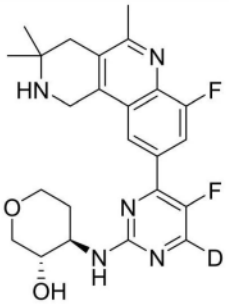
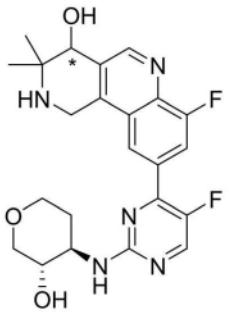
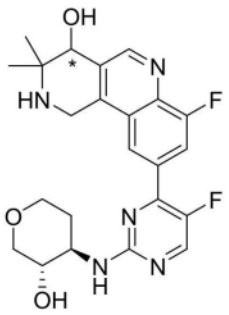
[0722]

95		**LC-MS (ESI)**: m/z 433.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.57 - 1.46 (m, 1H)。
96		**LC-MS (ESI)**: m/z 431.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 5.03 (brs, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.10 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 7H)。
97		**LC-MS (ESI)**: m/z 433.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.74 (m, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.17 - 2.99 (m, 1H), 2.20 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.58 - 1.45 (m, 1H)。
98		**LC-MS (ESI)**: m/z 472.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 3H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 3.34 (td, J = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.17 (s, 6H)。
99		**LC-MS (ESI)**: m/z 438.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)。

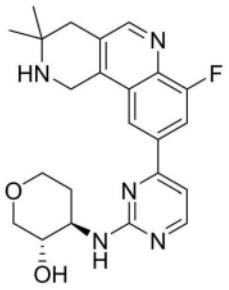
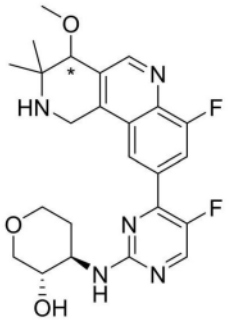
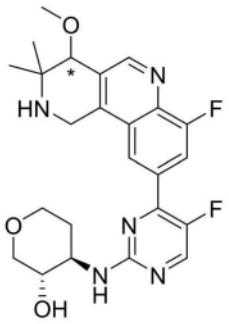
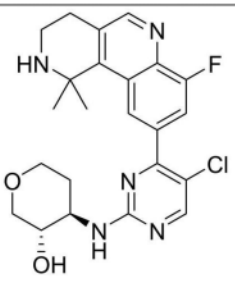
[0723]

100		**LC-MS (ESI)**: m/z 458.9 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.89 (brs, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.34 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)。
101		**LC-MS (ESI)**: m/z 425.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.45 - 3.32 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)。
102		**LC-MS (ESI)**: m/z 439.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 3.34 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)。
103		**LC-MS (ESI)**: m/z 473.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.34 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)。
104		**LC-MS (ESI)**: m/z 452.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.14 (s, 6H)。

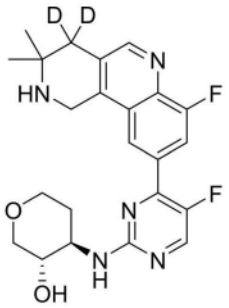
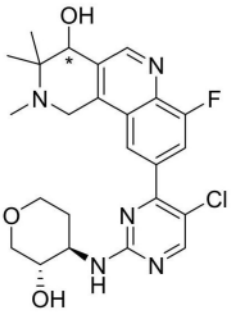
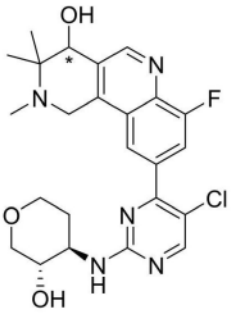
[0724]

105		**LC-MS (ESI)**: m/z 457.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.08 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)。
106a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 - 8.03 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.12 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 1H), 1.32 - 1.14 (m, 6H)。 **de**：100%； **保留时间**：2.277 min；仪器：安捷伦-1260，柱：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um，流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，IPA，梯度：B 50%，流速：1 mL/min，高压：110 巴，柱温：25°C，波长：254 nm。
106b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 458.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.09 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 6H)。 **de**：99.6%； **保留时间**：3.012 min；仪器：安捷伦-1260，柱：CHIRALPAK AD-3，4.6 * 50 mm，3.0 um，流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，IPA，梯度：B 50%，流速：1 mL/min，高压：110 巴，柱温：25°C，波长：254 nm。

[0725]

107		**LC-MS (ESI)**: m/z 424.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 12.1, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.19 - 1.84 (m, 1H), 1.62 - 1.40 (m, 1H), 1.15 (s, 6H)。
108a	 异构体 1（早期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 472.2 $[M+H]^+$; **de**：100%; **保留时间**：1.516 min；仪器：安捷伦-1260，柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um，流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH，梯度：B 20%，流速：1.67 mL/min，高压：110 巴，柱温：25°C，波长：254 nm。
108b	 异构体 2（晚期洗脱异构体）	**LC-MS (ESI)**: m/z 472.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。 **de**：100%; **保留时间**：2.177 min；仪器：安捷伦-1260，柱：CHIRALPAK IH-3，4.6 * 50 mm，3.0 um，流动相：A，Hex（0.1% DEA），并且 B，EtOH，梯度：B 20%，流速：1.67 mL/min，高压：110 巴，柱温：25°C，波长：254 nm。
109		**LC-MS (ESI)**: m/z 458.1 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.65 - 8.43 (m, 2H), 8.00 - 7.70 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 4H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.08 - 1.88 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.58 - 1.44 (m, 1H)。

[0726]

110		**LC-MS (ESI)**: m/z 444.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.94 (brs, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 3H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.08 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.14 (s, 6H)。
111a 异构体 1（早期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 488.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 1H), 5.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.73 (m, 4H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.62 - 1.41 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：0.945 min；仪器：安捷伦-1260，柱：CHIRAL Cellulose-SB，4.6 * 50 mm，3.0 um，流动相：A，MtBE : Hex = 1 : 1（0.1% DEA），并且 B，MeOH，梯度：B 15%，流速：1.67 mL/min，高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。
111b 异构体 2（晚期洗脱异构体）		**LC-MS (ESI)**: m/z 488.2 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 - 8.04 (m, 1H), 8.01 - 7.77 (m, 1H), 7.71 - 7.48 (m, 1H), 5.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.75 (m, 4H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05 - 1.83 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。 **de**：100%； **保留时间**：1.343 min；仪器：安捷伦-1260，柱：CHIRAL Cellulose-SB，4.6 * 50 mm，3.0 um，流动相：A，MtBE : Hex = 1 : 1（0.1% DEA），并且 B，MeOH；梯度：B 15%；流速：1.67 mL/min，高压：110 巴；柱温：25°C；波长：254 nm。

[0727] 生物学实例1.激酶抑制活性的测量

[0728] CDK2/细胞周期蛋白E1激酶抑制活性(IC50):将在1x激酶缓冲液(50mM HEPES pH7.5,10mM $MgCl_2$,2mM DTT和0.01％Brij-35)中的5μl的不同稀释度的测试化合物与10μL的CDK2/细胞周期蛋白E1(卡尔纳公司(Carna),04-165#,终浓度3nM,在1×激酶缓冲液中)在384孔板中混合并在室温下孵育10min。为了引发每次反应,将10μL在1×激酶缓冲液中的含有荧光标记的肽18(5-FAM-QSPKKG-CONH2)(GL公司,114202#,终浓度3000nM)和ATP(终浓

度77μM)的肽溶液添加到含有测试化合物和CDK2/细胞周期蛋白E1混合物的每个孔中。然后允许反应在28℃下进行30min,并通过添加25μL终止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5,50mM EDTA,0.2%涂层试剂#3(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),760050#)和0.015%Brij-35)终止反应。

[0729] 激酶反应后,使用Caliper EZ reader II(下游电压:-500V,上游电压:-2250V,基准压力-0.5PSI,屏幕压力-1.2PSI),根据不同的流动性,分离磷酸化(产品)和未磷酸化(底物)荧光标记的肽18。底物和产物均被测量,将这些值的比率用于通过Caliper EZ reader II生成%转化率。然后使用以下公式将这些转化值转化为激酶活性的%抑制:%抑制=[(MA-X)/(MA-MI)]×100%,其中MA=仅含DMSO的对照的转化值,MI=无酶对照的转化值,以及X=任何给定化合物剂量下的转化值。然后通过绘制剂量-反应曲线,然后使用Excel软件中的XLfit应用计算IC50值。

[0730] CDK1/细胞周期蛋白B激酶抑制活性(IC50):将在1x激酶缓冲液(50mM HEPES pH7.5,10mM $MgCl_2$,2mM DTT和0.01%Brij-35)中的5μl的不同稀释度的测试化合物与10μL的CDK1/细胞周期蛋白B(密理博公司(Millipore),14-450M#,终浓度3nM,在1×激酶缓冲液中)在384孔板中混合并在室温下孵育10min。为了引发每次反应,将10μL在1×激酶缓冲液中的含有荧光标记的肽18(5-FAM-QSPKKG-CONH2)(GL公司,114202#,终浓度3000nM)和ATP(终浓度20μM)的肽溶液添加到含有测试化合物和CDK1/细胞周期蛋白B混合物的每个孔中。然后允许反应在28℃下进行30min,并通过添加25μL终止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5,50mM EDTA,0.2%涂层试剂#3(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),760050#)和0.015%Brij-35)终止反应。

[0731] 激酶反应后,使用Caliper EZ reader II(下游电压:-500V,上游电压:-2250V,基准压力-0.5PSI,屏幕压力-1.2PSI),根据不同的流动性,分离磷酸化(产品)和未磷酸化(底物)荧光标记的肽18。底物和产物均被测量,将这些值的比率用于通过Caliper EZ reader II生成%转化率。然后使用以下公式将这些转化值转化为激酶活性的%抑制:%抑制=[(MA-X)/(MA-MI)]×100%,其中MA=仅含DMSO的对照的转化值,MI=无酶对照的转化值,以及X=任何给定化合物剂量下的转化值。然后通过绘制剂量-反应曲线,然后使用Excel软件中的XLfit应用计算IC50值。

[0732] CDK4/细胞周期蛋白D1激酶抑制活性(IC50):将在1x激酶缓冲液(20mM HEPES,pH 7.5,10mM $MgCl_2$,2mM DTT和0.01%Triton X-100)中的5μl的不同稀释度的测试化合物与10μL的CDK4/细胞周期蛋白D1(ProQinase公司,0142-0143-1#,终浓度20nM,在1x激酶缓冲液中)在384孔板中混合并在室温下孵育10min。为了引发每次反应,将10μL在1×激酶缓冲液中的含有荧光标记的肽8(5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH,GL公司,112396#,终浓度3000nM)和ATP(CDK4/细胞周期蛋白D1,终浓度672uM)的肽溶液添加到含有测试化合物和CDK4/细胞周期蛋白D1混合物的每个孔中。然后允许反应在28℃下进行30min,并通过添加25μL终止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5,50mM EDTA,0.2%涂层试剂#3(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),760050#)和0.015%Brij-35)终止反应。

[0733] 激酶反应后,使用Caliper EZ reader II(下游电压:-500V,上游电压:-2250V,基准压力-0.5PSI,屏幕压力-1.2PSI),根据不同的流动性,分离磷酸化(产品)和未磷酸化(底物)荧光标记的肽8。底物和产物均被测量,将这些值的比率用于通过Caliper EZ reader

II生成％转化率。然后使用以下公式将这些转化值转化为激酶活性的％抑制：％抑制＝[(MA-X)/(MA-MI)]×100％，其中MA＝仅含DMSO的对照的转化值，MI＝无酶对照的转化值，以及X＝任何给定化合物剂量下的转化值。然后通过绘制剂量-反应曲线，然后使用Excel软件中的XLfit应用计算IC50值。

[0734] CDK6/细胞周期蛋白D3激酶抑制活性(IC50)：将在1x激酶缓冲液(50mM HEPES pH7.5,10mM $MgCl_2$,2mM DTT和0.01％Brij-35)中的5μl的不同稀释度的测试化合物与10μL的CDK6/细胞周期蛋白D3(卡尔纳公司(Carna),04-107#,终浓度15nM,在1×激酶缓冲液中)在384孔板中混合并在室温下孵育10min。为了引发每次反应，将10μL在1×激酶缓冲液中的含有荧光标记的肽8(5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH,GL公司,112396#,终浓度3000nM)和ATP(CDK6/细胞周期蛋白D3,终浓度800μM)的肽溶液添加到含有测试化合物和CDK6/细胞周期蛋白D3的每个孔中。然后允许反应在28℃下进行30min，并通过添加25μL终止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5,50mM EDTA,0.2％涂层试剂#3(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),760050#)和0.015％Brij-35)终止反应。

[0735] 激酶反应后，使用Caliper EZ reader II(下游电压:-500V,上游电压:-2250V,基准压力-0.5PSI,屏幕压力-1.2PSI),根据不同的流动性，分离磷酸化(产品)和未磷酸化(底物)荧光标记的肽8。底物和产物均被测量，将这些值的比率用于通过Caliper EZ reader II生成％转化率。然后使用以下公式将这些转化值转化为激酶活性的％抑制：％抑制＝[(MA-X)/(MA-MI)]×100％，其中MA＝仅含DMSO的对照的转化值，MI＝无酶对照的转化值，以及X＝任何给定化合物剂量下的转化值。然后通过绘制剂量-反应曲线，然后使用Excel软件中的XLfit应用计算IC50值。

[0736] CDK7/细胞周期蛋白H/MAT1激酶抑制活性(IC50)：将在1x激酶缓冲液(20mM HEPES,pH 7.5,10mM $MgCl_2$,2mM DTT和0.01％Triton X-100)中的5μl的不同稀释度的测试化合物与10μL的CDK7/细胞周期蛋白H/MAT1(密理博公司,14-476M#,终浓度12.5nM,在1×激酶缓冲液中)在384孔板中混合并在室温下孵育10min。为了引发每次反应，将10μL在1×激酶缓冲液中的含有荧光标记的肽CTD3(5-FAM-ACSYSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKK,GL公司,SY346885#,终浓度3000nM)和ATP(终浓度70μM)的肽溶液添加到含有测试化合物和CDK7/细胞周期蛋白H/MAT1混合物的每个孔中。然后允许反应在28℃下进行30min，并通过添加25μL终止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5,50mM EDTA,0.2％涂层试剂#3(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),760050#)和0.015％Brij-35)终止反应。

[0737] 激酶反应后，使用Caliper EZ reader II(下游电压:-500V,上游电压:-2250V,基准压力-0.5PSI,屏幕压力-1.2PSI),根据不同的流动性，分离磷酸化(产品)和未磷酸化(底物)荧光标记的肽CTD3。底物和产物均被测量，将这些值的比率用于通过Caliper EZ reader II生成％转化率。然后使用以下公式将这些转化值转化为激酶活性的％抑制：％抑制＝[(MA-X)/(MA-MI)]×100％，其中MA＝仅含DMSO的对照的转化值，MI＝无酶对照的转化值，以及X＝任何给定化合物剂量下的转化值。然后通过绘制剂量-反应曲线，然后使用Excel软件中的XLfit应用计算IC50值。

[0738] CDK9/细胞周期蛋白T1激酶抑制活性(IC50)：将在1x激酶缓冲液(20mM HEPES,pH 7.5,10mM $MgCl_2$,2mM DTT和0.01％Triton X-100)中的5μl的不同稀释度的测试化合物与10μL的CDK9/细胞周期蛋白T1(密理博公司,14-685M#,终浓度12.5nM,在1×激酶缓冲液中)

在384孔板中混合并在室温下孵育10min。为了引发每次反应,将10μL在1×激酶缓冲液中的含有荧光标记的肽CTD3(5-FAM-ACSYSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKK,GL公司,SY346885#,终浓度3000nM)和ATP(终浓度10μM)的肽溶液添加到含有测试化合物和CDK9/细胞周期蛋白T1混合物的每个孔中。然后允许反应在28℃下进行30min,并通过添加25μL终止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5,50mM EDTA,0.2%涂层试剂#3(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),760050#)和0.015%Brij-35)终止反应。

[0739] 激酶反应后,使用Caliper EZ reader II(下游电压:-500V,上游电压:-2250V,基准压力-0.5PSI,屏幕压力-1.2PSI),根据不同的流动性,分离磷酸化(产品)和未磷酸化(底物)荧光标记的肽CTD3。底物和产物均被测量,将这些值的比率用于通过Caliper EZ reader II生成%转化率。然后使用以下公式将这些转化值转化为激酶活性的%抑制:%抑制=[(MA-X)/(MA-MI)]×100%,其中MA=仅含DMSO的对照的转化值,MI=无酶对照的转化值,以及X=任何给定化合物剂量下的转化值。然后通过绘制剂量-反应曲线,然后使用Excel软件中的XLfit应用计算IC50值。

[0740] 本披露的代表性化合物的生物活性数据在下表2中提供。示例性结果显示为计算的IC_{50}值。在表2中,"A"代表计算的IC_{50}值小于10nM;"B"代表计算的IC_{50}值大于或等于10nM并且小于100nM;"C"代表计算的IC_{50}值大于或等于100nM并且小于1μM;以及"D"代表计算的IC_{50}值为1μM或更大。

[0741] 表2.不同CDK的选定体外数据

[0742]

实例编号	CDK1/细胞周期蛋白B1 IC50(nM)	CDK2/细胞周期蛋白E1 IC50(nM)	CDK4/细胞周期蛋白D1 IC50(nM)	CDK6/细胞周期蛋白D3 IC50(nM)	CDK7/细胞周期蛋白H/MAT1 IC50(nM)	CDK9/细胞周期蛋白T1 IC50(nM)
1	D	D	A	C	D	D
2			B	C		
3			B	C		
4			C	C		
5	D	C	A	C	D	C
6			B	C		
7	C	C	A	B	D	C
8	B	A	A	B	B	B
9	C	C	A	C	C	C
10			C	D		
11			B	C		
12	D	D	B	C	D	C

[0743]

13			B	C		
14	B	B	A	C	C	C
15a	C	C	A	B	D	C
15b	C	C	A	B	C	C
16			A	C		
17	C	C	A	B	D	C
18	C	C	A	C	D	D
19	B	B	A	B	B	B
20a			C	D		
20b	C	C	A	C	C	C
21	C	C	A	C	D	C
22	C	C	A	B	C	C
23	C	B	A	B	B	C
24	C	B	A	B	C	B
25	B	B	A	B	B	B
26	C	C	B	D	D	C
27			A	B		
28			B	C		
29	C	C	B	C	D	C
30	C	C	A	B	D	B
31a			B	D		
31b			A	C		
32a	C	B	A	C	D	C
32b			B	C		
33			A	C		
34a	C	B	A	B	C	B
34b	D	C	A	C	D	C
35a	C	C	A	B	D	C
35b	D	C	A	C	D	D
36	D	C	B	C	D	C
37	D	D	A	C	D	D
38a			A	B		
38b			A	B		
39a			A	C		
39b			A	C		
40a		C	A	C	C	C
40b			A	C		
41	D	C	A	B	D	D
42			A	C		
43			A	C		
44			A	B		
45a	C	C	A	C	D	C

[0744]

45b	D	D	A	C	D	D
46			A	C		
47			B	C		
48a			A	C		
48b			B	C		
49	D	C	A	C	D	C
50			B	D		
51			A	C		
52	D	D	A	B	D	D
53			A	C		
54a			A	C		
54b			A	C		
55			A	D		
56	B	B	A	C	B	B
57a	C	C	A	C	D	C
57b			B	D		
58	D	D	A	C	D	D
59a			B	C		
59b			B	C		
60	D	D	A	C	D	C
61			B	C		
62			A	B		
63a			B	C		
63b			B	C		
64a			B	C		
64b			B	C		
65	C	C	A	C	C	C
66			B	C		
67	D	D	B	D	D	C
68	C	C	A	B	C	C
69			A	C		
70			A	C		
71			A	C		
72			A	C		
73a			B	C		
73b	C	C	A	B	D	C
74a			A	C		
74b			A	C		
75			B	C		
76			B	C		
77a			A	C		
77b			A	C		

[0745]

78			A	C		
79a			A	C		
79b			B	C		
80			B	D		
81a	C	C	A	B	C	B
81b	C	C	A	B	C	C
82a			B	C		
82b			B	C		
83	C	C	A	C	C	C
84a			A	B		
84b			A	B		
85a			A	B		
85b			A	B		
87			B	C		
88a	C	C	A	B	C	C
88b			A	B		
89	C	C	A	B	D	B
90a			B	C		
90b			A	C		
91a			B	C		
91b	D	C	A	C	D	D
92			A	C		
93a			B	C		
93b			A	C		
94	C	C	A	B	B	C
95			A	B		
96			B	D		
97			B	C		
98	D	C	A	C	D	C
99			B	D		
100	C	C	A	B	C	B
101			A	C		
102	D	D	A	C	D	C
103			A	C		
104			B	D		
105			A	C		
106a			A	C		
106b	C	C	A	B	C	C
107	C	C	A	C	C	C
108a			B	D		
108b			A	C		
109			A	C		

[0746]

110			A	C		
111a			B	C		
111b			C	D		

[0747] 发明内容和摘要部分可以阐述诸位发明人所设想的本发明的示例性实施例中的一个或多个但不是所有,因此,不旨在以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0748] 上面已经借助说明实现指定功能及其关系的功能结构单元描述了本发明。为了方便描述,这些功能结构单元的边界在本文被任意定义。只要指定的功能及其关系得到适当执行,就可以定义替代边界。

[0749] 关于被描述为一个属的本发明的方面,所有个体物种被单独地认为是本发明的分开方面。如果本发明的方面被描述为“包含”一个特征,则实施例也被设想为“由该特征组成”或“基本上由该特征组成”。

[0750] 特定实施例的前面描述将充分揭示本发明的总体性质,使得其他人可以通过应用本领域技术范围内的知识,在无需过度试验并且不偏离本发明总体概念的情况下容易地修改和/或改编此类具体实施例的各种应用。因此,基于本文提出的传授内容和指导,这样的适应和修改旨在处于所披露的实施例的等效物的含义和范围内。应理解的是,本文中的措辞或术语是出于描述的目的而非限制的目的,使得本说明书的术语或措辞将由本领域技术人员根据传授内容和指导来解读。

[0751] 本发明的广度和范围不应受限于上述示例性实施例中的任一个。

[0752] 本文所述的所有各个方面、实施例和选项均可以任何和所有变化形式组合。

[0753] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文,如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指示以通过援引并入。如果本文件中术语的任何含义或定义与通过引用并入的文件中相同术语的任何含义或定义相冲突,则以本文件中赋予该术语的含义或定义为准。