



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202400585 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112115912 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07D405/14 (2006.01) C07D413/14 (2006.01)
C07D471/10 (2006.01) C07D491/10 (2006.01)
A61K31/506 (2006.01) A61K31/538 (2006.01)
A61K31/517 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/29 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/090344
2022/07/15 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/105964
2023/03/30 世界智慧財產權組織 PCT/CN2023/085071

(71)申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司 (開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)
開曼群島

(72)發明人：李菁 LI, JING (CN)；許文清 XU, WENQING (CN)；王 志偉 WANG, ZHIWEI (US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 227 頁

(54)名稱
作為週期蛋白依賴性激酶抑制劑的經取代的 6 - (嘧啶 - 4 - 基) 喹啉化合物

(57)摘要
本揭露提供了含有 6-(嘧啶-4-基)喹啉結構的化合物，其用於選擇性抑制 CDK4 活性之用途，以及可治療包括癌症在內的各種疾病的、包含該等化合物的藥物組成物。
This disclosure provides compounds containing 6-(pyrimidin-4-yl)quinoline structure, the use thereof for selectively inhibiting the activity of CDK4, and pharmaceutical compositions comprising the compounds as treatment of various diseases including cancer.

【發明摘要】

【中文發明名稱】作為週期蛋白依賴性激酶抑制劑的經取代的6-(嘧啶-4-基)喹啉化合物

【英文發明名稱】SUBSTITUTED 6-(PYRIMIDIN-4-YL)QUINOLINE COMPOUNDS AS CYCLIN DEPENDENT KINASE INHIBITORS

【中文】

本揭露提供了含有6-(嘧啶-4-基)喹啉結構的化合物，其用於選擇性抑制CDK4活性之用途，以及可治療包括癌症在內的各種疾病的、包含該等化合物的藥物組成物。

【英文】

This disclosure provides compounds containing 6-(pyrimidin-4-yl)quinoline structure, the use thereof for selectively inhibiting the activity of CDK4, and pharmaceutical compositions comprising the compounds as treatment of various diseases including cancer.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為週期蛋白依賴性激酶抑制劑的經取代的6-(嘧啶-4-基)喹啉化合物

【英文發明名稱】 SUBSTITUTED 6-(PYRIMIDIN-4-YL)QUINOLINE COMPOUNDS AS CYCLIN DEPENDENT KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本揭露提供了含有6-(嘧啶-4-基)喹啉結構的化合物，其用於選擇性抑制週期蛋白依賴性激酶4（CDK4）活性之用途，以及可治療包括癌症在內的各種疾病的、包含該等化合物的藥物組成物。

【先前技術】

【0002】 人激酶係一大類將磷酸基團（ PO_4^{3-} ）添加到人體內的其他分子中的酶[1. FASEB J.[美國實驗生物學學會聯合會雜誌] 1995年5月;9(8):576-96. 2. Enzyme Res.[酶研究] 2011; 2011: 794089.]。人基因組及其底物（包括蛋白質、脂質和核酸）中存在超過500種編碼激酶的基因[3. Cell Signal.[細胞訊息] 2004年9月;16(9):983-9. 4. Cell.[細胞] 2017年8月10日;170(4):605-635.]。在許多疾病中都鑒定了激酶失調，包括癌症、自體免疫病（autoimmunity）、神經系統障礙、糖尿病和心血管疾病。例如，突變的激酶可以變得具有組成型活性，從而引起多種細胞異常，進而導致癌症的發生或發展。使用小分子抑制劑抑制激酶活性被證明是治療癌症和其他疾病的成功方法[5. Expert Rev

Anticancer Ther.[抗癌療法專家評論] 2018年12月;18(12):1249-1270.]。截至目前，已有超過70種激酶抑制劑被FDA、EMA或CDE批准為藥物[6. Nat Rev Drug Discov.[自然評論·藥物發現] 2018年5月;17(5):353-377.]。

【0003】蛋白質激酶家族占激酶超家族的大部分。對於蛋白質靶標，蛋白質激酶可以磷酸化胺基酸，包括絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸和組胺酸[7. Science.[科學] 2002年12月6日;298(5600):1912-34.]。蛋白質激酶在細胞激活過程中起主要作用，藉由激酶和磷酸酶的拮抗作用，蛋白質的可逆磷酸化和去磷酸化係細胞傳訊的重要組成部分，因為靶蛋白的磷酸化和非磷酸化狀態可具有不同的活性水平[8. Biochimie.[生物化學] 2014年12月;107 Pt B:167-87. 9. Clin Transl Oncol.[臨床和轉化腫瘤學] 2006年3月;8(3):153-60.]。包括EGFR、BTK、ALK、JAK、PI3K和CDK在內的不同蛋白質激酶被證明是癌症藥物開發的良好靶標。

【0004】過度激活的細胞週期係人癌症的共同特徵[10. Nat Rev Cancer.[癌症自然評論] 2009年3月;9(3):153-66.]。而週期蛋白係最重要的核心細胞週期調節劑之一。在人中發現了四種基本的週期蛋白類型，包括G1週期蛋白、G1/S週期蛋白、S週期蛋白和M週期蛋白。為了推動細胞週期向前發展，週期蛋白必須激活或滅活細胞內的許多靶蛋白。並且，該等週期蛋白主要藉由與稱為週期蛋白依賴性激酶（CDK）的酶家族合作來驅動細胞週期事件。CDK激酶本身係無活性的，但與週期蛋白結合可以激活它，使CDK/週期蛋白複合物成為一種功能性全酶，並允許它修飾靶蛋白[11. Orphanet J Rare Dis.[罕見疾病孤兒雜誌] 2020年8月6日;15(1):203. 12. J Mol Biol.[分子生物學雜誌] 1999

年4月16日;287(5):821-8.].有26種絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶形成人激酶組CMGC亞家族的CDK和CDK樣分支；其中，21種被歸類為CDK。在目前鑒定的所有CDK中，CDK1、CDK2、CDK4和CDK6被認為是細胞週期的直接調節劑，主要藉由磷酸化和滅活視網膜母細胞瘤蛋白以及釋放E2F轉錄因子，而E2F下游通路在調節DNA複製的激活中至關重要。並且，CDK4/6對G1早期激活和G1/S過渡非常重要[13. Cell Death Differ.[細胞死亡和分化] 1998年2月;5(2):132-40. 14. Oncogene.[致癌基因] 2016年9月15日;35(37):4829-35.]。

【0005】 CDK4/6相關通路在許多不同的癌症類型中通常是失調的，例如乳癌、肺癌和胰臟癌。並且，有4種獲批的CDK4/6抑制劑，包括帕博西尼（palbociclib）、瑞博西尼（ribociclib）、玻瑪西尼（abemaciclib）和曲拉西尼（trilaciclib），它們已被FDA或CDE批准用作單一藥劑或與內分泌療法聯合以治療HR+、Her2-乳癌。這種方法在臨床上顯示出良好的功效，但造血毒性如嗜中性球減少和白血球減少可能會限制CDK4/6雙重抑制劑的臨床應用。並且，新出現的數據表明抑制CDK6/週期蛋白D3可能導致臨床觀察到的血液學毒性[15. Cell.[細胞] 2004年8月20日;118(4):493-504. 16. Haematologica.[血液學] 2021年10月1日;106(10):2624-2632.]，而CDK4/週期蛋白D1係不同癌症的致癌驅動因素[17. Nat Commun.[自然通訊] 2019年12月20日;10(1):5817. 18. 18. Cancer Cell.[癌細胞] 2006年1月;9(1):23-32.]。選擇性CDK4選擇性抑制劑的開發可能會在許多癌症(包括但不限於乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宮內膜癌)中顯示出改善的功效、減輕的血液學毒性和擴大的臨床應用。

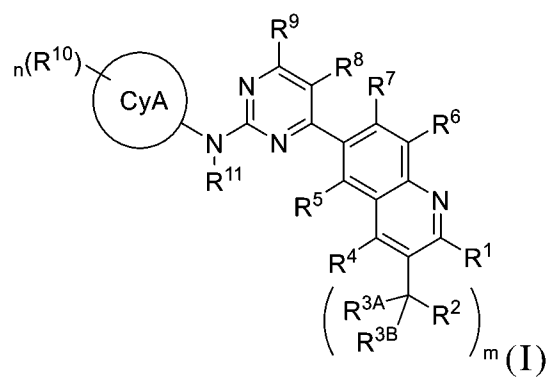
【0006】 因此，仍然非常需要開發選擇性CDK4抑制劑。此處，本發

明的發明人發現選擇性CDK4抑制劑化合物對所有其他激酶（包括CDK6）具有高CDK4選擇性，這可能導致更好的功效、改善的毒性特徵和克服抗性機制的潛力等。

【發明內容】

【0007】 本發明之一個目的係提供作為 CDK4 抑制劑起作用的化合物和衍生物及其製備方法和用途。

【0008】 方面 1. 一種具有式 (I) 之化合物：

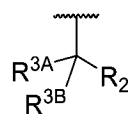


或其N-氧化物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物、或其互變異構物、或其氘化的類似物、或其前驅藥，

其中：

環 CyA 係 3 至 8 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被至少一個取代基 R¹⁰ 取代；

n 係 0、1、2、3、4 或 5；

m 係 0 或 1；條件係當 m = 0 時，該  部分作為整體被 H 替代；

R¹ 係 H、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵

代烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b} 或 -NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{1d} 取代；

R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{1f} 取代；

R^{1d} 和 R^{1f} 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R² 係氫、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{2a}、-SO₂R^{2a}、-SO₂NR^{2a}R^{2b}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}、-NR^{2a}CO₂R^{2b}、-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}、或-NR^{2a}SO₂R^{2b}；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a}、R^{2b} 和 R^{2c} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯

基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ、或-NR^{2g}SO₂R^{2h}；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、側氧基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；或

(兩個 R^{2d})或(兩個 R^{2f})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、側氧基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{2g}、R^{2h} 和 R²ⁱ 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯

基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{3A} 和 R^{3B} 各自獨立地是氫、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-CN；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；或

R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基（-C(=O)-）或 3 至 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；

每個 R^{3c} 獨立地選自氫、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}、或-NR^{3d}SO₂R^{3e}；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{3d}、R^{3e} 和 R^{3f} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯

基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R⁴ 係氫、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基或雜環基；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基或雜環基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{4a} 取代；

每個 R^{4a} 獨立地選自氫、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d} 或 -NR^{4b}SO₂R^{4c}；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自獨立地選自H、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 或 $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{5d} 取代；

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自獨立地選自氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{5f} 取代；

R^{5d} 和 R^{5f} 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{10} 選自H、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 或 $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{10d} 取代；

R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自獨立地選自氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、-

C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{10f} 取代；

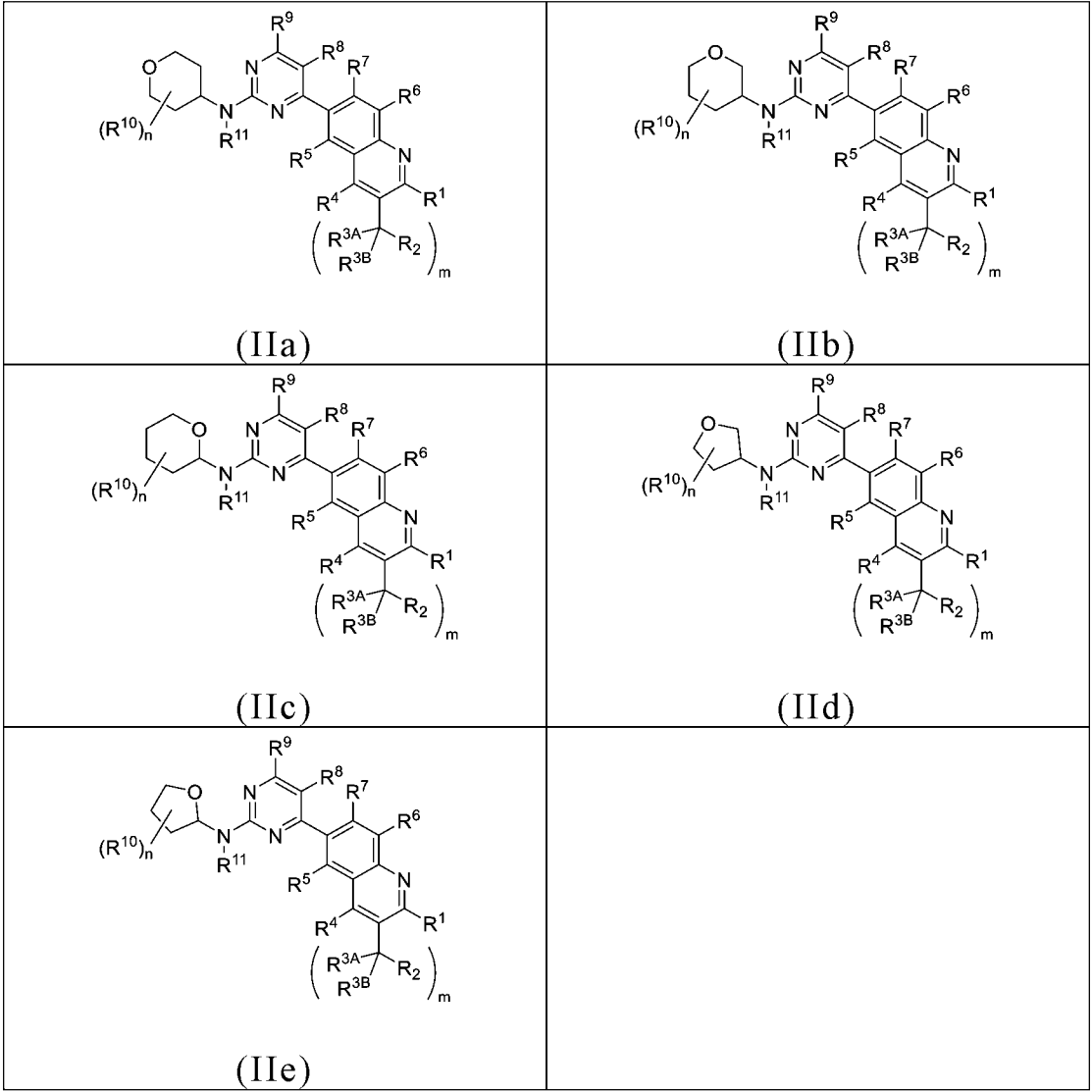
R^{10d}和R^{10f}各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R¹¹選自H、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基；其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基中的每個視需要被至少一個取代基R^{11a}取代；

R^{11a}選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基。

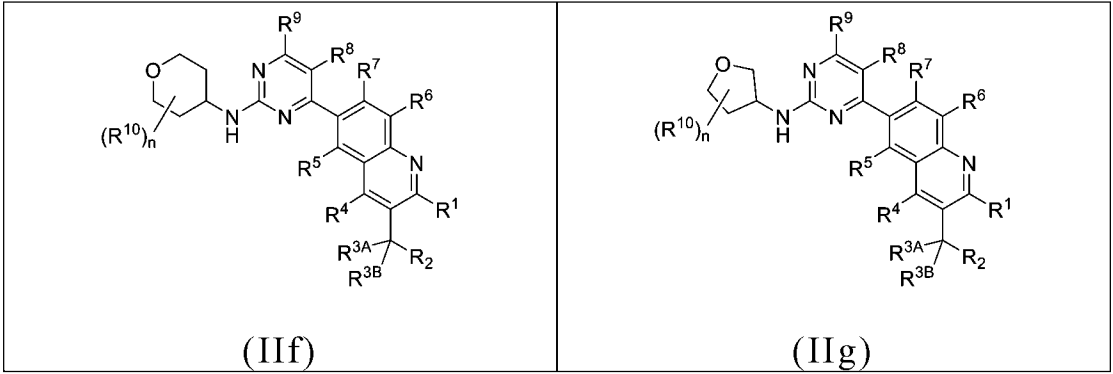
【0009】 方面2. 如方面1所述之化合物，其中該化合物選自式 (IIa)、

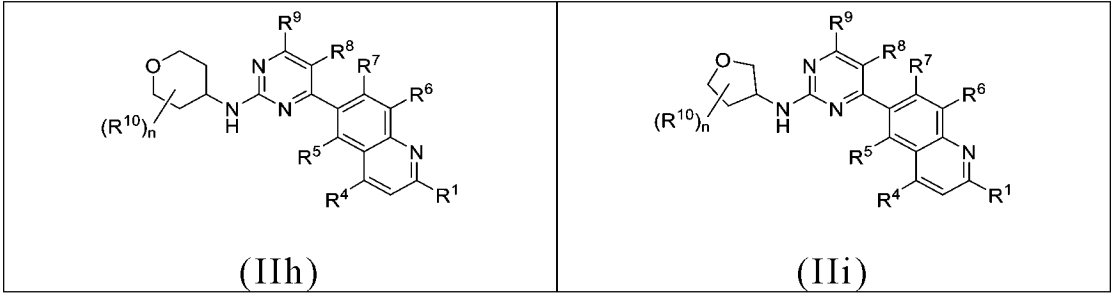
(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe)：



其中R¹、R²、R^{3A}、R^{3B}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、
m和n各自如**方面1**所定義；

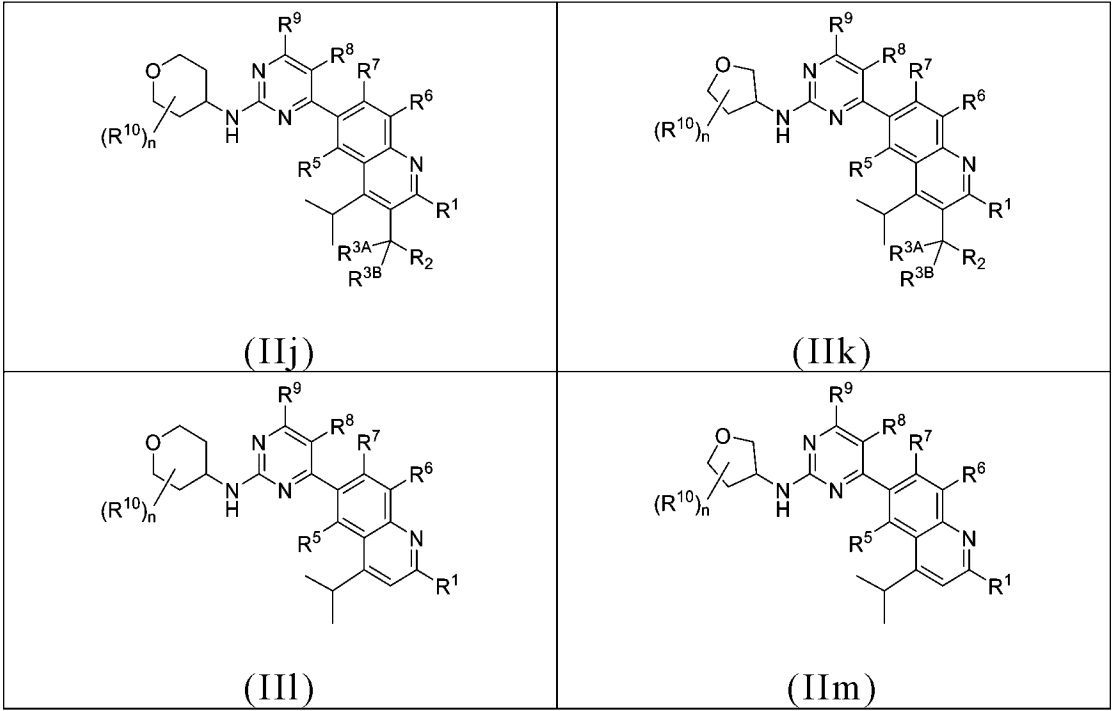
較佳的是，該化合物選自式 (IIf)、(IIg)、(IIh) 或 (IIi)：





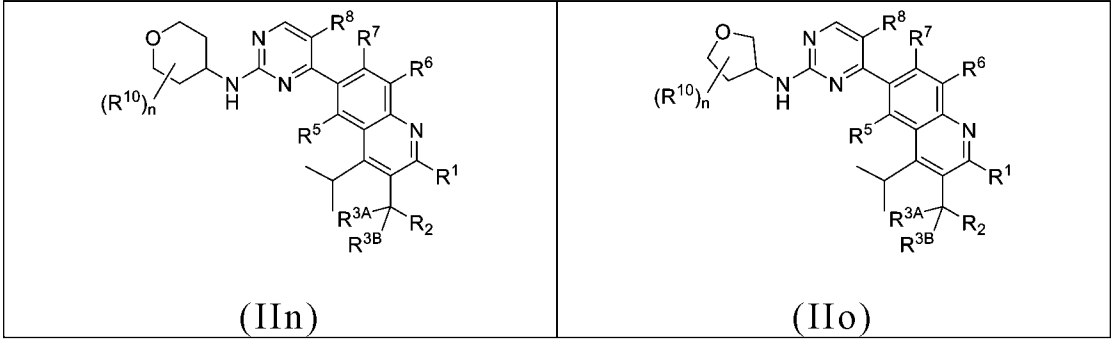
其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如方面1所定義；

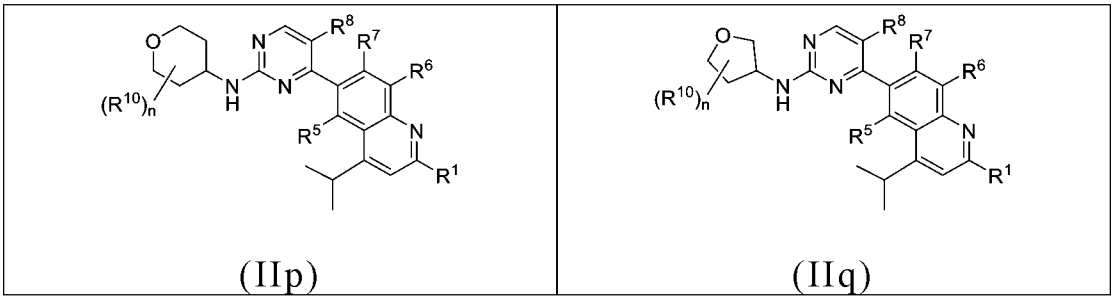
更較佳的是，該化合物選自式 (IIj)、(IIk)、(III) 或 (IIm)：



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

甚至更較佳的是，該化合物選自式 (IIn)、(IIo)、(IIp) 或 (IIq)：





其中R¹、R²、R^{3A}、R^{3B}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、m和n各自如方面1所定義。

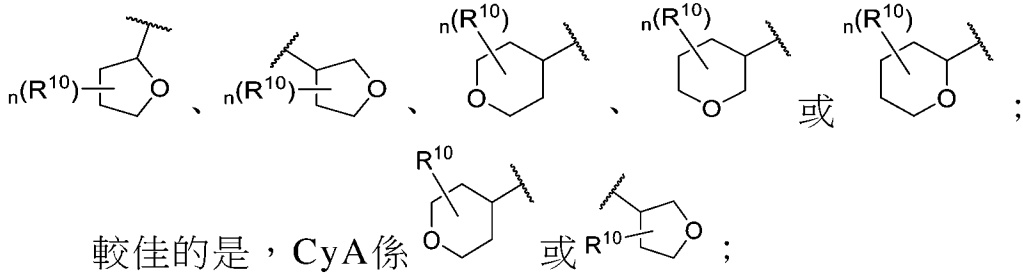
【0010】 方面3. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中環CyA係3、4、5、6、7或8員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的0、1或2個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被0、1、2、3、4或5個R¹⁰取代；所述環係飽和的或不飽和的環；

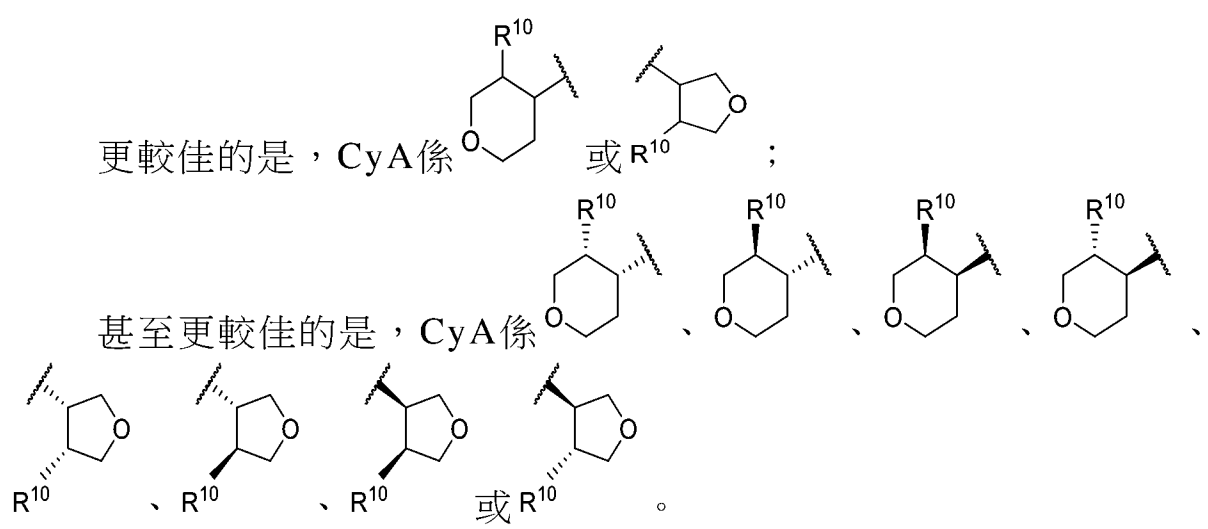
較佳的是，CyA係3、4、5、6、7或8員飽和的環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的0、1或2個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被0、1、2或3個R¹⁰取代；

更較佳的是，CyA係5、6或7員飽和的環，所述環包含獨立地選自氮或氧的1或2個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被0、1、2或3個R¹⁰取代；

甚至更較佳的是，CyA係選自四氫呋喃基或四氫哌喃基的環；所述環視需要被0、1、2或3個R¹⁰取代。

【0011】 方面4. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中環CyA係





【0012】 方面5. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R¹⁰選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、-CN、-OR^{10a}、-COR^{10a}、-CO₂R^{10a}、-CONR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}COR^{10b}、-NR^{10a}CO₂R^{10b}或-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基R^{10d}取代；

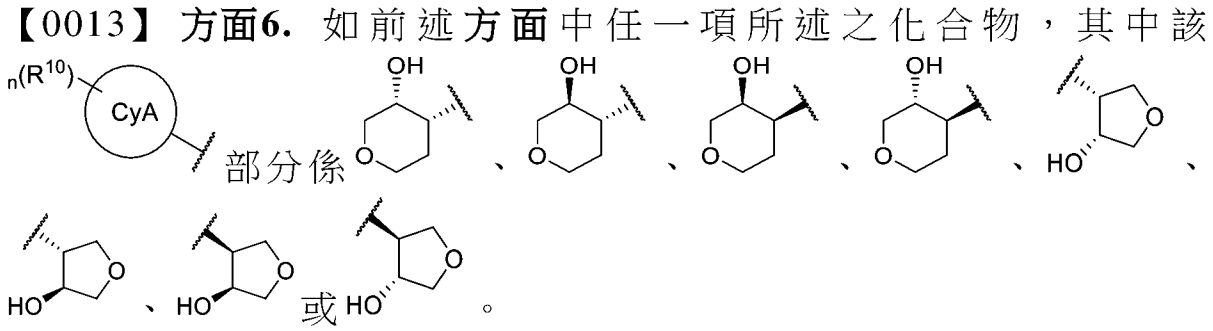
R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基R^{10f}取代；

R^{10d}和R^{10f}各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧

基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

較佳的是，R¹⁰選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、-CN、-OH或-NH₂；

更較佳的是，R¹⁰係-OH。



【0014】 方面7. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R¹係H、-

F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代烷基、雜環基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b}或-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代烷基或雜環基中的每個視需要被至少一個取代基R^{1d}取代；

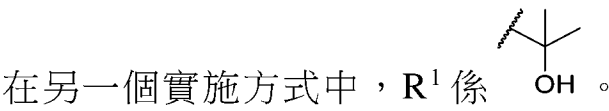
R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基R^{1f}取代；

R^{1d}和R^{1f}各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被至少一個取

代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

較佳的是，R¹ 係 H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代烷基、雜環基或-CN；

更較佳的是，R¹ 係 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基；



【0015】 方面 8. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R² 係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{2a}、-SO₂R^{2a}、-SO₂NR^{2a}R^{2b}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}、-NR^{2a}CO₂R^{2b}、-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}、或-NR^{2a}SO₂R^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a}、R^{2b} 和 R^{2c} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲

基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ、或-NR^{2g}SO₂R^{2h}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；或

當相鄰或偕位時，(兩個 R^{2d})或(兩個 R^{2f})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或

多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

R^{2g}、R^{2h} 和 R²ⁱ 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代。

【0016】 方面 9. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R² 係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啉基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、吡啶基、吡嗪基、

氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{2a}$ 、 $-\text{COR}^{2a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2a}$ 、 $-\text{CONR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{COR}^{2b}$ ；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮

雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啉基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮或氧的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啉基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚

烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、側氧基、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}或-NR^{2g}COR^{2h}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；或

當相鄰或偕位時，(兩個 R^{2d})或(兩個 R^{2f})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、

側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代。

【0017】 方面 10. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^2 係氫、甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯啉基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、吡啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、

氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、-OR^{2a}、-NR^{2a}R^{2b} 或-NR^{2a}COR^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啉基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基（正丙基或異丙基）、丁基（正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基）、戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啉基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基（正丙基或異丙基）、丁基（正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基）、戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫

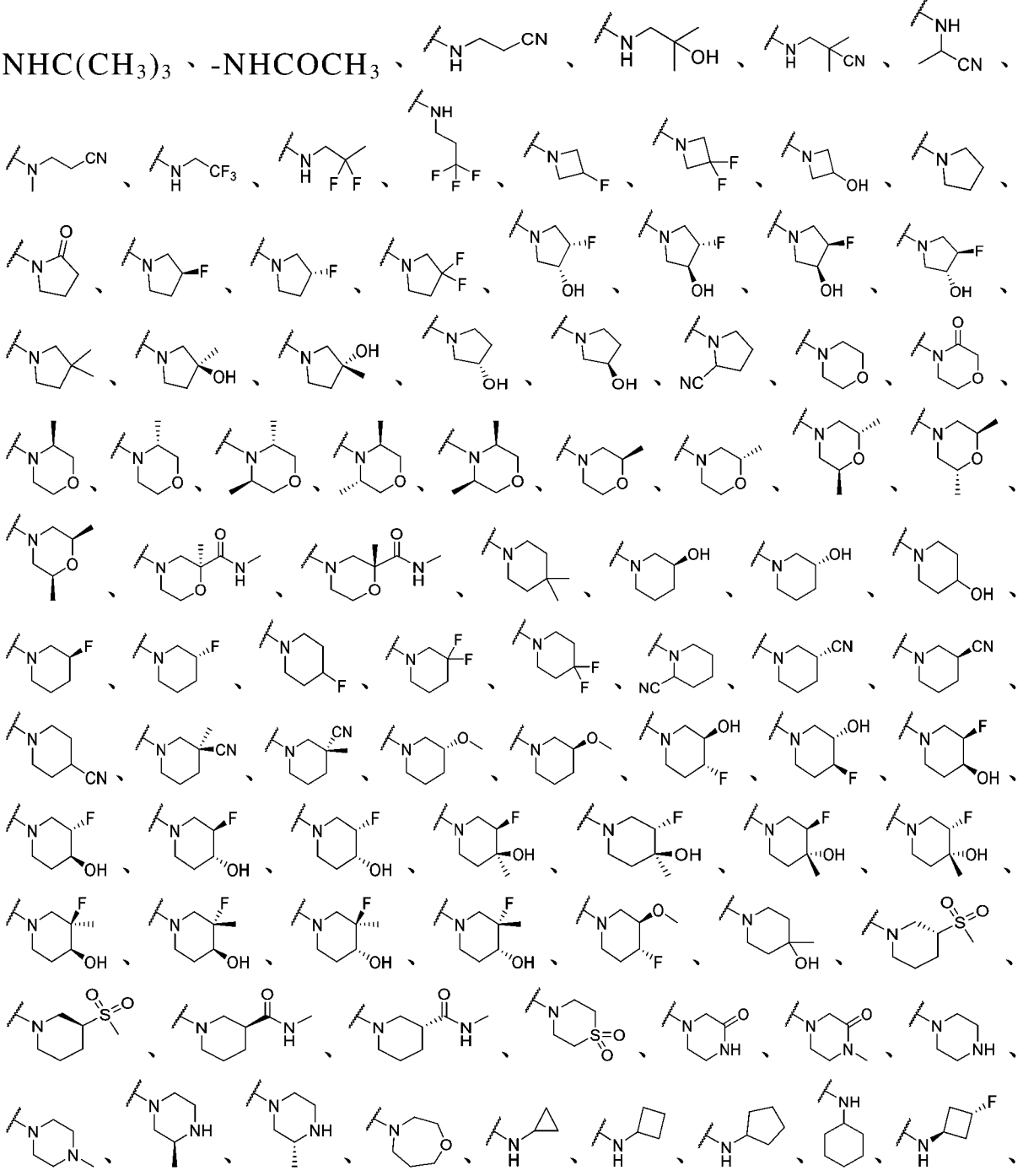
哌喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

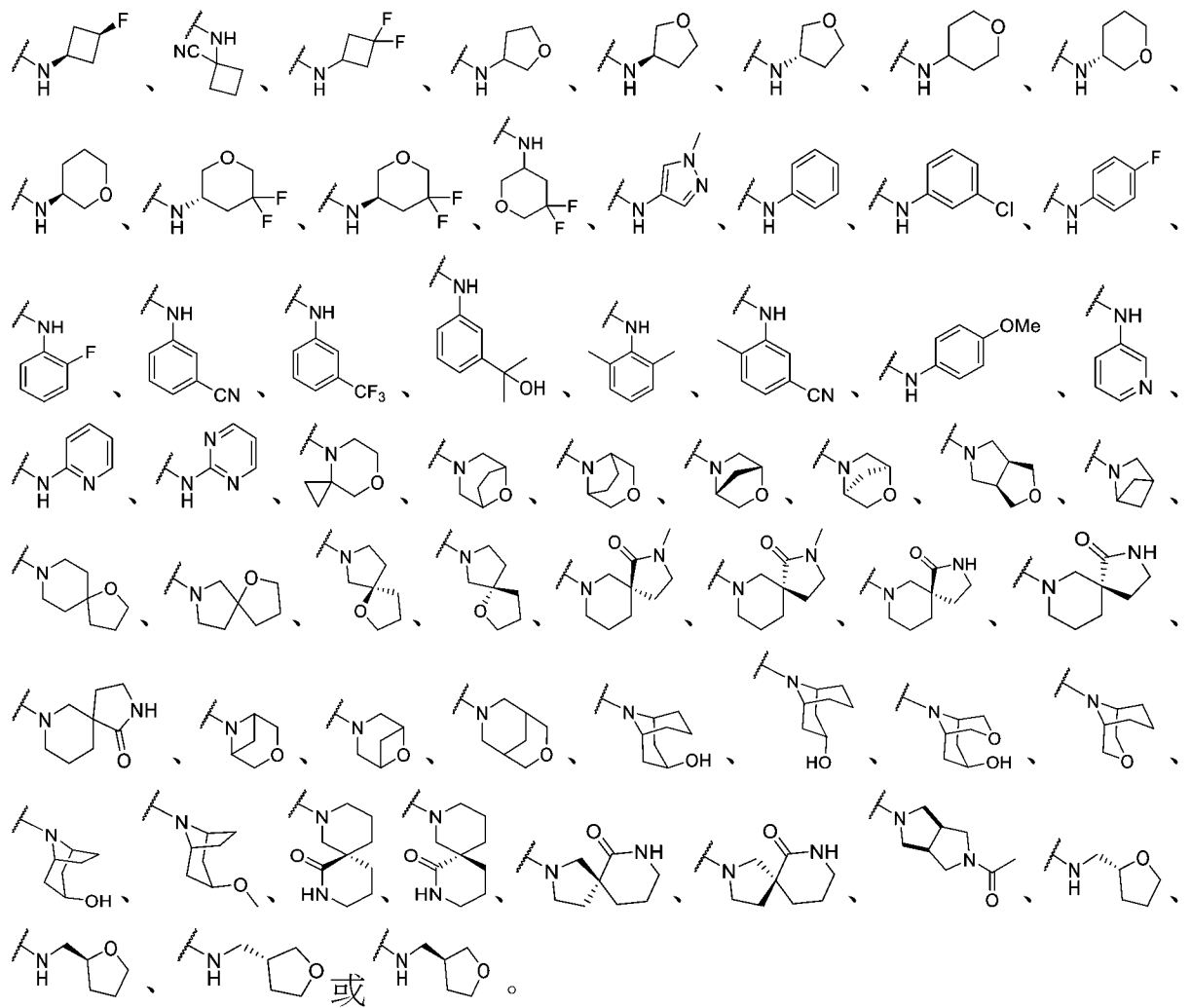
(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮或氧的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、側氧基、-CN、-OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、

庚氧基、辛氧基、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{COMe}$ 、 $-\text{COEt}$ 、 $-\text{COC}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NHC}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{NHC}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CONHC}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CONHC}_4\text{H}_9$ 。

【0018】 方面11. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^2 係 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、





【0019】 方面12. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R^{3A}和R^{3B}各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基或-CN；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基R^{3c}取代；或

R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基（-C(=O)-）或 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環係單環、螺環、稠合環或橋接環，所述環視需要被至少一個取代基

R^{3c} 取代；

每個 R^{3c} 獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}、或-NR^{3d}SO₂R^{3e}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、

雜芳基或鹵代雜芳基取代；

較佳的是， R^{3A} 和 R^{3B} 各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基或-CN；或

R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基（-C(=O)-）或 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環係單環、螺環、稠合環或橋接環，所述環視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；

每個 R^{3c} 獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、側氧基、-CN、-OR^{3d}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e} 或-SO₂R^{3d}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

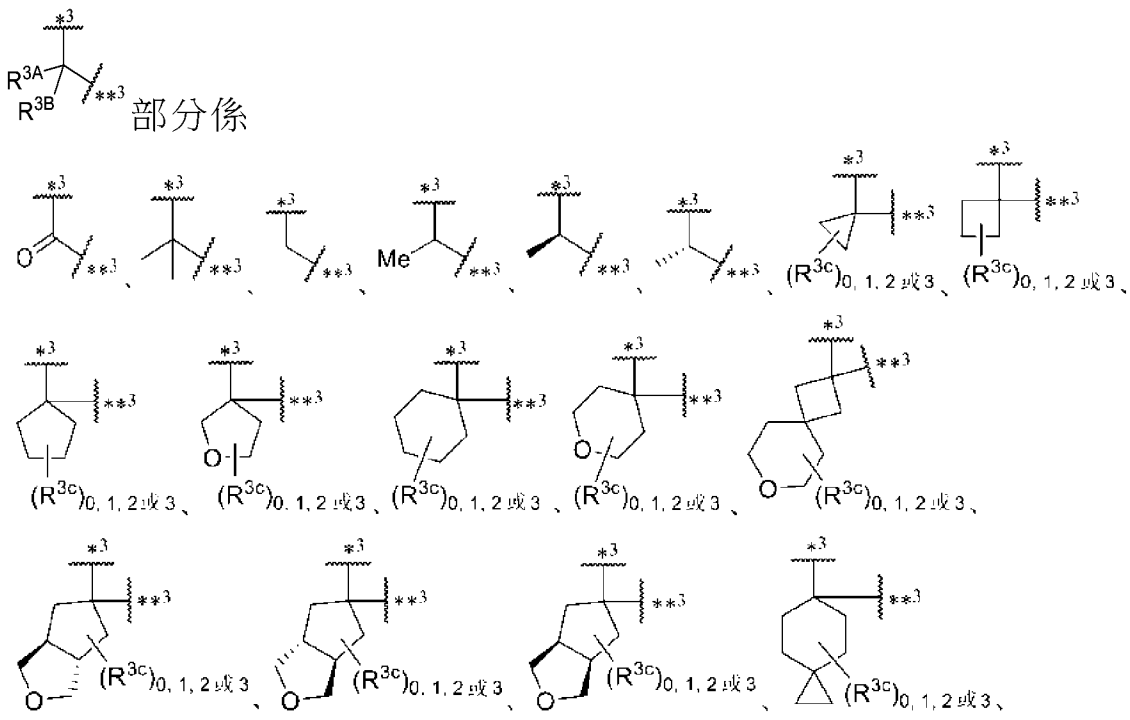
R^{3d} 和 R^{3e} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環

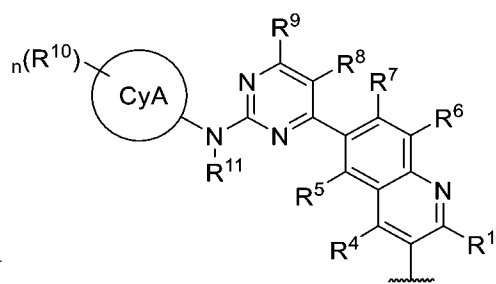
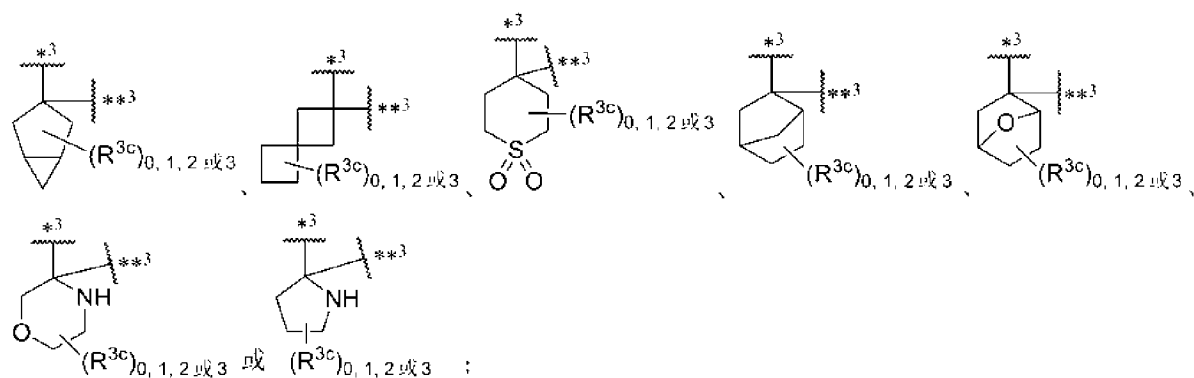
丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

更較佳的是，R^{3A} 和 R^{3B} 各自獨立地是氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基；或

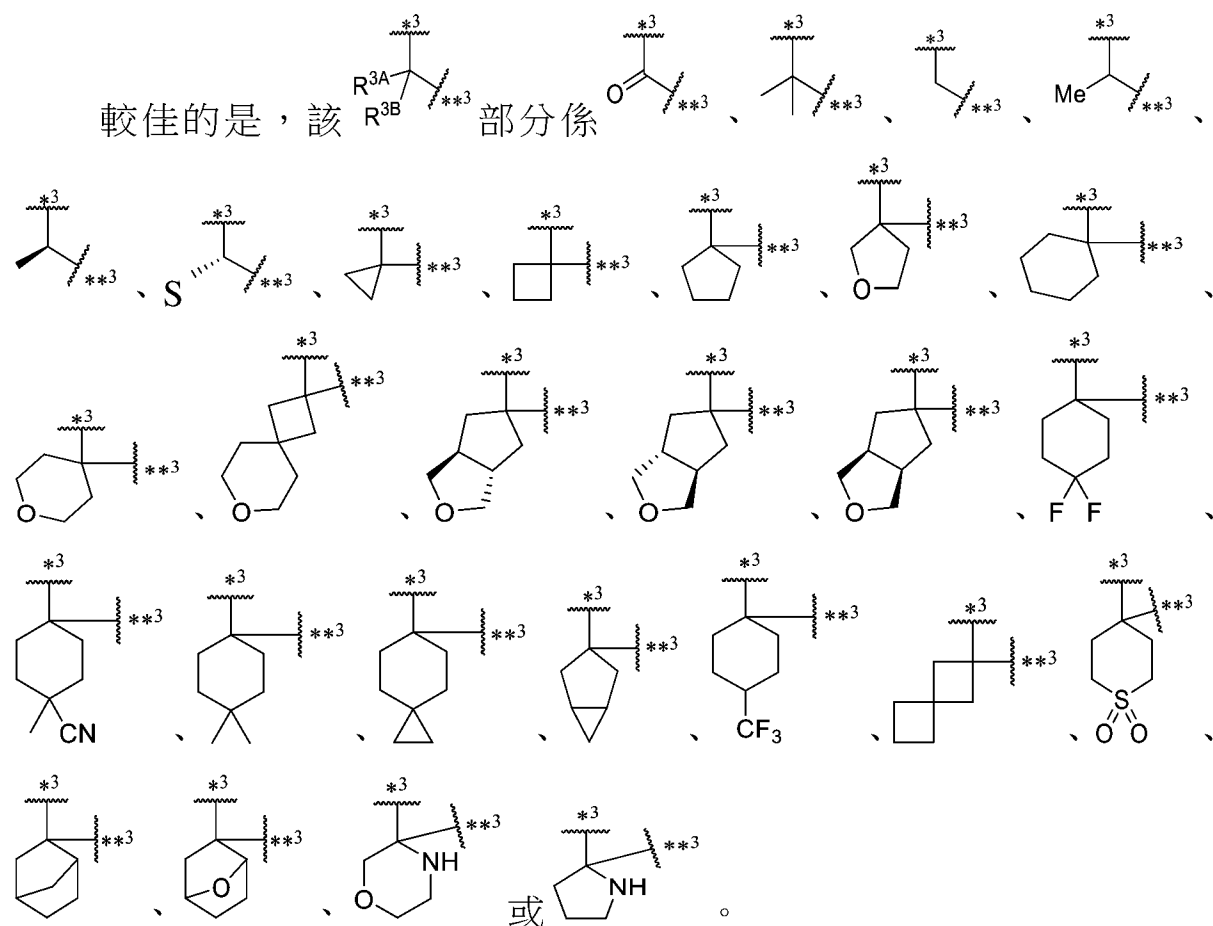
R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基（-C(=O)-）或 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環係單環、螺環、稠合環或橋接環，所述環視需要被選自氫、-F、甲基、乙基、丙基、丁基、-CF₃、側氧基或-CN 的至少一個取代基取代。

【0020】 方面 13. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中該

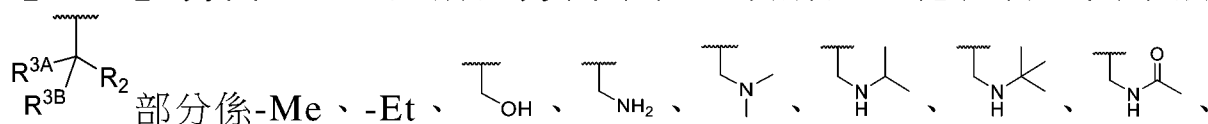


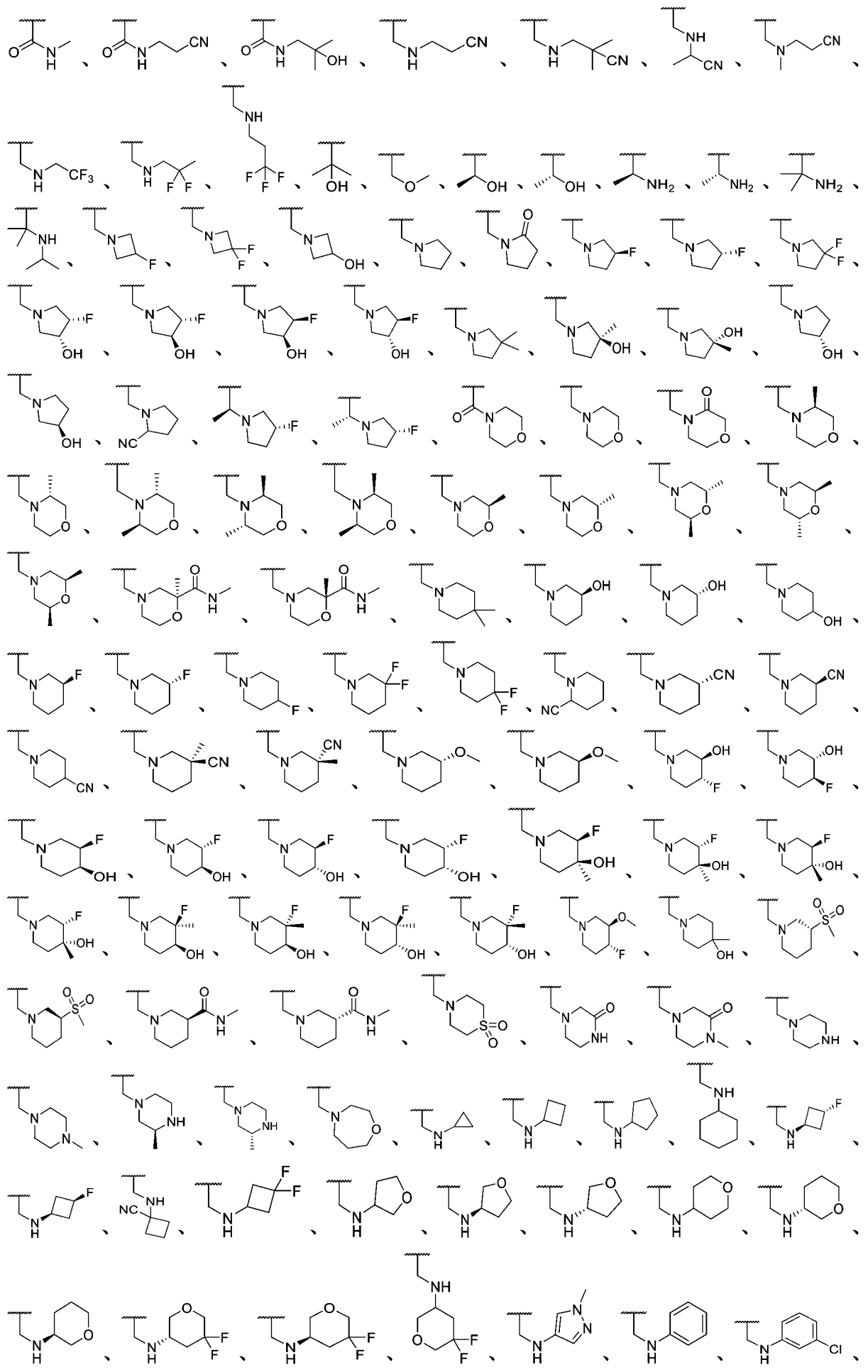


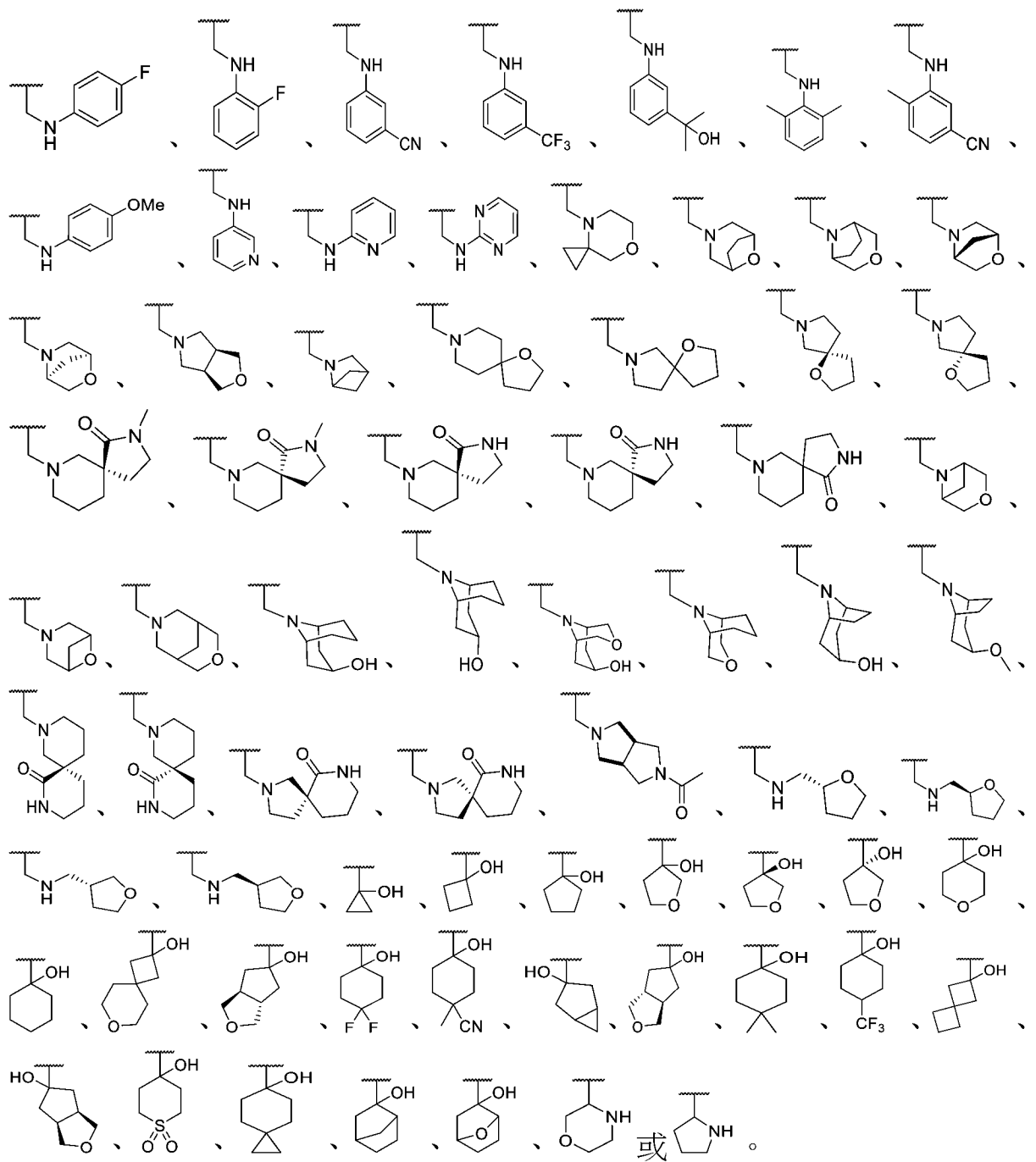
其中*³係指附接到  部分的位置，並且**³係指附接到該  部分的位置；



【0021】方面 14. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中該





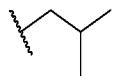


【0022】 方面 15. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R⁴ 係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或雜環基；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或雜環基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{4a} 取代；

每個 R^{4a} 獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d} 或 -NR^{4b}SO₂R^{4c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

較佳的是， R^4 係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或雜環基；

更較佳的是， R^4 係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基（）、異丁基（）、三級丁基（）。

【0023】方面16. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{5d} 取代；

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{5f} 取代；

R^{5d} 和 R^{5f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-

鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

較佳的是，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；

R^{5a}、R^{5b}和R^{5c}各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基；

更較佳的是，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-CN。

【0024】 方面17.如前述方面中任一項所述之化合物，其中R⁵、R⁶和R⁷各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基；和/或

R⁸選自-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-CN；和/或

R⁹選自H；

較佳的是，R⁵、R⁶和R⁷各自獨立地選自H、-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基；和/或

R⁸選自-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-CN；和/或

R⁹選自H。

【0025】 方面18. 如前述方面中任一項所述之化合物，其中R¹¹選自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基中的每個視需要被至少一個取代基R^{11a}取代；

R^{11a}選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

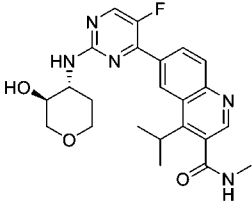
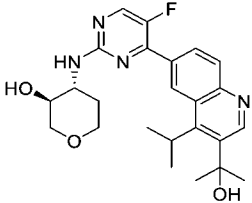
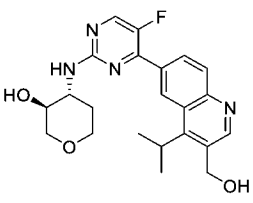
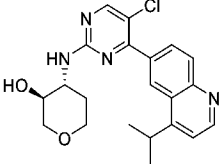
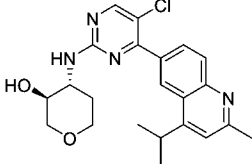
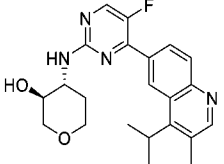
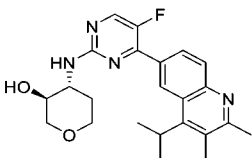
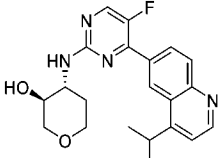
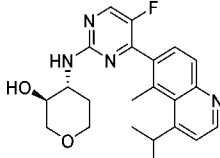
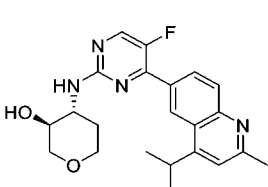
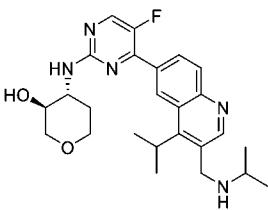
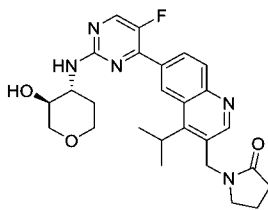
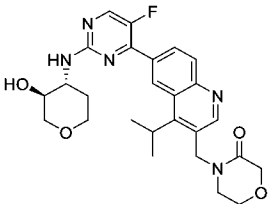
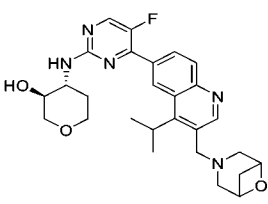
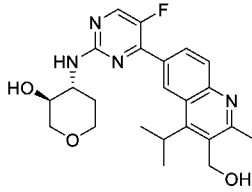
較佳的是，R¹¹選自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、

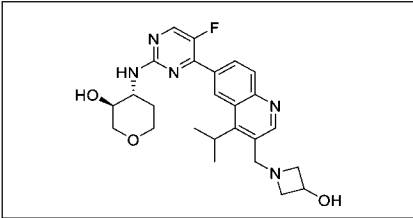
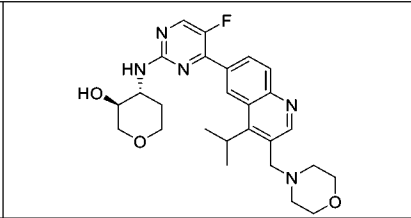
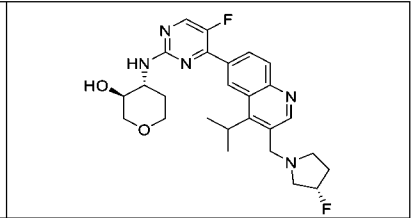
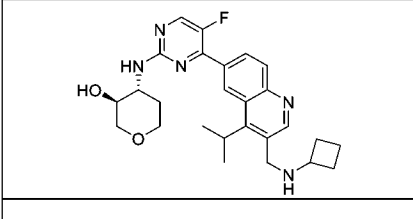
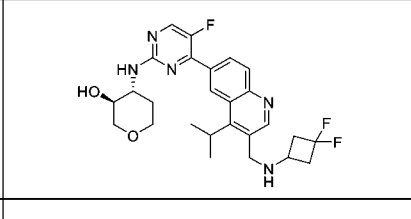
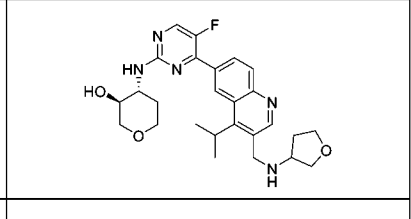
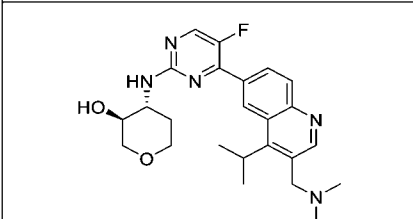
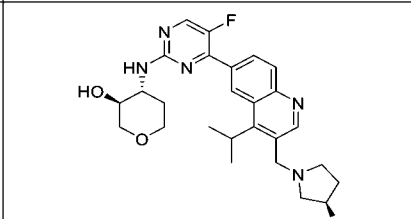
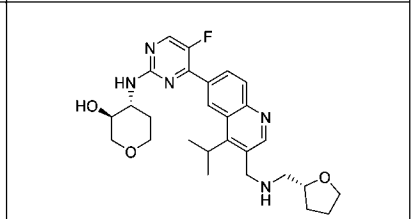
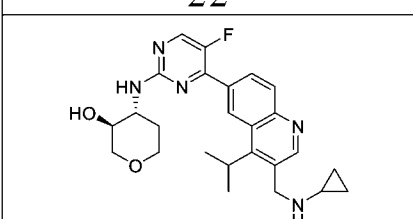
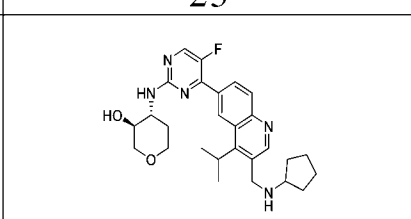
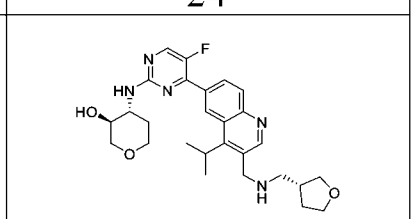
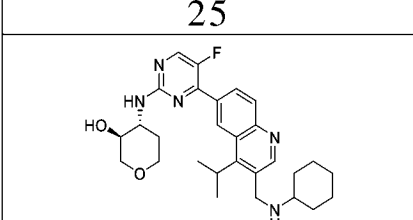
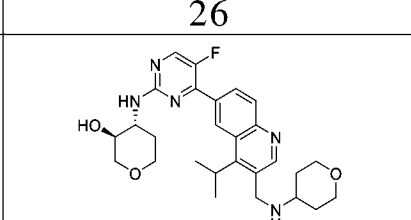
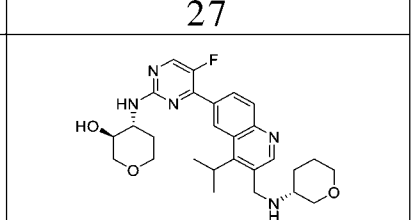
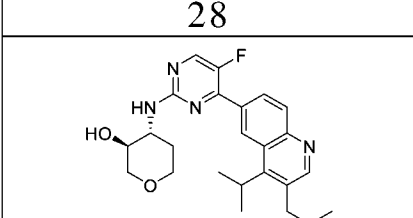
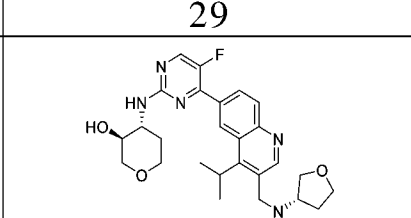
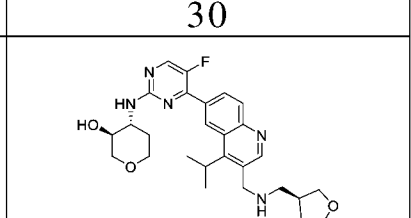
庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基；

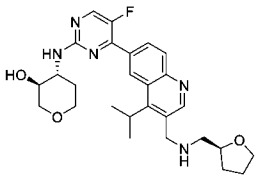
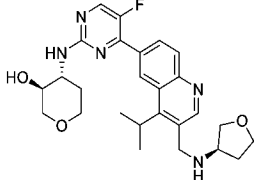
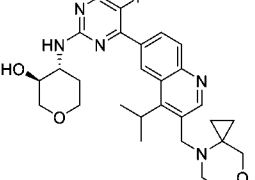
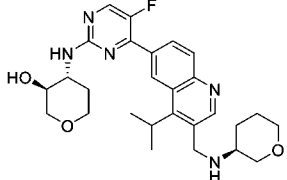
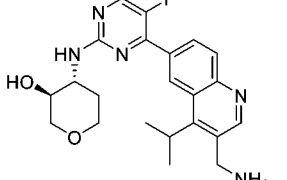
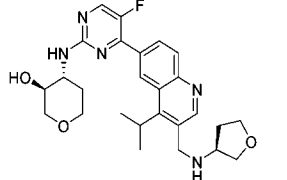
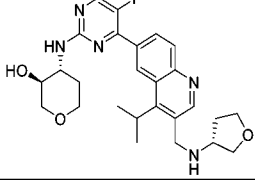
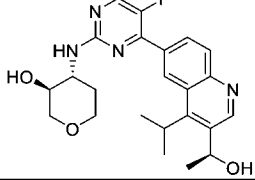
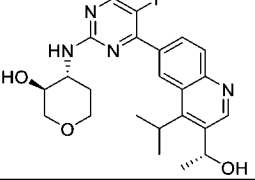
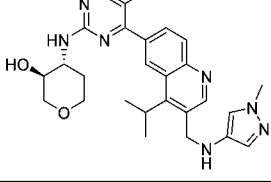
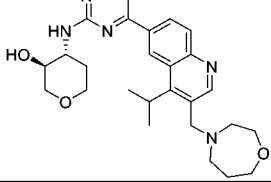
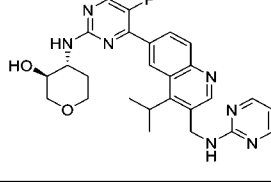
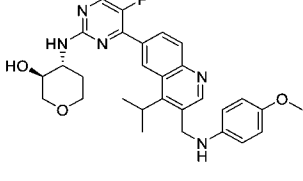
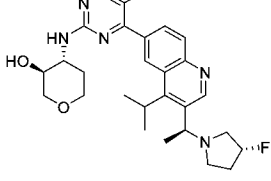
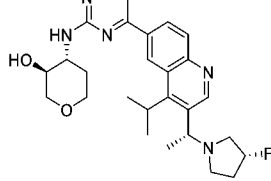
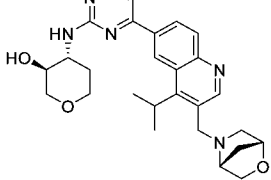
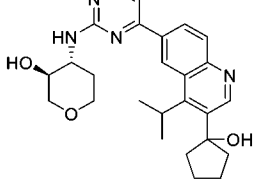
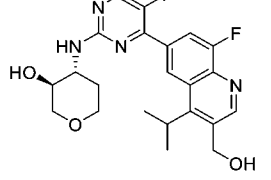
更較佳的是，R¹¹選自H、甲基、乙基、丙基、丁基；

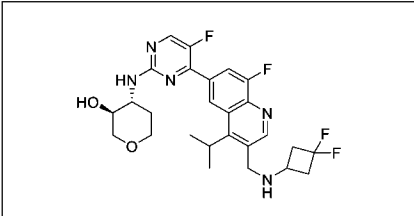
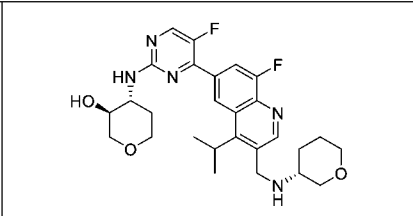
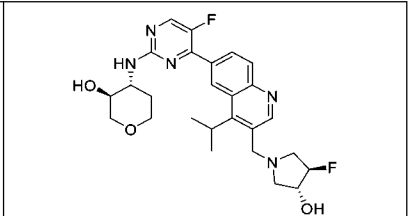
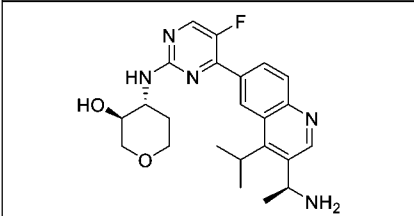
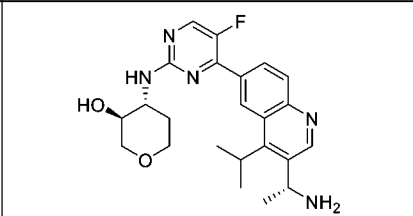
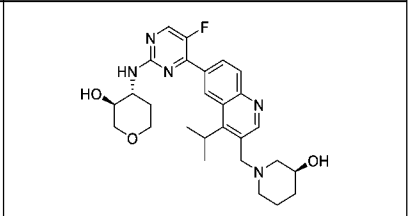
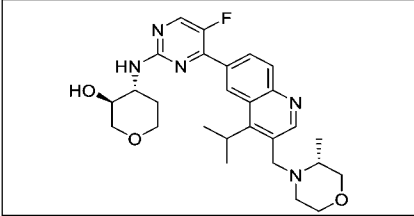
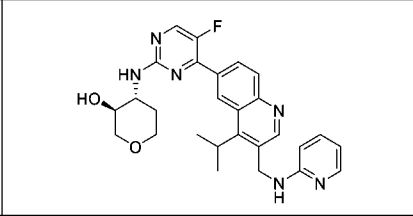
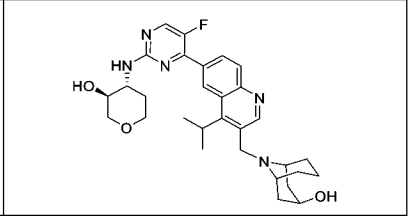
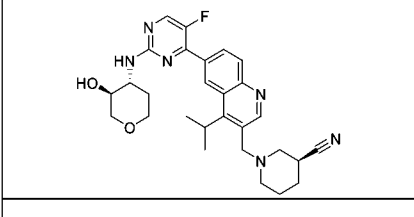
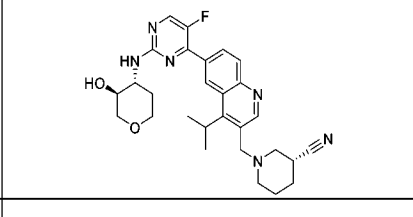
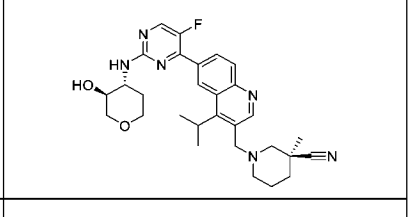
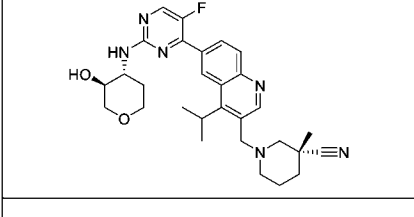
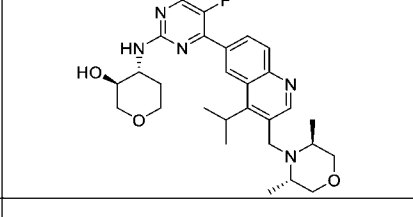
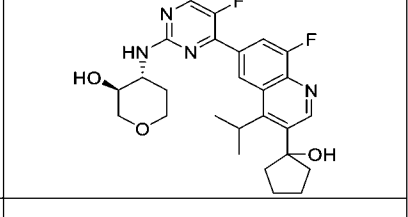
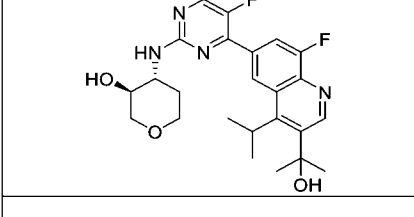
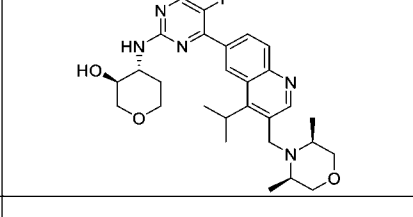
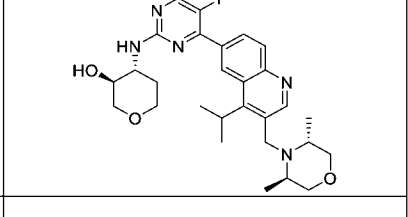
甚至更較佳的是，R¹¹係H。

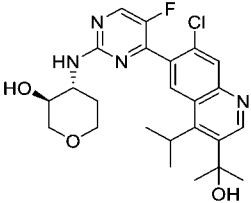
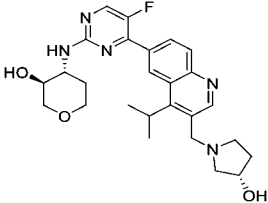
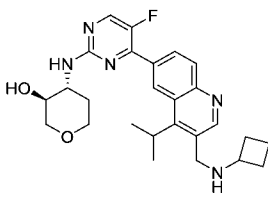
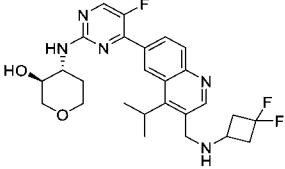
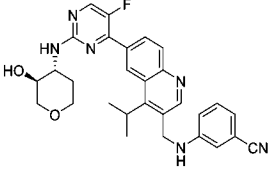
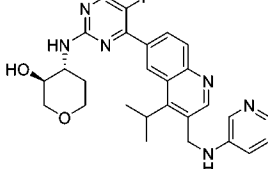
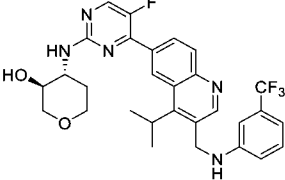
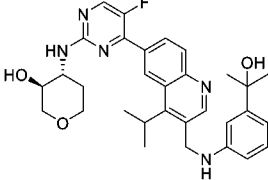
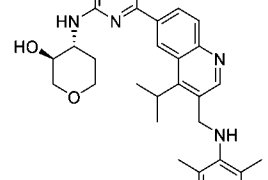
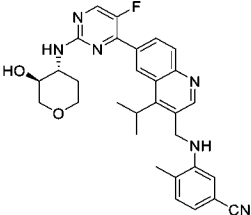
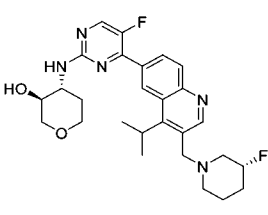
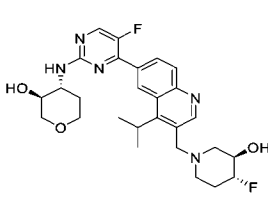
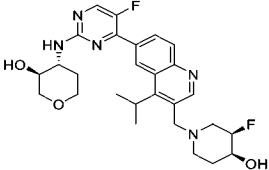
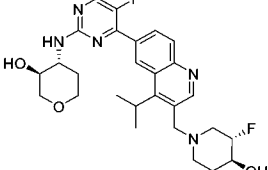
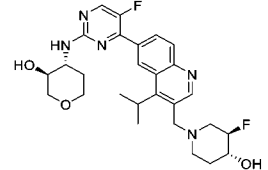
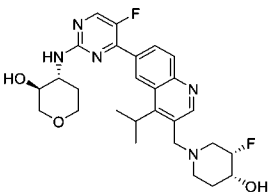
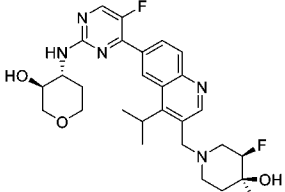
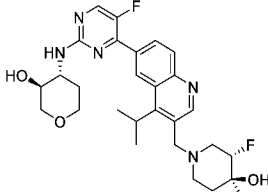
【0026】 方面19.如前述**方面**中任一項所述之化合物，其中該化合物選自

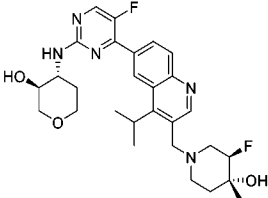
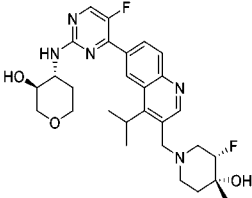
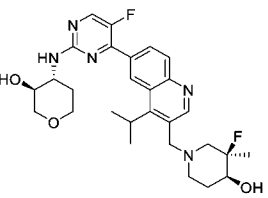
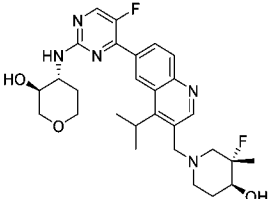
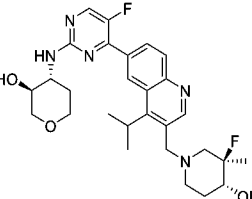
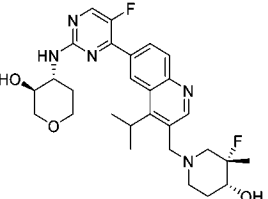
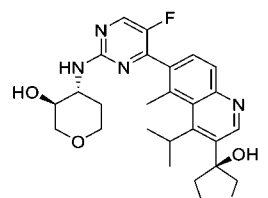
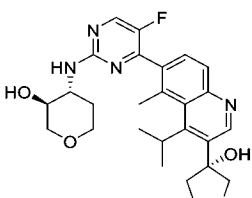
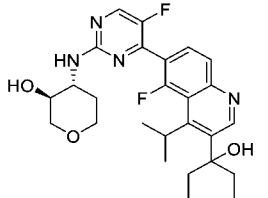
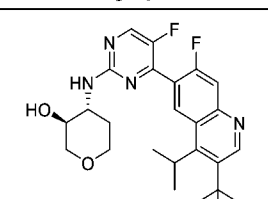
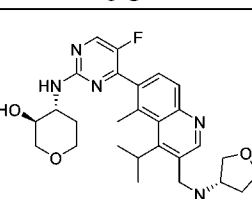
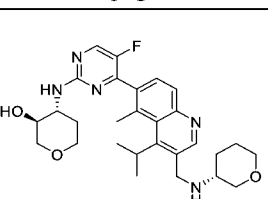
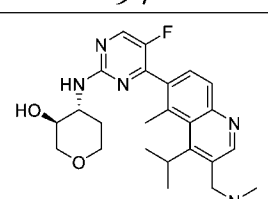
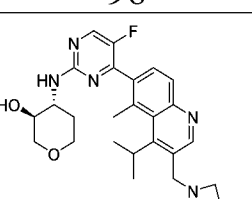
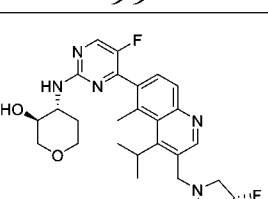
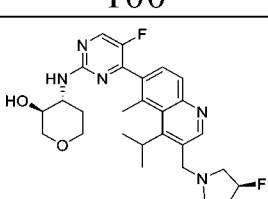
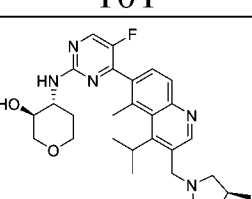
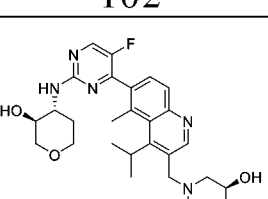
		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15

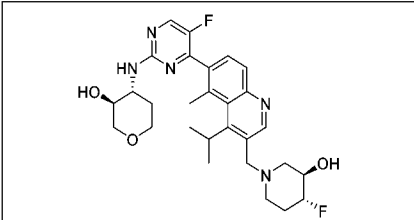
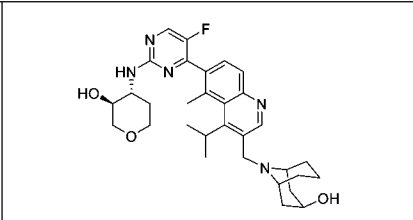
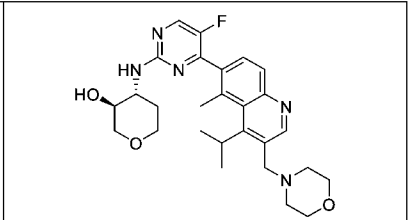
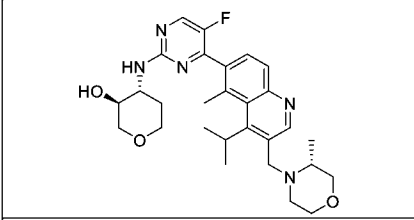
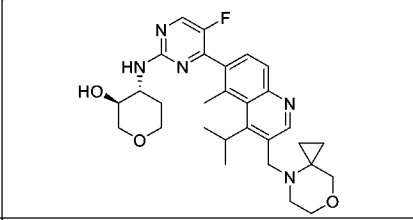
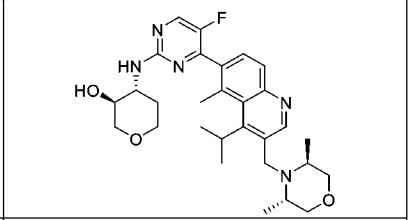
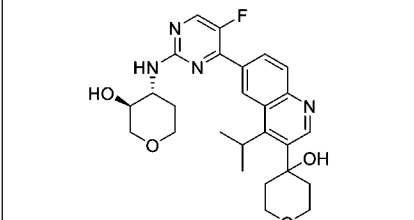
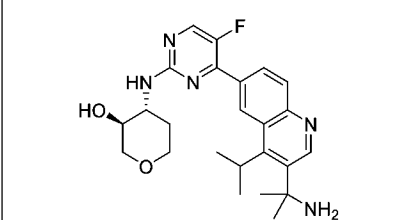
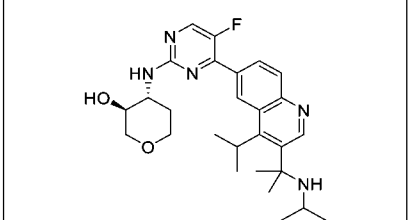
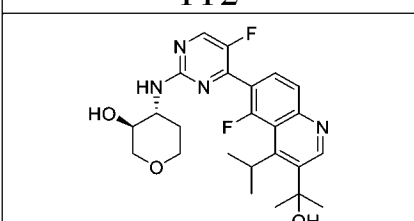
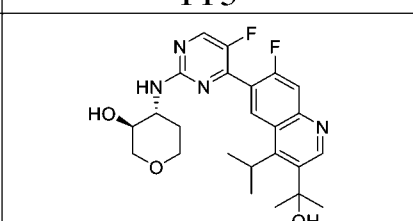
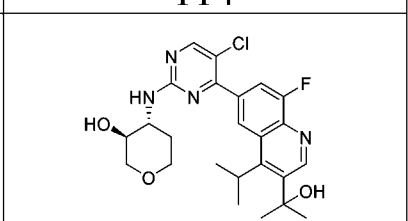
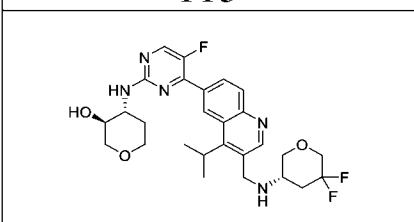
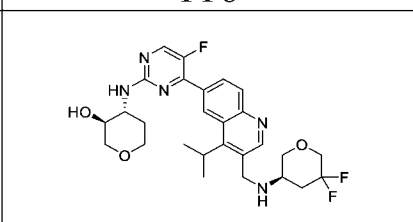
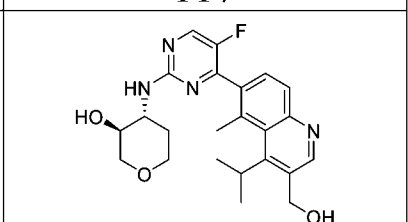
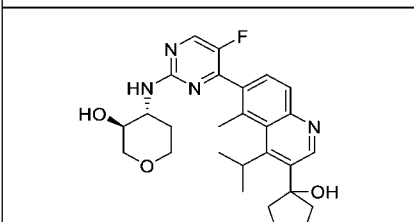
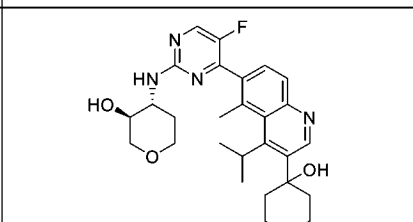
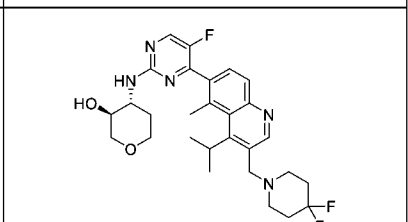
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33

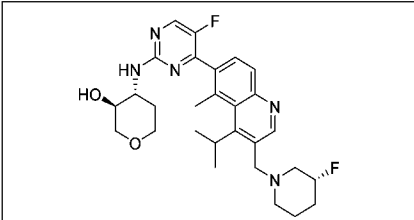
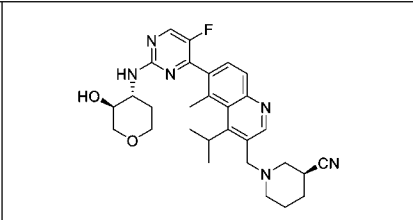
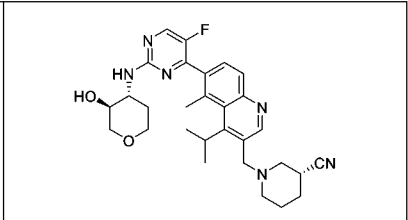
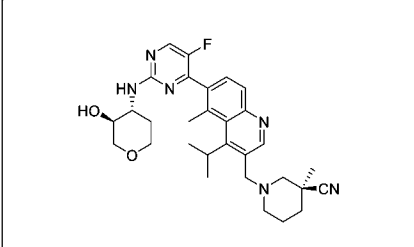
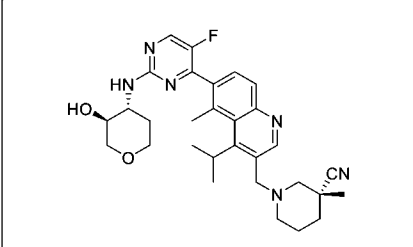
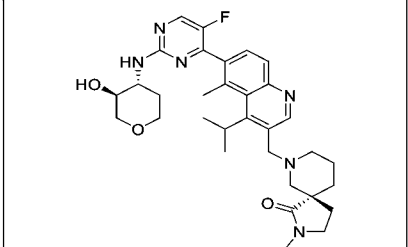
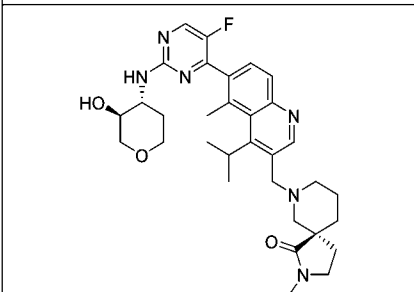
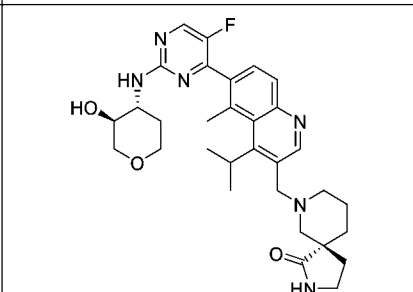
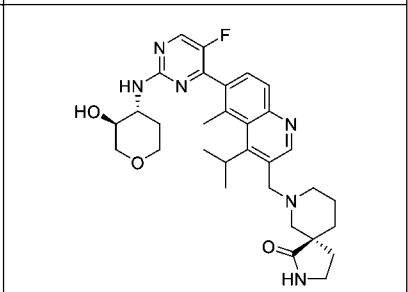
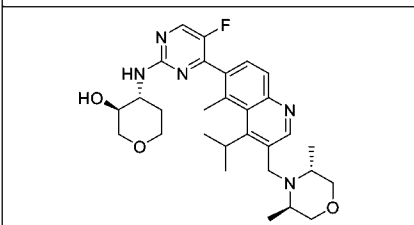
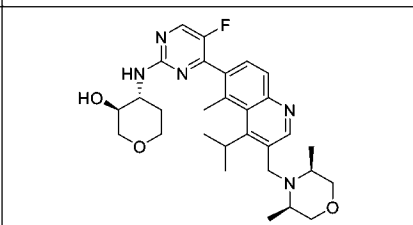
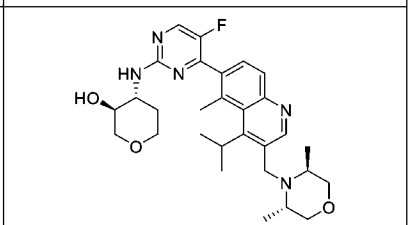
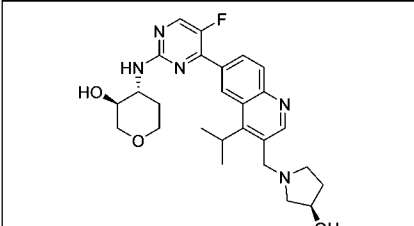
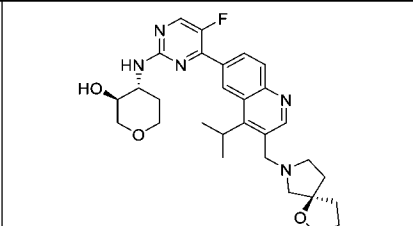
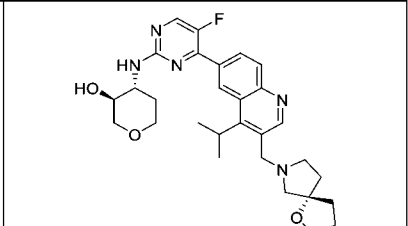
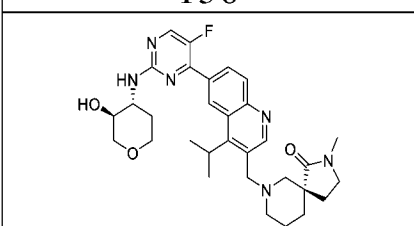
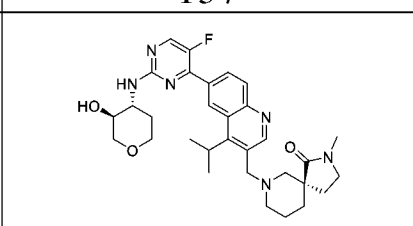
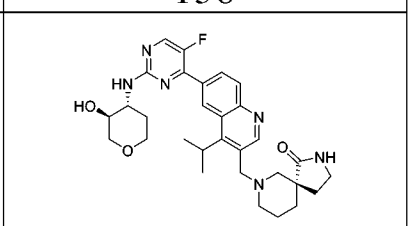
		
34	35	36
		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51

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

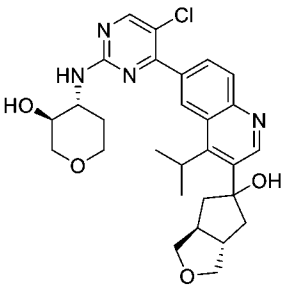
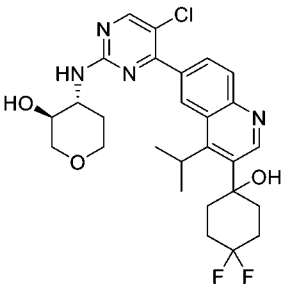
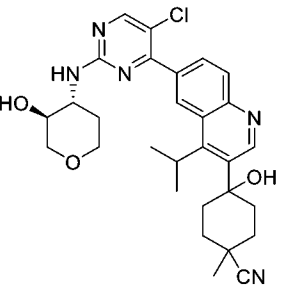
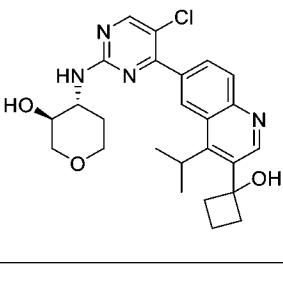
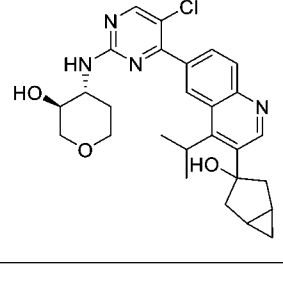
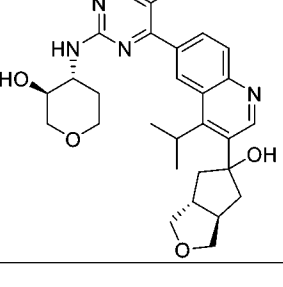
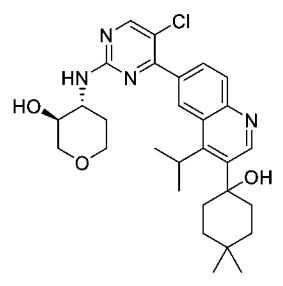
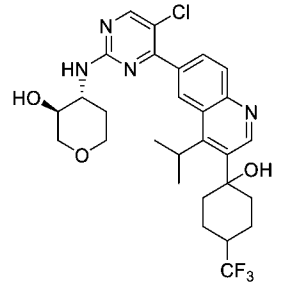
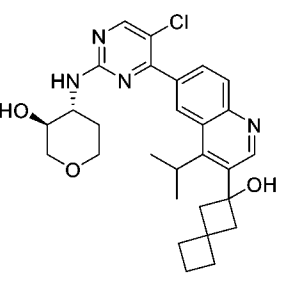
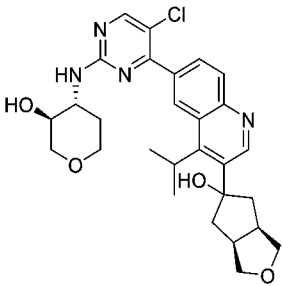
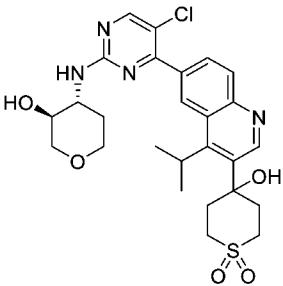
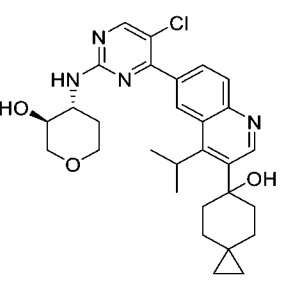
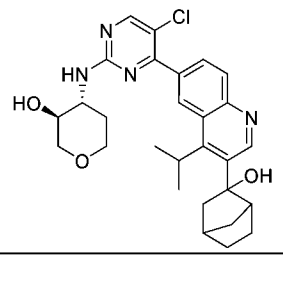
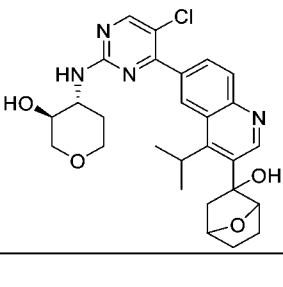
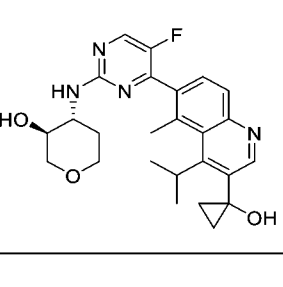
		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87

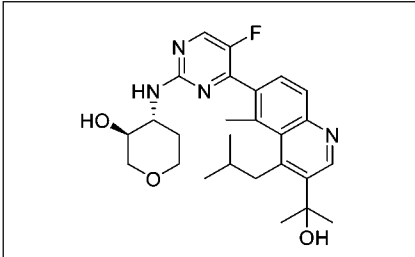
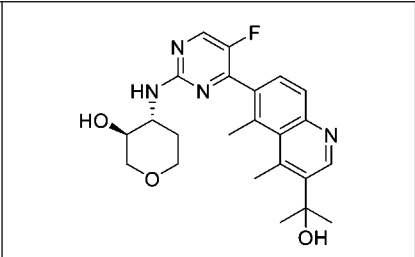
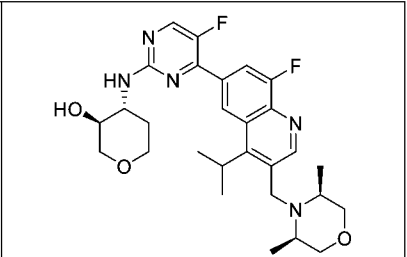
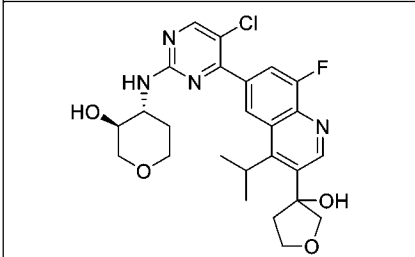
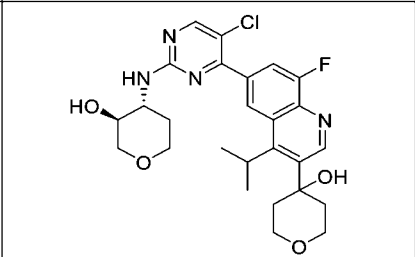
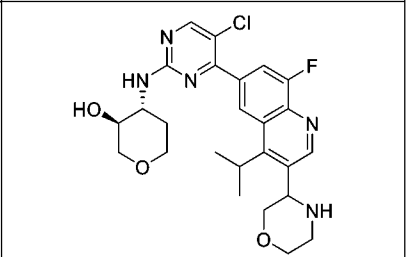
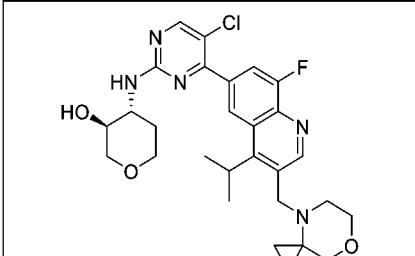
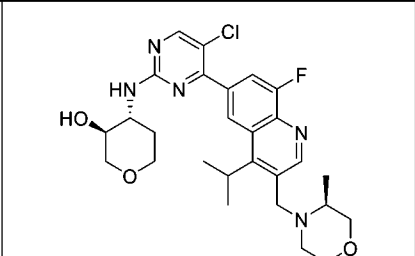
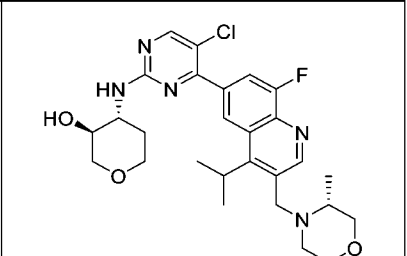
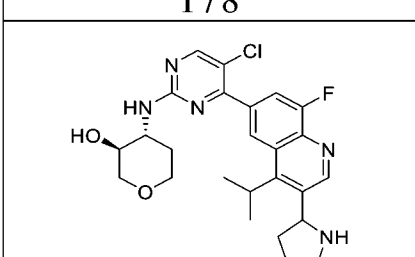
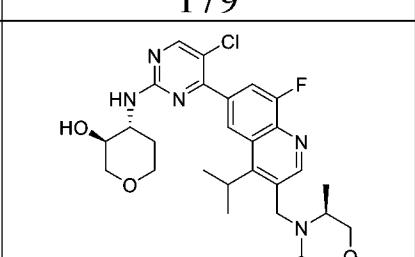
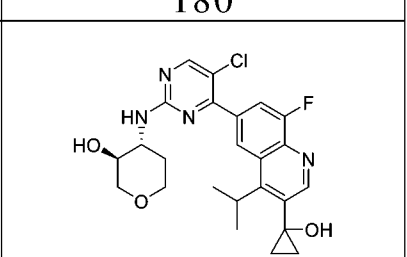
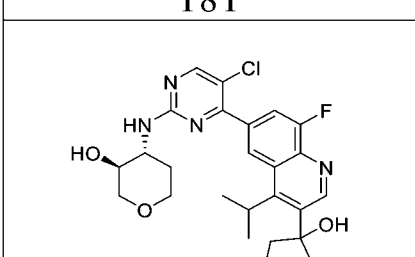
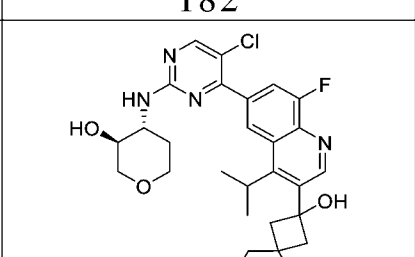
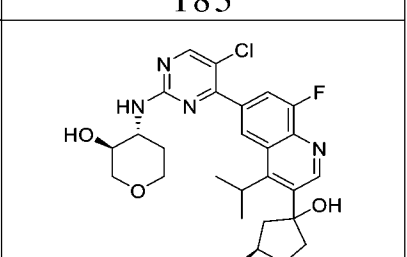
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105

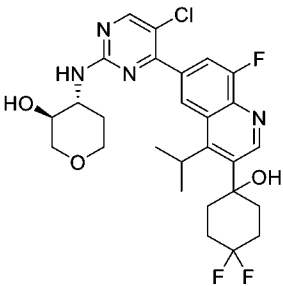
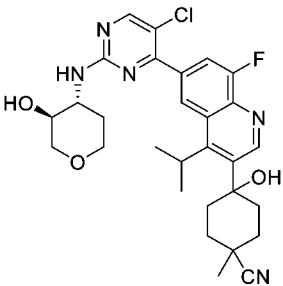
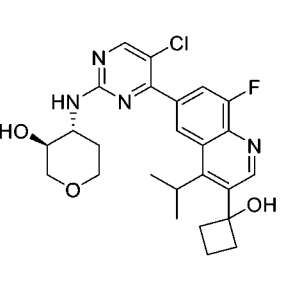
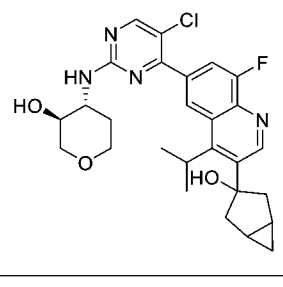
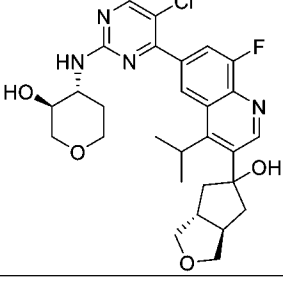
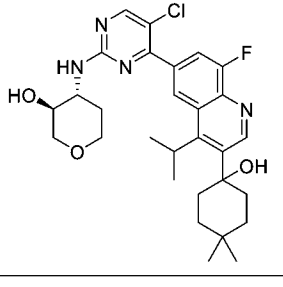
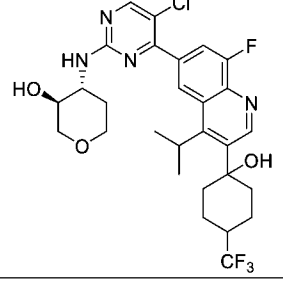
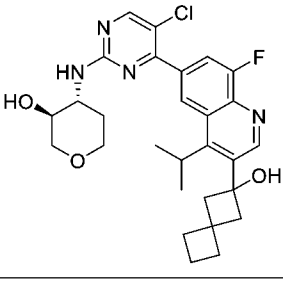
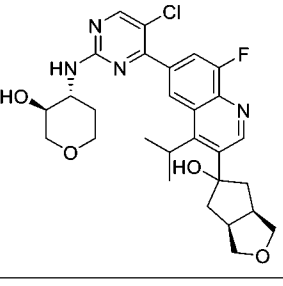
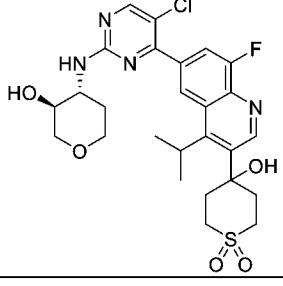
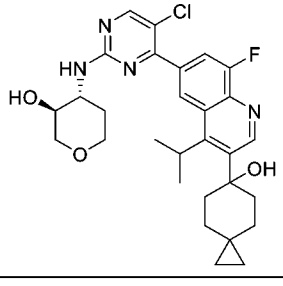
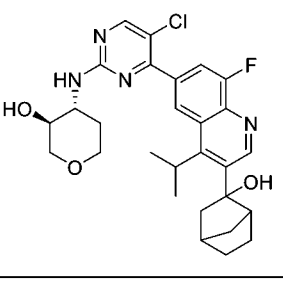
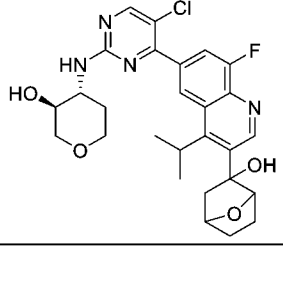
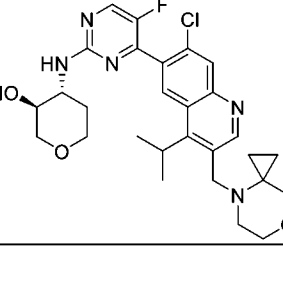
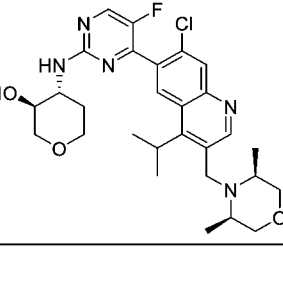
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123

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

139	140	141
142	143	144
145	146	147
148	149	150
151	152	153
154	155	156

		
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171

		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		
181	182	183
		
184	185	186

		
187	188	189
		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201

202	203	204
205	206	207
208	209	

。

【0027】 方面20. 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如方面1-19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥，以及藥學上可接受的賦形劑。

【0028】 方面21. 一種藉由抑制降低CDK4活性之方法，該方法包括向個體投與如方面1-19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，包括該具有式 (I) 之化合物或本文示例的具體化合物。

【0029】 方面22. 如方面21所述之方法，其中該疾病選自癌症，較佳的是乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宮內膜癌。

【0030】 方面23. 如方面1-19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥在製備用於治療可以受CDK4調節影響的疾病的藥物中之用途。

【0031】 方面24. 如方面23所述之用途，其中該疾病係癌症，較佳的是乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宮內膜癌。

【0032】 方面25. 一種治療患者的疾病或障礙之方法，該方法包括向該患者投與治療有效量的如方面1-19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽作為CDK4激酶抑制劑，其中該疾病或障礙與CDK4的抑制相關。

【0033】 方面26. 如方面25所述之方法，其中該疾病選自癌症，較佳的是乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宮內膜癌。

【圖式簡單說明】

【0034】 無

【實施方式】

【0035】 以下術語在整個說明書中具有指示的含義：

除非在本文件的其他地方特別地定義，否則本文中使用的所有其他技術和科學術語具有本發明所屬領域的普通技術者通常理解的含義。

【0036】 以下術語在整個說明書中具有指示的含義：

如本文所用，包括所附申請專利範圍，除非上下文另外明確說明，否則例如「一個/一種（a/an）」和「該（the）」在內的詞語的單數形式包括它們相應的複數指代物。

【0037】 除非上下文另外明確說明，否則術語「或」意指術語「和/或」並且可與術語「和/或」互換使用。

【0038】 術語「烷基」包括選自直鏈和支鏈的飽和烴基團的烴基團，

該烴基團包含從1至18個，例如從1至12個，進一步例如從1至10個，更進一步例如從1至8個，或從1至6個，或從1至4個碳原子。包含從1至6個碳原子的烷基基團（即C₁₋₆烷基）之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基或正丙基（「n-Pr」）、2-丙基或異丙基（「i-Pr」）、1-丁基或正丁基（「n-Bu」）、2-甲基-1-丙基或異丁基（「i-Bu」）、1-甲基丙基或二級丁基（「s-Bu」）、1,1-二甲基乙基或三級丁基（「t-Bu」）、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基基團。

【0039】術語「丙基」包括1-丙基或正丙基（「n-Pr」）、2-丙基或異丙基（「i-Pr」）。

【0040】術語「丁基」包括1-丁基或正丁基（「n-Bu」）、2-甲基-1-丙基或異丁基（「i-Bu」）、1-甲基丙基或二級丁基（「s-Bu」）、1,1-二甲基乙基或三級丁基（「t-Bu」）。

【0041】術語「戊基」包括1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基。

【0042】術語「己基」包括1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。

【0043】術語「伸烷基」係指藉由從烷烴中去除兩個氫的二價烷基基團。伸烷基包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸丙基等。

【0044】術語「鹵素」包括氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）和碘（I）。

【0045】術語「烯基」包括選自直鏈和支鏈烴基團的烴基團，該烴基

團包含至少一個C=C雙鍵和從2至18個，例如從2至8個，進一步例如從2至6個碳原子。烯基基團（例如C₂₋₆烯基）之實例包括但不限於乙烯基（ethenyl或vinyl）、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基基團。

【0046】術語「亞烯基」係指藉由從烯烴中去除兩個氫的二價烯基基團。亞烯基包括但不限於亞乙烯基、亞丁烯基等。

【0047】術語「炔基」包括選自直鏈和支鏈烴基團的烴基團，該烴基團包含至少一個C≡C三鍵和從2至18個，例如從2至8個，進一步例如從2至6個碳原子。炔基基團（例如C₂₋₆炔基）之實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基（炔丙基）、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基基團。

【0048】術語「亞炔基」係指藉由從炔烴中去除兩個氫的二價炔基基團。伸烯基包括但不限於伸乙炔基等。

【0049】術語「環烷基」包括選自飽和環狀烴基團的烴基團，該烴基團包含單環和多環（例如二環和三環）基團（包括稠合的、橋接的或螺環烷基）。

【0050】例如，環烷基基團可以包含從3至12個，例如從3至10個，進一步例如3至8個，進一步例如3至6個、3至5個或3至4個碳原子。甚至進一步例如，環烷基基團可以選自包含從3至12個，例如從3至10個，進一步例如3至8個、3至6個碳原子的單環基團。單環環烷基基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基和環十二烷基基團。特別地，飽和單環環烷基基團（例如C₃₋₈環烷基）之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基基團。在一個較佳的實施方式中，環烷基係包含

3至6個碳原子的單環（簡寫為C₃₋₆環烷基），包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基和環己基。二環環烷基基團之實例包括具有從7至12個環原子、具有稠合二環排列（選自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]環系統）或具有橋接的二環排列（選自二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷和二環[3.2.2]壬烷）的那些。二環環烷基基團的另外實例包括具有二環排列（選自[5,6]和[6,6]環系統）的那些。

【0051】 術語「螺環烷基」包括含有碳原子的環狀結構，並且由至少兩個共用一個原子的環形成。

【0052】 術語「稠合的環烷基」包括如本文所定義的二環環烷基基團，其係飽和的並且由兩個或多個共用兩個相鄰原子的環形成。

【0053】 術語「橋接的環烷基」包括含有碳原子的環狀結構，並且由兩個共用兩個彼此不相鄰的原子的環形成。術語「7至10員橋接的環烷基」包括含有7至12個碳原子的環狀結構，並且由兩個共用兩個彼此不相鄰的原子的環形成。

【0054】 稠合的環烷基、稠合的環烯基或稠合的環炔基之實例包括但不限於二環[1.1.0]丁基、二環[2.1.0]戊基、二環[3.1.0]己基、二環[4.1.0]庚基、二環[3.3.0]辛基、二環[4.2.0]辛基、十氫萘以及苯并3至8員環烷基、苯并C₄₋₆環烯基、2,3-二氫-1H-茚基、1H-茚基、1,2,3,4-四氫萘基、1,4-二氫萘基等。較佳的實施方式係8至9員稠合環，其係指含有8至9個在以上實例內的環原子的環狀結構。

【0055】 單獨使用或與其他術語組合使用的術語「芳基」包括選自以下的基團：

- 5和6員碳環芳香族環，例如苯基；
- 二環系統（例如7至12員二環系統），其中至少一個環係碳環和

芳香族的，例如萘基和二氫萘基；以及，

- 三環系統（例如10至15員三環系統），其中至少一個環係碳環和芳香族的，例如蒽基。

【0056】 術語「芳香族烴環」和「芳基」在貫穿此文的揭露內容中可互換使用。在一些實施方式中，單環或二環芳香族烴環具有5至10個成環碳原子（即C₅₋₁₀芳基）。單環或二環芳香族烴環之實例包括但不限於苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些實施方式中，芳香族烴環係萘環（萘-1-基或萘-2-基）或苯基環。在一些實施方式中，芳香族烴環係苯基環。

【0057】 具體地，術語「二環稠合芳基」包括如本文所定義的二環芳基環。典型的二環稠合芳基係萘。

【0058】 術語「雜芳基」包括選自以下的基團：

- 5、6或7員芳香族單環，其包含選自氮（N）、硫（S）和氧（O）的至少一個雜原子（例如從1至4個、或在一些實施方式中從1至3個、在一些實施方式中從1至2個雜原子），其餘環原子係碳；

- 7至12員二環，其包含選自N、O和S的至少一個雜原子（例如從1至4個、或在一些實施方式中從1至3個、或在其他實施方式中1或2個雜原子），其餘環原子係碳，並且其中至少一個環係芳香族的且至少一個雜原子存在於芳香族環中；以及

- 11至14員三環，其包含選自N、O和S的至少一個雜原子（例如從1至4個、或在一些實施方式中從1至3個、或在其他實施方式中1或2個雜原子），其餘環原子係碳，並且其中至少一個環係芳香族的且至少一個雜原子存在於芳香族環中。

【0059】 當雜芳基基團中的S和O原子的總數超過1時，那些雜原子彼

此不相鄰。在一些實施方式中，雜芳基基團中的S和O原子的總數不超過2。在一些實施方式中，芳香族雜環中的S和O原子的總數不超過1。當雜芳基基團含有多於一個雜原子環成員時，該等雜原子可為相同的或不同的。雜芳基基團的一或多個環中的氮原子可被氧化以形成N-氧化物。

【0060】 具體地，術語「二環稠合雜芳基」包括如本文所定義的7至12員，較佳的是7至10員，更較佳的是9或10員稠合二環雜芳基環。典型地，二環稠合雜芳基係5員/5員、5員/6員、6員/6員、或6員/7員二環。基團可以通過任一環附接到分子的其餘部分。

【0061】 「雜環基」、「雜環」或「雜環的」係可互換的，並且包括非芳香族雜環基基團（其包含選自氮、氧或視需要氧化的硫的一或多個雜原子作為環成員，其餘環成員係碳），包括單環、稠合環、橋接環、和螺環，即含有單環雜環基、橋接雜環基、螺雜環基、和稠合雜環基團。

【0062】 本文揭露的術語「至少一個取代基」包括例如從1至4個、例如從1至3個、進一步例如1或2個取代基，條件係滿足價理論。例如，本文揭露的「至少一個取代基F」包括從1至4個、例如從1至3個、進一步例如1或2個取代基F。

【0063】 術語「二價」係指能夠與兩個其他部分形成共價鍵的連接基團。例如，「二價環烷基基團」係指藉由從相應的環烷烴中去除兩個氫以形成連接基團而獲得的環烷基基團。應當以相似的方式理解術語「二價芳基基團」、「二價雜環基基團」或「二價雜芳基基團」。

【0064】 本文揭露的化合物可以含有不對稱中心，並因此可以作為鏡像異構物存在。「鏡像異構物」係指化合物的兩種立體異構物，它們係

彼此不可重疊的鏡像。當本文揭露的化合物具有兩個或更多個不對稱中心時，它們可以另外地作為非鏡像異構物存在。鏡像異構物和非鏡像異構物屬於更廣泛的立體異構物類別。旨在包括所有此類可能的立體異構物，例如基本上純的拆分的鏡像異構物、其外消旋混合物以及非鏡像異構物的混合物。旨在包括所有本文揭露的化合物和/或其藥學上可接受的鹽的立體異構物。除非另外特別地說明，否則提及一種異構物適用於任何可能的異構物。每當未指定異構物的組成時，均包括所有可能的異構物。

【0065】 當本文揭露的化合物含有烯烴雙鍵時，除非另外說明，否則此類雙鍵意在同時包括E和Z幾何異構物。

【0066】 當本文揭露的化合物含有二取代的環系統時，在這種環系統上發現的取代基可以採用順式和反式形成。順式形成意指兩個取代基均位於碳上2個取代基位置的上側，而反式意指它們位於相對側。例如，二取代的環系統可為環己基環或環丁基環。

【0067】 將反應產物彼此分離和/或與起始材料分離可為有利的。藉由本領域的普通技術，將每個步驟或一系列步驟的所需產物分離和/或純化（以下稱為分離）至所需均勻度。典型地，此類分離涉及多相萃取、從溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華或層析法。層析法可以涉及任何數量的方法，包括例如：逆相和正相；粒徑排阻；離子交換；高、中和低壓液相層析方法和裝置；小規模分析；模擬移動床（「SMB」）和製備型薄層或厚層層析法，以及小規模薄層和快速層析法的技術。熟悉該項技術者可以選擇並且應用最有可能實現所需分離的技術。

【0068】 「非鏡像異構物」係指具有兩個或更多個手性中心但不是彼此的鏡像的化合物的立體異構物。可根據它們的物理化學差異藉由熟

悉該項技術者公知的方法如層析法和/或分級結晶將非鏡像異構物混合物分離成其單獨的非鏡像異構物。鏡像異構物可以如下分離：藉由與適當的光學活性化合物（例如，手性助劑，如手性醇或莫舍酸氯化物（Mosher's acid chloride））反應將鏡像異構物混合物轉化成非鏡像異構物混合物，分離該等非鏡像異構物，並將單獨的非鏡像異構物轉化（例如，水解）成相應的純的鏡像異構物。還可以藉由使用手性HPLC柱分離鏡像異構物。

【0069】 單一立體異構物（例如基本上純的鏡像異構物）可以藉由使用如下方法拆分外消旋混合物而獲得：例如使用光學活性拆分劑形成非鏡像異構物（*Eliel, E. 和 Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds.*[有機化合物的立體化學]*New York: John Wiley & Sons, Inc.*[紐約：約翰 威利父子出版公司], 1994；*Lochmuller, C. H. 等人*「*Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review [鏡像異構物的層析法拆分：選擇性綜述].*」*J. Chromatogr.*[層析法雜誌], 113(3) (1975): 第283-302頁）。本發明之手性化合物的外消旋混合物可以藉由任何合適的方法分離和分開，該方法包括：(1) 與手性化合物形成離子型非鏡像異構物鹽，並藉由分級結晶或其他方法分離；(2) 與手性衍生試劑形成非鏡像異構物化合物，分離該等非鏡像異構物並轉化成純的立體異構物；以及 (3) 直接在手性條件下分離基本上純的或富集 of 立體異構物。參見：*Wainer, Irving W. 編輯 Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology.*[藥物立體化學：分析方法和藥理學]*New York: Marcel Dekker, Inc.*[紐約：馬塞爾德克爾公司], 1993。

【0070】 本文揭露的化合物中的一些可以存在氫的不同附接點，稱為

互變異構物。例如，包括羰基- $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -基團（酮形式）的化合物可經歷互變異構以形成羥基- $\text{CH}=\text{C}(\text{OH})$ -基團（烯醇形式）。在適用的情況下，也旨在包括單獨的酮和烯醇兩種形式以及其混合物。

【0071】「前驅藥」係指活性劑的衍生物，其需要在體內轉化以將該活性劑釋放。在一些實施方式中，該轉化係一種酶轉化。前驅藥時常是（儘管不是必需的）藥理上無活性的，直到被轉化為活性劑。

【0072】「藥學上可接受的鹽」係指在合理的醫學判斷的範圍內適合用於與人和低等動物的組織接觸，而沒有不適當的毒性、刺激、過敏反應等，並且與合理的益處/風險比相稱的那些鹽。藥學上可接受的鹽可以在本文揭露的化合物的最終分離和純化期間原位製備，或者藉由使游離鹼官能基與合適的有機酸反應而分別製備，或藉由使酸性基團與合適的鹼反應而分別製備。該術語還包括本發明化合物的立體異構物（例如鏡像異構物和/或非鏡像異構物）、互變異構物和前驅藥的鹽。

【0073】此外，如果以酸加成鹽獲得本文揭露的化合物，則可以藉由鹼化酸式鹽的溶液來獲得游離鹼。相反，如果產物係游離鹼，則可以按照由鹼化合物製備酸加成鹽的常規程序，藉由將游離鹼溶解在合適的有機溶劑中並用酸處理該溶液來生產加成鹽（如藥學上可接受的加成鹽）。熟悉該項技術者將認識到可以使用各種合成方法來製備無毒的藥學上可接受的加成鹽，而無需過度實驗。

【0074】本文中的術語「投與（administration，administering）」和「治療（treating，treatment）」，當應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，意指外源性藥劑、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體接觸。細胞的處理涵蓋試劑與細胞的接觸以及試劑與流體的接觸，其中該流體與

細胞接觸。術語「投與」和「治療」還意指藉由試劑、診斷劑、結合化合物或另一種細胞進行的例如對細胞的體外和離體處理。本文中的術語「受試者」包括任何生物，較佳的是動物，更較佳的是哺乳動物（例如，大鼠、小鼠、狗、貓、和兔），最較佳的是人。

【0075】 術語「有效量」或「治療有效量」係指當投與於受試者以治療疾病、或疾病或障礙的至少一種臨床症狀時，足以影響這種疾病、障礙或症狀的治療的活性成分（例如化合物）的量。術語「治療有效量」可以隨化合物，疾病，障礙，和/或疾病或障礙的症狀，疾病、障礙、和/或疾病或障礙的症狀的嚴重程度，待治療的受試者的年齡，和/或待治療的受試者的體重而變化。在任何給定情況下的適當量對於熟悉該項技術者而言係顯而易見的，或者可以藉由常規實驗確定。在一些實施方式中，「治療有效量」係本文揭露的至少一種化合物和/或至少一種其立體異構物、互變異構物或前驅藥、和/或至少一種其藥學上可接受的鹽如本文所定義的有效「治療」受試者的疾病或障礙的量。在組合療法的情況下，術語「治療有效量」係指用於有效治療疾病、障礙或病症的組成物件的總量。

【0076】 術語「疾病」係指任何疾病、不適、疾患、症狀或適應症，並且可以與術語「障礙」或「病症」互換。

【0077】 在整個本說明書和隨附申請專利範圍中，除非上下文另外要求，否則術語「包含（comprise）」以及例如「包含（comprises和comprising）」等變體旨在指定其後特徵的存在，但不排除一或多個其他特徵的存在或添加。當在本文中使用時，術語「包含」可以用術語「含有（containing）」、「包括（including）」、或有時用「具有（having）」取代。

【0078】 在整個本說明書和隨附申請專利範圍中，術語「 C_{n-m} 」指示包括端點的範圍，其中 n 和 m 係整數，並且指示碳的數目。實例包括 C_{1-8} 、 C_{1-6} 等。

【0079】 除非在本文件的其他地方特別地定義，否則本文中使用的所有其他技術和科學術語具有本發明所屬領域的普通技術者通常理解的含義。

實例

通用合成

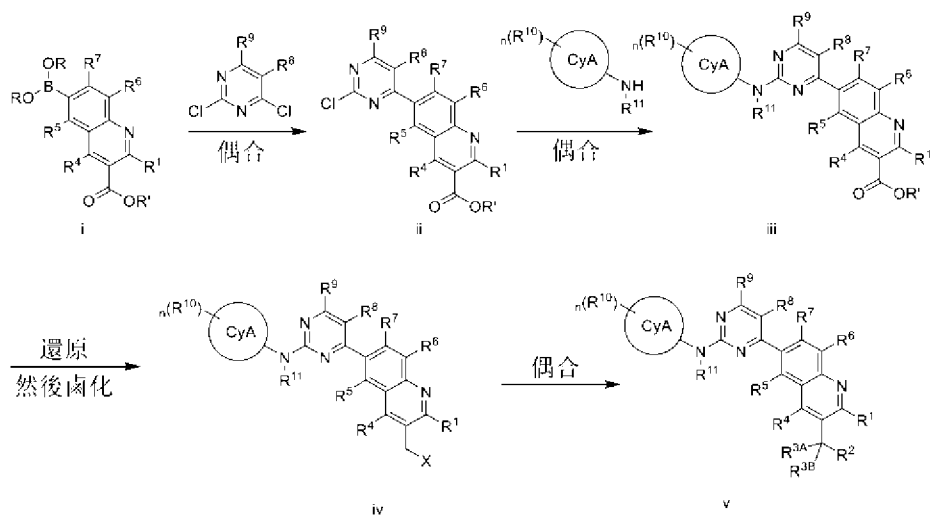
【0080】 本文揭露的化合物（包括其鹽）可以使用已知的有機合成技術製備並且可以根據眾多可能的合成途徑中的任何途徑來合成。可以在有機合成領域的技術者可以容易地選擇的合適的溶劑中進行用於製備本文揭露的化合物的反應。合適的溶劑可以在進行反應的溫度（例如，範圍從溶劑的沸騰溫度的溫度）下基本上不與起始材料、中間體或產物反應。給定反應可以在一種溶劑或多種溶劑的混合物中進行。

【0081】 適當的保護性基團的選擇可以由熟悉該項技術者容易地確定。

【0082】 可以根據本領域中已知的任何適合的方法（例如，NMR、UV、HPLC、LC-MS和TLC）監測反應。化合物可以藉由多種方法（包括HPLC和正相矽膠層析法）純化。

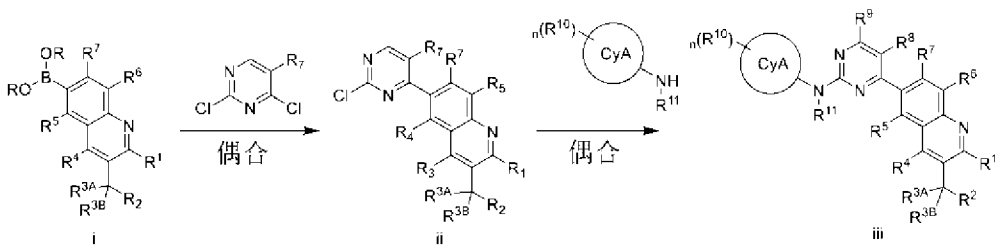
【0083】 將手性分析型HPLC用於不同手性示例的滯留時間分析，根據所用的柱、流動相和溶劑比率，將條件分為以下方法。

方案I



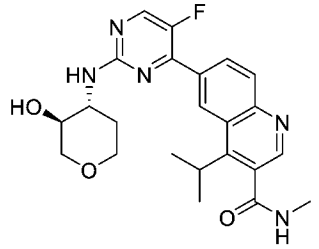
【0084】 例如，可以如方案I所示形成具有式 (I)、(II)、(III)、或 (IV) 之化合物。化合物 (i) 可在鈀催化的反應條件或鹼介導的偶合條件下與鹵化嘧啶反應得到化合物 (ii)，化合物 (ii) 可與胺偶合得到化合物 (iii)，化合物 (iii) 經還原和鹵化得到化合物 (iv)，化合物 (iv) 可用於偶合得到化合物 (v)。

方案II

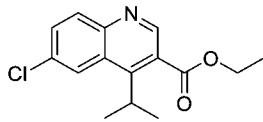


【0085】 例如，可以如方案 II 所示形成具有式 (I)、(II)、(AIII)、(III)、(AIV) 或 (IV) 之化合物。化合物 (i) 可在鈀催化的反應條件下與鹵化嘧啶反應得到化合物 (ii)，化合物 (ii) 可與胺偶合得到化合物 (iii)。

實例1：6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基-N-甲基喹啉-3-甲醯胺

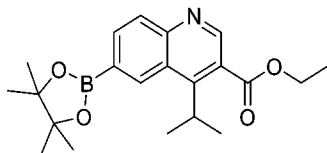


步驟1：乙基 6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



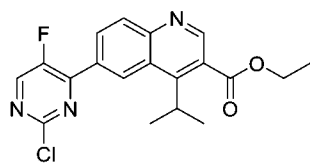
【0086】 在氮氣下向異丙基溴化鎂溶液（15 mL，1M，15 mmol）中添加氯化鋅的四氫呋喃溶液（21.4 mL，0.7 M，15 mmol），並將混合物在50°C攪拌2 h。添加乙基 4,6-二氯喹啉-3-甲酸酯（2 g，7.5 mmol）在二甲基甲醯胺（10 mL）、碘化銅 (I)（143 mg，0.75 mmol）和(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（275 mg，0.375 mmol）中之溶液，並將所得混合物在50°C攪拌2 h然後冷卻至室溫。將反應用甲醇（10 mL）淬滅，並蒸發溶劑。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯和水中然後過濾。將濾液用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（16%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（1.5 g，71%）。LC-MS (M+H)⁺ = 278.2。

步驟2：乙基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



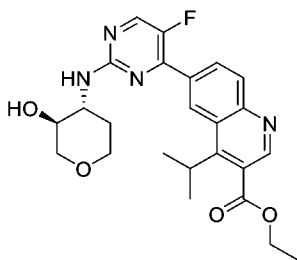
【0087】 將乙基 6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯（1.3 g，4. mmol）、雙(酞)二硼（1.4 g，5.6 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（172 mg，0.24 mmol）和乙酸鉀（921 mg，9.4 mmol）在1,4-二噁啉（40 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物過濾並蒸發濾液，得到粗產物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 370.3。

步驟3：乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0088】 將乙基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯、2,4-二氯-5-氟嘧啶 (785 mg , 4.7 mmol) 、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II) (176 mg , 0.24 mmol) 和 K_2CO_3 (1.3 g , 9.4 mmol) 在1,4-二噁咻 (40 mL) 和水 (5 mL) 中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (3% , v/v) 洗脫) 純化，得到標題化合物 (790 mg , 45% , 經兩個步驟) 。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1 。

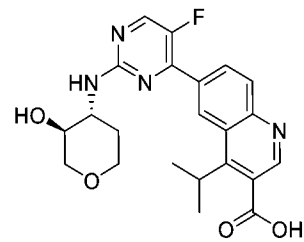
步驟4：乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0089】 將乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (790 mg , 2.11 mmol) 、(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇 (390 mg , 2.53 mmol) 、(SP-4-1)-[1,3-雙[2,6-雙(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基]二氯(2-甲基吡啶)鈣 (89 mg , 0.11 mmol) 和碳酸鉀 (2.1 g , 6.33 mmol) 在1,4-二噁咻 (30 mL) 中之反應混合物在氮氣下在100°C攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，並蒸發溶劑。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (6% , v/v) 洗脫) 純化，得到標題化合物 (780 mg , 81%) 。LC-MS (M+H)⁺ = 455.8 。

步驟5：6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-

基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸



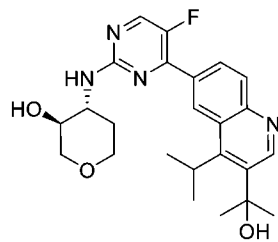
【0090】 向乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (150 mg, 0.33 mmol) 在四氢呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰一水合物水溶液 (30 mg, 0.66 mmol), 並將混合物在 55°C 攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物用 1 N HCl 酸化至 pH = 6。將沈澱物過濾並乾燥, 得到產物 (130 mg, 92%)。LC-MS (M+H)⁺ = 427.3

步驟6：6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基-N-甲基喹啉-3-甲酰胺

【0091】 將6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸 (100 mg, 0.24 mmol)、甲胺鹽酸鹽 (30 mg, 0.47 mmol)、2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽 (91 mg, 0.24 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (61 mg, 0.47 mmol) 和二甲基甲酰胺 (5 mL) 的反應混合物在50°C攪拌3 h然後冷卻至室溫。添加水並將水相用乙酸乙酯 (20 mL X 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發。將殘餘物藉由製備型HPLC (洗脫液：水 (0.1%甲酸) / 乙腈 (0.1%甲酸)) 純化, 得到產物 (45 mg, 43%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 14.2,

7.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 440.3 。

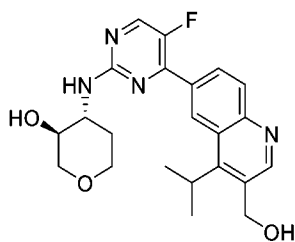
實例2：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0092】 在氮氣下在-78°C向乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (50 mg, 0.11 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加3 M甲基溴化鎂的四氫呋喃溶液 (0.1 mL, 0.33 mmol) , 並將混合物在室溫攪拌4 h 。將反應用水淬滅並蒸發混合物 。將殘餘物藉由製備型HPLC (洗脫液：水 (0.1%甲酸) /乙腈 (0.1%甲酸)) 純化，得到產物 (6 mg, 12%) 。

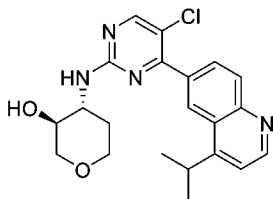
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.97 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.74 - 4.54 (m, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.1-1.93 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.65 - 1.40 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 441.3 。

實例3：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

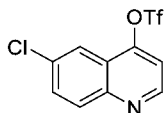


【0093】 在氮氣下在0°C向乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (50 mg , 0.11 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (13 mg , 0.33 mmol) , 並在室溫攪拌3 h。將反應用甲醇淬滅, 並蒸發溶劑。將殘餘物藉由製備型HPLC (洗脫液: 水 (0.1%甲酸) /乙腈 (0.1%甲酸)) 純化, 得到產物 (6 mg , 12%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.01 - 3.77 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 413.3 。

實例4：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



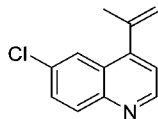
步驟1：6-氯喹啉-4-基 三氟甲磺酸酯



【0094】 將6-氯喹啉-4-醇 (3 g , 16.7 mmol) 和N,N-二異丙基乙胺 (2.59 g , 20.1 mmol) 溶解於二氯甲烷 (30 mL) 中。在0°C滴加三氟甲磺酸酐 (5.66 g , 20.1 mmol) , 並將反應溶液在0°C攪拌2 h然後添

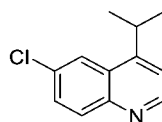
加水 (20 mL)。將水層用二氯甲烷 (50 mL X 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物 (4.1 g, 79%)。LC-MS (M+H)⁺ = 312.0。

步驟2：6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉



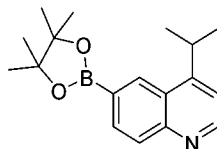
【0095】以與實例 1 步驟 3 類似的方式，從 6-氯喹啉-4-基 三氟甲磺酸酯和 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷製備標題化合物 (700 mg, 26%)。LC-MS (M+H)⁺ = 204.0。

步驟3：6-氯-4-異丙基喹啉



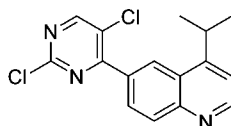
【0096】將6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉 (610 mg, 2.995 mmol) 在甲醇 (10 mL) 和PtO₂ (30.5 mg) 中之混合物在1大氣壓氫氣氛下攪拌2.5 h。將混合物過濾並將濾液在真空下濃縮。將粗殘餘物 (616 mg) 不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 206.0。

步驟4：4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉



【0097】以與實例1步驟2類似的方式，從6-氯-4-異丙基喹啉和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)製備標題化合物 (1.01 g, 100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 298.0。

步驟5：6-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-4-異丙基喹啉

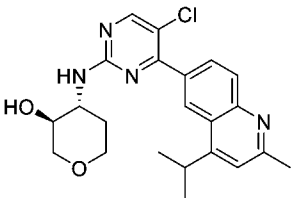


【0098】 以與實例1步驟3類似的方式，從2,4,5-三氯嘧啶和4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉製備標題化合物（500 mg，46%）。LC-MS (M+H)⁺ = 318.0。

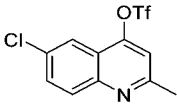
步驟6：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0099】 將6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉（500 mg，1.57 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（609 mg，4.71 mmol）溶解於乙腈（20 mL）中。添加(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇 鹽酸鹽（362 mg，2.36 mmol），並將混合物在80°C攪拌36 h然後冷卻至室溫。將溶劑在真空下除去然後添加水（20 mL）。將水層用乙酸乙酯（40 mL X 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠快速層析法純化，得到標題產物（40 mg，6.4%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.61 - 1.41 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 399.0。

實例5：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-異丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

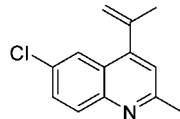


步驟1：6-氯-2-甲基喹啉-4-基 三氟甲磺酸酯



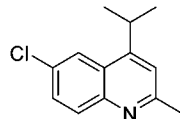
【0100】 在氮氣氛下在0°C向6-氯-2-甲基喹啉-4-醇（800 mg，4.13 mmol）和吡啶（653 mg，8.26 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中之溶液中添加三氟甲磺酸酐（1.75 g，6.20 mmol）。將所得混合物在室溫攪拌12 h然後藉由添加水（30 mL）來淬滅。將所得混合物用二氯甲烷（20 mL X 3）萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（0-20%梯度，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（700 mg，52%）。LC-MS (M+H)⁺ = 325.9。

步驟2：6-氯-2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉



【0101】 向6-氯-2-甲基喹啉-4-基 三氟甲磺酸酯（650 mg，1.99 mmol）和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（302 mg，1.79 mmol）在四氫呋喃（10 mL）和水（2 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（552 mg，3.99 mmol）和四(三苯基膦)鈰(0)（115 mg，0.10 mmol）。將所得混合物在氮氣氛下在70°C攪拌3 h，然後冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（0-25%梯度，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（368 mg，84%）。LC-MS (M+H)⁺ = 218.0。

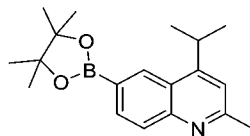
步驟3：6-氯-4-異丙基-2-甲基喹啉



【0102】 向6-氯-2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉（342 mg，1.57 mmol）在甲醇（10 mL）中之溶液中添加5% Rh/C（324 mg，0.16 mmol）。將所得混合物在1大氣壓氮氣氛下在室溫攪拌12 h。將混合物通過矽藻

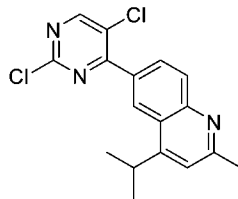
土墊過濾並將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18柱快速層析法（用在水中的乙腈（10 min內0-25%，v/v，兩種洗脫液均含有0.1%三氟乙酸）洗脫）純化，得到標題化合物（285 mg，82%）。LC-MS (M+H)⁺ = 220.1。

步驟4：4-異丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉



【0103】向6-氯-4-異丙基-2-甲基喹啉（238 mg，1.08 mmol）和雙(酯品)二硼（411 mg，1.62 mmol）在1,4-二噁咁（10 mL）中之溶液中添加乙酸鉀（160 mg，1.62 mmol）和二氯雙(三環己基膦)鈹(II)（80 mg，0.108 mmol）。將所得混合物在氮氣氛下在100°C攪拌2 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（0-25%梯度，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（144 mg，42%）。LC-MS (M+H)⁺ = 312.1。

步驟5：6-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉



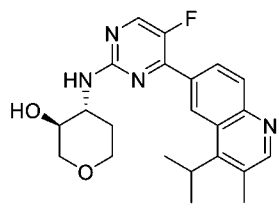
【0104】向2,4,5-三氯嘓啶（80 mg，0.44 mmol）和4-異丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉（163 mg，0.52 mmol）在二噁咁（5 mL）和水（1 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（90 mg，0.65 mmol）和四(三苯基膦)鈹(0)（50 mg，0.044 mmol）。將所得混合物在氮氣氛下在100°C攪拌2 h。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18柱快速層析法（用在含有0.1%三氟乙酸的水中的乙

腈（15 min內0-35%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（80 mg，55%）。LC-MS (M+H)⁺ = 332.0。

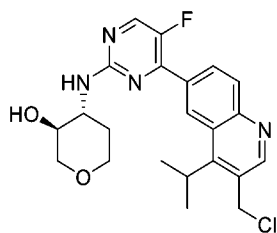
步驟6：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(4-異丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0105】 將6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉（70 mg，0.21 mmol）、(3S,4R)-4-胺基哌喃-3-醇 鹽酸鹽((3S,4R)-4-aminooxan-3-ol hydrochloride)（65 mg，0.42 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（0.11 mL，0.63 mmol）在DMSO（4 mL）中之溶液在氮氣氛下在90°C攪拌2 d。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30 x 150 mm，5 μm；流動相，在水中的乙腈（具有10 mmol/L NH₄HCO₃和0.1% NH₄OH），在9 min內31%至61%梯度；檢測器，UV 254 nm。獲得標題化合物（10 mg，12%）。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.94-3.65 (m, 4H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.61-1.43 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 413.1。

實例6：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



步驟1：(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



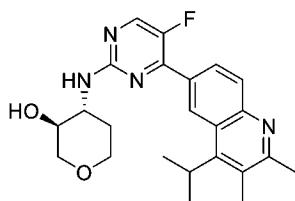
【0106】 在0°C向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羟基甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氢-2H-吡喃-3-醇 (80 mg, 0.19 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加亚硫酸氯 (46 mg, 0.39 mmol), 并将混合物搅拌1 h 然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将水层用二氯甲烷 (30 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到85 mg粗产物, 将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺ = 431.2。

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

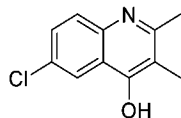
【0107】 将(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-异丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氢-2H-吡喃-3-醇 (85 mg, 0.19 mmol) 和5% Pd/C (15 mg) 在甲醇 (5 mL) 中之反应混合物在1大气压氢气氛下在室温搅拌14 h。将混合物过滤并蒸发。将残余物藉由制备型HPLC (洗脱液: 水 (0.1%甲酸) / 乙腈 (0.1%甲酸)) 纯化, 得到产物 (4 mg, 0.5%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.01 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.50 - 1.48 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 397.3。

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

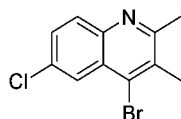


步驟1：6-氯-2,3-二甲基喹啉-4-醇



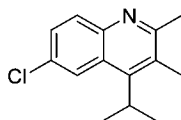
【0108】 將4-氯苯胺（6 g，46.9 mmol）、乙基 2-甲基-3-側氧基丁酸酯（13.5 g，93.8 mmol）在多磷酸（20 mL）中之反應混合物在175°C攪拌4 h然後冷卻至室溫。添加水並將形成的沈澱物過濾並乾燥，得到標題化合物（8.1 g，82%）。LC-MS (M+H)⁺ = 208.0。

步驟2：4-溴-6-氯-2,3-二甲基喹啉



【0109】 向6-氯-2,3-二甲基喹啉-4-醇（2.1 g，10 mmol）在二甲基甲醯胺（20 mL）中之溶液中添加三溴化磷（3.3 g，12.1 mmol），並將反應溶液在室溫攪拌過夜。將反應用水淬滅並過濾沈澱物。將粗品藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（33%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（2 g，73%）。LC-MS (M+H)⁺ = 270.0、272.0。

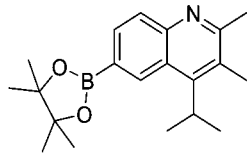
步驟3：6-氯-4-異丙基-2,3-二甲基喹啉



【0110】 在氮氣下向1 M異丙基溴化鎂的四氫呋喃溶液（3.7 mL，3.7 mmol）中添加0.7 M氯化鋅的四氫呋喃溶液（5.3 mL，3.7 mmol），並將混合物在50°C攪拌2 h。添加4-溴-6-氯-2,3-二甲基喹啉（500 mg，1.85 mmol）在二甲基甲醯胺（10 mL）中之溶液、碘化銅 (I)（36 mg，0.37 mmol）和(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（139 mg，

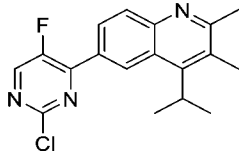
0.19 mmol)，並將混合物在50°C攪拌2 h然後冷卻至室溫。將反應用甲醇（10 mL）淬滅並蒸發溶劑，然後添加乙酸乙酯和水。過濾形成的沈澱物。將濾液用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（0-16%梯度，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（200 mg，43%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 234.0。

步驟4 :4-異丙基-2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉



【0111】 將6-氯-4-異丙基-2,3-二甲基喹啉（200 mg，0.85 mmol）、雙(酞)二硼（326 mg，1.28 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（63 mg，0.085 mmol）和乙酸鉀（167 mg，1.7 mmol）在1,4-二噁咄（10 mL）中之反應混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜。將混合物過濾並蒸發濾液，得到粗產物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 244.1，對於相應的硼酸。

步驟5：6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-2,3-二甲基喹啉



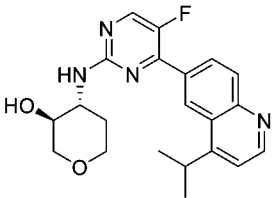
【0112】 將4-異丙基-2,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉（粗品）、2,4-二氯-5-氟嘧啶（284 mg，1.7 mmol）、二氯雙(三環己基膦)鈣(II)（62 mg，0.085 mmol）和碳酸鉀（235 mg，

1.7 mmol) 在1,4-二噁咁 (20 mL) 和水 (3 mL) 中之混合物在氮氣下在70°C攪拌2 h, 然後冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。將有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (0-3% 梯度, v/v) 洗脫) 純化, 得到標題化合物 (80 mg, 28%, 經兩個步驟)。LC-MS (M+H)⁺ = 330.1。

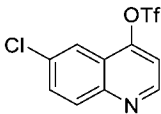
步驟6: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-2,3-二甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0113】 以與實例1步驟4類似的方式, 從6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-2,3-二甲基喹啉和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇製備標題化合物 (60 mg, 61%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.85 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.64 - 1.44 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 411.1。

實例8: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



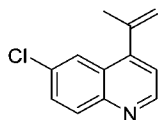
步驟1: 6-氯喹啉-4-基 三氟甲磺酸酯



【0114】 將6-氯喹啉-4-醇 (3 g, 16.71 mmol) 和N,N-二異丙基乙胺 (2.59 g, 20.05 mmol) 溶解於二氯甲烷 (30 mL) 中。在0°C滴加三

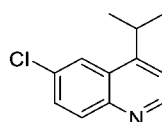
氟甲磺酸酐 (5.66 g, 20.05 mmol)，並將反應溶液在0°C攪拌2 h然後添加水 (20 mL)。將水層用二氯甲烷萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物 (4.1 g, 79%)。LC-MS (M+H)⁺ = 312.0。

步驟2：6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉



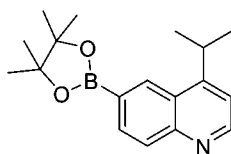
【0115】以與實例1步驟3類似的方式，從6-氯喹啉-4-基 三氟甲磺酸酯和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷製備標題化合物 (700 mg, 26%)。LC-MS (M+H)⁺ = 204.0。

步驟3：6-氯-4-異丙基喹啉



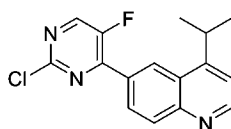
【0116】以與實例4步驟3類似的方式，從6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉製備標題化合物 (616 mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 206.0。

步驟4：4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉



【0117】以與實例1步驟2類似的方式，從6-氯-4-異丙基喹啉製備標題化合物 (1.0 g, 100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 298.0。

步驟5：6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉



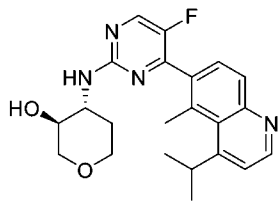
【0118】以與實例1步驟3類似的方式，從2,4-二氯-5-氟嘧啶和4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉製備標題化合物

物 (526 mg , 97%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 302.0 。

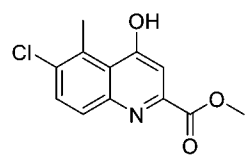
步驟6：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0119】 以與實例1步驟4類似的方式，從6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇 鹽酸鹽製備標題化合物 (150 mg , 23%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.97 - 3.71 (m, 4H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 1H), 1.56 - 1.39 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 383.0 。

實例9：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

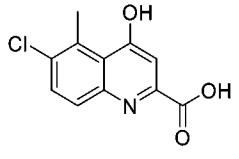


步驟1：甲基 6-氯-4-羥基-5-甲基喹啉-2-甲酸酯



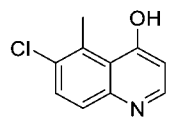
【0120】 在0°C向4-氯-3-甲基苯胺 (8 g , 56.5 mmol) 在甲醇 (110 mL) 中之溶液中滴加二甲基 丁-2-炔二酸酯 (8.11 g , 57.1 mmol) ，並將所得溶液在室溫攪拌1 h 。將溶劑在真空中除去。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物 (4.24 g , 30%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 252.0 。

步驟2：6-氯-4-羥基-5-甲基喹啉-2-甲酸



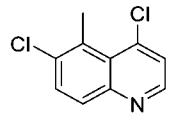
【0121】 以與實例1步驟5類似的方式，從甲基 6-氯-4-羥基-5-甲基喹啉-2-甲酸酯製備標題化合物(3.3 g ,82.5%)。LC-MS (M+H)⁺ = 238.0。

步驟3：6-氯-5-甲基喹啉-4-醇



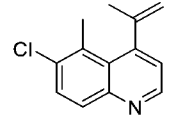
【0122】 將6-氯-4-羥基-5-甲基喹啉-2-甲酸（ 3.3 g ， 13.9 mmol ）在二苯基醚（ 30 mL ）中之溶液在260°C攪拌1 h然後冷卻至室溫，並藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物(2.35 g ,87%)。LC-MS (M+H)⁺ = 194.0。

步驟4：4,6-二氯-5-甲基喹啉



【0123】 將6-氯-5-甲基喹啉-4-醇（ 553 mg ， 2.86 mmol ）溶解於三氯氧化磷（ 15 mL ）中，並將溶液回流3 h，然後冷卻至室溫並在真空中濃縮。添加乙酸乙酯（ 20 mL ）並添加飽和碳酸氫鈉溶液直到pH = 8。將水層分離並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（ 491 mg ， 81% ）。LC-MS (M+H)⁺ = 212.0。

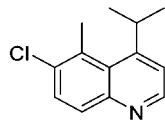
步驟5：6-氯-5-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉



【0124】 以與實例1步驟3類似的方式，從4,6-二氯-5-甲基喹啉和

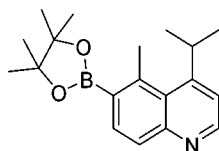
4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷製備標題化合物 (191 mg, 51%)。LC-MS (M+H)⁺ = 218.0。

步驟6：6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉



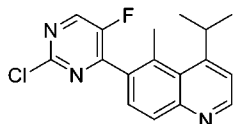
【0125】以與實例4步驟3類似的方式，從6-氯-5-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉製備標題化合物 (193 mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 220.0。

步驟7：4-異丙基-5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉



【0126】以與實例1步驟2類似的方式，從6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉製備標題化合物 (302 mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 312.0。

步驟8：6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-5-甲基喹啉



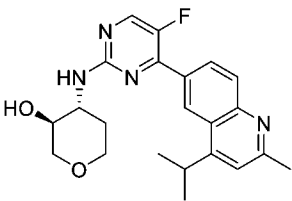
【0127】以與實例1步驟3類似的方式，從4-異丙基-5-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉製備標題化合物 (72 mg, 24%)。LC-MS (M+H)⁺ = 316.0。

步驟9：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

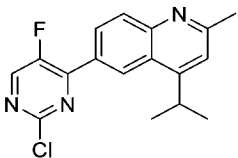
【0128】以與實例1步驟4類似的方式，從6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-5-甲基喹啉製備標題化合物 (25 mg, 28%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.30

(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 397.0 。

實例10 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



步驟1：6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉



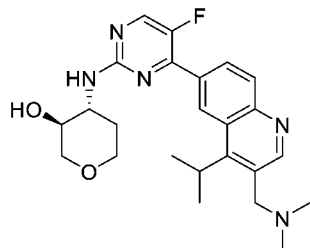
【0129】 以與實例1步驟3中類似的方式，從4-異丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉和2,4-二氯-5-氟嘧啶製備標題化合物（180 mg，69%）。LC-MS (M+H)⁺ = 316.1 。

步驟2：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

【0130】 以與實例1步驟4中類似的方式，從6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-吡喃-3-醇製備標題化合物（25 mg，11%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.74 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.12 - 1.92 (m, 1H), 1.55

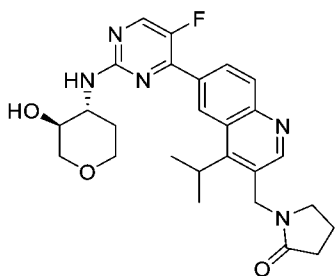
- 1.47 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 397.3 。

實例11：(3S,4R)-4-((4-(3-((二甲基胺基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

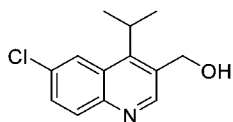


【0131】 在25°C向(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇 (25 mg, 0.058 mmol) 在二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之溶液中添加二甲胺 鹽酸鹽 (9.5 mg, 0.116 mmol) 和N,N-二異丙基乙胺 (22.4 mg, 0.174 mmol) 。將混合物在25°C攪拌5 h然後用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋。將有機溶液用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (5%, v/v) 洗脫) 純化，得到標題化合物 (7.4 mg, 29%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.94 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 440.1 。

實例12：1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮

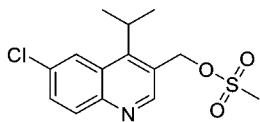


步驟1：(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲醇



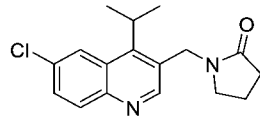
【0132】 將乙基 6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯（2.45 g，8.82 mmol）溶解於無水四氫呋喃（20 mL）中。在0°C滴加二異丁基氫化鋁的四氫呋喃溶液（11.8 mL，1.5 M，17.64 mmol），並將反應溶液在室溫攪拌過夜。添加飽和NH₄Cl溶液（30 mL），並將水層用乙酸乙酯（100 mL X 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（1.73 g，56%）。LC-MS (M+H)⁺ = 236.0。

步驟2：(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲基 甲磺酸酯



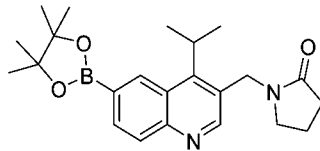
【0133】 在0°C將(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲醇（868 mg，3.68 mmol）和甲磺酸酐（770 mg，4.42 mmol）溶解於無水二氯甲烷（10 mL）中。在0°C添加N,N-二異丙基乙胺（571.2 mg，4.42 mmol）並將反應溶液在0°C攪拌30 min，然後在室溫攪拌2 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液（10 mL），並將水層用乙酸乙酯（30 mL X 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（736 mg，63.4%）。LC-MS (M+H)⁺ = 314.0。

步驟3：1-((6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮



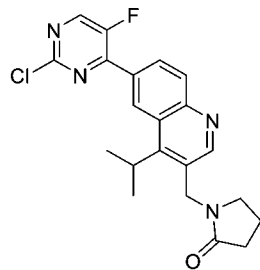
【0134】 在氮氣氛下在0°C向吡咯啉-2-酮（81.4 mg，0.96 mmol）在無水二甲基甲醯胺（3 mL）中之溶液中添加氫化鈉（5 mg，60%，1.28 mmol），並將反應混合物在0°C攪拌30 min。添加(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲基 甲磺酸酯（200 mg，0.64 mmol），並將混合物在室溫攪拌過夜然後添加水（20 mL）。將水層用乙酸乙酯（30 mL X 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（96 mg，50%）。LC-MS (M+H)⁺ = 303.0。

步驟4：1-((4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮



【0135】 以與實例1步驟2中類似的方式，從1-((6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮製備標題化合物（152 mg，100%）。LC-MS (M+H)⁺ = 395.0。

步驟5：1-((6-(2-氯-5-氟嘓啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮



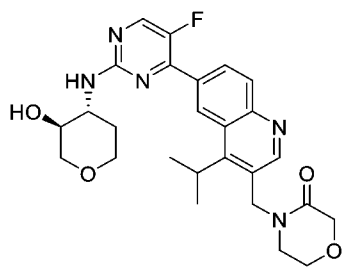
【0136】 以與實例1步驟3中類似的方式，從1-((4-異丙基-6-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮製備標題化合物 (126 mg , 100%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 399.0 。

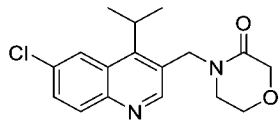
步驟6：1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮

【0137】 以與實例1步驟4中類似的方式，從1-((6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-2-酮製備標題化合物 (46 mg , 30%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.01 - 3.68 (m, 4H), 3.67 - 3.47 (m, 1H), 3.37 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.53 (t, J = 6.3 Hz, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 480.0 。

實例13：4-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮

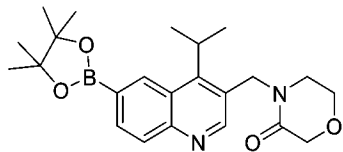


步驟1：4-((6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮



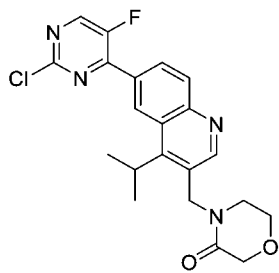
【0138】 以與實例12步驟3中類似的方式，從(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲基 甲磺酸酯製備標題化合物 (152 mg , 100%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 319.0 。

步驟2：4-((4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮



【0139】 以與實例1步驟2中類似的方式，從4-((6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮製備標題化合物 (205 mg，100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 411.0。

步驟3：4-((6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮



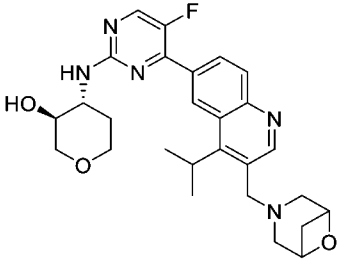
【0140】 以與實例1步驟3中類似的方式，從4-((4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮製備標題化合物 (120 mg，100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 415.15。

步驟4：4-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮

【0141】 以與實例1步驟4中類似的方式，從4-((6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)咪啉-3-酮製備標題化合物 (25 mg，10%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.89 - 3.69 (m, 3H), 3.60 - 3.48 (m,

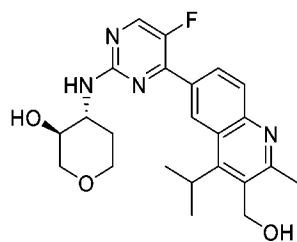
1H), 3.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.92 (s, 1H), 1.64 - 1.44 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.0 。

實例14：(3S,4R)-4-((4-(3-((6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚烷-3-基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

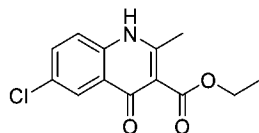


【0142】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和6-氧雜-3-氮雜二環[3.1.1]庚烷製備標題化合物(20 mg ,35%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.37 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.93 (s, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 1H), 1.55 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 9.0 Hz, 3H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 494.0 。

實例15：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



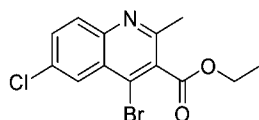
步驟1：乙基 6-氯-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸酯



【0143】 在氮氣下向乙基 3-側氧基丁酸酯（7.9 g，60.6 mmol）在二甲基乙醯胺（50 mL）中之溶液中添加氫化鈉（2.83 g，60%，70.7 mmol），隨後是6-氯-2H-苯并[d][1,3]嘔啉-2,4(1H)-二酮（10 g，50.5 mmol）。將混合物在120°C攪拌1 h然後冷卻至室溫。將混合物在真空中濃縮然後添加水。將形成的沈澱物過濾並乾燥，得到產物（9 g，67%）。

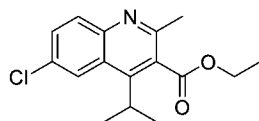
LC-MS (M+H)⁺ = 265.9。

步驟2：乙基 4-溴-6-氯-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



【0144】 在0°C向乙基 6-氯-2-甲基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸酯（1 g，3.76 mmol）在二甲基甲醯胺（20 mL）中之溶液中添加三溴化磷（1.32 g，4.89 mmol）。將溶液在室溫攪拌過夜，然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將形成的沈澱物過濾並乾燥，得到粗產物（900 mg，73%）。LC-MS (M+H)⁺ = 328.0、330.0。

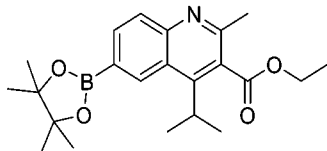
步驟3：乙基 6-氯-4-異丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



【0145】 以與實例1步驟1中類似的方式，從乙基 4-溴-6-氯-2-甲基喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物（520 mg，65%）。LC-MS (M+H)⁺ =

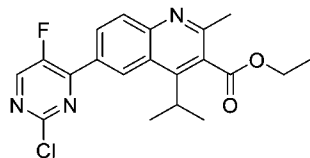
292.1。

步驟4：乙基 4-異丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



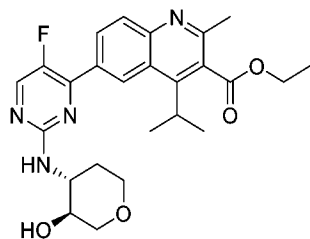
【0146】以與實例1步驟2類似的方式，從乙基 6-氯-4-異丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物。LC-MS (M+H)⁺ = 384.1。

步驟5：乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



【0147】以與實例1步驟3類似的方式，從乙基 4-異丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物（170 mg，24%，經兩個步驟）。LC-MS (M+H)⁺ = 388.2。

步驟6：乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯



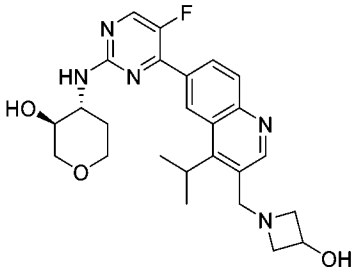
【0148】以與實例1步驟4類似的方式，從乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物（120 mg，58%）。LC-MS (M+H)⁺ = 469.3。

步驟7：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基-2-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

【0149】以與實例3類似的方式，從乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基

四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基-2-甲基喹啉-3-甲酸酯
 製備標題化合物 (2 mg , 5%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07
 (s, 1H), 8.48 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J
 = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.97 (d, J = 5.4
 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.75 (m,
 3H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.4 Hz,
 1H), 2.79 (s, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.70 - 1.40 (m, 7H) 。 LC-MS
 (M+H)⁺ = 427.3 。

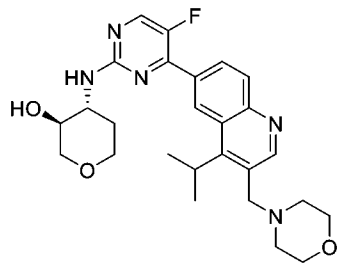
實例16：1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧
 啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)氮雜環丁烷-3-醇



【0150】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲
 基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和氮
 雜環丁烷-3-醇製備標題化合物 (6.9 mg , 25%) 。¹H-NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ: 9.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33
 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.34 (d,
 J = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.00 -
 3.79 (m, 7H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.03 (t, J =
 10.3 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H) 1.61 - 1.49
 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 468.1 。

實例17：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(咪啉代甲基)喹啉-6-基)嘧啶

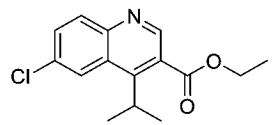
-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0151】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和咪啉製備標題化合物（9.1 mg，15%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 5H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H) 1.62 - 1.50 (m, 7H)。
LC-MS (M+H)⁺ = 482.1。

實例17也可以藉由以下步驟獲得：

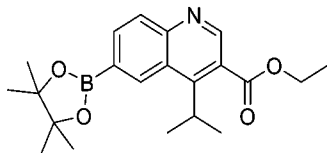
步驟1：乙基 6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0152】 在氮氣下向異丙基溴化鎂溶液（15 mL，1M，15 mmol）中添加氯化鋅的四氫呋喃溶液（21.4 mL，0.7 M，15 mmol），並將混合物在50°C攪拌2 h。添加乙基 4,6-二氯喹啉-3-甲酸酯（2 g，7.5 mmol）在二甲基甲醯胺（10 mL）中之溶液、碘化銅(I)（143 mg，0.75 mmol）和(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣(II)（275 mg，0.375 mmol），並將所得混合物在50°C攪拌2 h然後冷卻至室溫。將反應用甲醇（10 mL）淬滅，並蒸發溶劑。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯和水中然後過濾。

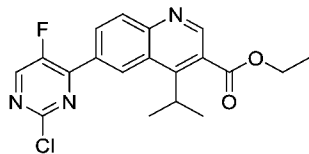
將濾液用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（16%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（1.5 g，71%）。LC-MS (M+H)⁺ = 278.2。

步驟2：乙基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



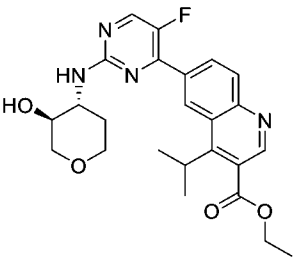
【0153】 將乙基 6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯（1.3 g，4. mmol）、雙(酞)二硼（1.4 g，5.6 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（172 mg，0.24 mmol）和乙酸鉀（921 mg，9.4 mmol）在1,4-二噁啉（40 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物過濾並蒸發濾液，得到粗產物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 370.3。

步驟3：乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



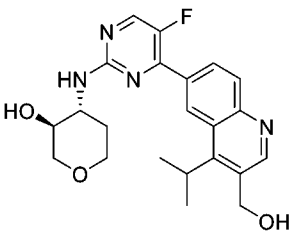
【0154】 將乙基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯、2,4-二氯-5-氟嘧啶（785 mg，4.7 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（176 mg，0.24 mmol）和K₂CO₃（1.3 g，9.4 mmol）在1,4-二噁啉（40 mL）和水（5 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（3%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（790 mg，45%，經兩個步驟）。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1。

步驟4：乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



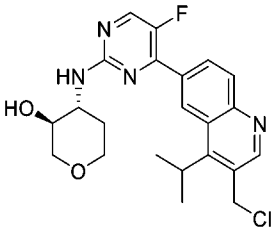
【0155】 將乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (790 mg, 2.11 mmol)、(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇 (390 mg, 2.53 mmol)、(SP-4-1)-[1,3-雙[2,6-雙(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基]二氯(2-甲基吡啶)鈹 (89 mg, 0.11 mmol) 和碳酸鉀 (2.1 g, 6.33 mmol) 在1,4-二噁啉 (30 mL) 中之反應混合物在氮氣下在100°C攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，並蒸發溶劑。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (6%, v/v) 洗脫) 純化，得到標題化合物 (780 mg, 81%)。LC-MS (M+H)⁺ = 455.8。

步驟5：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



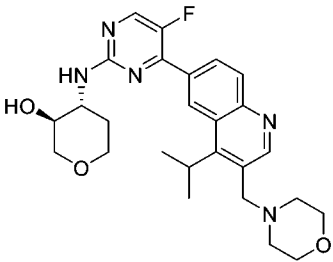
【0156】 在氮氣下在0°C向乙基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (50 mg, 0.11 mmol) 在四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (13 mg, 0.33 mmol)，並在室溫攪拌3 h。將反應用甲醇淬滅，並蒸發溶劑。將殘餘物藉由製備型HPLC (洗脫液：水 (0.1%甲酸) / 乙腈 (0.1%甲酸)) 純化，得到產物 (6 mg, 12%)。LC-MS (M+H)⁺ = 413.3。

步驟6：(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



【0157】 在0°C向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇（80 mg，0.19 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中之溶液中添加亞硫醯氯（46 mg，0.39 mmol），並將混合物攪拌1 h然後用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅。將水層用二氯甲烷（30 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到85 mg粗產物，將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 431.2。

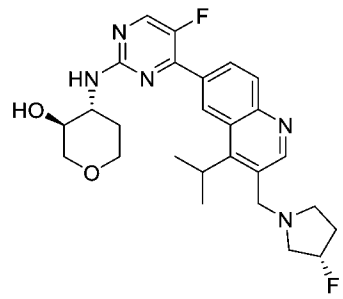
步驟7：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(咪啉代甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



【0158】 在25°C向(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇（59 mg，0.14 mmol）在二甲基甲醯胺（2 mL）中之溶液中添加咪啉（24 mg，0.27 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（35 mg，0.27 mmol）。將混合物在25°C攪拌5 h然後用乙酸乙酯（20 mL）稀釋。將有機溶液用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（5%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（9.1 mg，

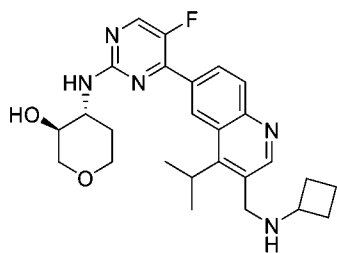
15%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 5H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H) 1.62 - 1.50 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 482.1 。

實例18 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(((S)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



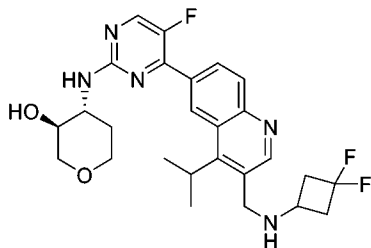
【0159】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(S)-3-氟吡咯啶製備標題化合物 (8.1 mg , 18%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 5H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1 H), 3.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 484.1 。

實例19 : (3S,4R)-4-((4-(3-((環丁基胺基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0160】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-(((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和環丁胺製備標題化合物（20 mg，37%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.06-3.77 (m, 6H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.67-1.48 (m, 9H)。LC-MS (M+H)⁺ = 466.1。

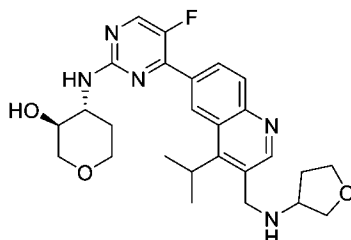
實例20：(3S,4R)-4-(((4-(3-(((3,3-二氟環丁基)胺基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



【0161】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-(((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和3,3-二氟環丁烷-1-胺製備標題化合物（15 mg，34%）。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.06-3.78 (m, 6H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H),

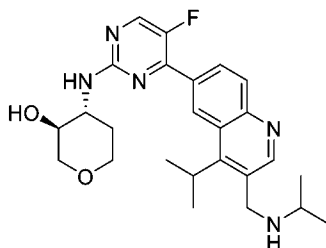
2.79-2.73 (m, 3H), 2.44- 2.30 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 502.2 。

實例21： (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0162】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和四氫呋喃-3-胺製備標題化合物 (18 mg , 44%) 。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.32-8.22 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.03-3.81 (m, 6H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.64-1.47 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 482.1 。

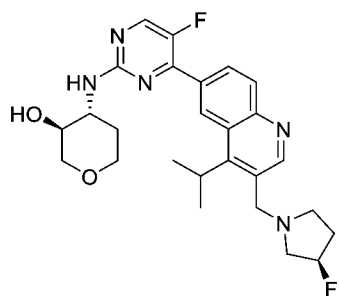
實例22： (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((異丙基胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0163】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和異丙基胺製備標題化合物 (10 mg , 12%) 。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-

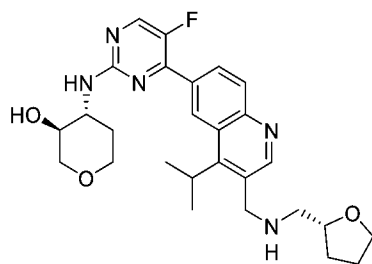
d6) δ 9.10 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.32-8.22 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.05-3.80 (m, 6H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 7H), 1.10-1.02 (m, 6H) 。 LC-MS $(M+H)^+ = 454.3$ 。

實例23：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(((R)-3-氟吡咯啶-1-基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



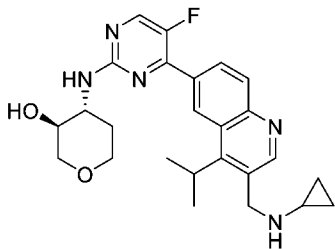
【0164】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(R)-3-氟吡咯啶製備標題化合物 (9.2 mg, 19%) 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 5H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 7H) 。 LC-MS $(M+H)^+ = 484.1$ 。

實例24：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((((R)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0165】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(R)-(四氫呋喃-2-基)甲胺製備標題化合物（14 mg，19%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 7H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2 H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 8H)。LC-MS (M+H)⁺ = 496.1。

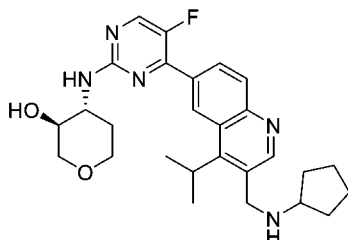
實例25：(3S,4R)-4-((4-(3-((環丙基胺基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0166】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和環丙胺製備標題化合物（20 mg，48%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.08 - 3.75 (m, 6H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H),

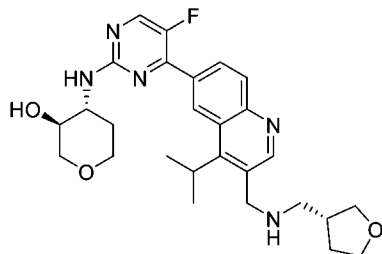
3.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.20 - 1.93 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 7H), 0.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.23 (s, 2H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 452.1 。

實例26 : (3S,4R)-4-((4-(3-((環戊基胺基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



【0167】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和環戊胺製備標題化合物 (20 mg, 45%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 6H), 3.55 (s, 1H), 3.36 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 10H), 1.54 - 1.42 (m) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 480.1 。

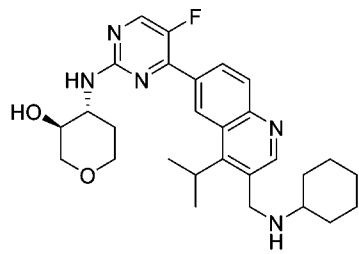
實例27 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((((R)-四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



【0168】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和(R)-((四氫呋喃-3-基)甲胺製備標題化合物 (10 mg, 16%) 。 ¹H-NMR

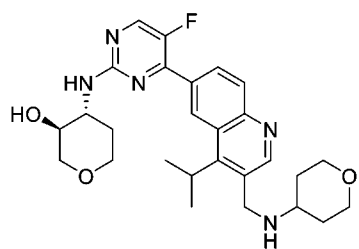
(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3 H), 3.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H) 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 8H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.2 。

實例28：(3S,4R)-4-((4-(3-((環己基胺基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



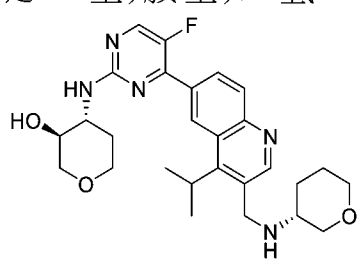
【0169】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和環己基胺製備標題化合物（8 mg，35%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.89 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 8H), 1.30 - 1.06 (m, 5H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 494.0 。

實例29：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



【0170】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-(((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和四氫-2H-吡喃-4-胺製備標題化合物(16 mg ,70%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (d, J = 10.0 Hz, 5H), 3.64 - 3.44 (m, 1H), 3.46 - 3.19 (m, 4H), 3.05 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 1H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 7H), 1.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.0 。

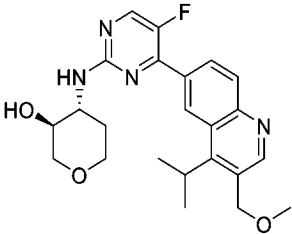
實例30：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((R)-四氫-2H-吡喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



【0171】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-(((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和(R)-四氫吡喃-3-胺製備標題化合物 (16 mg , 70%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 3H), 3.91 - 3.71 (m, 4H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 1H), 3.48 - 3.17 (m, 2H), 3.06 (t, J

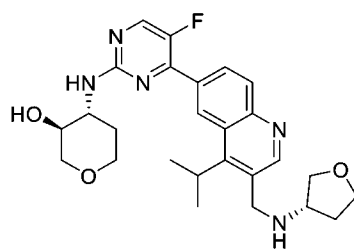
= 10.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.37 (m, 9H), 1.40 - 1.20 (m, 1H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.0 。

實例31 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



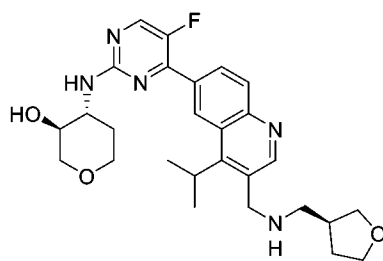
【0172】 在室溫向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(甲氧基甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇 (20 mg , 0.046 mmol) 在二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液中添加甲醇鈉 (5 mg , 0.092 mmol , 2當量) 。將混合物在80°C攪拌16 h , 然後冷卻至室溫並添加水 (10 mL) 。將水層用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取。將有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (5% , v/v) 洗脫) 純化, 得到標題化合物 (17 mg , 80%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 - 3.75 (m, J = 4.6 Hz, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46 - 3.26 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 427.1 。

實例32 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0173】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(S)-四氫呋喃-3-胺製備標題化合物（8.5 mg，15%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3 H), 3.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H) 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 482.1。

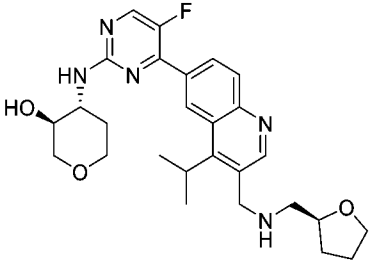
實例33 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((((S)-四氫呋喃-3-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0174】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(S)-((S)-四氫呋喃-3-基)甲胺製備標題化合物（9.5 mg，16%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.59 -

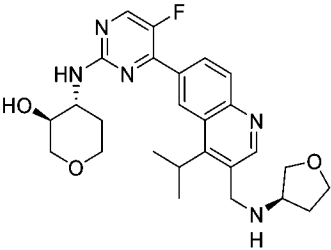
3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3 H), 3.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 8H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.1 。

實例34 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((((S)-四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0175】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(S)-((四氫呋喃-2-基)甲胺)製備標題化合物(6 mg ,12%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 7H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2 H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 8H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.1 。

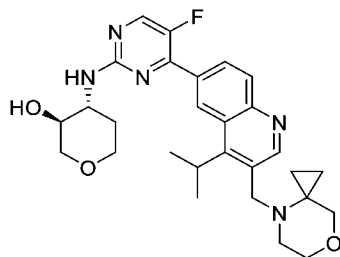
實例35 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0176】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲

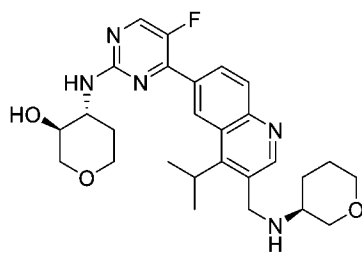
基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和 (R)-四氫呋喃-3-胺製備標題化合物 (11.5 mg, 18%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3 H), 3.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 482.1。

實例36：(3S,4R)-4-((4-(3-((7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



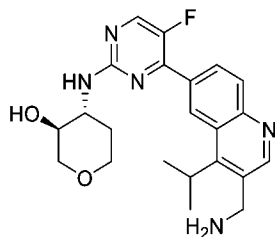
【0177】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛烷 鹽酸鹽製備標題化合物 (4 mg, 17%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 - 9.04 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.79 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 7H), 0.69 (s, 2H), 0.50 (s, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 508.1。

實例37：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((S)-四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

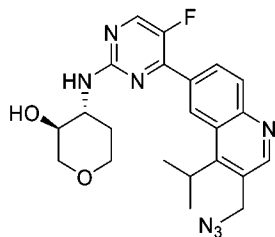


【0178】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氨基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(S)-四氫-2H-哌喃-3-胺製備標題化合物(12 mg, 41%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 3H), 3.86 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.71 - 1.39 (m, 9H), 1.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 496.0。

實例38：(3S,4R)-4-((4-(3-(胺基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



步驟1：(3S,4R)-4-((4-(3-(疊氮基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



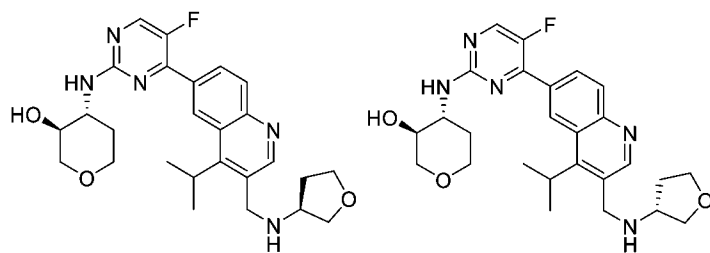
【0179】 將(3S,4R)-4-((4-(3-(疊氮基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇(190 mg, 0.46 mmol)和疊氮磷酸二苯酯(255

mg ,0.92 mmol) 在二甲基甲醯胺 (2 mL) 中之溶液在氮氣氛下在50°C 攪拌5 h 。將溶液在減壓下濃縮並將殘餘物藉由快速層析法 (用在二氯甲烷中的MeOH (0%至20%梯度 , v/v) 洗脫) 純化 , 產生標題化合物 (66 mg , 32%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 438.2 。

步驟2 : (3S,4R)-4-((4-(3-(胺基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0180】 將(3S,4R)-4-((4-(3-(疊氮基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇 (66 mg , 0.15 mmol) 和三苯基膦 (79 mg , 0.30 mmol) 在四氫呋喃/水 (11 mL , 10/1 , v/v) 中之溶液在氮氣氛下在50°C攪拌3 h 。將反應溶液在減壓下濃縮 。將殘餘物藉由快速層析法 (用在二氯甲烷中的MeOH (0%至20%梯度) 洗脫) , 然後是製備型HPLC在以下條件下純化 : 柱 , XBridge Shield RP18 OBD 柱 , 30 x 150 mm , 5 um ; 流動相 , 在水中的乙腈 (具有10 mmol/L NH₄HCO₃和0.1% NH₄OH) , 在9 min內17%至47%梯度 ; 檢測器 , UV 254 nm 。獲得標題化合物 (14 mg , 24%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.04-3.80 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.65-1.46 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 412.1 。

實例39和實例40 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和 (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



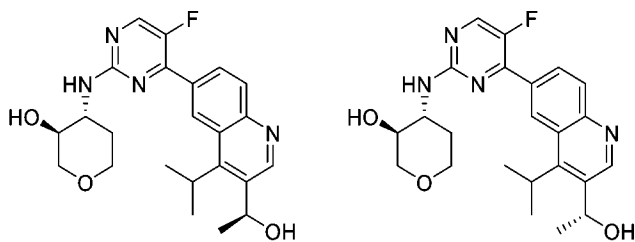
【0181】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和外消旋 四氫呋喃-3-胺製備標題化合物。將實例39和實例40藉由手性HPLC分離，得到(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇。分析型手性HPLC條件：CHIRALPAK ID-3，0.46 x 5 cm，3.0 μ m。流動相：（己烷：二氯甲烷 = 3 : 1，v/v，含有0.5% 2M NH_3 的甲醇溶液）：EtOH，13 min內20 mL/min。

【0182】 實例39（5 mg，10%） ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.04-3.80 (m, 6H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 7H)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 482.3。手性HPLC：RT = 2.083 min。

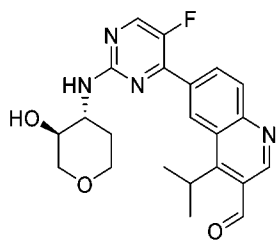
【0183】 實例40：（2 mg，3%） ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.02-3.81 (m, 6H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.60-3.44 (m, 2H),

3.42-3.37 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 7H) 。
LC-MS (M+H)⁺ = 482.3 。手性HPLC : RT = 2.674 min 。

實例41和實例42：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-羥基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-羥基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



步驟1：6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲醛



【0184】 將(3S,4R)-4-({5-氟-4-[3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基]嘧啶-2-基}胺基)哌喃-3-醇（790 mg，1.92 mmol）和二氧化錳（8.33 g，95.85 mmol）在二氯甲烷（20 mL）中之混合物在40°C攪拌4 h然後冷卻至室溫。將所得混合物過濾並將濾餅用二氯甲烷（6 mL X 4）洗滌。將濾液在減壓下濃縮並將殘餘物藉由快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（0%至10%梯度，v/v）洗脫）純化，產生標題化合物（748 mg，95%）。LC-MS (M+H)⁺ = 411.2。

步驟2：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-羥基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-

羥基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

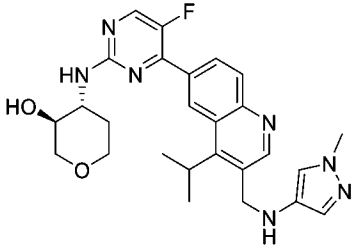
【0185】 在氮氣氛下在-10°C向甲基溴化鎂（1.50 mL，二乙醚中的3 M溶液，4.50 mmol）在四氫呋喃（15 mL）中之溶液中滴加四氫呋喃（2 mL）中的6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲醛（360 mg，0.877 mmol）。將所得混合物在氮氣氛下在室溫攪拌3 h，然後藉由添加飽和水性氯化銨（20 mL）在室溫淬滅。將水層用乙酸乙酯（20 mL X 2）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（0%至20%梯度，v/v）洗脫）純化。將殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件下純化：柱，XBridge Shield RP18 OBD柱，30 x 150 mm，5 μ m；流動相，在水中的乙腈（具有10 mmol/L NH_4HCO_3 和0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ），在9 min內20%至50%梯度；檢測器，UV 254 nm。藉由手性-HPLC上的手性分離，分離所獲得的實例59和實例60的混合物。柱：CHIRALPAK OD-H 4.6*150 mm 5 μ m。流動相：己烷：EtOH（含有0.1%二乙基胺）= 9：1，18 min內1 mL/min。

【0186】 實例41（2.8 mg，31%）：RT=6.355 min。1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 4H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1 H), 1.71 - 1.52 (m, 11H), 1.37 - 1.26 (m, 2H)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 427.1$ 。

【0187】 實例42（3.2 mg，36%）：RT=9.244 min。1H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 9.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 4H),

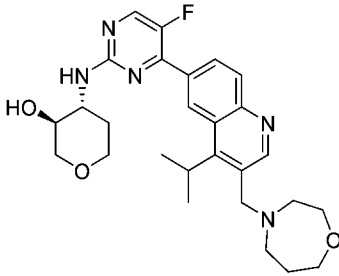
3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1 H), 1.72 - 1.26 (m, 13H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 427.2 。

實例43：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0188】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和1-甲基-1H-吡唑-4-胺製備標題化合物 (7.9 mg , 26.5%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 1 H), 3.40 - 3.34 (m, 1 H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 492.1 。

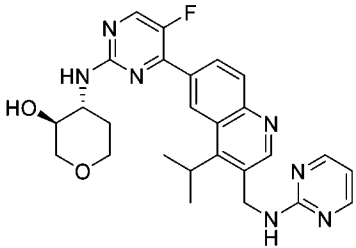
實例44：(3S,4R)-4-((4-(3-((1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0189】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和

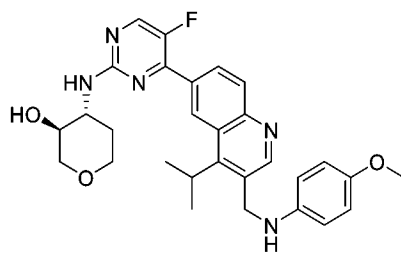
1,4-氧雜氮雜環庚烷 鹽酸鹽製備標題化合物 (6.2 mg , 27%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 5H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, J = 12.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 4H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, J = 6.3 Hz, 6H), 1.57 - 1.44 (m, J = 11.9 Hz, 1H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.1 。

實例45：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((嘓啶-2-基胺基)甲基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



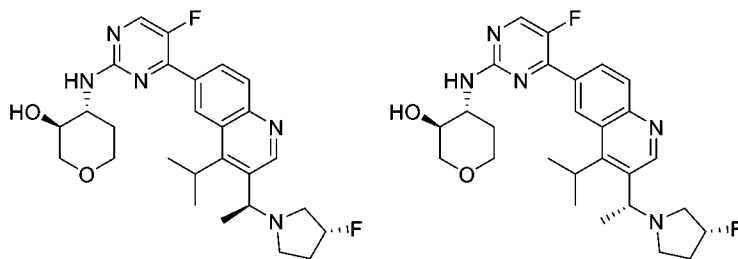
【0190】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘓啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和嘓啶-2-胺製備標題化合物 (1.08 mg , 3.67%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 - 8.17 (m, 3H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.90 (d, J = 39.7 Hz, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.05 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.53 (d, J = 24.2 Hz, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 490.0 。

實例46：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((4-甲氧基苯基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘓啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

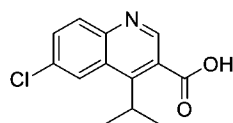


【0191】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-(((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和4-甲氧基苯胺製備標題化合物 (18 mg, 50%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.68 - 1.43 (m, 4H)。LC-MS (M+H)⁺ = 518.0。

實例47和實例48：(3S,4R)-4-(((5-氟-4-(3-((S)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-(((5-氟-4-(3-((R)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



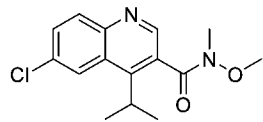
步驟1：6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸



【0192】 以與實例1步驟5類似的方式，從乙基 6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物 (390 mg, 82%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-

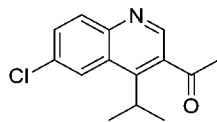
d6) δ 13.75 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 250.1。

步驟2：6-氯-4-異丙基-N-甲氧基-N-甲基喹啉-3-甲醯胺



【0193】 將6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸（390 mg，1.56 mmol）、N,O-二甲基羥基胺 鹽酸鹽（183 mg，1.87 mmol）、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鎂六氟磷酸鹽（811 mg，1.56 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（402 mg，3.12 mmol）在二甲基甲醯胺（20 mL）中之混合物在室溫攪拌過夜然後添加水。將混合物用乙酸乙酯（40 mL X 3）萃取。將合併的有機層用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（50%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（340 mg，74%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 293.1。

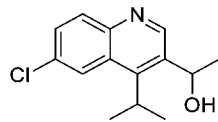
步驟3：1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)乙烷-1-酮



【0194】 在氮氣下在0°C向6-氯-4-異丙基-N-甲氧基-N-甲基喹啉-3-甲醯胺（340 mg，1.16 mmol）在四氫呋喃（10 mL）中之溶液中添加二乙醚中的1.6 M甲基鋰（0.9 mL，1.4 mmol）。將反應溶液攪拌2 h，然後用飽和氯化銨水溶液淬滅。將混合物用乙酸乙酯（20 mL X 3）萃取。將有機層合併，用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將

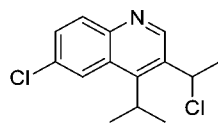
殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（50%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（150 mg，51%）。LC-MS (M+H)⁺ = 248.1。

步驟4：1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)乙烷-1-醇



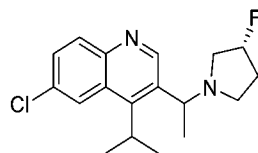
【0195】 在0°C向1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)乙烷-1-醇(150 mg，0.6 mmol)在乙醇（5 mL）中之溶液中添加硼氫化鈉（46 mg，1.2 mmol），並將所得混合物攪拌1 h然後用1 N HCl淬滅。將形成的沈澱物（130 mg，粗品）過濾並且不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 250.1。

步驟5：6-氯-3-(1-氯乙基)-4-異丙基喹啉



【0196】 在0°C向1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)乙烷-1-醇（130 mg，粗品）在二氯甲烷（10 mL）中之溶液中添加亞硫醯氯（0.2 mL），並將反應溶液攪拌1 h然後用二氯甲烷稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將混合物用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到粗產物（130 mg，粗品）。LC-MS (M+H)⁺ = 268.0。

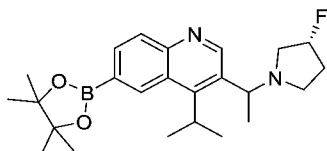
步驟6：6-氯-3-(1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉



【0197】 將6-氯-3-(1-氯乙基)-4-異丙基喹啉（130 mg，0.49 mmol）、(R)-3-氟吡咯啉 鹽酸鹽（123 mg，0.97 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（125 mg，0.97 mmol）在二甲基甲醯胺（5 mL）中之反應混合物在

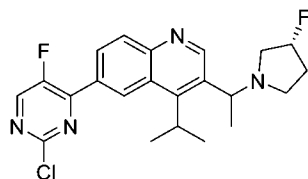
100°C攪拌過夜，然後冷卻至室溫。蒸發溶劑並將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（67%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（90 mg，57%）。LC-MS (M+H)⁺ = 321.2。

步驟7：3-(1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉



【0198】以與實例1步驟2類似的方式，從6-氯-3-(1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉製備標題化合物。LC-MS (M+H)⁺ = 413.4。

步驟8：6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉



【0199】以與實例1步驟3類似的方式，從3-(1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉製備標題化合物（80 mg，68%，經兩個步驟）。LC-MS (M+H)⁺ = 417.3

步驟9：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((S)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

【0200】以與實例1步驟4類似的方式，從6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉製備實例47和實例48的混合物。在手性-HPLC上分離實例47和實例48，得到(3S,4R)-4-((5-氟

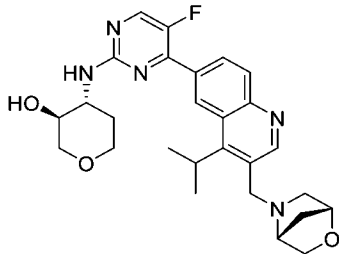
-4-(3-((S)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-((R)-1-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇。分析型手性HPLC條件：CHIRALPAK ID-3，0.46 x 5 cm，3.0 um。流動相：（己烷：二氯甲烷 = 1：1）（(0.5% 2M NH3-MeOH)）：EtOH，11.5 min內20 mL/min。

【0201】 實例47（10 mg，27%）¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13-8.87 (m, 2H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.32-5.09 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.76-3.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.2。手性HPLC：tR = 2.127 min。

【0202】 實例47（11 mg，29%）¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17-9.12 (m, 2H), 8.67-8.10 (m, 3H), 7.45-7.18 (m, 1H), 5.42-4.90 (m, 2H), 4.40-3.49 (m, 7H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.76-2.47 (m, 3H), 2.38-2.14 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.48-1.43 (m, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.2。手性HPLC：tR = 2.760 min。

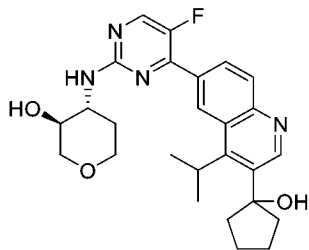
【0203】 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 55.7, 16.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.62 (d, J = 27.6 Hz, 2H), 2.44 - 1.78 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 7H), 1.44 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.1。

實例49：(3S,4R)-4-((4-(3-(((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

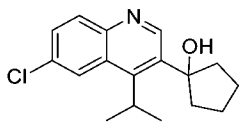


【0204】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷 鹽酸鹽製備標題化合物（11 mg，41%）。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.12-3.77 (m, 7H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.63-1.41 (m, 8H)。LC-MS (M+H)⁺ = 494.3。

實例50：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(1-羥基環戊基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



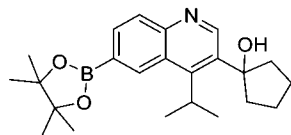
步驟1：1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇



【0205】 將1,4-二溴丁烷（500 mg，2.31 mmol）、鎂（556 mg，23.1

mmol) 和碘 (10 mg) 在四氫呋喃 (3 mL) 中之反應混合物加熱至 50°C 持續 5 min, 然後在室溫攪拌 1 h, 然後添加乙基 6-氯-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (200 mg, 0.72 mmol)。將所得混合物在 50°C 攪拌 6 h 然後冷卻至室溫。將反應用飽和氯化銨水溶液淬滅, 並將水層用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發。將殘餘物藉由柱層析法 (使用在二氯甲烷中的甲醇 (3%, v/v)) 純化, 得到標題化合物 (70 mg, 33%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 290.2。

步驟2: 1-(4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)環戊烷-1-醇



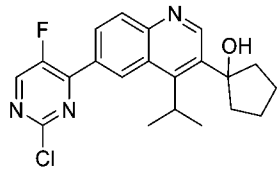
【0206】以與實例1步驟2類似的方式, 從1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇和雙(醌)二硼製備標題化合物 (1.8 g, 91%)。LC-MS (M+H)⁺ = 300.3, 對於相應的硼酸。

【0207】該化合物也可以藉由以下步驟獲得:

【0208】將1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇 (1.5 g, 5.19 mmol)、雙(醌)二硼 (1.84 g, 7.3 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II) (223 mg, 0.31 mmol) 和乙酸鉀 (1.32 g, 13.5 mmol) 在1,4-二噁啉 (50 mL) 中之混合物在氮氣下在 80°C 攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物過濾並蒸發濾液, 得到粗產物 (1.8 g, 91%),

將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 300.3，對於相應的硼酸。

步驟3：1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇



【0209】以與實例1步驟3類似的方式，從1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇和2,4-二氯-5-氟嘧啶製備標題化合物（80 mg，86%）。LC-MS (M+H)⁺ = 386.2。

【0210】該化合物也可以藉由以下步驟獲得：

【0211】將1-(6-氯-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇（92 mg，0.24 mmol）、2,4-二氯-5-氟嘧啶（40 mg，0.24 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣(II)（8.3 mg，0.012 mmol）和碳酸鉀（65 mg，0.48 mmol）在1,4-二噁啉（2 mL）和水（0.25 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（3%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（80 mg，86%）。LC-MS (M+H)⁺ = 386.2。

步驟4：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(1-羥基環戊基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

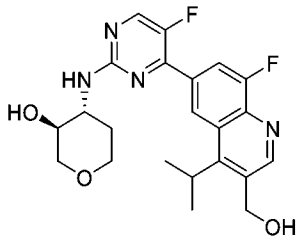
【0212】以與實例1步驟4類似的方式，從1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-吡喃-3-醇鹽酸鹽製備標題化合物（5 mg，61%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98

(s, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.30 - 1.99 (m, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 467.1 。

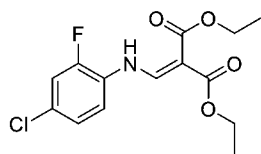
【0213】 該化合物也可以藉由以下步驟獲得：

【0214】 將1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)環戊烷-1-醇 (6.6 mg, 0.018 mmol)、(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇 鹽酸鹽 (5.5 mg, 0.035 mmol)、(SP-4-1)-[1,3-雙[2,6-雙(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基]二氯(2-甲基吡啶)鈹 (1.6 mg, 0.002 mmol) 和碳酸銨 (18 mg, 0.054 mmol) 在1,4-二噁啉 (0.4 mL) 中之反應混合物在氮氣下在100°C攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，並蒸發溶劑。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (6%, v/v) 洗脫) 純化，得到標題化合物 (5 mg, 61%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.30 - 1.99 (m, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 467.1 。

實例51： (3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

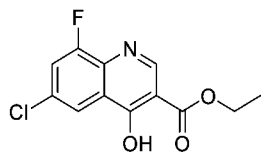


步驟1：二乙基 2-(((4-氯-2-氟苯基)胺基) 甲烯基)丙二酸酯



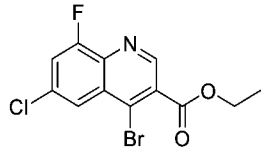
【0215】 將4-氯-2-氟苯胺（25 g，171.2 mmol）和二乙基 2-(乙氧基甲烯基)丙二酸酯（55 g）的溶液在110°C攪拌4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用石油醚（600 mL）處理。將沈澱物過濾並乾燥，得到標題化合物（43.9 g，81%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.72 -7.67 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 316.2。

步驟2：乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯



【0216】 將二乙基 2-(((4-氯-2-氟苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯（34.6 g，109.5 mmol）和二苯醚（50 mL）的反應混合物在260°C攪拌9h。冷卻至室溫後，將混合物用石油醚（600 mL）處理。將沈澱物過濾並乾燥，得到標題產物（43.9 g，81%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 270.1。

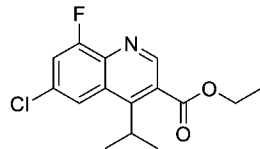
步驟3：乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯



【0217】 向乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯（5.5 g，20.4 mmol）在二甲基甲醯胺(80 mL)中之溶液中添加三溴化磷(11 g，40.8 mmol)，

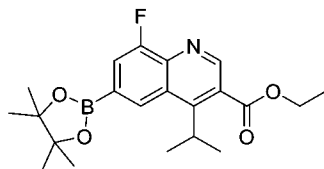
並將混合物在80°C攪拌4 h。將混合物冷卻至室溫並傾倒入冰水中。將沈澱物過濾並用乙酸乙酯溶解。將混合物用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（16%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（5.2 g，76%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 332.0、334.0。

步驟4：乙基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



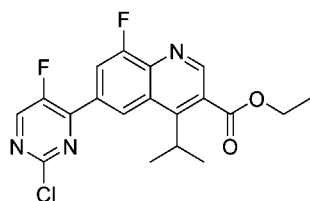
【0218】以與實例1步驟1類似的方式，從乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物（950 mg，86%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.82 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 296.1。

步驟5：乙基 8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



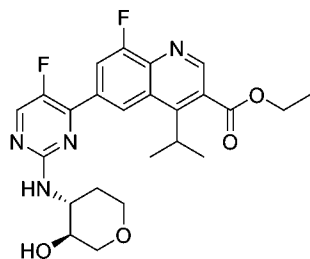
【0219】以與實例1步驟2類似的方式，從乙基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯和雙(酞)二硼製備標題化合物（0.7 g，100%）。LC-MS (M+H)⁺ = 306.1，對於相應的硼酸。

步驟6：乙基 6-(2-氯-5-氟嘓啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0220】 以與實例1步驟3類似的方式，從乙基 8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶製備標題化合物 (420 mg , 45%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.04 - 3.86 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 392.2 。

步驟7：乙基 8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



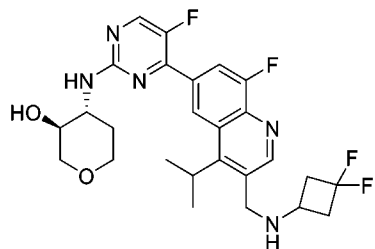
【0221】 以與實例1步驟4類似的方式，從乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-吡喃-3-醇 鹽酸鹽製備標題化合物 (300 mg , 59%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 473.3 。

步驟8：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

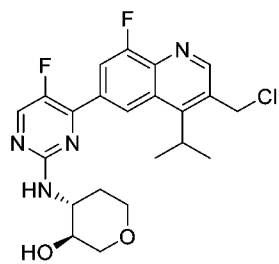
【0222】 以與實例3類似的方式，從乙基 8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物 (56 mg , 26%) 。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81 (s, 2H),

4.02 - 3.73 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 431.1 。

實例52：(3S,4R)-4-((4-(3-(((3,3-二氟環丁基)胺基)甲基)-8-氟-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



步驟1：(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0223】 在0°C向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇 (40 mg , 0.093 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加亞硫醯氯 (0.1 mL) , 並將反應溶液攪拌1 h然後用二氯甲烷稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液、水和鹽水洗滌 , 經硫酸鈉乾燥 , 過濾並蒸發 , 得到粗標題化合物 (40 mg) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 449.3 。

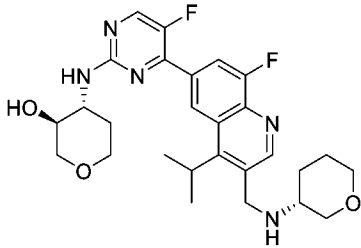
步驟2：(3S,4R)-4-((4-(3-(((3,3-二氟環丁基)胺基)甲基)-8-氟-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0224】 以與實例11步驟1中類似的方式 , 從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-

醇和3,3-二氟環丁烷-1-胺 鹽酸鹽製備標題化合物（17 mg，72%）。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.06 - 3.76 (m, 6H), 3.54 (s, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.06 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 520.1。

實例53：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-4-異丙基-3-(((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

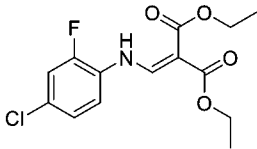


【0225】以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(R)-四氫-2H-哌喃-3-胺 鹽酸鹽製備標題化合物（14 mg，61%）。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.10 - 3.77 (m, 7H), 3.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 3H), 3.06 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.38 (m, 9H), 1.38 - 1.17 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 514.1。

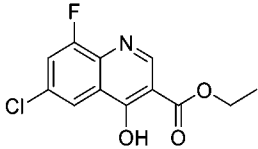
實例53也可以藉由以下步驟獲得：

步驟1：二乙基 2-(((4-氯-2-氟苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯



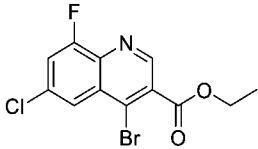
【0226】 將4-氯-2-氟苯胺（25 g，171.2 mmol）和二乙基 2-(乙氧基甲烯基)丙二酸酯（55 g）的溶液在110°C攪拌4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用石油醚（600 mL）處理。將沈澱物過濾並乾燥，得到標題化合物（43.9 g，81%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.72 -7.67 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 316.2。

步驟2：乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯



【0227】 將二乙基 2-(((4-氯-2-氟苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯（34.6 g，109.5 mmol）和二苯醚（50 mL）的反應混合物在260°C攪拌9h。冷卻至室溫後，將混合物用石油醚（600 mL）處理。將沈澱物過濾並乾燥，得到標題產物（43.9 g，81%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 270.1。

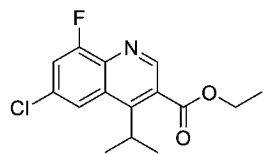
步驟3：乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯



【0228】 向乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯（5.5 g，20.4 mmol）在二甲基甲醯胺(80 mL)中之溶液中添加三溴化磷(11 g，40.8 mmol)，並將混合物在80°C攪拌4 h。將混合物冷卻至室溫並傾倒入冰水中。將沈澱物過濾並用乙酸乙酯溶解。將混合物用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉

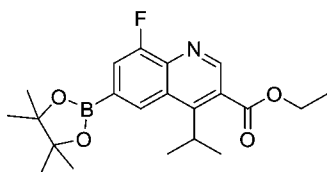
乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（16%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（5.2 g，76%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 332.0、334.0。

步驟4：乙基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



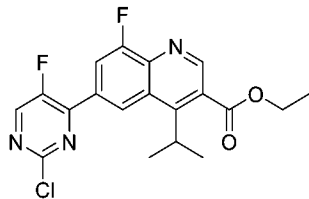
【0229】在氮氣下向異丙基溴化鎂溶液（7.5 mL，1M，7.5 mmol）中添加氯化鋅的四氫呋喃溶液（10.7 mL，0.7 M，7.5 mmol），並將混合物在50°C攪拌2 h。添加乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯（1.24 g，3.74 mmol）在二甲基甲醯胺（5 mL）中之溶液、碘化銅 (I)（71 mg，0.37 mmol）和(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈹 (II)（139 mg，0.19 mmol），並將所得混合物在50°C攪拌2 h然後冷卻至室溫。將反應用甲醇（5 mL）淬滅，並蒸發溶劑。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯和水中然後過濾。將濾液用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（16%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（0.95 mg，86%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.82 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 296.1。

步驟5：乙基 8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



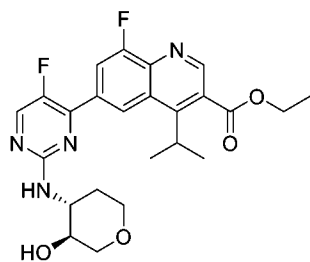
【0230】 將乙基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯（532 mg，1.8 mmol）、雙(醌)二硼（635 mg，2.5 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氧化鈣 (II)（72 mg，0.1 mmol）和乙酸鉀（459 mg，4.7 mmol）在1,4-二噁咄（18 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物過濾並蒸發濾液，得到產物（0.7 g，100%），將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺ = 306.1，對於相應的硼酸。

步驟6：乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



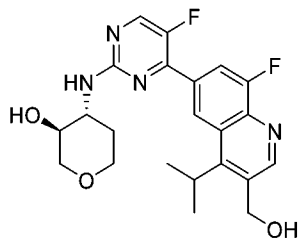
【0231】 將乙基 8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯（921 mg，2.38 mmol）、2,4-二氯-5-氟嘧啶（478 mg，2.86 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氧化鈣 (II)（103 mg，0.14 mmol）和碳酸鉀（0.86 g，6.2 mmol）在1,4-二噁咄（20 mL）和水（2.5 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（3%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（420 mg，45%）。LC-MS (M+H)⁺ = 392.2。

步驟7：乙基 8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0232】 將乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (423 mg, 1.08 mmol)、(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇 鹽酸鹽 (198 mg, 1.29 mmol)、(SP-4-1)-[1,3-雙[2,6-雙(1-乙基丙基)苯基]-4,5-二氯-1,3-二氫-2H-咪唑-2-亞基]二氯(2-甲基吡啶)鈹 (44 mg, 0.054 mmol) 和碳酸銨 (1.1 g, 3.24 mmol) 在1,4-二噁啉 (15 mL) 中之反應混合物在氮氣下在100°C攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，並蒸發溶劑。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (6%, v/v) 洗脫) 純化，得到標題化合物 (300 mg, 59%)。LC-MS (M+H)⁺ = 473.3。

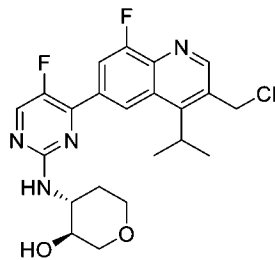
步驟8：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0233】 在氮氣下在0°C向乙基 8-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯 (236 mg, 0.5 mmol) 在四氫呋喃 (50 mL) 中之溶液中添加氫化鋁鋰 (57 mg, 1.5 mmol)，並在室溫攪拌3 h。將反應用甲醇淬滅，並蒸發溶劑。將殘餘物藉由製備型HPLC (洗脫液：水 (0.1%甲酸)/乙腈 (0.1%甲酸)) 純化，得到產物 (56 mg, 26%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.6

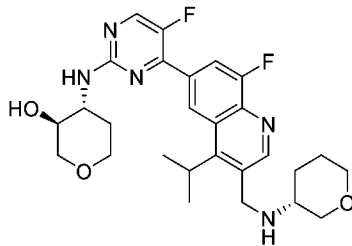
Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.02 - 3.73 (m, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 7H) 。 LC-MS ($M+H$)⁺ = 431.1 。

步驟9：(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0234】 在0°C向(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(羥基甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇 (40 mg, 0.093 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加亞硫醯氯 (0.1 mL)，並將反應溶液攪拌1 h然後用二氯甲烷稀釋。將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液、水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到粗標題化合物 (40 mg)。LC-MS ($M+H$)⁺ = 449.3 。

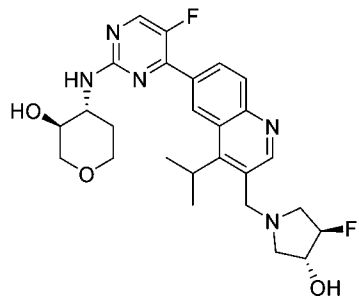
步驟10：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-4-異丙基-3-(((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0235】 在25°C向(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-8-氟-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇 (20 mg, 0.045 mmol) 在二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 中之溶液中添加(R)-四氫-2H-哌喃-3-胺 鹽酸

鹽 (12 mg , 0.089 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺 (17 mg , 0.13 mmol) 。將混合物在 25°C 攪拌 5 h 然後用乙酸乙酯 (15 mL) 稀釋。將有機溶液用鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法 (用在二氯甲烷中的甲醇 (5% , v/v) 洗脫) 純化，得到標題化合物 (14 mg , 61%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.10 - 3.77 (m, 7H), 3.69 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 3H), 3.06 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.38 (m, 9H), 1.38 - 1.17 (m, 1H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 514.1 。

實例54： (3R,4R)-4-氟-1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)吡咯啉-3-醇

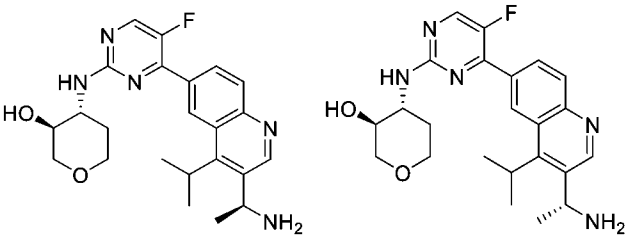


【0236】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3R,4R)-4-氟吡咯啉-3-醇製備標題化合物 (11.5 mg , 16.5%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 - 5.32 (m, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 5H), 3.60 - 3.50 (m, 1 H), 3.40 - 3.35 (m, 1 H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.68

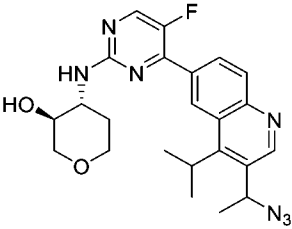
(m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H) 1.61 - 1.48 (m, 7H)。

LC-MS (M+H)⁺ = 500.1。

實例55和實例56：(3S,4R)-4-((4-(3-((S)-1-胺基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-((4-(3-((R)-1-胺基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



步驟1：(3S,4R)-4-((4-(3-(1-疊氮基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0237】以與實例38步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(1-羥基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇製備標題化合物 (71 mg, 37%)。LC-MS (M+H)⁺ = 452.2。

步驟2：(3S,4R)-4-((4-(3-((S)-1-胺基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-((4-(3-((R)-1-胺基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

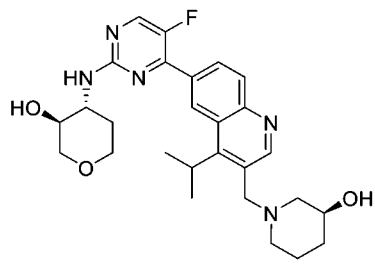
【0238】以與實例38步驟2中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(1-疊氮基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇製備實例55和實例56的混合物。在手性-HPLC上分離實例55和實例56，得到(3S,4R)-4-((4-(3-((S)-1-胺基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-((4-(3-((R)-1-胺基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇。

嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S,4R)-4-((4-(3-((R)-1-胺基乙基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇。分析型手性HPLC條件：CHIRALPAK ID-3，0.46 x 5 cm，3.0 μm。流動相：（己烷：二氯甲烷 = 1：1，含有0.5% 2M NH₃-MeOH）：EtOH，在22.5 min內20 mL/min。

【0239】 實例55（5 mg，17%）：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 7H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 426.1。手性HPLC：RT = 3.148 min。

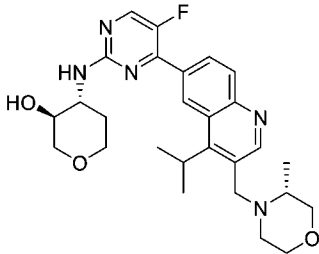
【0240】 實例56（5 mg，17%）¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.06-3.75 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 7H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 426.1。手性HPLC：RT = 5.669 min。

實例57：(S)-1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)哌啶-3-醇



【0241】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(3S)-哌啶-3-醇 鹽酸鹽製備標題化合物 (16 mg , 44%) 。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 8H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.3 。

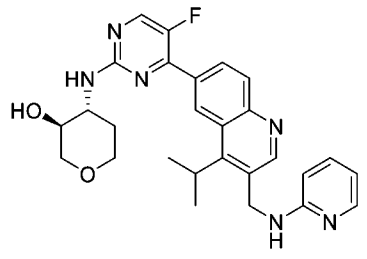
實例58 : (3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-(((R)-3-甲基咪啉代)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0242】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(R)-3-甲基咪啉製備標題化合物 (8 mg , 24%) 。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.34-8.24 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.70-3.48 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.22-2.00

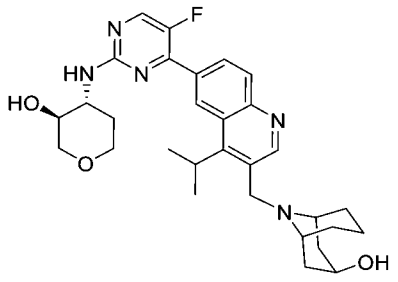
(m, 2H), 1.65-1.49 (m, 7H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 496.4 。

實例59：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(4-異丙基-3-((吡啶-2-基胺基)甲基)喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0243】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和吡啶-2-胺製備標題化合物(6.8 mg ,24%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 489.2 。

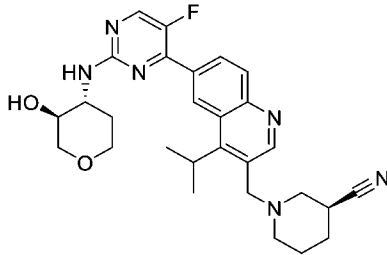
實例60：(1R,3R,5S)-9-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-3-醇



【0244】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲

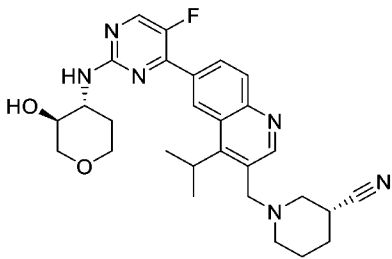
基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和
(1R,3r,5S)-9-氮雜二環[3.3.1]壬烷-3-醇 鹽酸鹽製備標題化合物 (9
mg , 32%) 。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 1H), 8.77
(s, 1H), 8.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.30-8.21 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.8
Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J
= 4.5 Hz, 1H), 4.07-3.91 (m, 4H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.61-3.46 (m,
1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.40-
2.09 (m, 3H), 2.09-1.83 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.51-1.35 (m,
2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 536.4 。

實例61 : (S)-1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)
嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)哌啶-3-甲腈



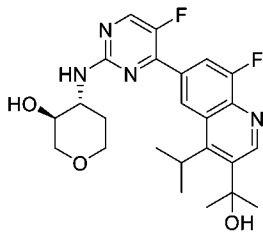
【0245】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲
基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和
(S)-哌啶-3-甲腈製備標題化合物 (12 mg , 38%) 。 ¹H-NMR (300 MHz,
DMSO-d₆) δ 9.13 (brs, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.55-8.45 (m, 1H),
8.34-8.23 (m, 1H), 8.20-8.09 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 4.99-4.93
(m, 1H), 4.10-3.66 (m, 6H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H),
3.07-3.01 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.07-2.01
(m, 1H), 1.81-1.41 (m, 12H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 505.4 。

實例62 : (R)-1-((6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)
嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-基)甲基)哌啶-3-甲腈

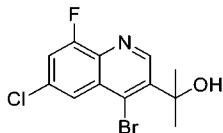


【0246】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和(R)-哌啶-3-甲腈製備標題化合物(13 mg, 37%)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (brs, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.04-3.80 (m, 4H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 12H)。LC-MS (M+H)⁺ = 505.4。

實例67：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



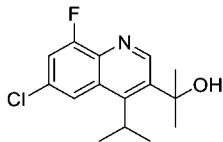
步驟1：2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇



【0247】 在氮氣下在-78°C向乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯(333 mg, 1 mmol)在四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(3 mL, 3 mmol, 四氫呋喃中的1M)，並將混合物在2 h內緩慢加溫至0°C，然後藉由飽和氯化銨水溶液淬滅。將水層用乙酸乙酯萃取3次。將合併的

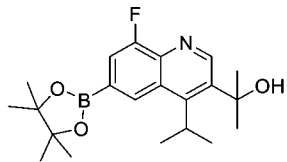
有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（33%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（240 mg，75%）。LC-MS (M+H) + = 318.0、320.0。

步驟2：2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



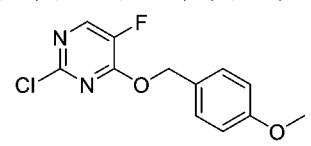
【0248】 在氮氣下向異丙基溴化鎂溶液（3 mL，四氫呋喃中的1M，3 mmol）中添加氯化鋅（3 mL，四氫呋喃中的1 M，3 mmol），並將混合物在50°C攪拌2 h，然後添加N,N-二甲基甲醯胺（10 mL）中的2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇（240 mg，0.75 mmol）、CuI（14 mg，0.075 mmol）和(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（28 mg，0.038 mmol）。將反應混合物在50°C攪拌2 h然後冷卻至室溫。將反應用甲醇（10 mL）淬滅，並濃縮溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋，並將有機溶液用水和飽和氯化銨水溶液洗滌。將水相用乙酸乙酯萃取3次。將有機層合併，用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（50%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（75 mg，35%）。LC-MS (M+H) + = 282.2。

步驟3：2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇



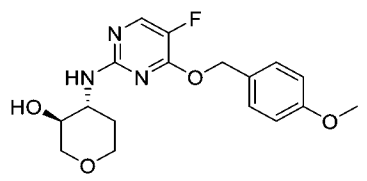
【0249】 以與實例1步驟2類似的方式，從2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇和雙(酯)二硼製備標題化合物（99 mg，100%）。LC-MS (M+H) + = 292.2，對於相應的硼酸。

步驟4：2-氯-5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶



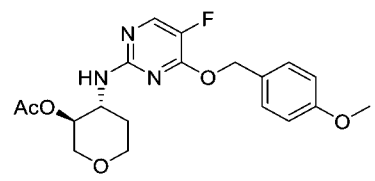
【0250】 在氮氣氛下在0°C向氫化鈉（925 mg，23.13 mmol，60%）在四氫呋喃（30 mL）中之溶液中滴加四氫呋喃（12.0 mL）中的(4-甲氧基苄基)甲醇（2350 mg，17.018 mmol）。將所得混合物在氮氣氛下在0°C攪拌30 min。在0°C經20 min向上述混合物中滴加四氫呋喃（12 mL）中的2,4-二氯-5-氟嘧啶（2375 mg，14.23 mmol）。將所得混合物在氮氣氛下在0°C再攪拌2 h，然後藉由添加飽和氯化銨水溶液（30 mL）淬滅。將所得溶液用乙酸乙酯（40 mL X 2）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（0%至10%梯度，v/v）洗脫）純化，產生標題化合物（3300 mg，86%）。LC-MS (M+H)⁺ = 269.2。

步驟5：(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-呋喃-3-醇



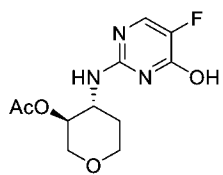
【0251】 以與實例1步驟4中類似的方式，從2-氯-5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶和(3S,4R)-4-胺基呋喃-3-醇 鹽酸鹽製備標題化合物（1900 mg，73%）。LC-MS (M+H)⁺ = 350.1。

步驟6：(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-呋喃-3-基 乙酸酯



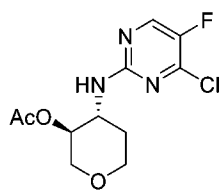
【0252】 在氮氣氛下在0°C向(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇（1900 mg，5.43 mmol）和三乙胺（4400 mg，43.47 mmol）在二氯甲烷（40 mL）中之溶液中滴加乙酸酐（3325 mg，32.57 mmol）。將所得混合物在氮氣氛下在室溫攪拌16 h，然後藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液（30 mL）淬滅。將所得混合物用二氯甲烷（40 mL x 2）萃取。將有機相合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法（用在二氯甲烷中的乙酸乙酯（0%至25%梯度，v/v）洗脫）純化，產生標題化合物（1950 mg，91%）。LC-MS (M+H)⁺ = 392.0。

步驟7：(3S,4R)-4-((5-氟-4-羥基嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基 乙酸酯



【0253】 在氮氣氛下向(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基 乙酸酯（1950 mg，4.98 mmol）在甲醇（30 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（945 mg，0.888 mmol）。將混合物在1大氣壓氮氣氛下在室溫氫化6 h。將反應通過矽藻土墊過濾並在減壓下濃縮，產生標題化合物（1200 mg，88%）。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0。

步驟8：(3S,4R)-4-((4-氯-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基 乙酸酯

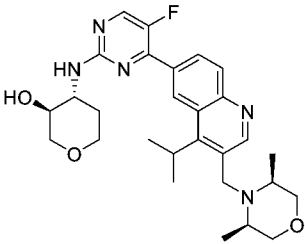


【0254】 在氮氣氛下在室溫向(3S,4R)-4-((5-氟-4-羥基嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基 乙酸酯 (1200 mg, 4.42 mmol) 和N,N-二乙基苯胺 (1985 mg, 13.31 mmol) 在1,2-二氯乙烷 (25 mL) 中之溶液中滴加磷醯氯 (2055 mg, 13.42 mmol) 。將所得混合物在氮氣氛下在100°C攪拌3 h, 然後冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物藉由快速層析法(用在石油醚中的乙酸乙酯 (0%至30%梯度) 洗脫) 純化, 產生標題化合物 (820 mg, 63%) 。LC-MS (M+H)⁺ = 290.0 。

步驟9：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0255】 以與實例1步驟3類似的方式, 從2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-((4-氯-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-基 乙酸酯製備標題化合物 (11 mg, 20%) 。¹H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.64 - 1.43 (m, 7H) 。LC-MS (M+H)⁺ = 459.1 。

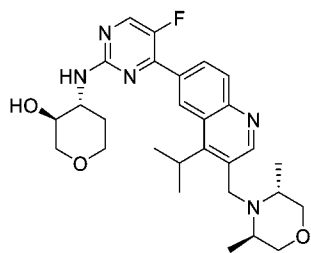
實例68：(3S,4R)-4-((4-(3-(((3R,5S)-3,5-二甲基咪啉代)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



【0256】 以與實例11步驟1中類似的方式, 從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲

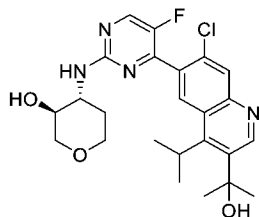
基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和 (3R,5S)-3,5-二甲基咪啉 鹽酸鹽製備標題化合物 (5.3 mg , 18%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.31 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.80 - 3.97 (m, 4H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 7H), 0.86 - 0.78 (m, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 510.1 。

實例69： (3S,4R)-4-((4-(3-(((3R,5R)-3,5-二甲基咪啉代)甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

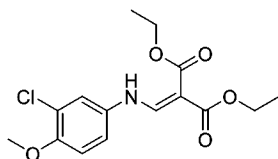


【0257】 以與實例11步驟1中類似的方式，從(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇和 (3R,5R)-3,5-二甲基咪啉 鹽酸鹽製備標題化合物 (5.6 mg , 19%) 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 7H), 1.07 - 1.00 (m, 6H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 510.1 。

實例70：(3S,4R)-4-((4-(7-氯-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

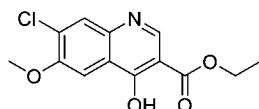


步驟1：二乙基 2-(((3-氯-4-甲氧基苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯



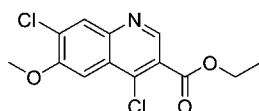
【0258】 向 3-氯-4-甲氧基苯胺（8.0 g，50.76 mmol）中添加二乙基 2-(乙氧基甲烯基)丙二酸酯（16.4 g，76.14 mmol）。將反應混合物在 110°C 攪拌 3 h 然後冷卻至 60°C。將混合物傾倒入石油醚（500 mL）中，並過濾沈澱物，得到標題化合物（14.1 g，85%）。LC-MS (M+H)⁺ = 328.1

步驟2：乙基 7-氯-4-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯



【0259】 將二乙基 2-(((3-氯-4-甲氧基苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯（10.0 g，30.57 mmol）和二苯基醚（50 mL）的混合物在 260°C 攪拌 2 h 然後冷卻至 60°C。將混合物傾倒入石油醚（500 mL）中，並過濾沈澱物，得到標題化合物（7.0 g，82%）。LC-MS (M+H)⁺ = 282.1。

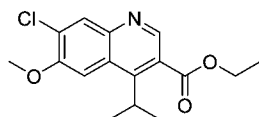
步驟3：乙基 4,7-二氯-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯



【0260】 向乙基 7-氯-4-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯（5.0 g，17.73 mmol）在二氯甲烷（50 mL）和 N,N-二甲基甲醯胺（0.4 mL）中之溶

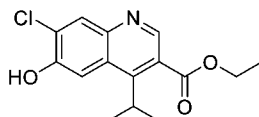
液中添加草醯氯 (2.7 g, 17.73 mmol)。將反應混合物在 40°C 攪拌 3 h, 然後冷卻至室溫並用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。將有機溶液用鹽水 (30 mL) 洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (50%, v/v) 洗脫) 純化, 得到標題化合物 (3.9 g, 76%)。LC-MS (M+H)⁺ = 300.1

步驟4: 乙基 7-氯-4-異丙基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯



【0261】向異丙基溴化鎂 (4.0 mL, 10.0 mmol, 四氫呋喃中的 2.5 M) 中添加氯化鋅 (14.3 mL, 10.0 mmol, 四氫呋喃中的 0.7 M)。將反應混合物在 50°C 攪拌 1 h 然後冷卻至室溫。向混合物中添加乙基 4,7-二氯-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯 (2.0 g, 6.67 mmol)、CuI (128 mg, 0.67 mmol)、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II) (248 mg, 0.34 mmol)。然後將反應混合物在 50°C 攪拌 3 h, 然後冷卻至室溫並用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。將混合物用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (50%, v/v) 洗脫) 純化, 得到標題化合物 (1.4 g, 69%)。LC-MS (M+H)⁺ = 308.3。

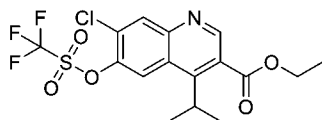
步驟5: 乙基 7-氯-6-羥基-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0262】在 0°C 向乙基 7-氯-4-異丙基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸酯 (1.1 g, 3.57 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加 BBr₃ (17.8 mL, 17.85 mmol, 二氯甲烷中的 1 M)。然後將反應混合物在 0°C 攪拌 2 h, 然後用乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋。將混合物用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經

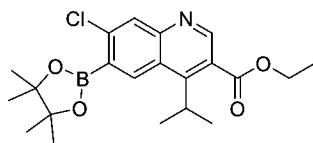
硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（50%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（750 mg，72%）。LC-MS (M+H)⁺ = 294.3。

步驟6：乙基 7-氯-4-異丙基-6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-3-甲酸酯



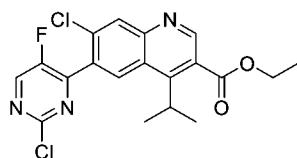
【0263】在0°C向乙基 7-氯-6-羥基-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯（720 mg，2.46 mmol）在二氯甲烷（10 mL）中之溶液中添加三乙胺（596 mg，5.90 mmol）和三氟甲磺酸酐（1.39 g，4.92 mmol），然後將反應混合物在0°C攪拌2 h，然後用乙酸乙酯（30 mL）稀釋。將混合物用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（50%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物，得到標題化合物（889 mg，85%）。LC-MS (M+H)⁺ = 426.4。

步驟7：乙基 7-氯-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



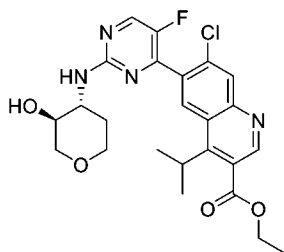
【0264】以與實例1步驟2類似的方式，從乙基 7-氯-4-異丙基-6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-3-甲酸酯和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)製備標題化合物（508 mg，92%）。LC-MS (M+H)⁺ = 404.4。

步驟8：乙基 7-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0265】 以與實例1步驟3類似的方式，從乙基 7-氯-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶製備標題化合物（396 mg，76%）。LC-MS (M+H) + = 408.1。

步驟9：乙基 7-氯-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



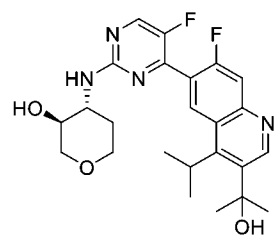
【0266】 以與實例4步驟6類似的方式，從乙基 7-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯和(3S,4R)-4-胺基四氢-2H-哌喃-3-醇鹽酸鹽製備標題化合物（221 mg，72%）。LC-MS (M+H) + = 489.3。

步驟10：(3S,4R)-4-((4-(7-氯-3-(2-羟基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氢-2H-哌喃-3-醇

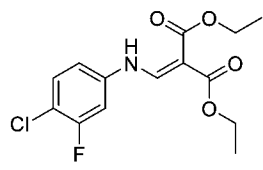
【0267】 在-40°C向乙基 7-氯-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯（100 mg，0.20 mmol）在四氢呋喃（4 mL）中之溶液中添加甲基鋰（0.6 mL，0.96 mmol，四氢呋喃中的1.6 M）。然後將反應混合物在0°C攪拌2 h，然後用乙酸乙酯（30 mL）稀釋。將混合物用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（50%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物，得到標題化合物（12 mg，13%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.10

(s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 1 H), 3.38 - 3.28 (m, 1 H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.09 -1.96 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.58 - 1.45 (m, 7H) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 475.3 。

實例116：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

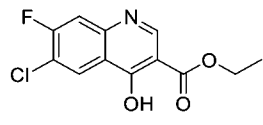


步驟1：二乙基 2-(((4-氯-3-氟苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯



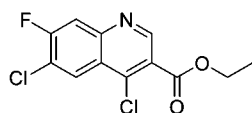
【0268】 以與實例51步驟1類似的方式，從4-氯-3-氟苯胺和二乙基 2-(乙氧基甲烯基)丙二酸酯製備標題化合物（26.4 g，81%）。LC-MS (M+H)⁺ = 316.2 。

步驟2：乙基 6-氯-7-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯



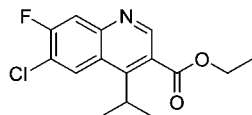
【0269】 以與實例51步驟2類似的方式，從二乙基 2-(((4-氯-3-氟苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯製備標題化合物和乙基 6-氯-5-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯（9.5 g，43%）的混合物。LC-MS (M+H)⁺ = 270.1 。

步驟3：乙基 4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸酯和乙基 4,6-二氯-5-氟喹啉-3-甲酸酯



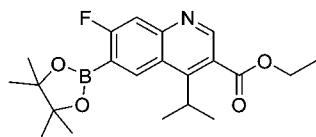
【0270】 以與實例51步驟3類似的方式，從乙基 6-氯-7-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯和乙基 6-氯-5-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯的混合物製備標題化合物（5.5 g，84%）。LC-MS (M+H) + = 288.1。

步驟4：乙基 6-氯-7-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



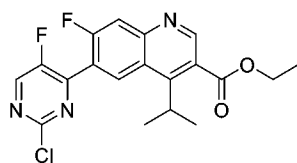
【0271】 以與實例1步驟1類似的方式，從乙基 4,6-二氯-7-氟喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物（2.2 g，66%）。LC-MS (M+H) + = 296.3。

步驟5：乙基 7-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯



【0272】 以與實例1步驟2類似的方式，從乙基 6-氯-7-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯製備標題化合物（1.9 g，粗品，用於下一步驟）。LC-MS (M+H) + = 306.3，對於相應的硼酸。

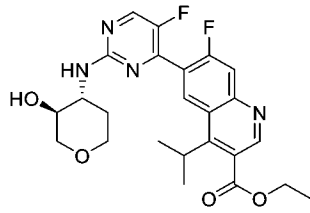
步驟6：乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯



【0273】 以與實例1步驟3類似的方式，從乙基 7-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶製備標題化合物（1.5 g，52%，經2個步驟）。LC-MS (M+H) + = 392.1。

步驟7：乙基 7-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺

基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯

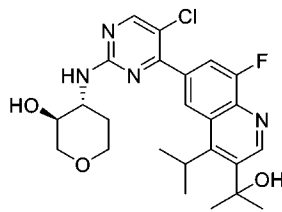


【0274】 以與實例4步驟6類似的方式，從乙基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇製備標題化合物 (1.1 g, 61%)。LC-MS (M+H)⁺ = 473.4。

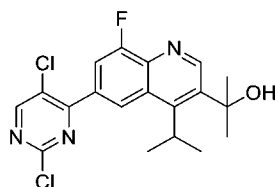
步驟8：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(7-氟-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0275】 以與實例70步驟10類似的方式，從乙基 7-氟-6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-3-甲酸酯和甲基鋰製備標題化合物 (9 mg, 5%)。1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.76 - 4.47 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.01 - 3.00 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.56 - 1.49 (m, 7H)。LC-MS (M+H)⁺ = 459.5。

實例117：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



步驟1：2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



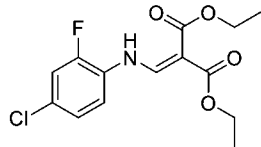
【0276】 以與實例1步驟3類似的方式，從2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇和2,4,5-三氯嘧啶製備標題化合物（50 mg，48%）。LC-MS (M+H)⁺ = 394.1。

步驟2：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0277】 以與實例4步驟6類似的方式，從2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇製備標題化合物（17 mg，40%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.71 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.56 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.60 - 1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 475.1。

實例117可以藉由以下程序獲得：

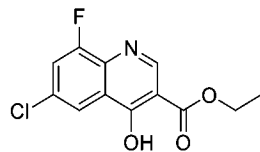
步驟1：二乙基 2-(((4-氯-2-氟苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯



【0278】 將4-氯-2-氟苯胺（25 g，171.2 mmol）和二乙基 2-(乙氧基甲烯基)丙二酸酯（55 g）的溶液在110°C攪拌4 h。冷卻至室溫後，將反應混合物用石油醚（600 mL）處理。將沈澱物過濾並乾燥，得到標

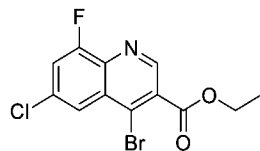
題化合物 (43.9 g, 81%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.72 -7.67 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 316.2。

步驟2：乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯



【0279】將二乙基 2-(((4-氯-2-氟苯基)胺基)甲烯基)丙二酸酯 (34.6 g, 109.5 mmol) 和二苯醚 (50 mL) 的反應混合物在260°C攪拌9h。冷卻至室溫後，將混合物用石油醚 (600 mL) 處理。將沈澱物過濾並乾燥，得到標題產物 (43.9 g, 81%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 270.1。

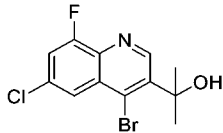
步驟3：乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯



【0280】向乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-3-甲酸酯 (5.5 g, 20.4 mmol) 在二甲基甲醯胺(80 mL)中之溶液中添加三溴化磷(11 g, 40.8 mmol)，並將混合物在80°C攪拌4 h。將混合物冷卻至室溫並傾倒入冰水中。將沈澱物過濾並用乙酸乙酯溶解。將混合物用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由柱層析法(用在石油醚中的乙酸乙酯 (16%, v/v) 洗脫)純化，得到標題化合物 (5.2 g, 76%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 10.0

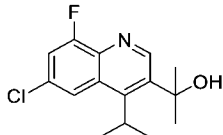
Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) 。LC-MS (M+H)⁺ = 332.0 、334.0 。

步驟4：2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇



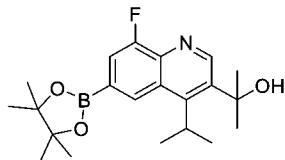
【0281】 在氮氣下在-78°C向乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-甲酸酯(333 mg , 1 mmol) 在四氫呋喃(8 mL) 中之溶液中添加甲基溴化鎂(3 mL , 3 mmol , 1M在四氫呋喃中) , 並將混合物在2 h內緩慢加溫至0°C , 然後藉由飽和氯化銨水溶液淬滅。將水層用乙酸乙酯萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物藉由柱層析法(用在石油醚中的乙酸乙酯(33% , v/v) 洗脫) 純化, 得到標題化合物(240 mg , 75%) 。LC-MS (M+H)⁺ = 318.0 、320.0 。

步驟5：2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



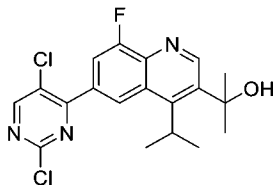
【0282】 在氮氣下向異丙基溴化鎂溶液(3 mL , 1M在四氫呋喃中 , 3 mmol) 中添加氯化鋅(3 mL , 1M在四氫呋喃中 , 3 mmol) , 並將混合物在50°C攪拌2 h , 然後添加N,N-二甲基甲醯胺(10 mL) 中的2-(4-溴-6-氯-8-氟喹啉-3-基)丙-2-醇(240 mg , 0.75 mmol) 、CuI (14 mg , 0.075 mmol) 和(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II) (28 mg , 0.038 mmol) 。將反應混合物在50°C攪拌2 h然後冷卻至室溫。將反應用甲醇(10 mL) 淬滅, 並濃縮溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯稀釋, 並將有機溶液用水和飽和氯化銨水溶液洗滌。將水相用乙酸乙酯萃取3次。將有機層合併, 用水和鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發。

將殘餘物藉由柱層析法（用在石油醚中的乙酸乙酯（50%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（75 mg，35%）。LC-MS (M+H)⁺ = 282.2。
 步驟6：2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇



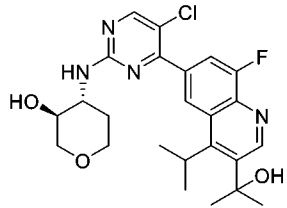
【0283】 將2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇（75 mg，0.265 mmol）和雙(酯)二硼（94 mg，0.37 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（9 mg，0.013 mmol）和乙酸鉀（39 mg，0.4 mmol）在1,4-二噁啉（2.5 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物過濾並蒸發濾液，得到標題化合物（99 mg，100%）。LC-MS (M+H)⁺ = 292.2，對於相應的硼酸。

步驟7：2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇



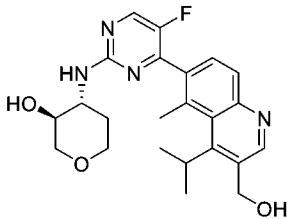
【0284】 將2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-3-基)丙-2-醇（99 mg，0.264 mmol）、2,4,5-三氯嘧啶（97 mg，0.53 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈣 (II)（19 mg，0.026 mmol）和碳酸鉀（0.14 g，1 mmol）在1,4-二噁啉（4 mL）和水（0.5 mL）中之混合物在氮氣下在80°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘餘物藉由矽膠快速層析法（用在二氯甲烷中的甲醇（3%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（50 mg，48%）。LC-MS (M+H)⁺ = 394.1。

步驟8：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-3-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

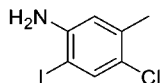


【0285】 將2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-3-基)丙-2-醇 (35 mg, 0.089 mmol) 和N,N-二異丙基乙胺 (35 mg, 0.27 mmol) 溶解於乙腈 (1 mL) 中。添加(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-吡喃-3-醇 (20 mg, 0.17 mmol)，並將混合物在80°C攪拌36 h然後冷卻至室溫。將溶劑在真空下除去然後添加水 (2 mL)。將水層用乙酸乙酯 (3 mL X 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將粗品藉由矽膠快速層析法純化，得到標題產物 (17 mg, 40%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.71 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.56 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.60 - 1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 475.1。

實例120：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

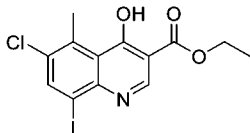


步驟1：4-氯-2-碘-5-甲基苯胺



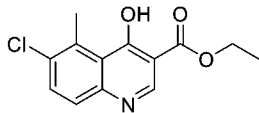
【0286】 將4-氯-3-甲基苯胺（12.7 g，89.69 mmol）溶解於乙酸（150 mL）中。在0°C添加N-碘代琥珀醯亞胺（20.2 g，89.69 mmol），並將反應溶液在室溫攪拌14 h。藉由減壓除去乙酸，然後添加水（50 mL）和乙酸乙酯（200 mL）。添加飽和碳酸氫鈉水溶液直到pH = 8。將水層與有機層分離，然後用乙酸乙酯萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（23.35 g，97%）。LC-MS (M+H)⁺ = 268.0。

步驟2：乙基 6-氯-4-羥基-8-碘-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



【0287】 將4-氯-2-碘-5-甲基苯胺（14.35g，53.65 mmol）和二乙基 2-(乙氧基甲烯基)丙二酸酯（12.2 g，56.33 mmol）的混合物在120°C攪拌4 h。添加二苯基醚（60 mL），並將所得混合物加熱至260°C持續3 h，然後冷卻至60°C，添加乙酸乙酯（100 mL），並將所得漿液在室溫攪拌2 h。藉由過濾獲得標題化合物（10.5 g，50%）。LC-MS (M+H)⁺ = 392.0。

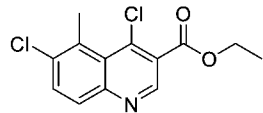
步驟3：乙基 6-氯-4-羥基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



【0288】 將乙基 6-氯-4-羥基-8-碘-5-甲基喹啉-3-甲酸酯（1.76 g，4.49 mmol）、甲酸鈉（1.53 g，22.47 mmol）和四(三苯基磷)鈾(0)（259.7 mg，0.2247 mmol）在N,N-二甲基甲醯胺（20 mL）中之溶液在氮氣氛下在120°C攪拌1 h，然後冷卻至室溫，隨後添加水（50 mL）。

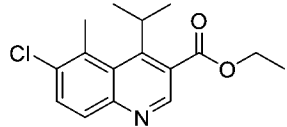
將沈澱物過濾，用水和乙酸乙酯洗滌，得到標題化合物（1.224 g，100%）。LC-MS (M+H)⁺ = 266.0。

步驟4：乙基 4,6-二氯-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



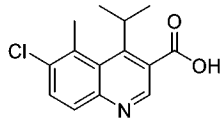
【0289】將乙基 6-氯-4-羥基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯（1.224 g，4.61 mmol）溶解於無水二氯甲烷（20 mL）和N,N-二甲基甲醯胺（0.1 mL）中。在35°C滴加草醯氯（643.2 mg，5.07 mmol），並將反應溶液在40°C攪拌過夜然後冷卻至0°C。添加飽和碳酸氫鈉溶液直到pH = 8，並將水層與有機層分離。將水層用二氯甲烷萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（1.31 g，100%）。LC-MS (M+H)⁺ = 284.0。

步驟5：乙基 6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯



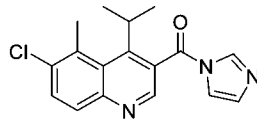
【0290】在0°C將氯化鋅的四氫呋喃溶液（1N，6.92 mL，6.92 mmol）添加至異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液（6.92 mL，1N，6.92 mmol）中，並將反應混合物在氮氣下加熱至50°C持續1 h，然後冷卻至0°C。添加乙基 4,6-二氯-5-甲基喹啉-3-甲酸酯（1.31 g，4.61 mmol）、CuI（87.8 mg，0.461 mmol）和(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈹(II)（168.7 mg，0.231 mmol），並將所得混合物在氮氣下加熱至50°C持續2 h，然後冷卻至0°C。添加飽和氯化銨溶液（20 mL），並將水層用乙酸乙酯萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（1.35 g，100%）。LC-MS (M+H)⁺ = 292.0。

步驟6：6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸



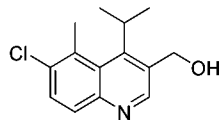
【0291】向乙基 6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸酯(200 mg, 0.686 mmol)在甲醇(3 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀溶液(2N, 1.02 mL, 2.04 mmol)。將所得混合物在60°C攪拌過夜，然後冷卻至室溫並濃縮。添加水(2 mL)並添加2 N HCl溶液直到pH = 6。將水層用乙酸乙酯萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物(180 mg, 99.6%)。LC-MS (M+H)⁺ = 264.0。

步驟7：(6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮



【0292】向6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-甲酸(60 mg, 0.228 mmol)在四氫呋喃中之溶液中添加羰基二咪唑(73.81 mg, 0.455 mmol)，並將反應混合物在室溫攪拌過夜，然後在0°C添加水。將水層用乙酸乙酯萃取3次。將合併的層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物(71.4 mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 314.0。

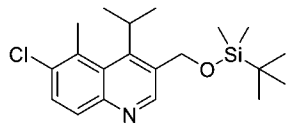
步驟8：(6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-基)甲醇



【0293】在0°C向(6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮(71.4 mg, 0.228 mmol)在四氫呋喃中之溶液中添加氫化鋁鋰(9.5 mg, 0.250 mmol)，並將反應混合物在0°C攪拌1 h，然後在室

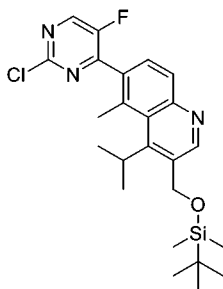
溫攪拌過夜。在0°C將硫酸鈉十水合物添加至反應混合物中，並將混合物攪拌30 min然後添加乙酸乙酯。將混合物在室溫再攪拌1 h然後過濾。濃縮濾液並將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（25.6 mg，45%）。LC-MS (M+H)⁺ = 250.0。

步驟9：3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉



【0294】 在0°C向(6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉-3-基)甲醇（184 mg，0.737 mmol）和1H-咪唑（88.53 mg，1.474 mmol）在二氯甲烷中之溶液中添加三級丁基二甲基氯矽烷（166.6 mg，1.105 mmol），並將反應溶液在室溫攪拌過夜，然後添加水。將水層用二氯甲烷萃取3次。將合併的層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（212 mg，79%）。LC-MS (M+H)⁺ = 364.0。

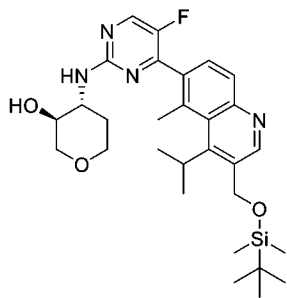
步驟10：3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-5-甲基喹啉



【0295】 將3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-氯-4-異丙基-5-甲基喹啉（212 mg，0.583 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)（295.8 mg，1.165 mmol）、乙酸鉀（171.5 mg，1.75 mmol）和二氯雙(三環己基膦)鈹（43 mg，0.0583 mmol）

在無水1,4-二噁唑（10 mL）中之混合物在氮氣下在110°C攪拌過夜然後冷卻至室溫。添加水（3 mL）中的碳酸鉀（241 mg，1.75 mmol）、(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈮(II)（42.6 mg，0.0582 mmol）和2,4-二氯-5-氟嘧啶（291.8 mg，1.75 mmol），並將混合物加熱至70°C持續2 h，然後冷卻至室溫並濃縮。添加水（2 mL），並將水層用乙酸乙酯萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由矽膠快速層析法純化，得到標題化合物（88 mg，32.8%）。LC-MS (M+H)⁺ = 460.0。

步驟11：(3S,4R)-4-((4-(3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



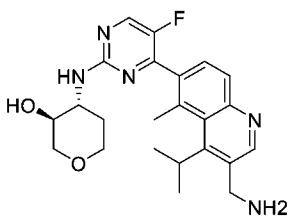
【0296】以與實例1步驟4類似的方式，從3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基-5-甲基喹啉和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-吡喃-3-醇鹽酸鹽製備標題化合物（103 mg，100%）。LC-MS (M+H)⁺ = 541.2。

步驟12：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

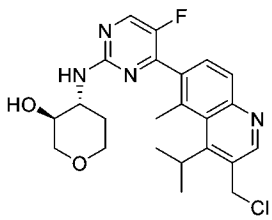
【0297】向(3S,4R)-4-((4-(3-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇（103.43 mg，0.191 mmol）在四氫呋喃（1 mL）中之溶液中添加四氫呋喃中的四丁基氟化銨（1N，0.57 mL，0.57 mmol），並將反應溶

液在室溫攪拌2 h，然後添加水（5 mL）。將水層用乙酸乙酯萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物（46 mg，56%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.04 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 427.0。

實例145：(3S,4R)-4-((4-(3-(胺基甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



步驟1：(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇



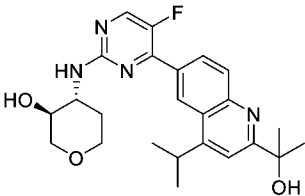
【0298】 在0°C向二氯甲烷（20 mL）中的(3S,4R)-4-((5-氟-4-(3-(羥基甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇（349 mg，0.818 mmol）中添加亞硫醯氯（116.8 mg，0.982 mmol），並將反應混合物在室溫攪拌3 h。添加飽和碳酸氫鈉溶液直到pH = 8，並將水層用二氯甲烷萃取3次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉

乾燥，過濾並濃縮。獲得標題化合物(364 mg ,100%)。LC-MS (M+H)⁺ = 445.0。

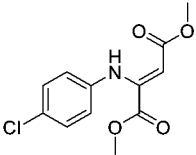
步驟2：(3S,4R)-4-((4-(3-(胺基甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

【0299】 將(3S,4R)-4-((4-(3-(氯甲基)-4-異丙基-5-甲基喹啉-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇 (24 mg , 0.054 mmol) 和甲醇 (5 mL) 中的7 N胺的溶液在密封管中在50°C攪拌過夜，然後冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到標題化合物 (6 mg , 25%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.75 - 4.25 (br s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.32 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.98 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.31 (m, 1H), 1.44 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 426.0。

實例206：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇



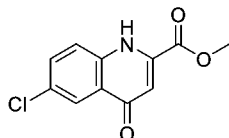
步驟1：二甲基 2-((4-氯苯基)胺基)延胡索酸鹽



【0300】 向4-氯苯胺 (3.0 g , 23.5 mmol) 在乙醇 (40 mL) 中之溶液

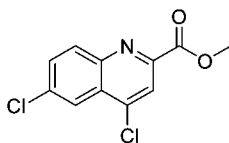
中添加二甲基 丁-2-炔二酸酯（3.4 g，23.5 mmol）。將混合物在室溫攪拌15 h然後在真空下濃縮。獲得標題化合物（6.5 g，粗品）。LC-MS $(M+H)^+ = 270.1$ 。

步驟2：甲基 6-氯-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸酯



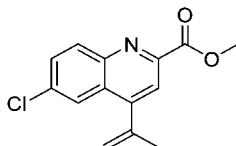
【0301】 將二甲基 2-((4-氯苯基)胺基)延胡索酸鹽（5.5 g，20 mmol）和多磷酸（30 mL）的混合物在100°C攪拌1 h然後冷卻至室溫。將混合物用0°C的水（300 mL）稀釋並攪拌1 h。藉由過濾收集沈澱物並將其真空下乾燥，得到標題化合物（3.0 g，63%）。LC-MS $(M+H)^+ = 238.1$ 。

步驟3：甲基 4,6-二氯喹啉-2-甲酸酯



【0302】 將甲基 6-氯-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸酯（3.0 g，12.6 mmol）和三氯氧化磷（30 mL）的混合物在100°C攪拌8 h。將混合物冷卻至室溫並傾倒入冰水（200 mL）中。然後將混合物攪拌1 h然後過濾。將沈澱物在真空下乾燥，得到標題化合物（2.4 g，74%）。LC-MS $(M+H)^+ = 256.1$ 。

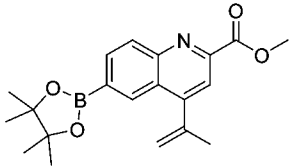
步驟4：甲基 6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉-2-甲酸酯



【0303】 以與實例1步驟3類似的方式，從甲基 4,6-二氯喹啉-2-甲酸酯（2.0 g，7.8 mmol）和異丙烯基三氟硼酸鉀製備標題化合物（1.5 g，

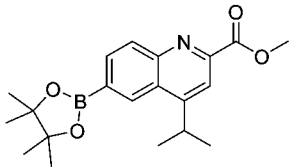
73%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 262.2 。

步驟5：甲基 4-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯



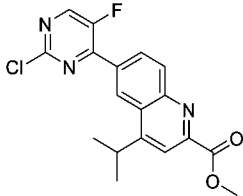
【0304】 以與實例1步驟2類似的方式，從甲基 6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉-2-甲酸酯和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)製備標題化合物 (1.2 g , 59%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 354.2 。

步驟6：甲基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯



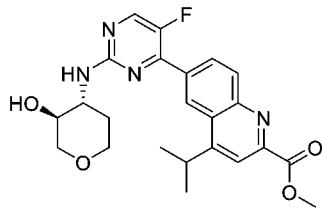
【0305】 向甲基 4-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯 (1.0 g , 3.8 mmol) 在甲醇 (30 mL) 中之溶液中添加10%鈹碳粉 (100 mg) 。將混合物在氫氣氛下 (1 atm) 攪拌過夜。將混合物過濾並濃縮，得到標題化合物 (900 mg , 90%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 356.2 。

步驟7：甲基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯



【0306】 以與實例1步驟3類似的方式，從甲基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶製備標題化合物 (500 mg , 52%) 。 LC-MS (M+H)⁺ = 360.1 。

步驟8：甲基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯



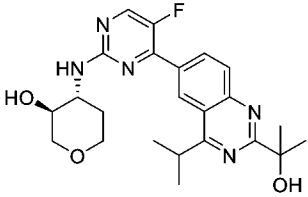
【0307】以與實例1步驟4類似的方式，從甲基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-哌喃-3-醇製備標題化合物（200 mg，32%）。LC-MS (M+H)⁺ = 441.2。

步驟9：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

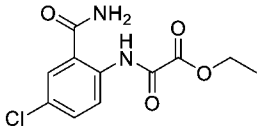
【0308】在-78°C向甲基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯（100 mg，0.23 mmol）在四氫呋喃（5 mL）中之溶液中滴加甲基碘化鎂溶液（3M在四氫呋喃中，0.4 mL，1.2 mmol）。將混合物在-78°C攪拌1 h。將混合物用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯（3 × 10 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘餘物藉由TLC（用在二氯甲烷中的甲醇（5%，v/v）洗脫）純化，得到標題化合物（10 mg，10%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 4H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 441.6。

實例207：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-

基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-呋喃-3-醇

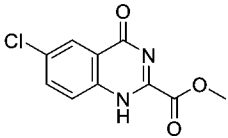


步驟1：乙基 2-((2-胺基甲醯基-4-氯苯基)胺基)-2-側氧基乙酸酯



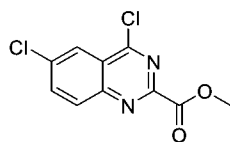
【0309】 在0°C向2-胺基-5-氯苯甲醯胺（10 g，58.6 mmol）和三乙胺（18 g，178 mmol）在四氫呋喃（170 mL）中之溶液中滴加乙基 2-氯-2-側氧基乙酸酯（10 g，73.3 mmol）在四氫呋喃（30 mL）中之溶液。將混合物在0°C攪拌1 h。將混合物用水（200 mL）稀釋並用乙酸乙酯（3 × 300 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮，得到標題化合物（15 g，93%）。LC-MS (M+H)⁺ = 271.2。

步驟2：甲基 6-氯-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸酯



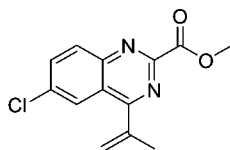
【0310】 向乙基 2-((2-胺基甲醯基-4-氯苯基)胺基)-2-側氧基乙酸酯（15 g，55 mmol）在甲醇（500 mL）中之溶液中添加乙醇鈉（15 g，221 mmol）。將混合物在室溫攪拌15 h，然後將溶劑在真空下除去。將殘餘物用鹽酸鹽溶液（1 M，500 mL）處理，並將混合物在室溫攪拌30 min。藉由過濾收集沈澱物，將其用水（200 mL）洗滌並在真空下在50°C乾燥2 h，得到標題化合物（10 g，72%）。LC-MS (M+H)⁺ = 239.2。

步驟3：甲基 4,6-二氯喹啉-2-甲酸酯



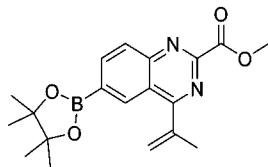
【0311】 以與實例206步驟3類似的方式，從甲基 6-氯-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸酯製備標題化合物(500 mg ,46%)。LC-MS (M+H)⁺ = 257.2。

步驟4：甲基 6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉-2-甲酸酯



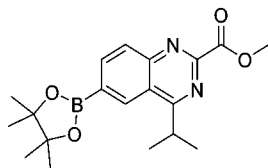
【0312】 以與實例1步驟3類似的方式，從甲基 4,6-二氯喹啉-2-甲酸酯和異丙烯基三氟硼酸鉀，鉀鹽（ potassium isopropenyltrifluoroborate, potassium salt）製備標題化合物（2.0 g，46%）。LC-MS (M+H)⁺ = 263.2。

步驟5：甲基 4-(丙-1-烯-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯



【0313】 以與實例1步驟2類似的方式，從甲基 6-氯-4-(丙-1-烯-2-基)喹啉-2-甲酸酯和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜環戊硼烷)製備標題化合物（1.2 g，59%）。LC-MS (M+H)⁺ = 355.2。

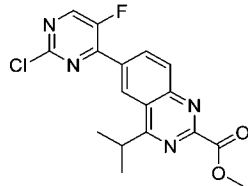
步驟6：甲基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯



【0314】 以與實例206步驟6類似的方式，從甲基 4-(丙-1-烯-2-基)-6-

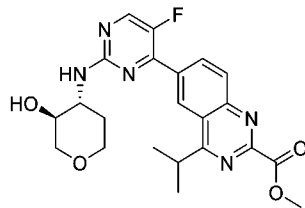
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯製備標題化合物 (1.0 g, 90%)。LC-MS (M+H)⁺ = 357.2。

步驟7：甲基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯



【0315】以與實例1步驟3類似的方式，從甲基 4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-甲酸酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶製備標題化合物 (600 mg, 59%)。LC-MS (M+H)⁺ = 361.2。

步驟8：甲基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯



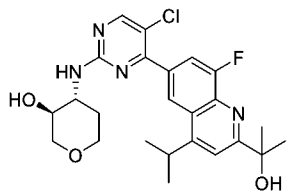
【0316】以與實例1步驟4類似的方式，從甲基 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯和(3S,4R)-4-胺基四氫-2H-吡喃-3-醇製備標題化合物 (350 mg, 46%)。LC-MS (M+H)⁺ = 442.2。

步驟9：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

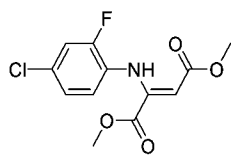
【0317】以與實例206步驟9類似的方式，從甲基 6-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯和甲基碘化鎂製備標題化合物 (10 mg, 10%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m,

1H), 3.36 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.64 - 1.45 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H) 。 LC-MS $(M+H)^+ = 442.5$ 。

實例208：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘓啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

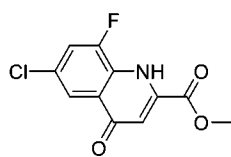


步驟1：二甲基 2-((4-氯-2-氟苯基)胺基)延胡索酸鹽



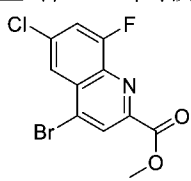
【0318】 以與實例206步驟1類似的方式，從4-氯-2-氟苯胺和二甲基乙炔二甲酸酯製備標題化合物（10.5 g，52%）。LC-MS $(M+H)^+ = 288.0$ 。

步驟2：甲基 6-氯-8-氟-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-2-甲酸酯



【0319】 以與實例206步驟2類似的方式，從二甲基 2-((4-氯-2-氟苯基)胺基)延胡索酸鹽製備標題化合物（3.5 g，87%）。LC-MS $(M+H)^+ = 256.2$ 。

步驟3：甲基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸酯

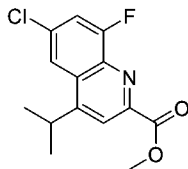


【0320】 以與實例206步驟3類似的方式，從甲基 6-氯-8-氟-4-側氧基

-1,4-二氫喹啉-2-甲酸酯和三溴化磷製備標題化合物（2.38 g，63%）。

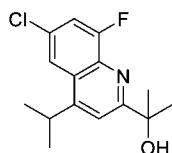
LC-MS (M+H)⁺ = 318.0。

步驟4：甲基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯



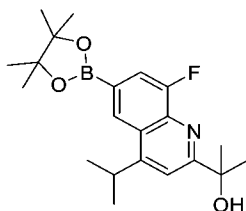
【0321】以與實例1步驟1中類似的方式，從甲基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸酯製備標題化合物（270 mg，30%）。LC-MS (M+H)⁺ = 282.2。

步驟5：2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-2-基)丙-2-醇



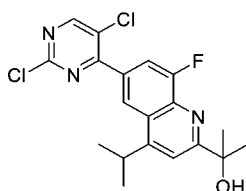
【0322】以與實例70步驟10中類似的方式，從甲基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯製備標題化合物（45 mg，26%）。LC-MS (M+H)⁺ = 282.0。

步驟6：2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-基)丙-2-醇



【0323】以與實例1步驟2中類似的方式，從2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-2-基)丙-2-醇製備標題化合物（60 mg，90%）。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1。

步驟7：2-(6-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-2-基)丙-2-醇

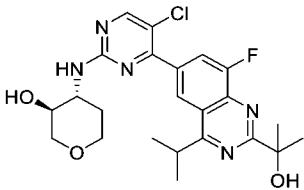


【0324】 以與實例1步驟3中類似的方式，從2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹啉-2-基)丙-2-醇和2,4,5-三氯嘧啶製備標題化合物（27 mg，42%）。LC-MS (M+H)⁺ = 394.0。

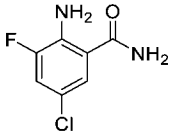
步驟8：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

【0325】 以與實例4步驟6類似的方式，從2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹啉-2-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-胺基吡喃-3-醇 鹽酸鹽製備標題化合物（16 mg，44%）。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.50-8.37 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.98-7.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.89-3.68 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LC-MS (M+H)⁺ = 475.1。

實例209：(3S,4R)-4-((5-氟-4-(2-(2-羥基丙-2-基)-4-異丙基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)胺基)四氫-2H-吡喃-3-醇

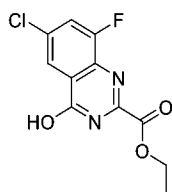


步驟1：2-胺基-5-氯-3-氟苯甲酰胺



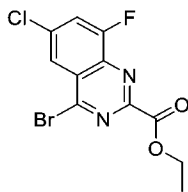
【0326】 以與實例1步驟6類似的方式，從2-胺基-5-氯-3-氟苯甲酸和氯化銨製備標題化合物（1.85 g，81%）。LC-MS (M+H)⁺ = 189.0。

步驟2：乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-2-甲酸酯



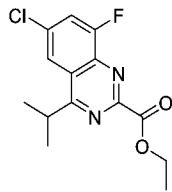
【0327】 在氮氣氛下在0°C向2-胺基-5-氯-3-氟苯甲醯胺(1.57 g ,8.38 mmol) 和二異丙基乙胺 (1.72 g , 12.64 mmol) 在四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中滴加氯乙醛酸乙酯 (1.275 g , 9.32 mmol) 。將所得混合物在室溫攪拌3 h , 然後在室溫藉由添加飽和碳酸氫鈉 (30 mL) 淬滅。將所得混合物攪拌1 h , 並將有機層與水層分離。將水層用乙酸乙酯 (80 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法 (用在石油醚中的乙酸乙酯 (0%至30%梯度 ,v/v) 洗脫) 純化, 產生標題化合物 (850 mg ,37%) 。
LC-MS (M+H)⁺ = 270.9 。

步驟3：乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸酯



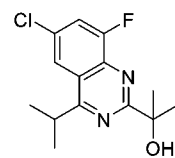
【0328】 以與實例206步驟3類似的方式, 從乙基 6-氯-8-氟-4-羥基喹啉-2-甲酸酯和氧溴化磷製備標題化合物 (0.6 g , 67%) 。LC-MS (M+H)⁺ = 332.9 。

步驟4：乙基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-2-甲酸酯



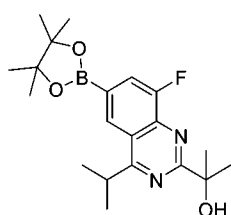
【0329】 以與實例1步驟1類似的方式, 從乙基 4-溴-6-氯-8-氟喹啉-2-甲酸酯製備標題化合物 (120 mg ,22%) 。LC-MS (M+H)⁺ = 297.1 。

步驟5：2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹啉-2-基)丙-2-醇



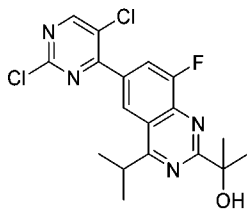
【0330】 以與實例70步驟10中類似的方式，從乙基 6-氯-8-氟-4-異丙基喹唑啉-2-甲酸酯製備標題化合物（70 mg，61%）。LC-MS (M+H)⁺ = 283.0。

步驟6：2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-基)丙-2-醇



【0331】 以與實例 1 步驟 2 中類似的方式，從 2-(6-氯-8-氟-4-異丙基喹唑啉-2-基)丙-2-醇製備標題化合物（100 mg，粗品，用於下一步驟）。LC-MS (M+H)⁺ =375.2

步驟7：2-(6-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹唑啉-2-基)丙-2-醇



【0332】 以與實例 1 步驟 3 中類似的方式，從 2-(8-氟-4-異丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)喹唑啉-2-基)丙-2-醇和 2,4,5-三氯嘓啶製備標題化合物（40 mg，41%，經 2 個步驟）。LC-MS (M+H)⁺ =395.0

步驟8：(3S,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2-(2-羟基丙-2-基)-4-異丙基喹唑啉-6-基)嘓啶-2-基)胺基)四氫-2H-哌喃-3-醇

【0333】 以與實例4步驟6中類似的方式，從2-(6-(2,5-二氯嘓啶-4-基)-8-氟-4-異丙基喹唑啉-2-基)丙-2-醇和(3S,4R)-4-胺基哌喃-3-醇 鹽

酸鹽製備標題化合物 (28 mg, 41%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.89-3.75 (m, 3H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 7H), 1.19-1.13 (m, 6H)。 LC-MS ($M+H$) $^+ = 476.2$ 。

生物學測定

【0334】 在基於時間分辨螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 方法的測定中，測試本文揭露的化合物對CDK4/週期蛋白D1或CDK6/週期蛋白D3激酶的抑制。該測定在384孔小體積黑色板中、在緩衝液中的反應混合物中進行，該反應混合物含有CDK4/週期蛋白D1或CDK6/週期蛋白D3、1 mM ATP、0.15 μM Rb (Ser780)-生物素底物和0-10 μM 化合物，該緩衝液含有50 mM HEPES pH7.0、0.02% NaN₃、0.01% BSA、0.1mM原鈳酸鹽、50 mM MgCl₂、1 mM DTT和0.005% Tween-20。將激酶與化合物室溫孵育60分鐘，並藉由添加ATP和Rb (Ser780)-生物素底物來引發反應。在室溫反應120分鐘後，根據製造商 (浣思生物測定公司 (Cisbio Bioassays)) 的說明添加等體積的終止/檢測溶液。該終止/檢測溶液含有在檢測緩衝液 (浣思生物測定公司) 中的鏈黴親和素-XL665和抗-pRb (Ser780) mAb-Eu穴狀化合物。將板在室溫孵育60分鐘，並在PHERAstar FSX酶標儀 (BMG Labtech公司 (BMG Labtech)) 上記錄TR-FRET信號 (ex337nm、em665nm/620nm)。基於665 nm處與620 nm處的螢光比率，計算在化合物濃度漸增的情況下對CDK4/週期蛋白D1或CDK6/週期蛋白D3激酶活性的抑制百分比。藉由Dotmatics將數據擬合到四參數邏輯斯諦方程，從而推導出每種化合

物的IC50。

[表1].本文揭露的化合物的酶活性IC50（nM）

實例編號	CDK4D1 IC50 (nM)	CDK6D3 IC50 (nM)
1	67	670
2	4.6	69
3	4.9	73.5
4	38	418
5	108	810
6	9.3	158
7	44	528
8	14	252
9	21	92.4
10	77	924
11	21	567
12	19	323
13	16	464
14	12	228
15	43	559
16	15	600
17	11	187
18	26	598
19	20	1220

20	12	600
21	15	495
22	7.1	397.6
23	19	361
24	20	620
25	8.3	224.1
26	33	990
27	23	828
28	19	703
29	20	860
30	11	550
31	25	275
32	11	484
33	22	792
34	27	783
35	16	592
36	14	224
37	27	945
38	4.4	176
39	25	750
40	33	759
41	10	170
42	32	480

43	41	533
44	25	475
45	22	286
46	65	1040
47	25	250
48	21	756
49	14	392
50	4.4	184.8
51	4.2	67.2
52	10	240
53	12	348
54	19	361
55	34	1088
56	3.5	213.5
57	18	486
58	14	406
59	46	3588
60	15	585
61	8.7	426.3
62	11	572
67	2.5	42.7
68	8.7	395
69	8.3	355

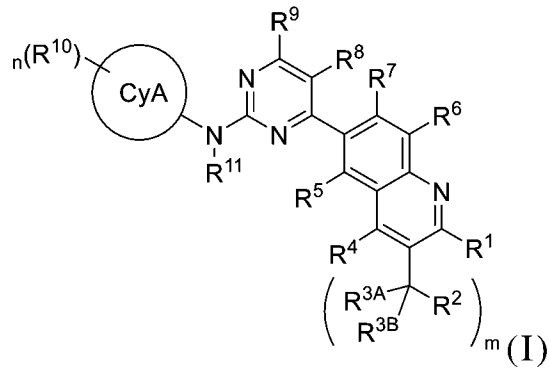
70	31	508
116	10.9	198
117	2.1	54
120	23.5	149
145	1.7	66.1
206	185	1500
207	536	3019
208	146	497
209	1772	4986

【符號說明】

【0335】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式 (I) 之化合物：

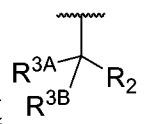


或其N-氧化物、或其藥學上可接受的鹽、或其立體異構物、或其互變異構物、或其氘化的類似物、或其前驅藥，

其中：

環 CyA 係 3 至 8 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被至少一個取代基 R¹⁰ 取代；

n 係 0、1、2、3、4 或 5；

m 係 0 或 1；條件係當 m = 0 時，所述  部分作為整體被 H 替代；

R¹ 係 H、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b} 或 -NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{1d} 取代；

R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、

雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{1f} 取代；

R^{1d} 和 R^{1f} 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、- C_{1-8} 烷基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述- C_{1-8} 烷基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、- C_{1-8} 烷基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、- C_{1-8} 烷氧基、-鹵代 C_{1-8} 烷氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^2 係氫、鹵素、- C_{1-8} 烷基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、- OR^{2a} 、- SO_2R^{2a} 、- $SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、- COR^{2a} 、- CO_2R^{2a} 、- $CONR^{2a}R^{2b}$ 、- $NR^{2a}R^{2b}$ 、- $NR^{2a}COR^{2b}$ 、- $NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、- $NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 、或- $NR^{2a}SO_2R^{2b}$ ；其中所述- C_{1-8} 烷基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自獨立地選自氫、- C_{1-8} 烷基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述- C_{1-8} 烷基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}COR^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CO_2R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CONR^{2h}R^{2i}$ 、或 $-NR^{2g}SO_2R^{2h}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、側氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-$ 鹵代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-$ 鹵代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；或

(兩個 R^{2d})或(兩個 R^{2f})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3 至 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、側氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-$ 鹵代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-$ 鹵代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自獨立地選自氫、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-$ 鹵代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-$ 鹵代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{3A} 和 R^{3B} 各自獨立地是氫、鹵素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$

炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-CN；其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；或

R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基 (-C(=O)-) 或 3 至 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；

每個 R^{3c} 獨立地選自氫、鹵素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}、或-NR^{3d}SO₂R^{3e}；其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代 C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代 C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{3d}、R^{3e} 和 R^{3f} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代 C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代 C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R⁴ 係氫、鹵素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基或雜

環基；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基或雜環基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{4a} 取代；

每個 R^{4a} 獨立地選自氫、鹵素、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d} 或-NR^{4b}SO₂R^{4c}；其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{4b}、R^{4c} 和 R^{4d} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈ 烷基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、-C₁₋₈ 烷氧基、-鹵代 C₁₋₈ 烷氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自獨立地選自H、鹵素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基R^{5d}取代；

R^{5a}、R^{5b} 和 R^{5c} 各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈

炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{5f} 取代；

R^{5d}和R^{5f}各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R¹⁰選自H、鹵素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-CN、-OR^{10a}、-COR^{10a}、-CO₂R^{10a}、-CONR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}COR^{10b}、-NR^{10a}CO₂R^{10b}或-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}；其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基R^{10d}取代；

R^{10a}、R^{10b}和 R^{10c}各自獨立地選自氫、-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述-C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{10f} 取代；

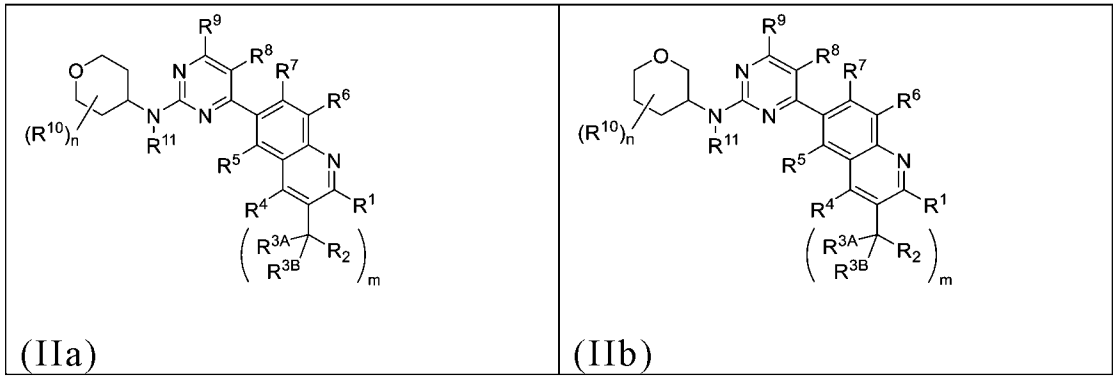
R^{10d}和R^{10f}各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述

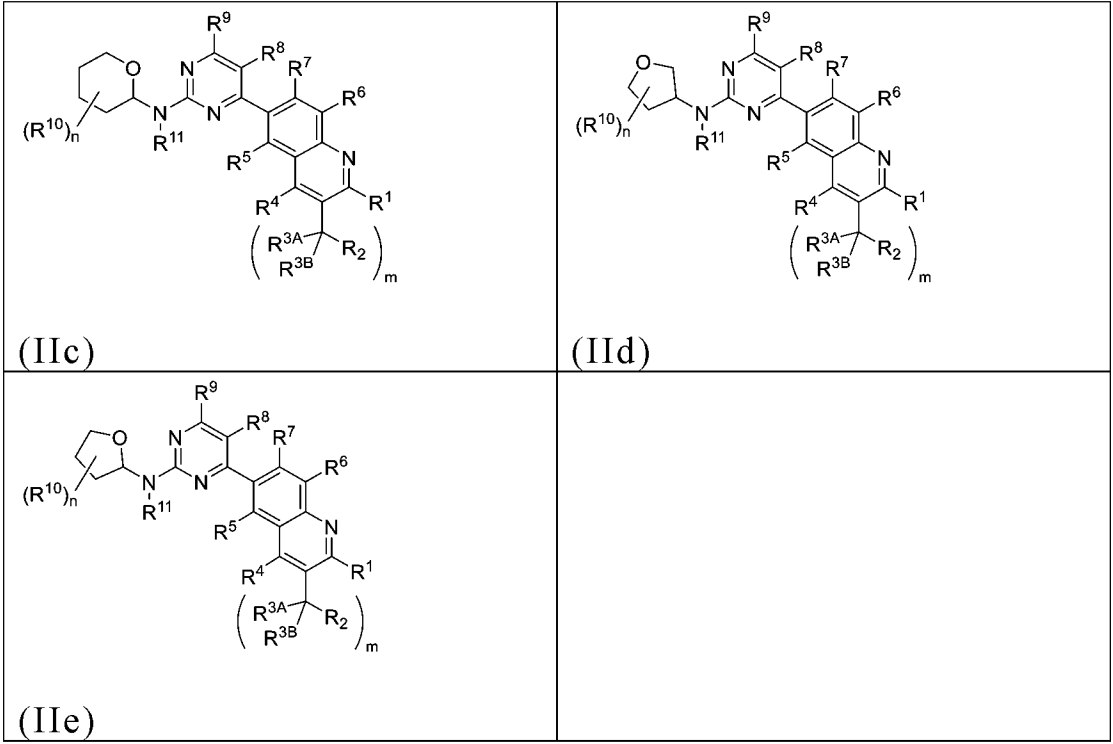
-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R¹¹選自H、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基；其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基中的每個視需要被至少一個取代基R^{11a}取代；

R^{11a}選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基。

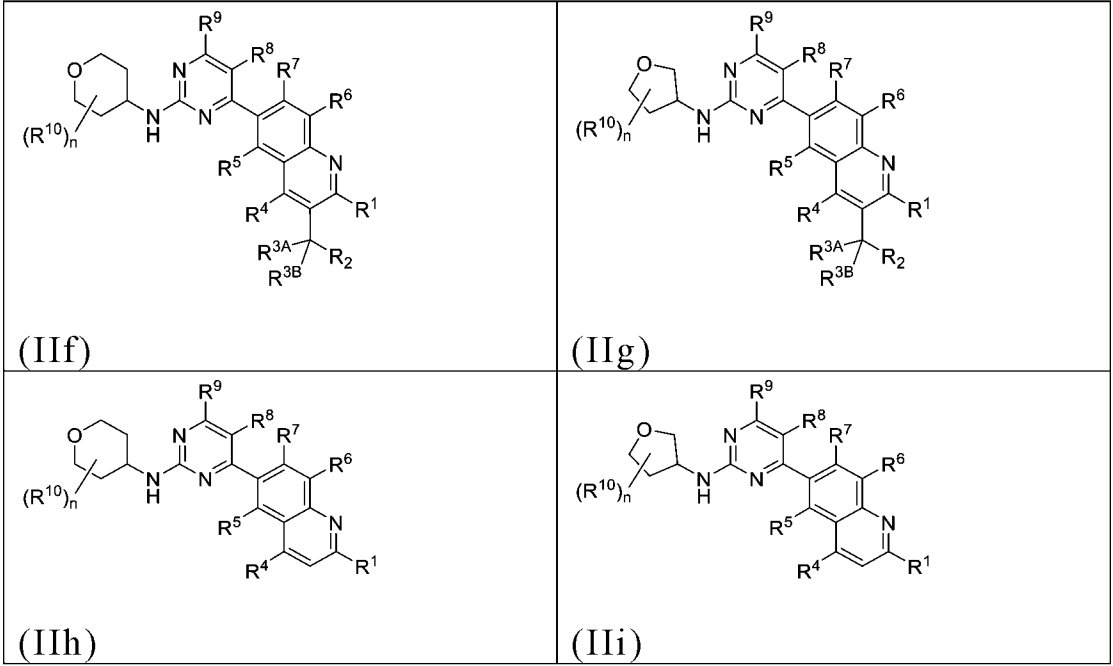
【請求項2】 如請求項1所述之化合物，其中所述化合物選自式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe)：





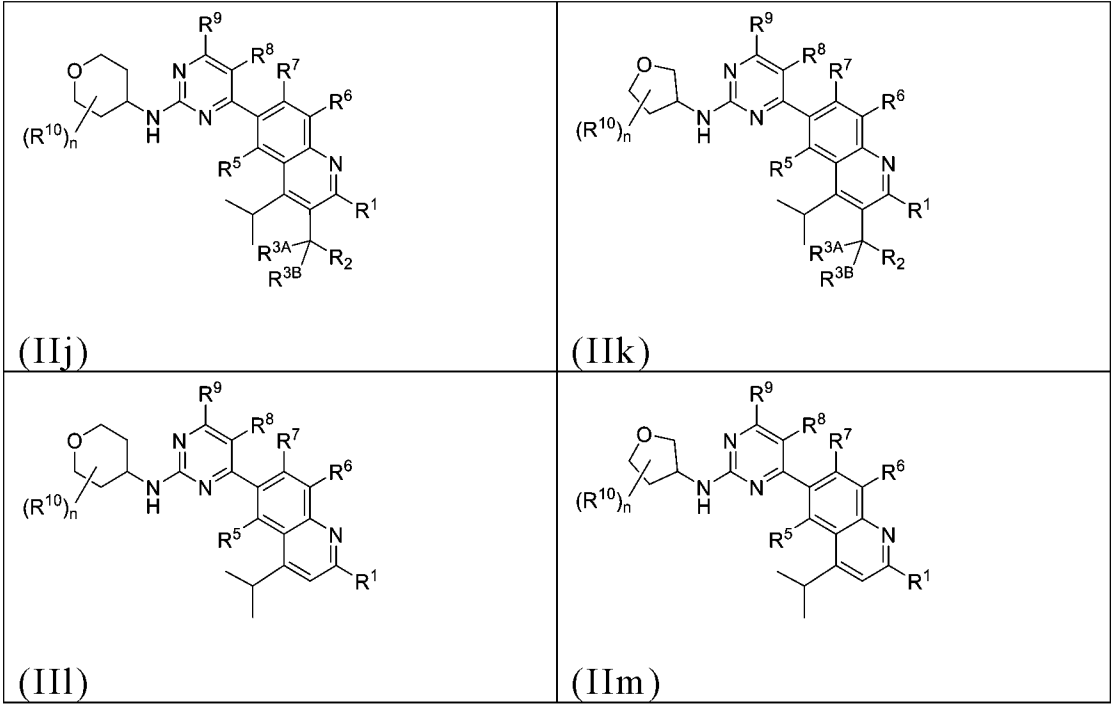
其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 和 n 各自如請求項1所定義；

較佳的是，所述化合物選自式 (IIf)、(IIg)、(IIh) 或 (IIi)：



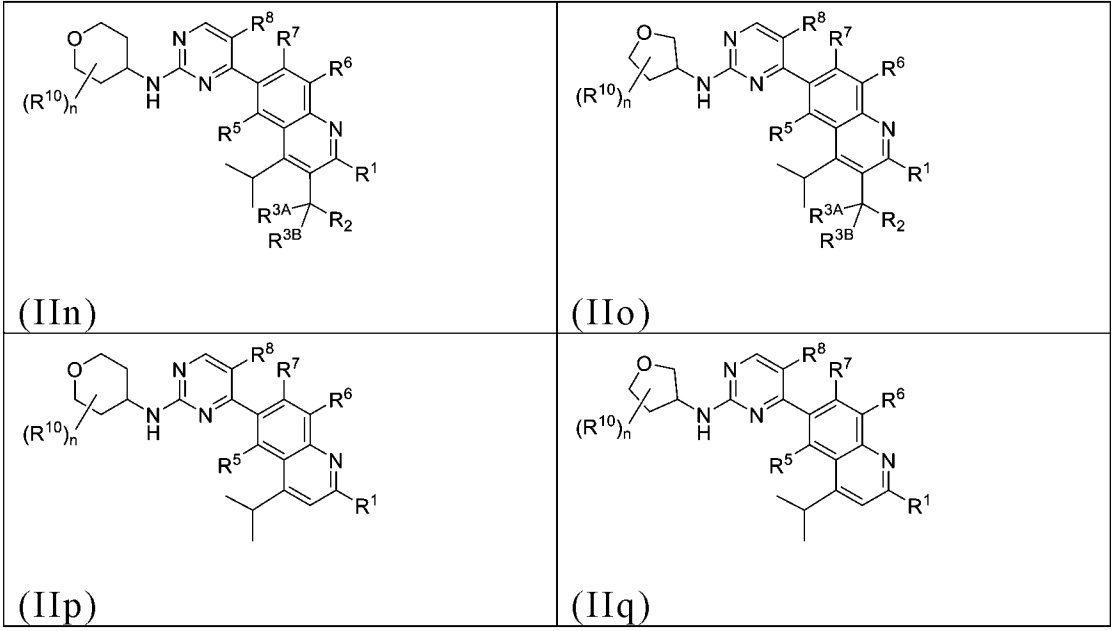
其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如請求項1所定義；

更較佳的是，所述化合物選自式 (IIj)、(IIk)、(IIl) 或 (IIm)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和n各自如請求項1所定義；

甚至更較佳的是，所述化合物選自式 (IIIn)、(IIIo)、(IIp) 或 (IIq)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、m和n各自如請求項1所定義。

【請求項3】 如請求項1或2所述之化合物，其中環CyA係3、4、5、6、7或8員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的0、1或

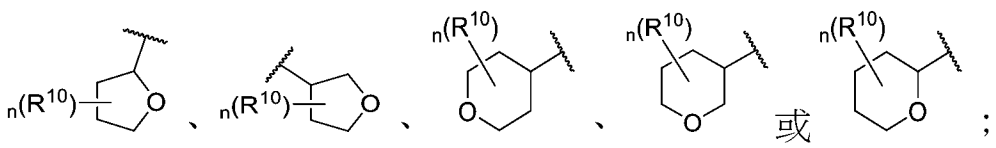
2個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被0、1、2、3、4或5個R¹⁰取代；所述環係飽和的或不飽和的環；

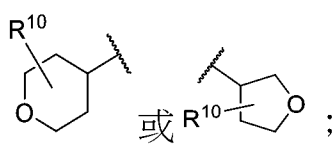
較佳的是，CyA係3、4、5、6、7或8員飽和的環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的0、1或2個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被0、1、2或3個R¹⁰取代；

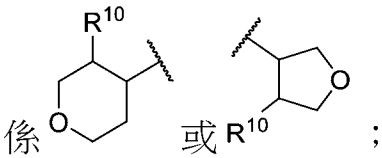
更較佳的是，CyA係5、6或7員飽和的環，所述環包含獨立地選自氮或氧的1或2個雜原子作為一或多個環成員；所述環視需要被0、1、2或3個R¹⁰取代；

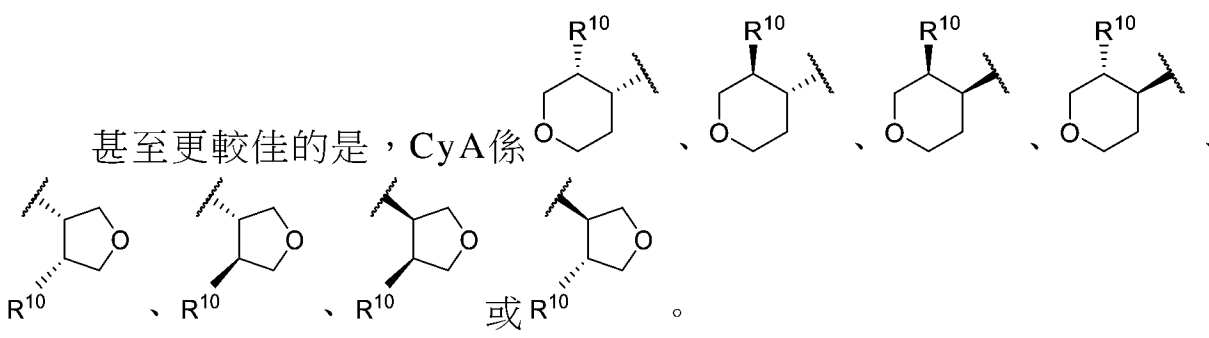
甚至更較佳的是，CyA係選自四氫呋喃基或四氫哌喃基的環；所述環視需要被0、1、2或3個R¹⁰取代。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之化合物，其中環CyA係



較佳的是，CyA係  ；

更較佳的是，CyA係  ；



【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之化合物，其中R¹⁰選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚

基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{10a}$ 、 $-\text{COR}^{10a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、 $-\text{NR}^{10a}\text{COR}^{10b}$ 、 $-\text{NR}^{10a}\text{CO}_2\text{R}^{10b}$ 或 $-\text{NR}^{10a}\text{CONR}^{10b}\text{R}^{10c}$ ；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{10d} 取代；

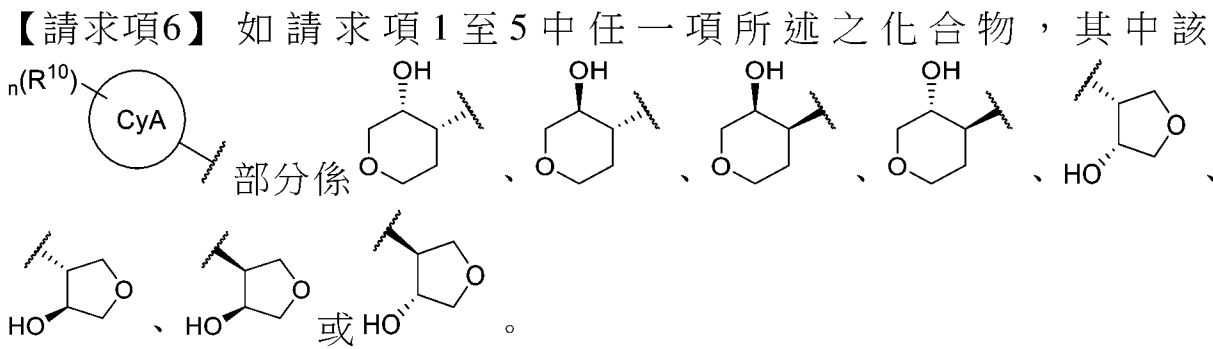
R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{10f} 取代；

R^{10d} 和 R^{10f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基。

基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

較佳的是，R¹⁰選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、-CN、-OH或-NH₂；

更較佳的是，R¹⁰係-OH。



【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述之化合物，其中R¹係H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代烷基、雜環基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b}或-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代烷基或雜環基中的每個視需要被至少一個取代基R^{1d}取代；

R^{1a}、R^{1b}和 R^{1c} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、

環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{1f} 取代；

R^{1d} 和 R^{1f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

較佳的是， R^1 係 H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代烷基、雜環基或-CN；

更較佳的是， R^1 係 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基；

較佳的是， R^1 係 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基或 。

【請求項8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述之化合物，其中 R^2 係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{2a}、-SO₂R^{2a}、-SO₂NR^{2a}R^{2b}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}、-NR^{2a}CO₂R^{2b}、-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}、或-NR^{2a}SO₂R^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙

基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{2g}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{2g}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 、 $-\text{COR}^{2g}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2g}$ 、 $-\text{CONR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 、 $-\text{NR}^{2g}\text{COR}^{2h}$ 、 $-\text{NR}^{2g}\text{CO}_2\text{R}^{2h}$ 、 $-\text{NR}^{2g}\text{CONR}^{2h}\text{R}^{2i}$ 、或 $-\text{NR}^{2g}\text{SO}_2\text{R}^{2h}$ ；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、羥基、側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-\text{鹵代 C}_{1-8}$ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；或

當相鄰或偕位時，(兩個 R^{2d})或(兩個 R^{2f})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、羥基、側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-\text{鹵代 C}_{1-8}$ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-\text{C}_{2-8}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲

基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代。

【請求項9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述之化合物，其中 R² 係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啉基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、吡啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、側氧基、-CN、-OR^{2a}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啉基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫

吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啶基、硫代咪啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啶基、硫代咪啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、

氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮或氧的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫咪喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、側氧基、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h} 或 -NR^{2g}COR^{2h}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、吡咯啶基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫咪喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]

癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；或

當相鄰或偕位時，(兩個 R^{2d})或(兩個 R^{2f})與它們所附接的一或多個原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

R^{2g}、R^{2h} 和 R²ⁱ 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈

炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代。

【請求項10】 如請求項 1 至 9 中任一項所述之化合物，其中 R² 係氫、甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯啉基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、-OR^{2a}、-NR^{2a}R^{2b} 或 -NR^{2a}COR^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯啉基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌啶基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、

吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2d} 取代；

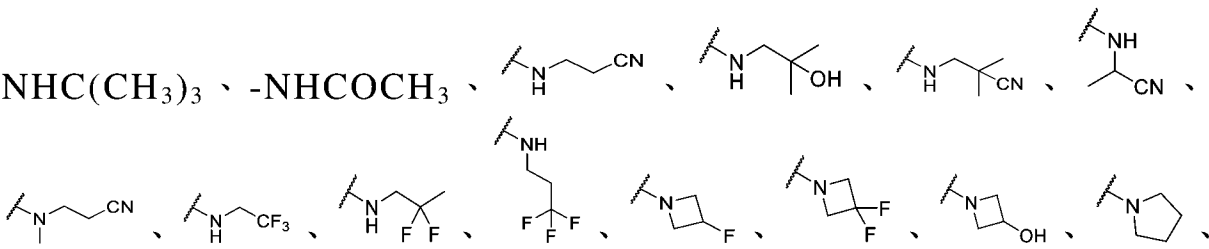
R^{2a} 和 R^{2b} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基（正丙基或異丙基）、丁基（正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基）、戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、咪啶基、硫代咪啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基（正丙基或異丙基）、丁基（正丁基、二級丁基、異丁基或三級丁基）、戊基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啶基、咪啶基、硫代咪啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基或苯基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；或

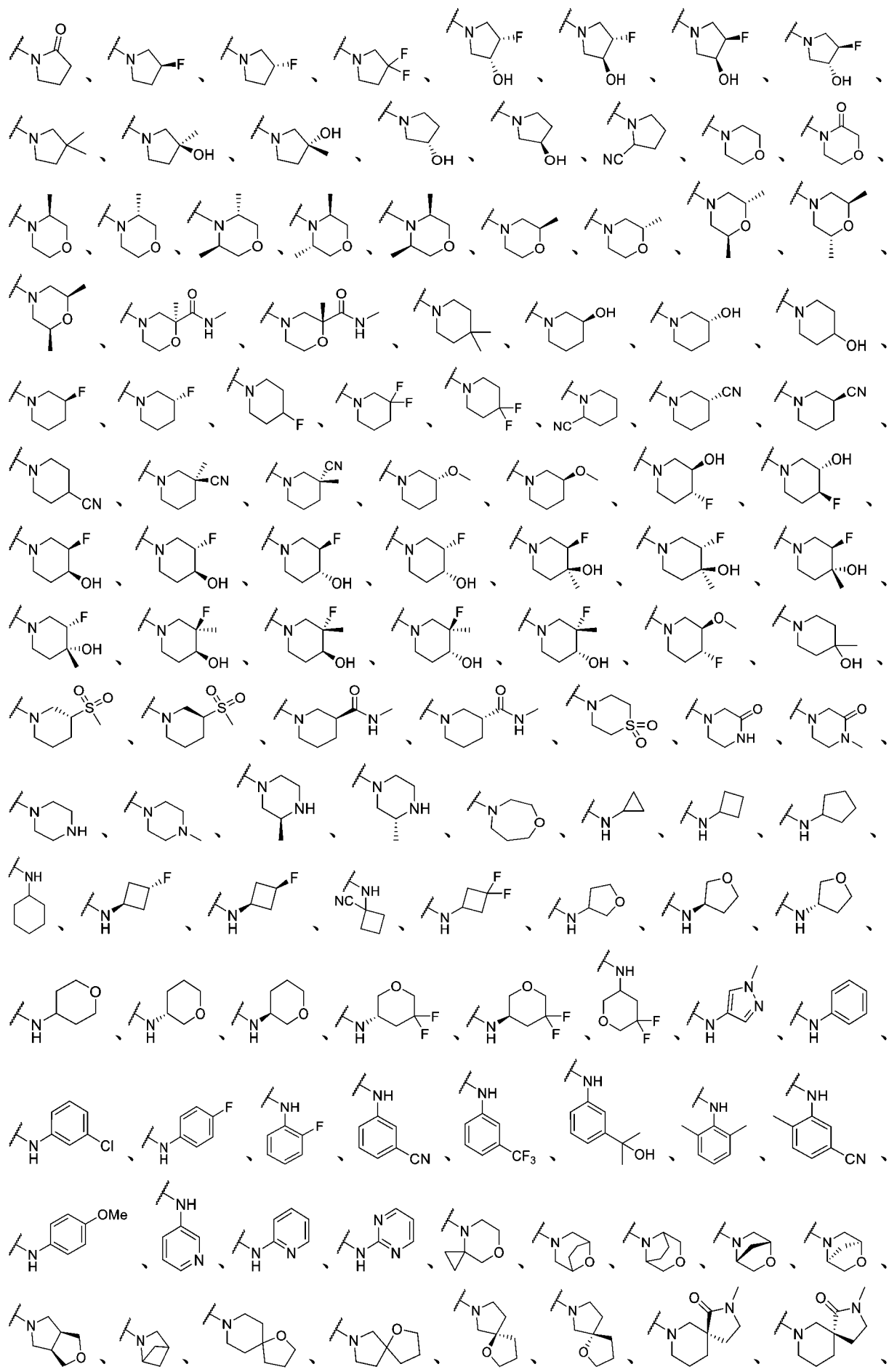
$(R^{2a} \text{ 和 } R^{2b})$ 、 $(R^{2b} \text{ 和 } R^{2c})$ 或 $(R^{2a} \text{ 和 } R^{2c})$ 與它們所附接的一或多個

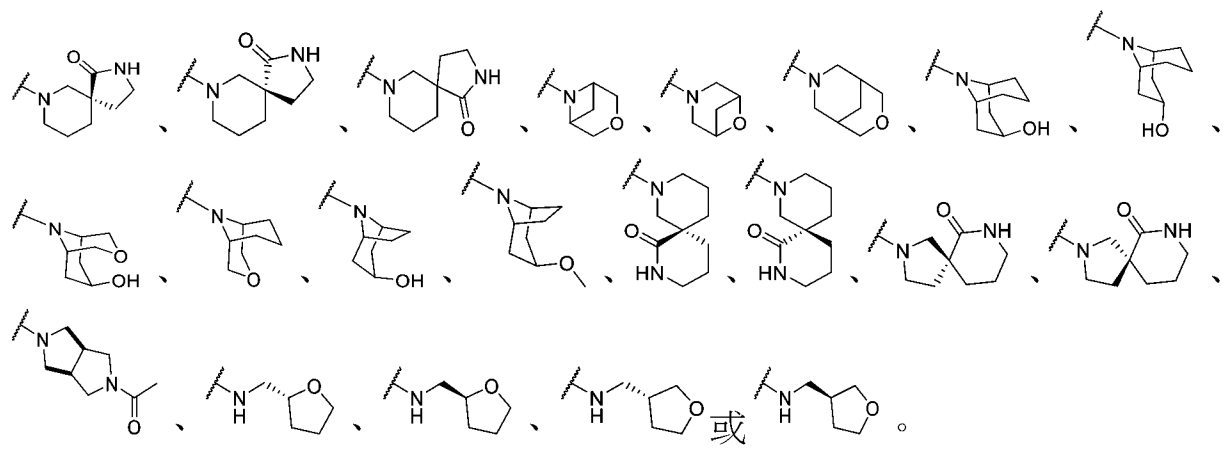
原子一起形成 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮或氧的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環視需要被至少一個取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氧雜氮雜環庚烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基、氧雜-氮雜螺[4.4]壬烷基、六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮雜螺[4.5]癸烷基、氧雜-氮雜螺[4.5]癸烷基、氮雜二環[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜-氮雜螺[2.5]辛烷基、氧雜-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、氧雜-氮雜二環[2.2.1]庚烷基、二氮雜螺[5.5]十一烷基、氧雜-氮雜二環[3.3.1]壬烷基、氮雜二環[3.2.1]辛烷基、氮雜二環[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、苯基、側氧基、-CN、-OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂C₃H₇、-COMe、-COEt、-COC₃H₇、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-NHC₃H₇、-NHC₄H₉、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHC₂H₅、-CONHC₃H₇、-CONHC₄H₉。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述之化合物，其中 R^2 係-H、-Me、-OMe、-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH(CH₃)₂、-







【請求項12】 如請求項1至11中任一項所述之化合物，其中 R^{3A} 和 R^{3B} 各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基或-CN；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；或

R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基（-C(=O)-）或 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環係單環、螺環、稠合環或橋接環，所述環視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；

每個 R^{3c} 獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}、或-NR^{3d}SO₂R^{3e}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、

戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

R^{3d}、R^{3e} 和 R^{3f} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

較佳的是，R^{3A} 和 R^{3B} 各自獨立地是氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基或-CN；或

R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基（-C(=O)-）或 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 員環，所述環包含獨立地選自氮、

氧或視需要氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環係單環、螺環、稠合環或橋接環，所述環視需要被至少一個取代基 R^{3c} 取代；

每個 R^{3c} 獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、側氧基、-CN、-OR^{3d}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e} 或-SO₂R^{3d}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

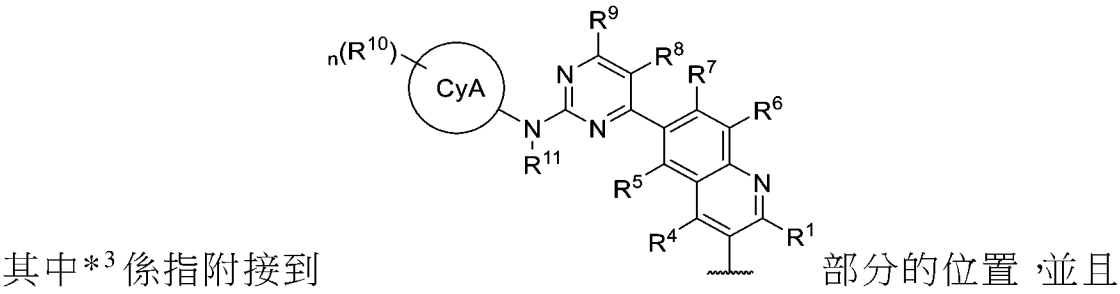
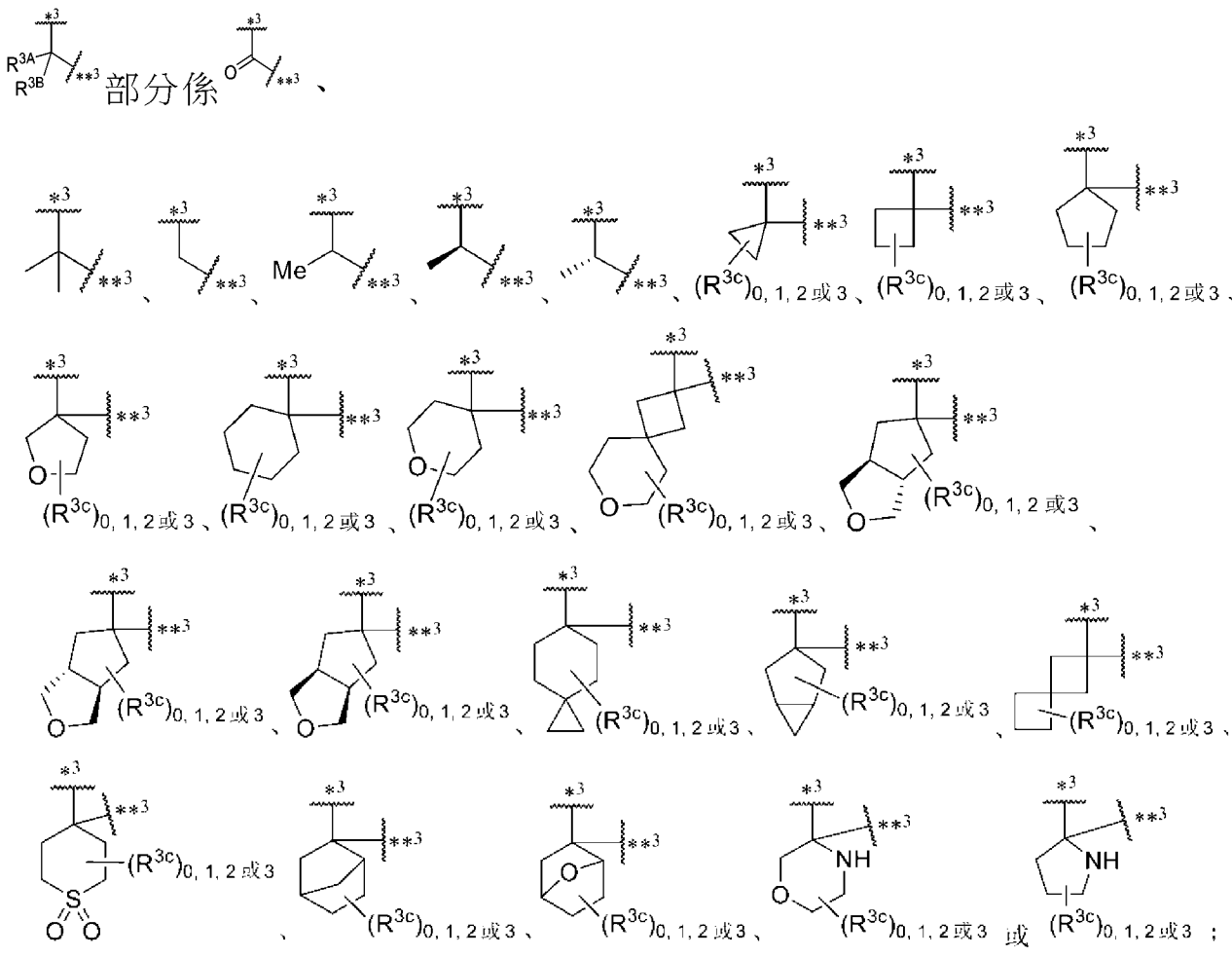
R^{3d} 和 R^{3e} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基中的每個視需要被至少一個取代基-F、-Cl、-Br、-I、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代 C₁₋₈ 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基取代；

更較佳的是， R^{3A} 和 R^{3B} 各自獨立地是氫、甲基、乙基、丙基、丁

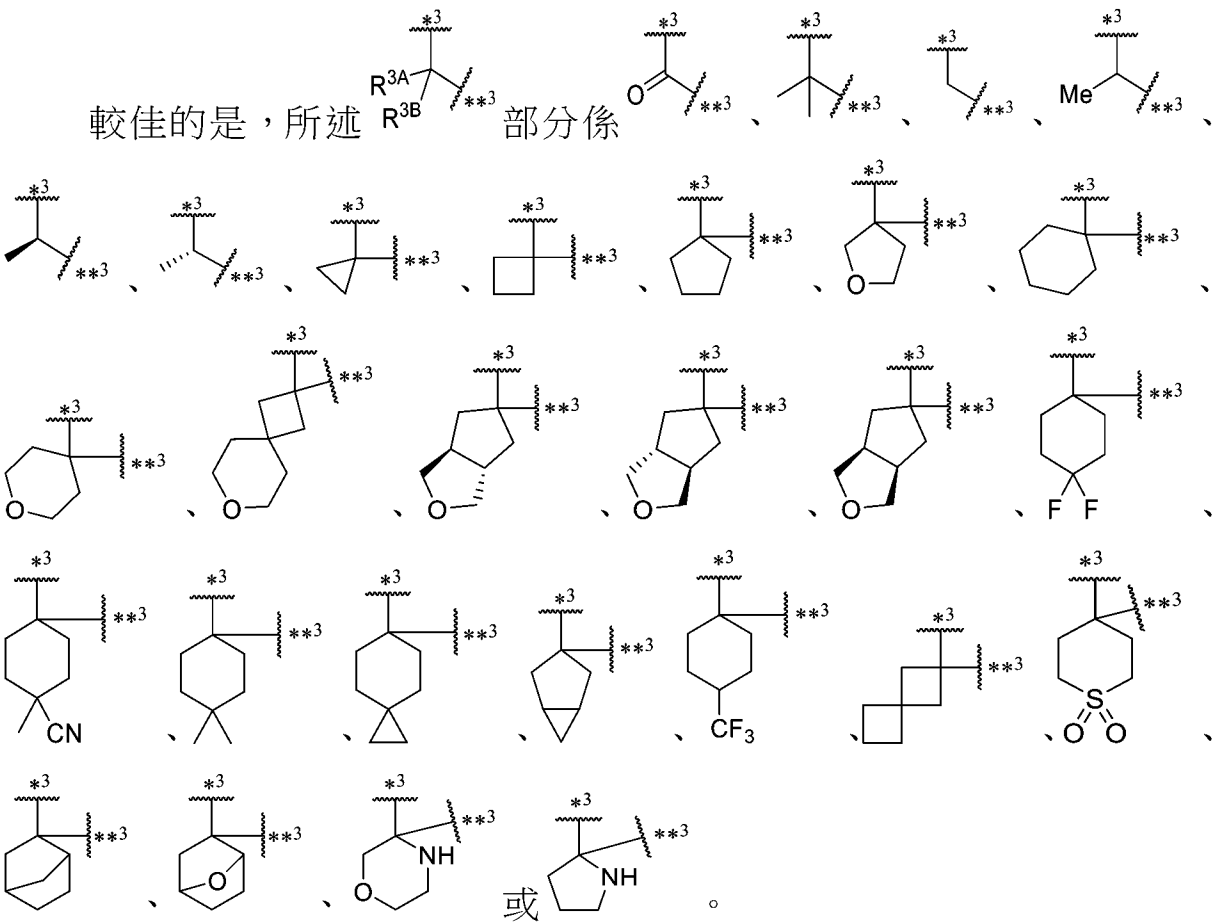
基、戊基；或

R^{3A} 和 R^{3B} 與它們所附接的原子一起形成醯基（ $-C(=O)-$ ）或 3、4、5、6、7 或 8 員環，所述環包含獨立地選自氮、氧或氧化的硫的 0、1 或 2 個雜原子作為一或多個環成員，所述環係單環、螺環、稠合環或橋接環，所述環視需要被選自氫、 $-F$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、 $-CF_3$ 、側氧基或 $-CN$ 的至少一個取代基取代。

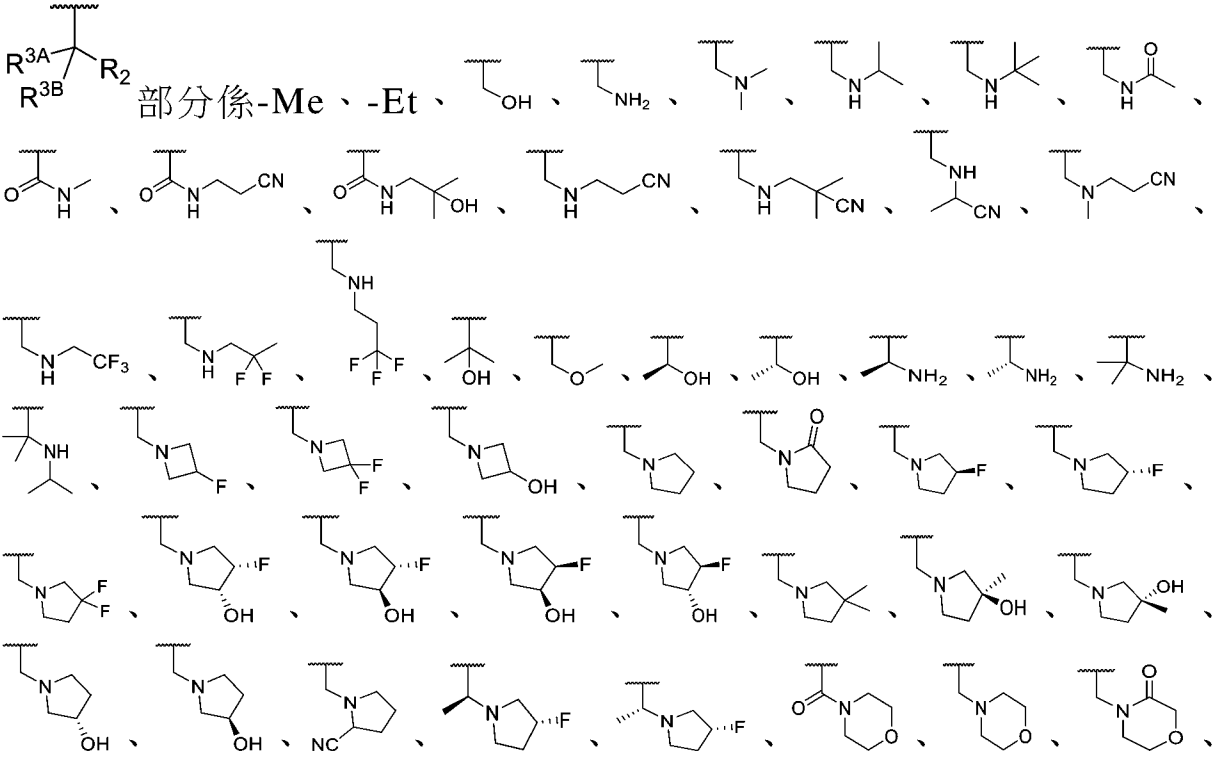
【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述之化合物，其中所述

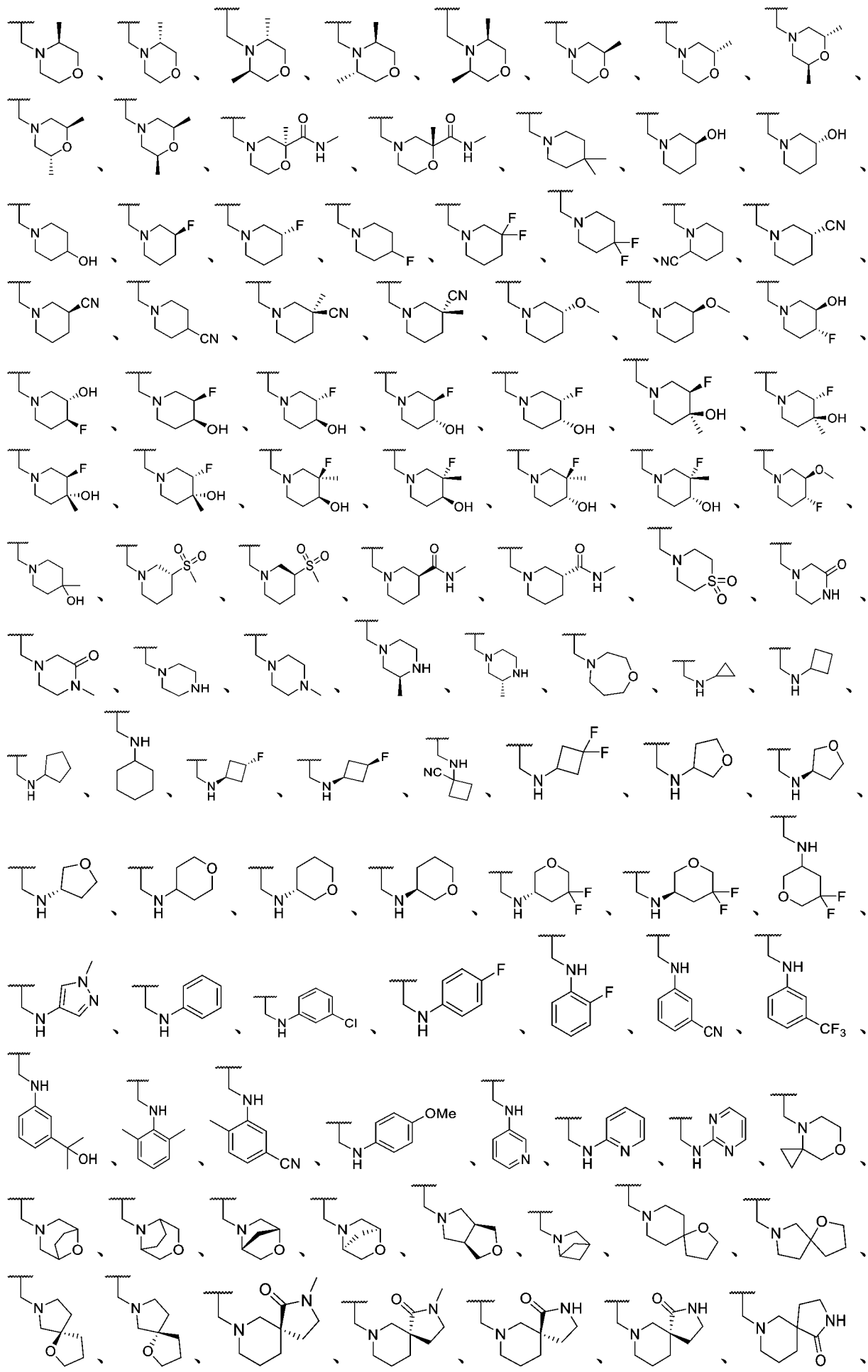


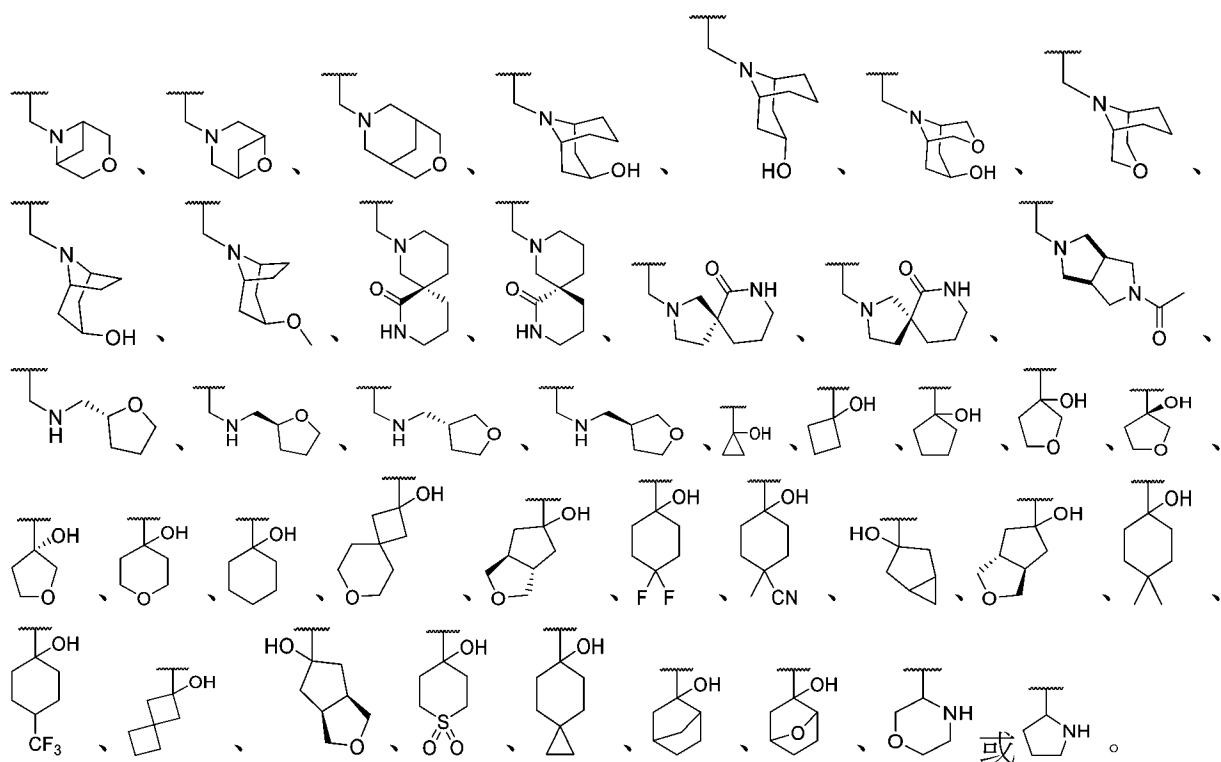
**3 係指附接到所述  R² 部分的位置；



【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物，其中所述







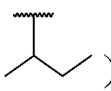
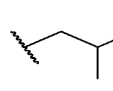
【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物，其中 R^4 係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或雜環基；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或雜環基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{4a} 取代；

每個 R^{4a} 獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、側氧基、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d} 或 -NR^{4b}SO₂R^{4c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、

環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代 C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代 C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

較佳的是，R⁴係氫、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或雜環基；

更較佳的是，R⁴係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基 ()、異丁基 ()、三級丁基 ()。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項所述之化合物，其中R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、-CN、

-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基R^{5d}取代；

R^{5a}、R^{5b}和 R^{5c} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈ 烯基、-C₂₋₈ 炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{5f} 取代；

R^{5d}和R^{5f}各自獨立地選自氫、-F、-Cl、-Br、羥基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-鹵代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、苯基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳

基；

較佳的是， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基或雜芳基；

更較佳的是， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雜環基、苯基、雜芳基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-CN。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項所述之化合物，其中 R^5 、 R^6 和 R^7 各自獨立地選自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基；和/或

R^8 選自-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-CN；和/或

R^9 選自H；

較佳的是， R^5 、 R^6 和 R^7 各自獨立地選自H、-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基；和/或

R^8 選自-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-CN；和/或

R^9 選自H。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項所述之化合物，其中 R^{11} 選自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基中的每個視需要被至少一個取代基 R^{11a} 取代；

R^{11a} 選自氫、鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基中的每個視需要被選自由以下組成之群組的至少一個取代基取代：鹵素、羥基、-C₁₋₈烷基、-鹵代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-鹵代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、環烷基、鹵代環烷基、雜環基、鹵代雜環基、芳基、鹵代芳基、雜芳基或鹵代雜芳基；

較佳的是， R^{11} 選自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基；

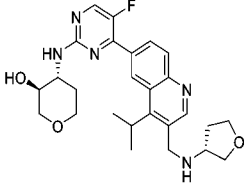
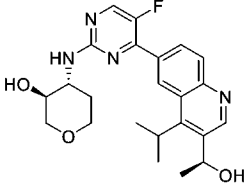
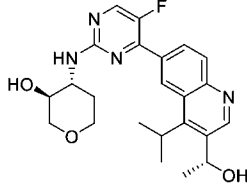
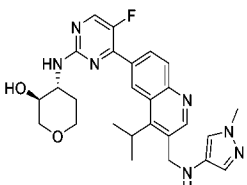
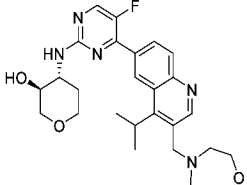
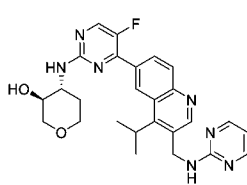
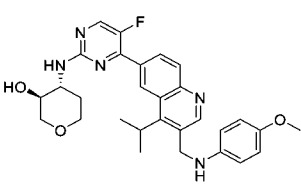
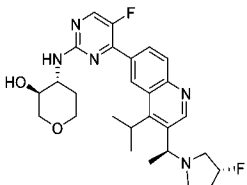
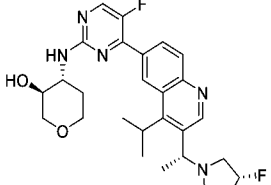
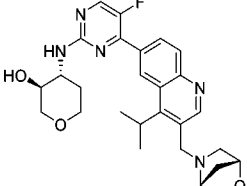
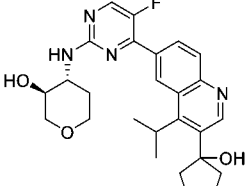
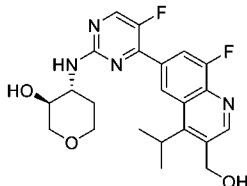
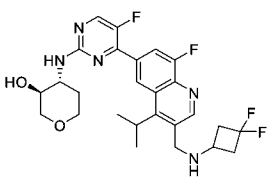
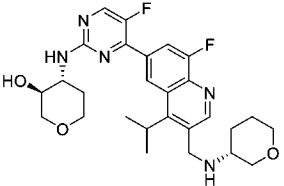
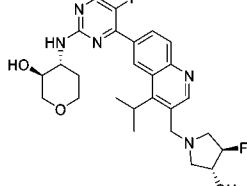
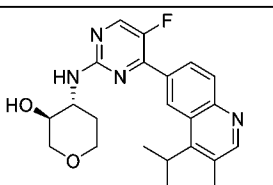
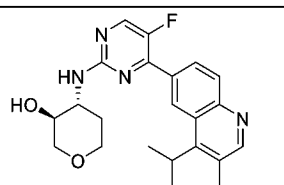
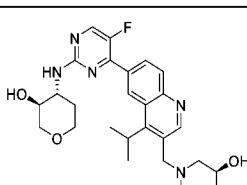
更較佳的是， R^{11} 選自H、甲基、乙基、丙基、丁基；

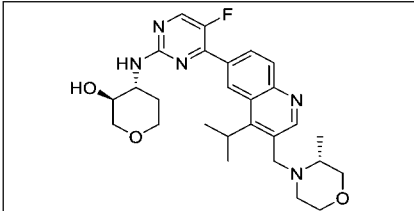
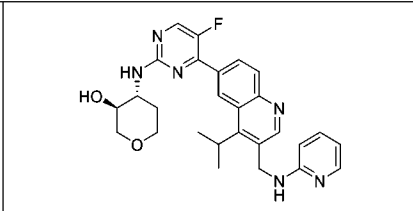
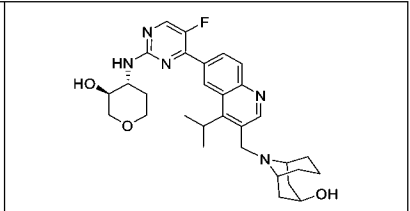
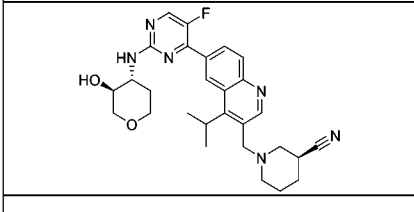
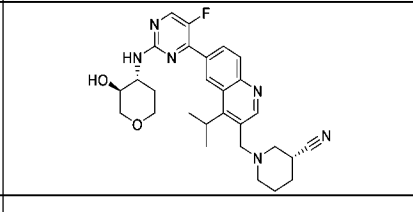
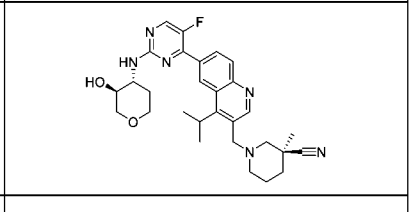
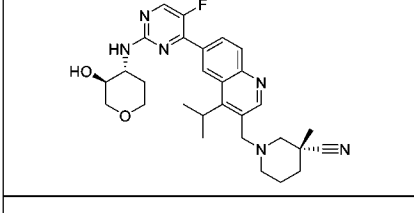
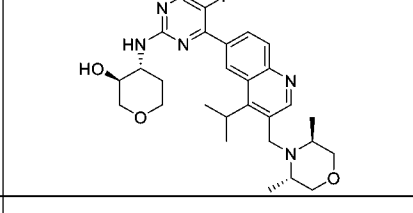
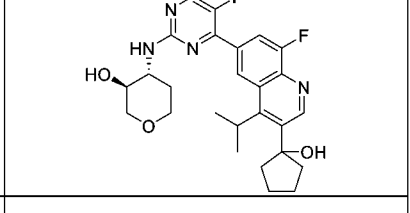
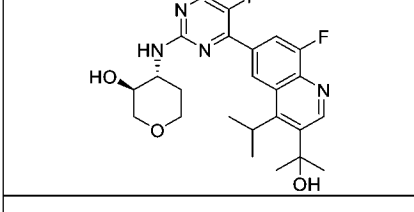
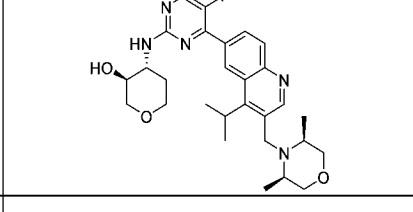
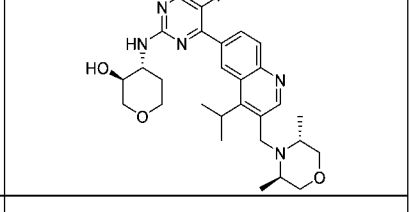
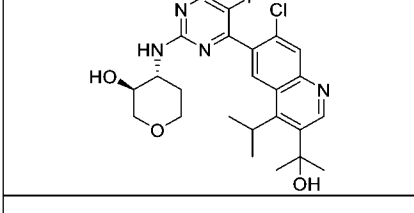
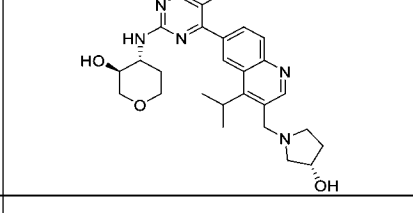
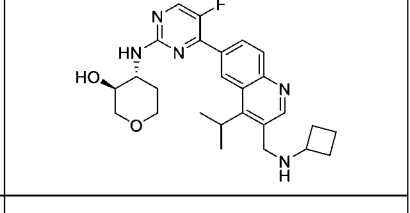
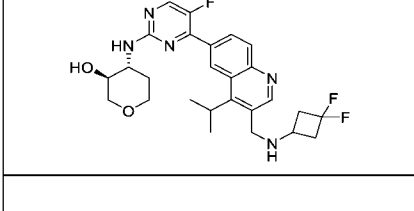
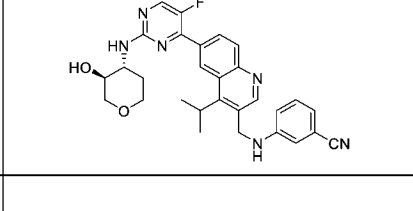
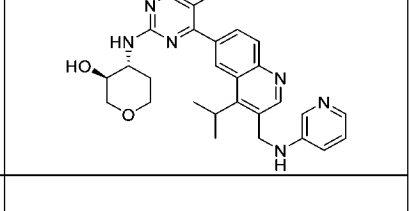
甚至更較佳的是， R^{11} 係H。

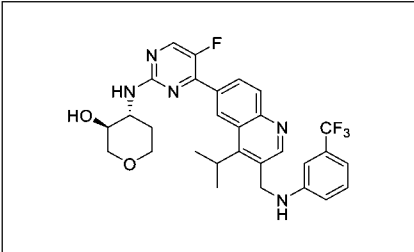
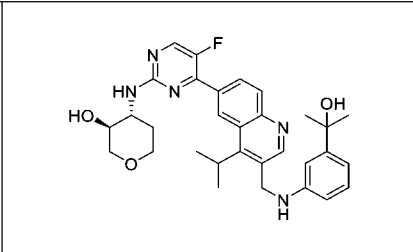
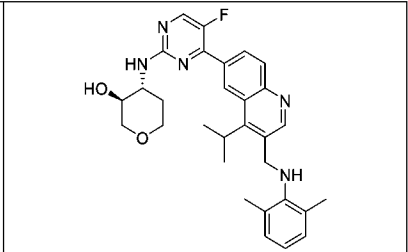
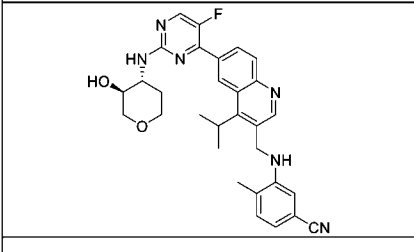
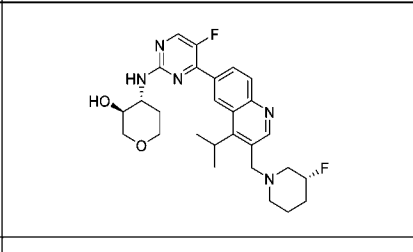
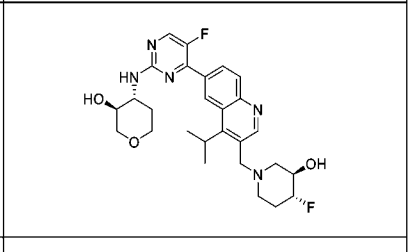
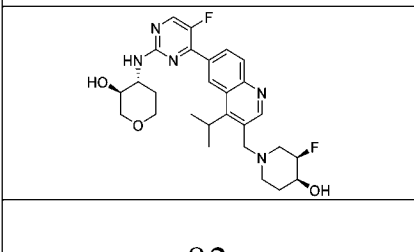
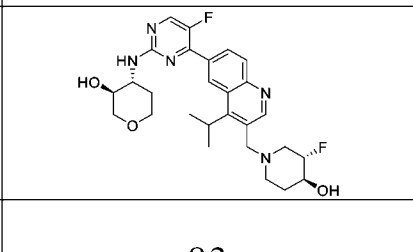
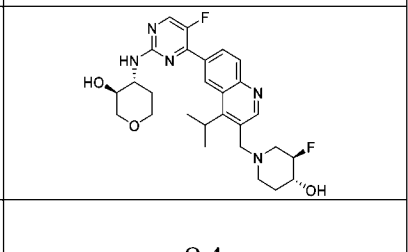
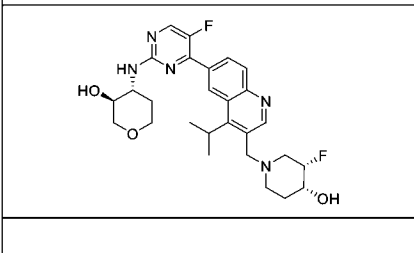
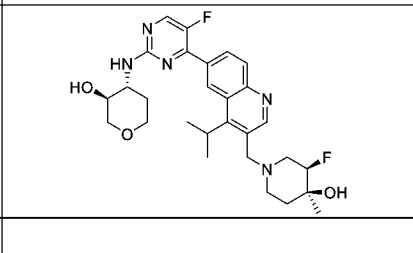
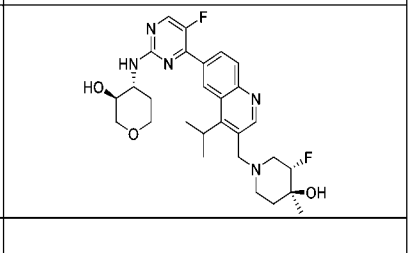
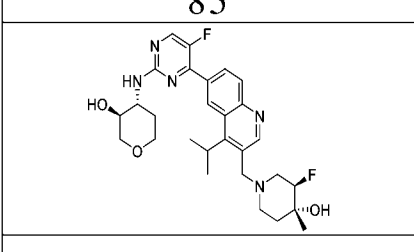
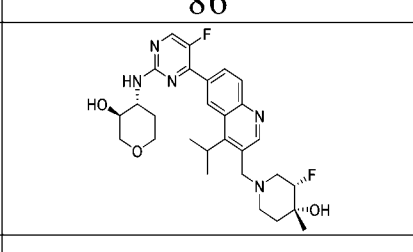
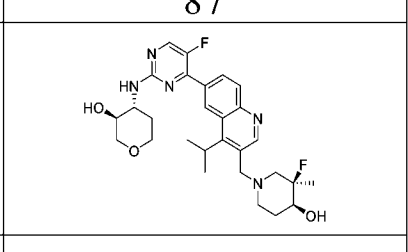
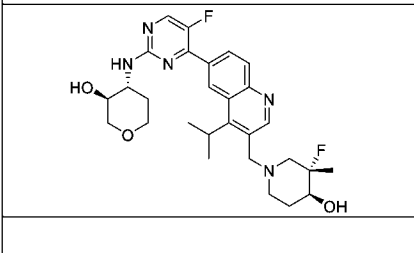
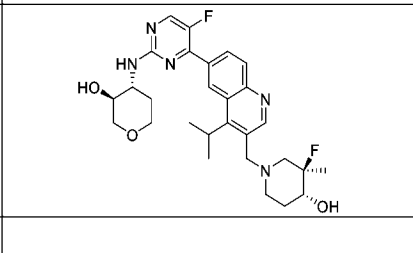
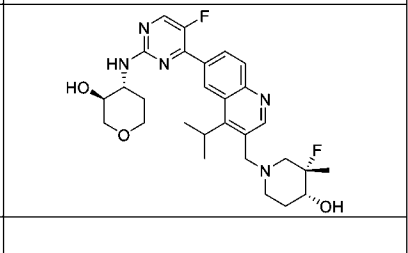
【請求項19】 如請求項1至18中任一項所述之化合物，其中所述化合物選自

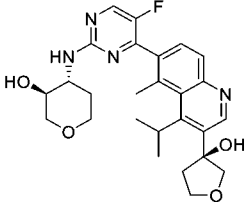
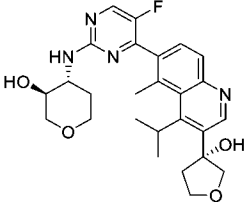
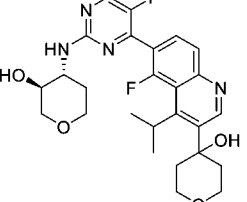
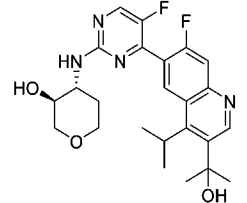
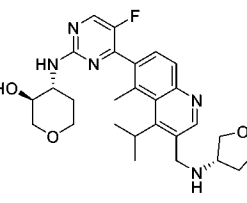
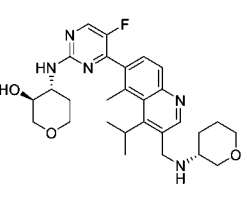
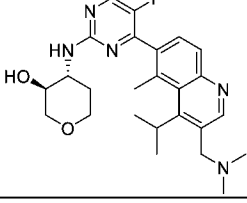
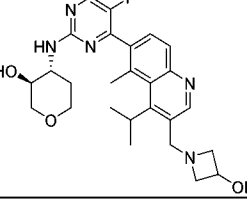
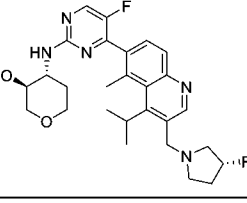
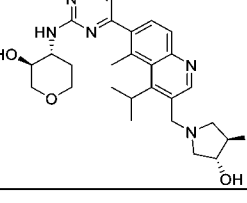
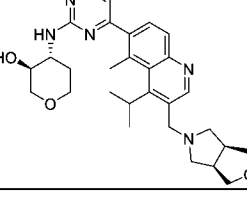
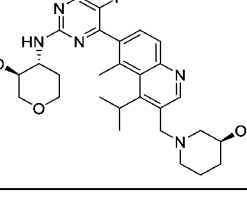
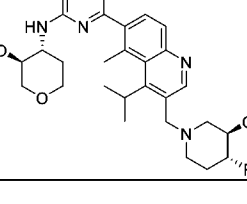
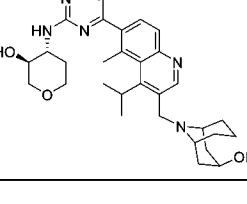
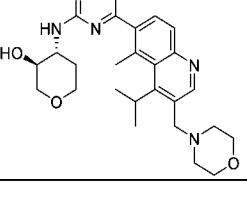
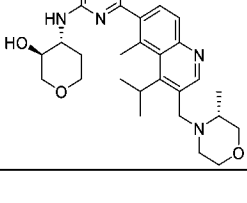
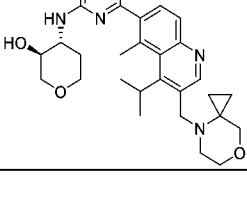
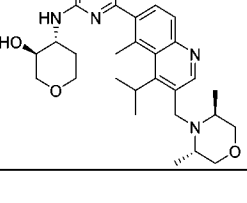
1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12
13	14	15
16	17	18

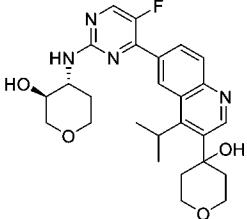
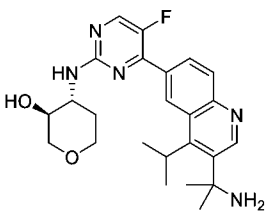
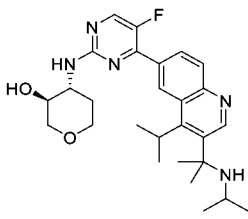
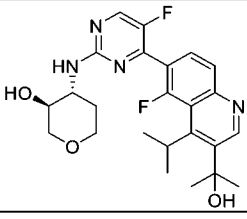
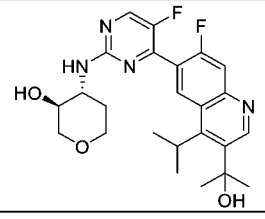
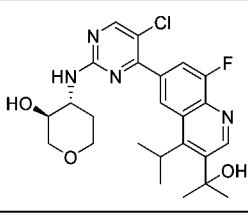
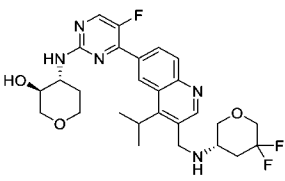
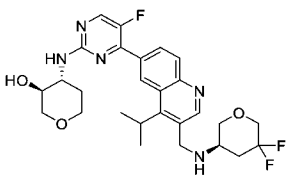
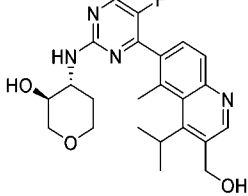
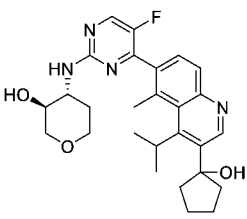
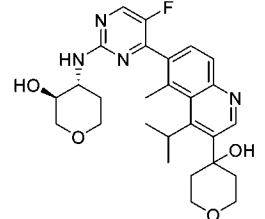
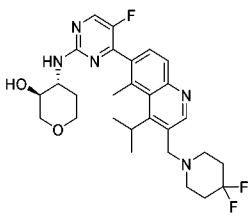
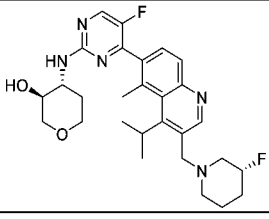
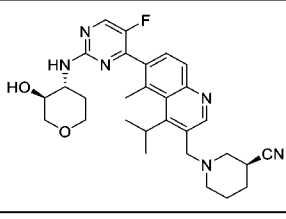
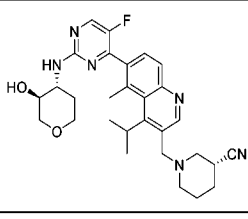
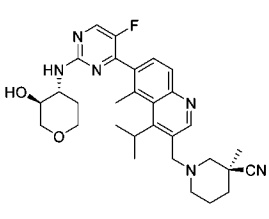
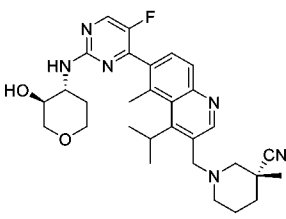
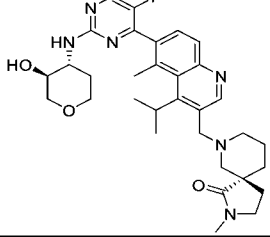
19	20	21
22	23	24
25	26	27
28	29	30
31	32	33
34	35	36
37	38	39

		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57

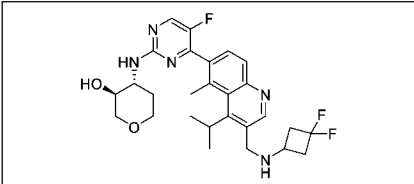
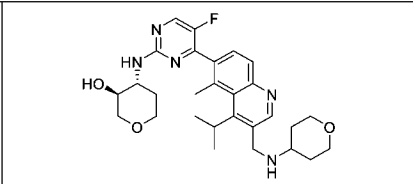
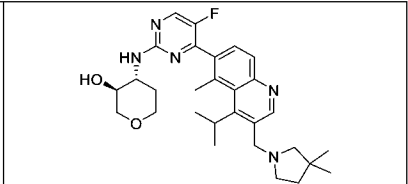
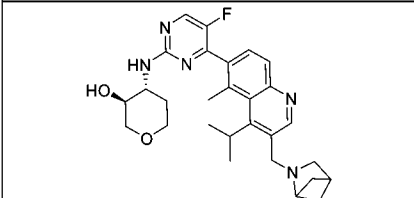
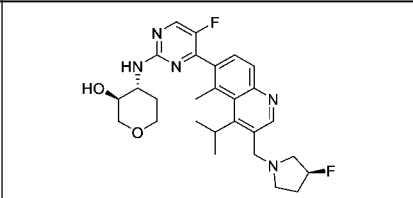
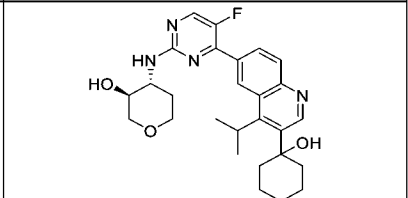
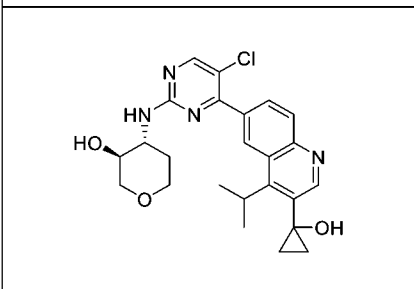
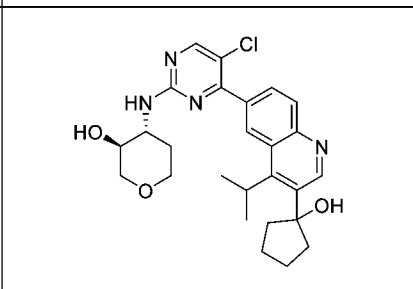
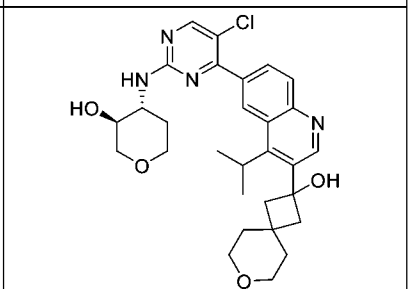
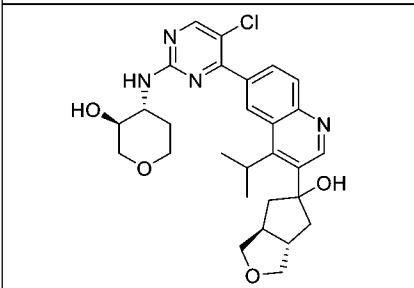
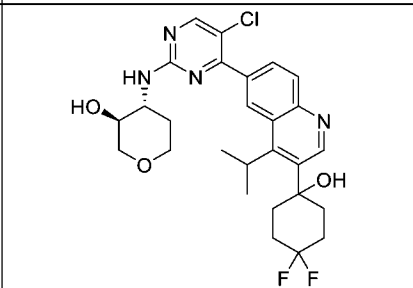
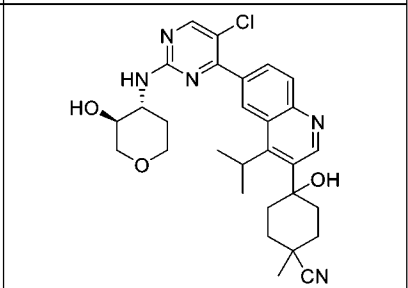
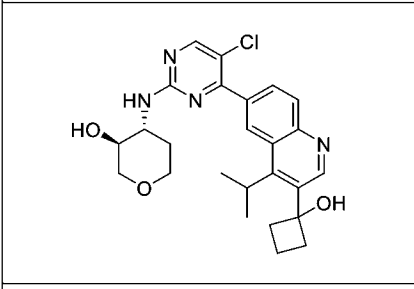
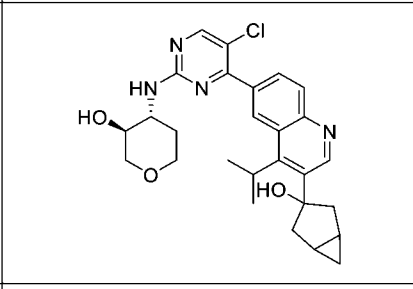
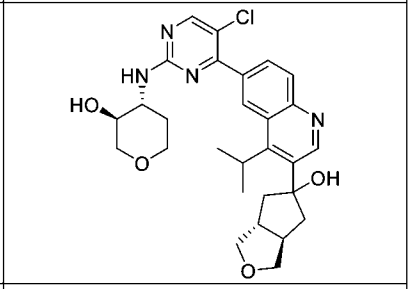
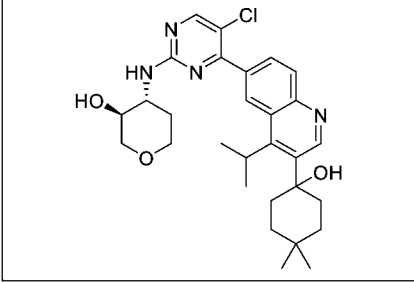
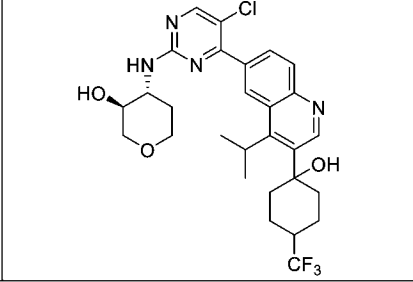
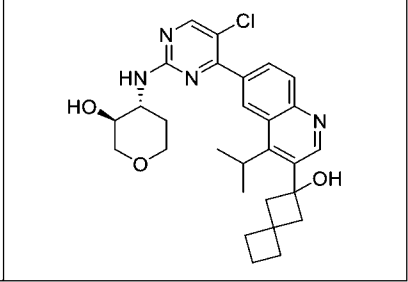
		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	74	75

		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93

		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111

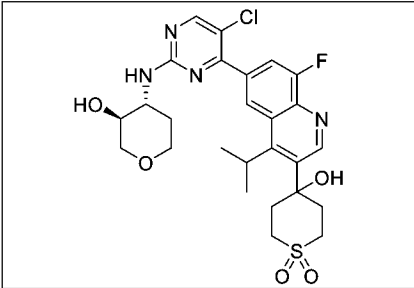
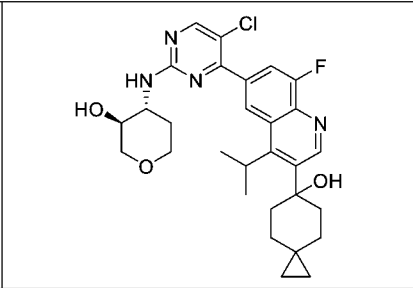
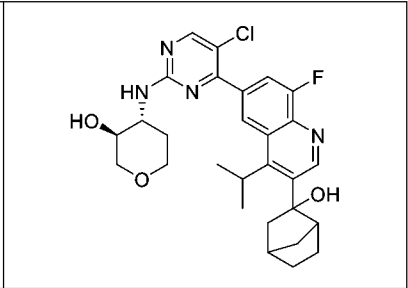
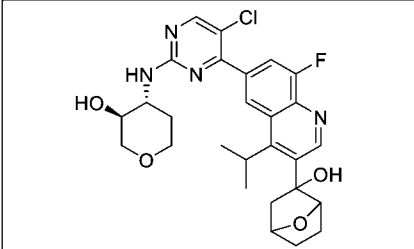
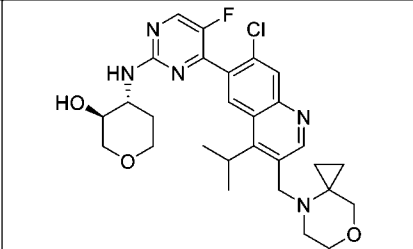
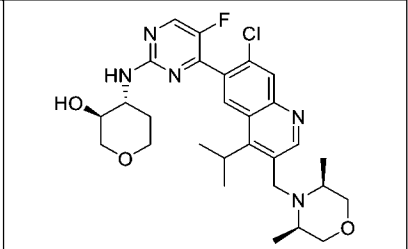
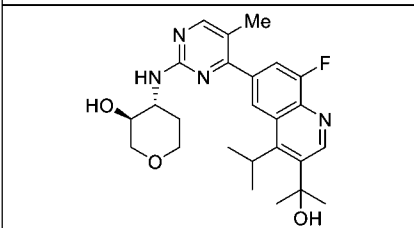
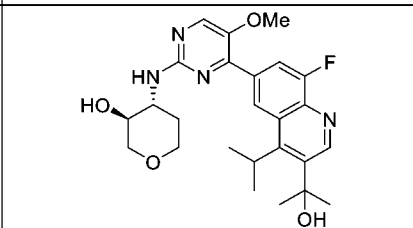
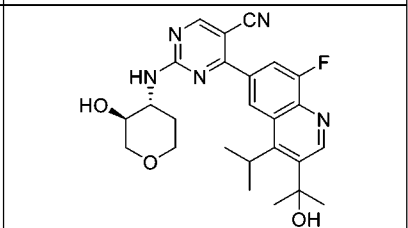
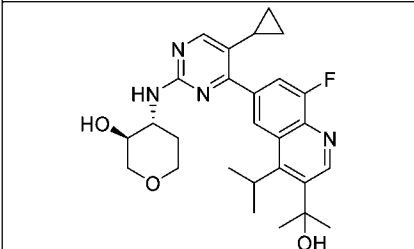
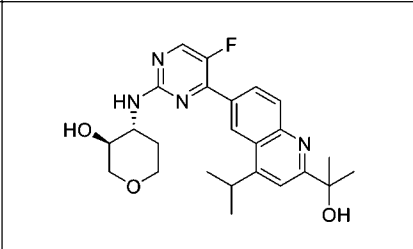
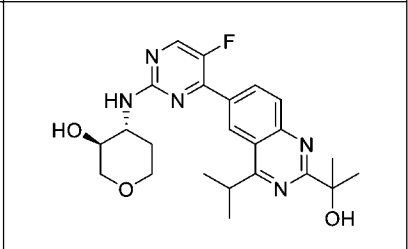
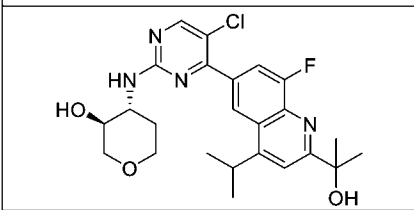
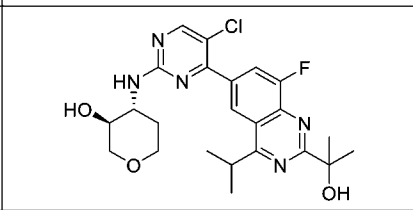
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129

130	131	132
133	134	135
136	137	138
139	140	141
142	143	144
145	146	147

		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162
		

163	164	165
166	167	168
169	170	171
172	173	174
175	176	177
178	179	180

181	182	183
184	185	186
187	188	189
190	191	192
193	194	195

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

o

【請求項20】 一種藥物組成物，所述藥物組成物包含如請求項1至19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異

構物或前驅藥，以及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項21】 一種藉由抑制降低CDK4活性之方法，所述方法包括向個體投與如請求項1至19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，包括所述具有式 (I) 之化合物或本文示例的具體化合物。

【請求項22】 如請求項21所述之方法，其中所述疾病選自癌症，較佳的是乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宮內膜癌。

【請求項23】 如請求項1至19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥在製備用於治療可以受CDK4調節影響的疾病的藥物中之用途。

【請求項24】 如請求項23所述之用途，其中所述疾病係癌症，較佳的是乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宮內膜癌。

【請求項25】 一種治療患者的疾病或障礙之方法，所述方法包括向所述患者投與治療有效量的如請求項1至19中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽作為CDK4激酶抑制劑，其中所述疾病或障礙與CDK4的抑制相關。

【請求項26】 如請求項25所述之方法，其中所述疾病選自癌症，較佳的是乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宮內膜癌。