



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119053598 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 29

(21) 申请号 202380035007.4

(22) 申请日 2023.04.28

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/090343 2022.04.29 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/091482 2023.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/208172 EN 2023.11.02

(71) 申请人 百济神州有限公司

地址 英属开曼群岛大开曼岛卡玛纳海湾索
纳瑞斯大道94号

(72) 发明人 李菁 许文清 王志伟

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 陈桢

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 215/56 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

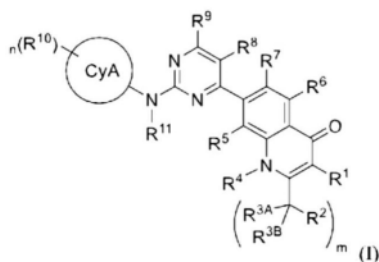
权利要求书40页 说明书140页

(54) 发明名称

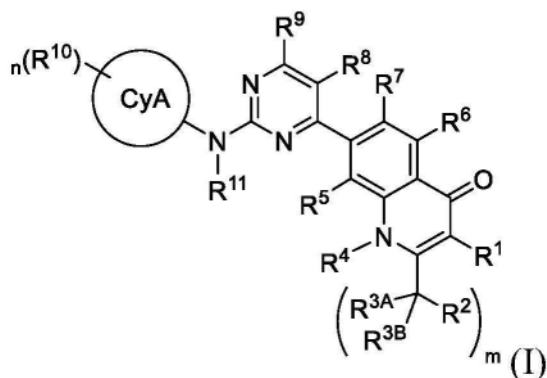
作为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的取代的7-(嘧啶-4-基)喹啉-4(1H)-酮化合物

(57) 摘要

提供了含有7-(嘧啶-4-基)喹啉-4(1H)-酮结构的式(I)化合物,其用于选择性抑制CDK4活性的用途,和包含作为包括癌症在内的各种疾病的治疗的所述化合物的药物组合物。



1. 一种式 (I) 化合物:



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

其中:

环CyA为3元至8元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员;所述环任选地被至少一个取代基 R^{10} 取代;

n为0、1、2、3、4或5;

m为0或1;条件是,当m=0时,所述 $\begin{matrix} R^{3A} \\ | \\ R^{3B} \end{matrix} R^2$ 部分整体被H替换;

R^1 为H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$ 或 $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{1d} 取代;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{1f} 取代;

R^{1d} 和 R^{1f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代;

R^2 为氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2a}$ 、 $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 或 $-NR^{2a}SO_2R^{2b}$;其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代;

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;或

(R^{2a}和R^{2b})、(R^{2b}和R^{2c})或(R^{2a}和R^{2c})与其所连接的原子一起形成3至12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基R^{2f}取代;

R^{2d}和R^{2f}各自独立地选自氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ或-NR^{2g}SO₂R^{2h};其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、氧代、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代;或

(两个R^{2d})和/或(两个R^{2f})与其所连接的原子一起形成3元至12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个选自由卤素、羟基、氧代、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C(O)C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代;

R^{2g}、R^{2h}和R²ⁱ各自独立地选自氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-C(O)C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代;

R^{3A}和R^{3B}各自独立地为氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基或-CN;其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{3c}取代;或

R^{3A}和R^{3B}与其所连接的原子一起形成氧代基团(-C(=O)-)或3至12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基R^{3c}取代;

R^{3c}各自独立地选自氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}或-NR^{3d}SO₂R^{3e};其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代;

R^{3d}、R^{3e}和R^{3f}各自独立地选自氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代;

R⁴为氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基或杂环基;其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基或杂环基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{4a}取代;

R^{4a} 各自独立地选自氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、 $-CN$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}COR^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 或 $-NR^{4b}SO_2R^{4c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 或 $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代；

R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{5f} 取代；

R^{5d} 和 R^{5f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

R^{10} 选自H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 或 $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代；

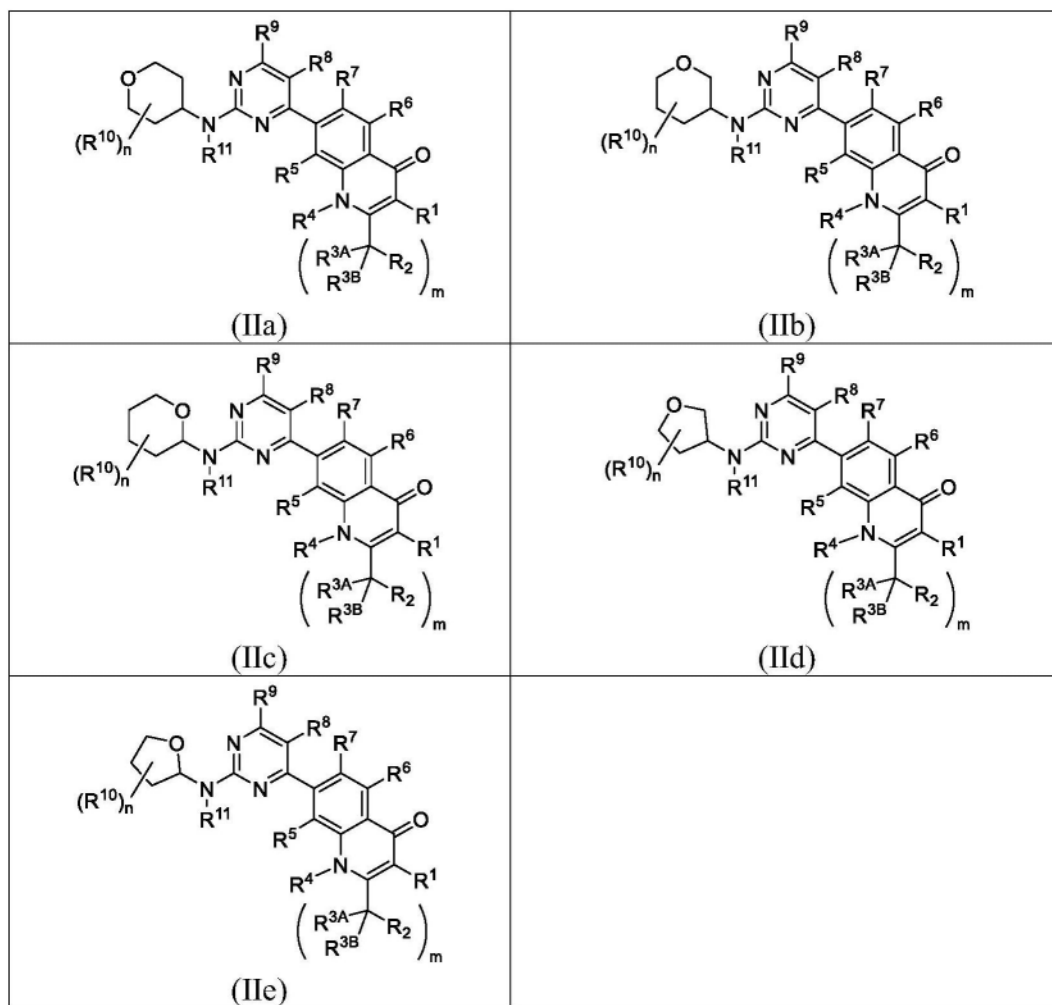
R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代；

R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

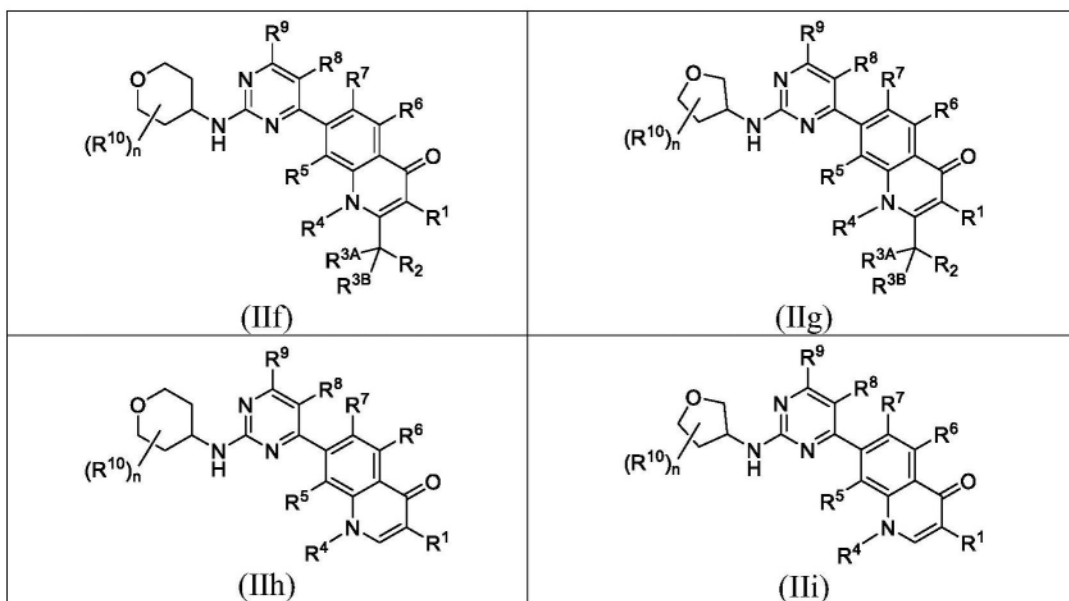
R^{11} 选自H、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基或 $-C_{2-8}$ 炔基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{11a} 取代；

R^{11a} 选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代。

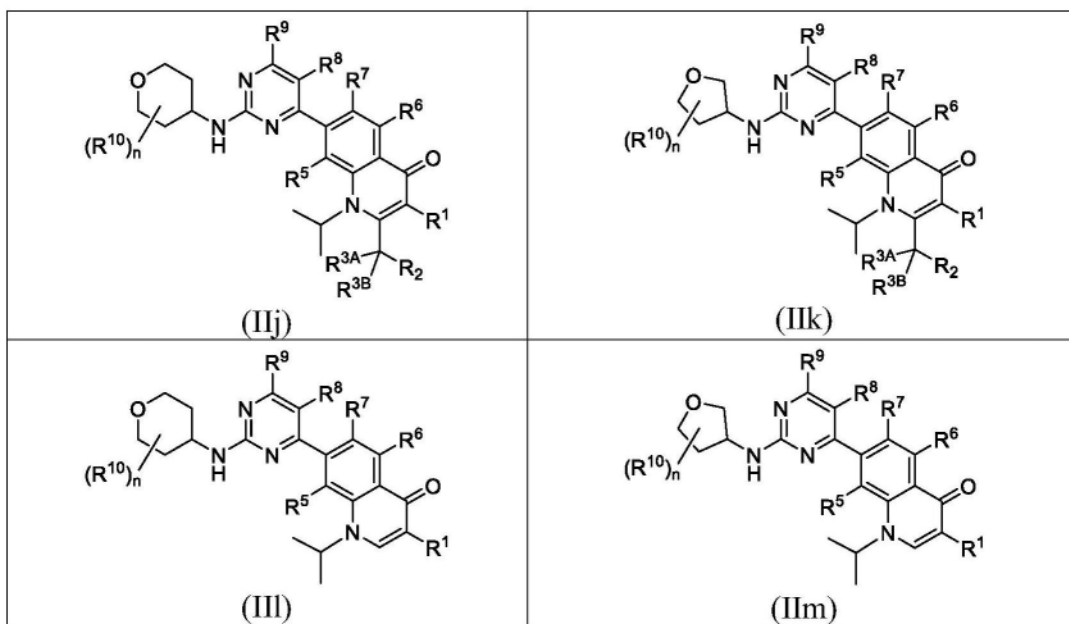
2. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)：



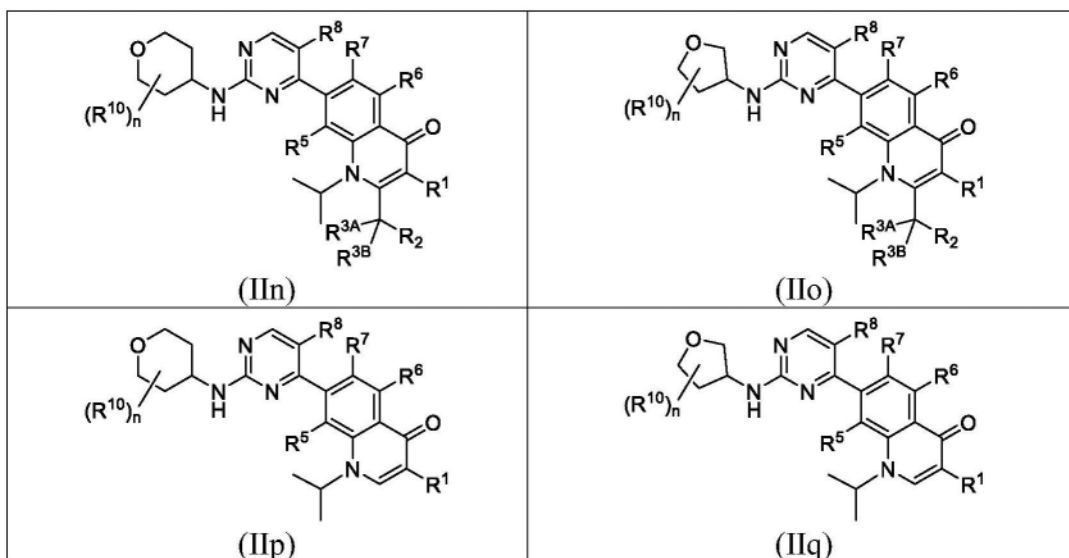
其中, R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 和 n 各自如权利要求1所定义；优选地,所述化合物选自式(IIf)、(IIg)、(IIh)或(IIi)：



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



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



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

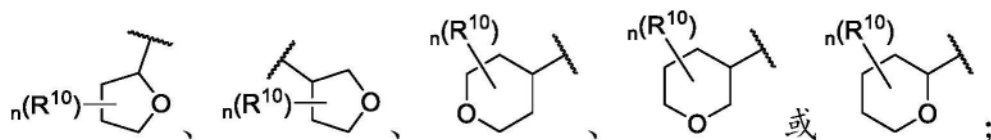
3. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中环CyA为3、4、5、6、7或8元环, 所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员; 所述环任选地被0、1、2、3、4或5个 R^{10} 取代; 所述环为饱和或不饱和环;

优选地CyA为3、4、5、6、7或8元饱和环, 所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;

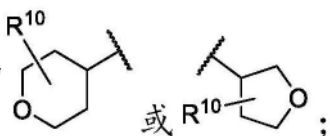
更优选地CyA为5、6或7元饱和环, 所述环包含1或2个独立地选自氮或氧的杂原子作为环成员; 所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;

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

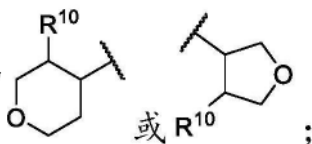
4. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中环CyA为



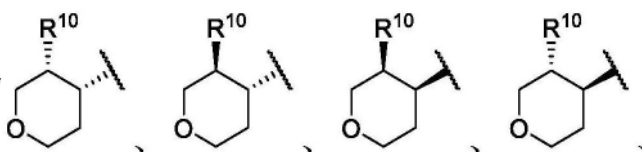
优选地, CyA为

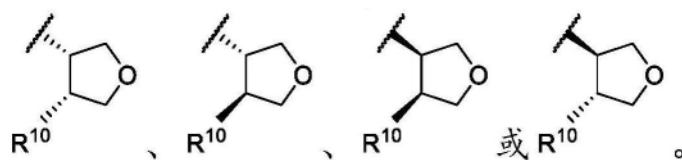


更优选地, CyA为



甚至更优选地, CyA为





5. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R^{10} 选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{10a}、-COR^{10a}、-CO₂R^{10a}、-CONR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}COR^{10b}、-NR^{10a}CO₂R^{10b}或-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}; 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代;

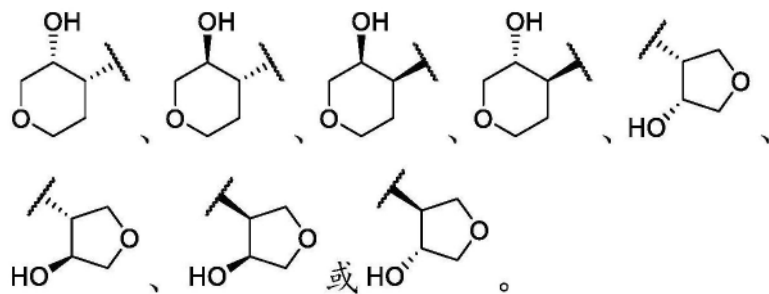
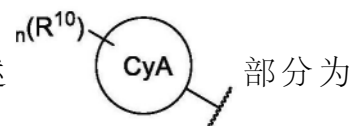
R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代;

R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

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

更优选地, R^{10} 为-OH。

6. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中所述



7. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^1 为H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b}或-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基或杂环基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{1d}取代;

R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{1f}取代;

R^{1d}和R^{1f}各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

优选地,R¹为H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、-OR^{1a}、-COR^{1a};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基中的每一个任选地被至少一个选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基的取代基取代;

R^{1a}选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基;

更优选地,R¹为H、-F、-Cl、-Br、-I、C₁₋₈烷氧基-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、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基或-C(O)C₁₋₈烷基;

甚至更优选地,R¹为H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、-C(O)CH₃、-C(CH₃)₂OH、-OMe、-F、-Cl、环丙基或环丁基。

8. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R²为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-SO₂R^{2a}、-SO₂NR^{2a}R^{2b}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}、-NR^{2a}CO₂R^{2b}、-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}或-NR^{2a}SO₂R^{2b};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己

基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代；

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；或

(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员，所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；

R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}COR^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CO_2R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CONR^{2h}R^{2i}$ 或 $-NR^{2g}SO_2R^{2h}$ ；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；或

当相邻或同位时，(两个 R^{2d})和/或(两个 R^{2f})与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员，所述环任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；

R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

9. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中 R^2 为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]

庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{2d}取代；

R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{2f}取代；或

(R^{2a}和R^{2b})、(R^{2b}和R^{2c})或(R^{2a}和R^{2c})与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮或氧的杂原子作为环成员，所述环任选地被至少一个取代基R^{2f}取代；

R^{2d}和R^{2f}各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}或-NR^{2g}COR^{2h}；其中所述甲基、乙

基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；或

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

R^{2g}、R^{2h}和R²ⁱ各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

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

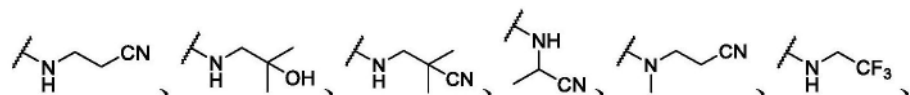
己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代；

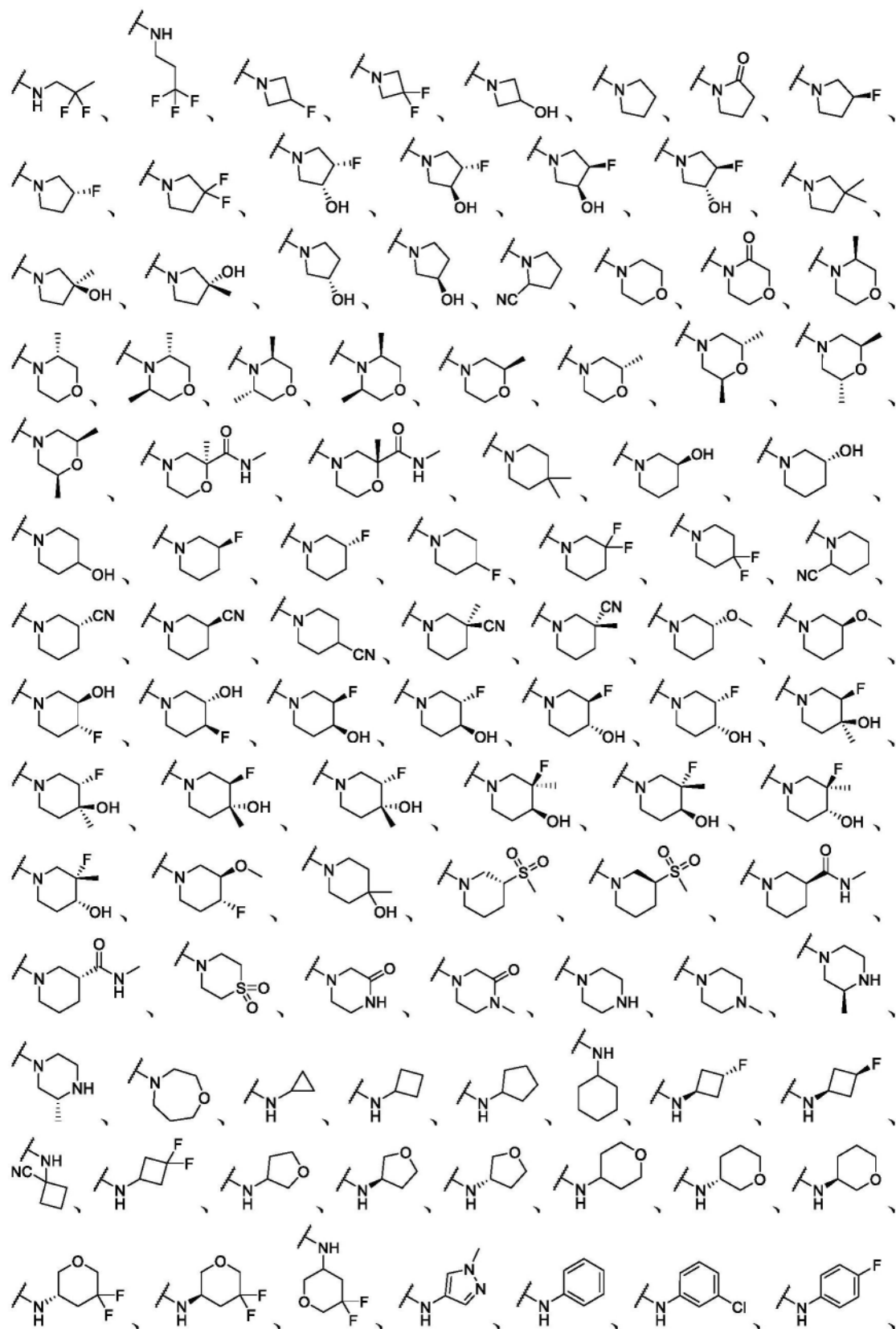
R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)、丁基(正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基)、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;或

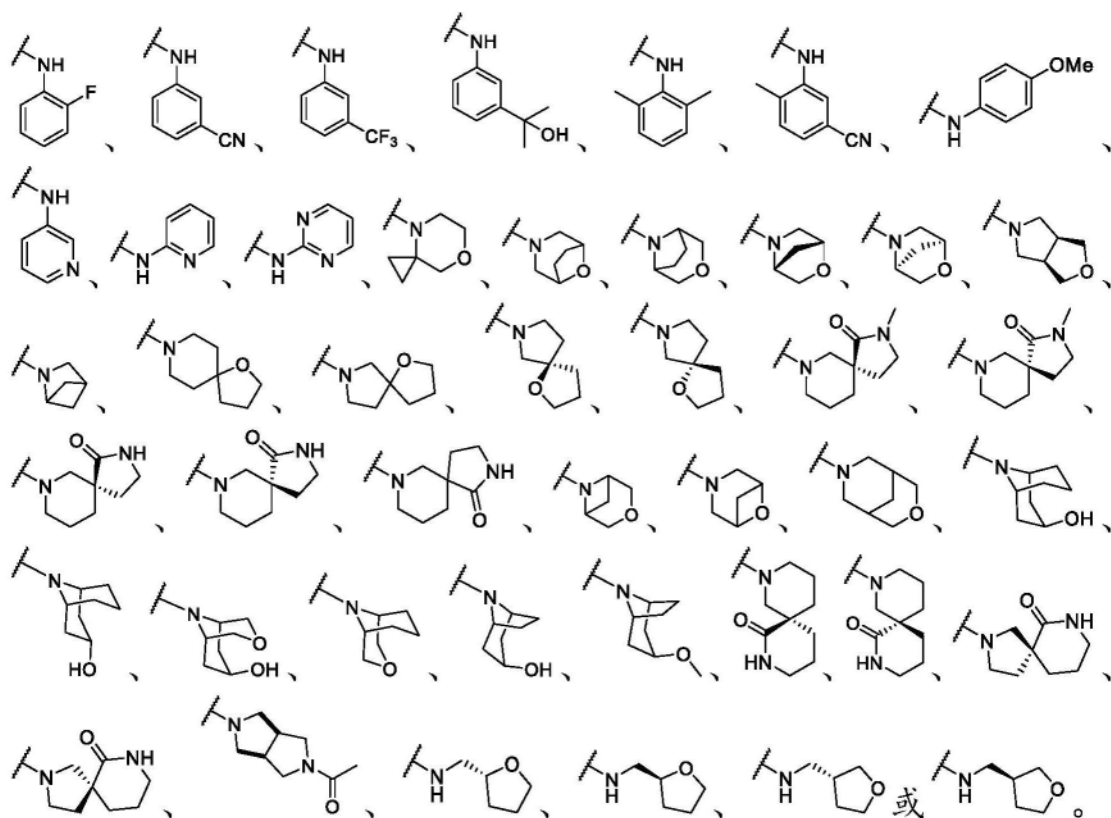
(R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮或氧的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代;

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

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







12. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、或-CN;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;或

R^{3A} 和 R^{3B} 与其所连接的原子一起形成氧代基团(-C(=O)-)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;

R^{3c} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}或-NR^{3d}SO₂R^{3e};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个

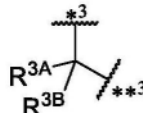
取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；

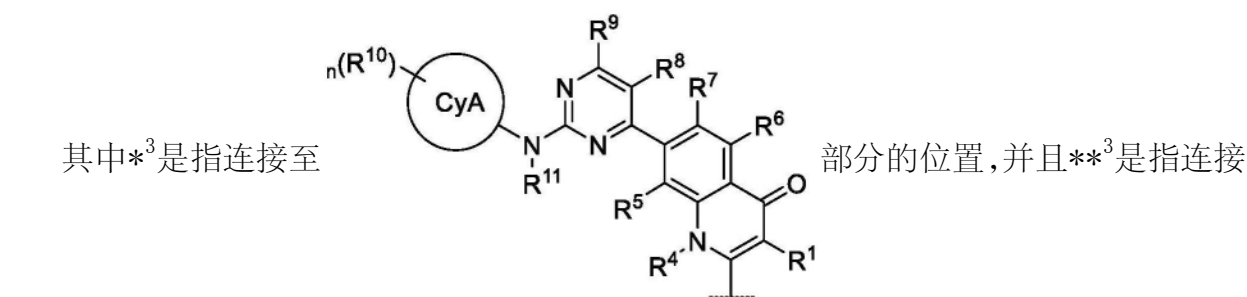
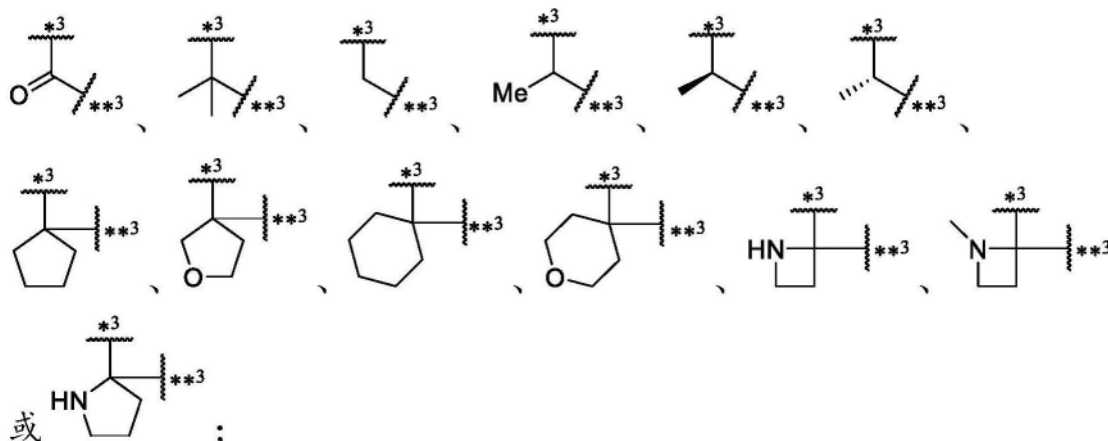
优选地，R^{3A}和R^{3B}各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基或-CN；或

R^{3A}和R^{3B}与其所连接的原子一起形成氧代基团(-C(=O)-)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员；优选地，R^{3A}和R^{3B}与其所连接的原子一起形成氧代基团(-C(=O)-)；

更优选地，R^{3A}和R^{3B}各自独立地为氢或甲基、乙基、丙基、丁基或戊基；或

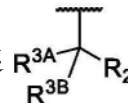
R^{3A}和R^{3B}与其所连接的原子一起形成氧代基团(-C(=O)-)或3、4、5、6、7或8元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮或氧的杂原子。

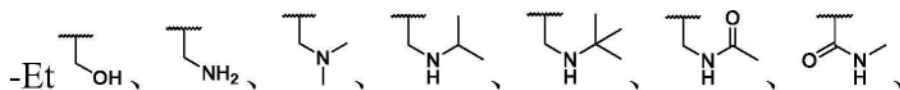
13. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中所述  部分为

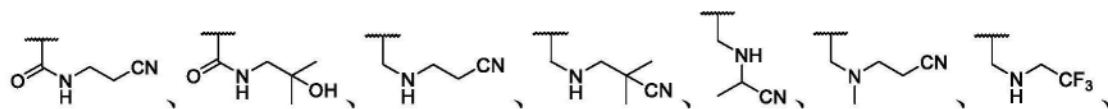


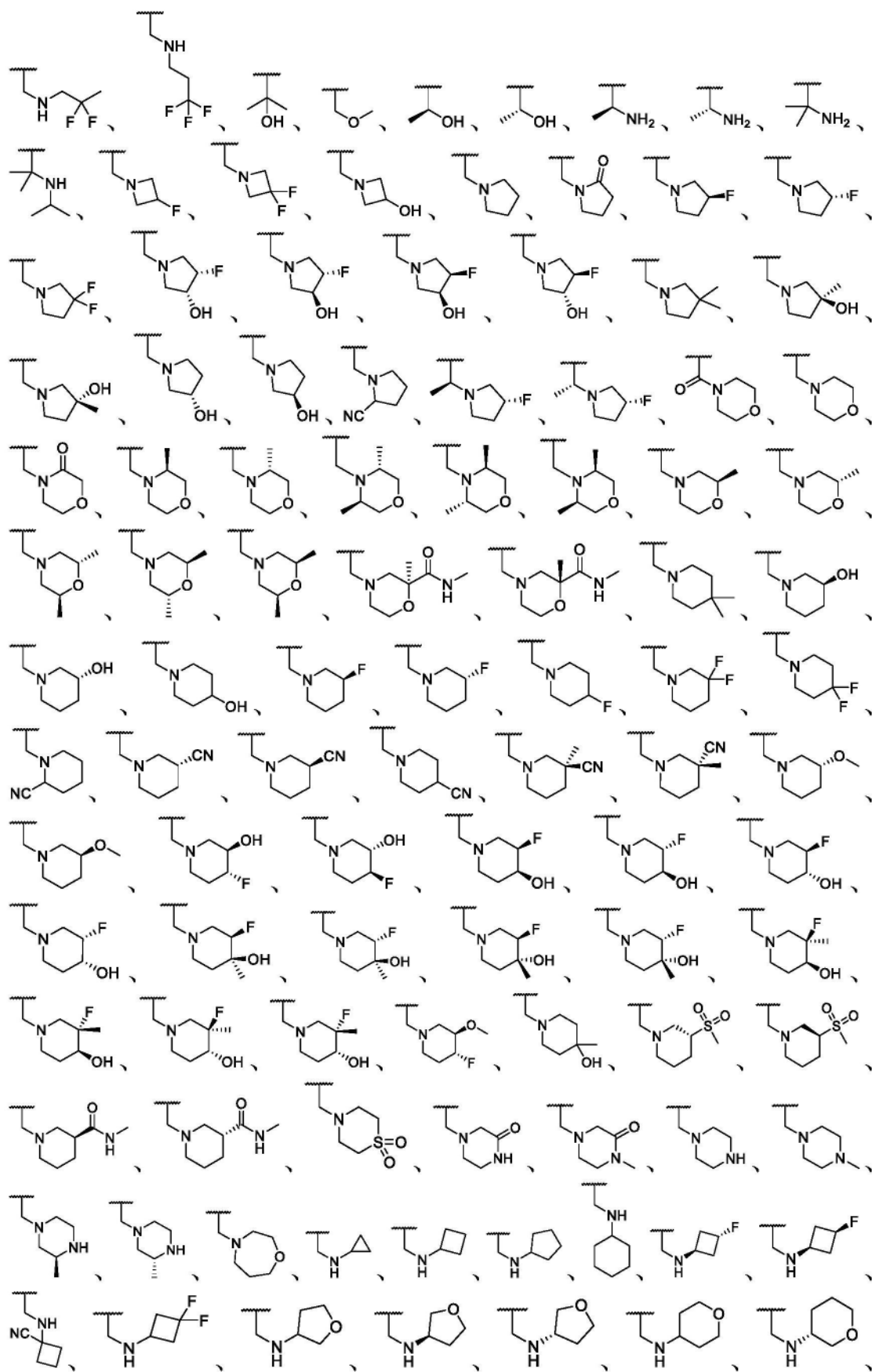
其中*³是指连接至

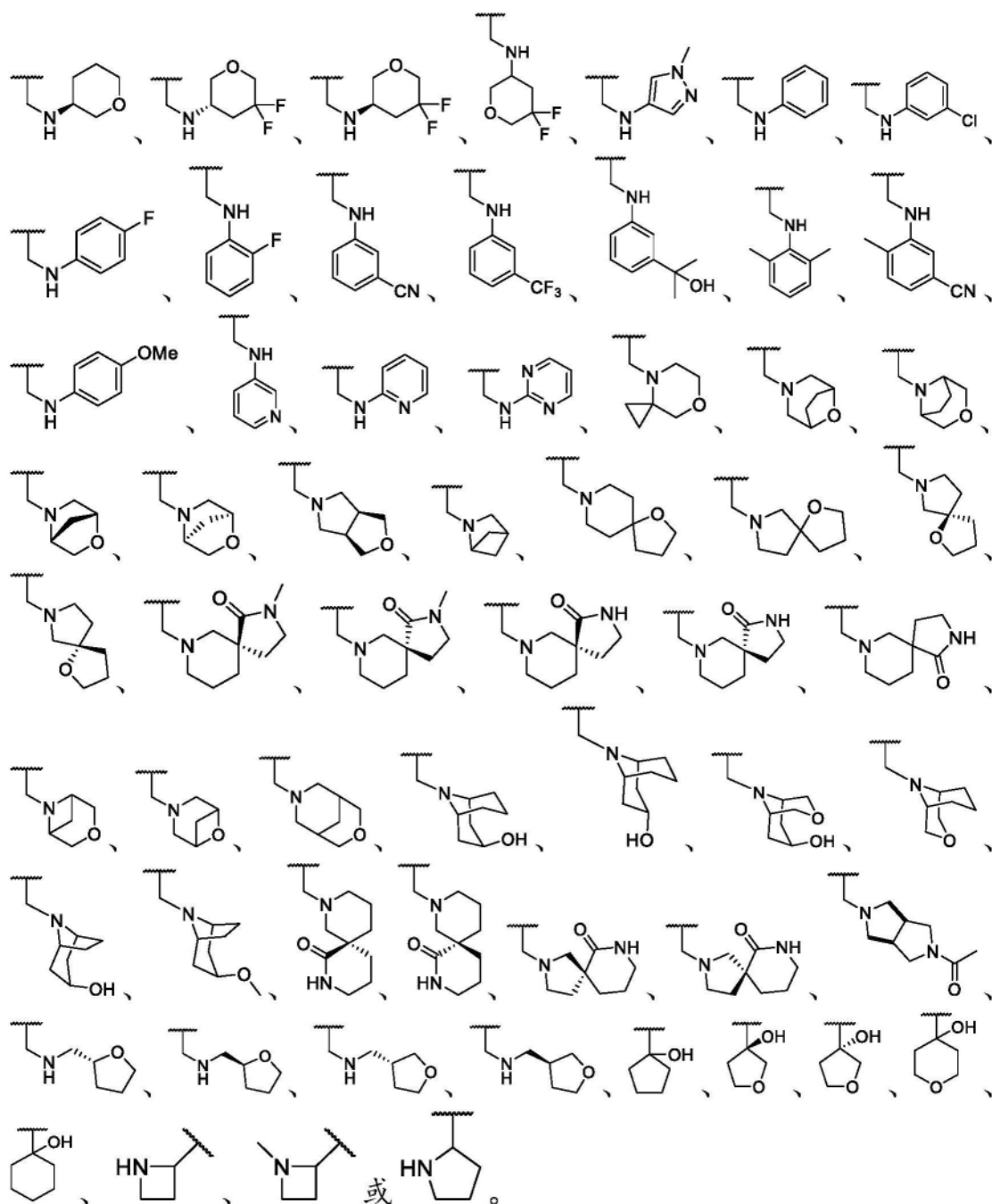
至所述  R² 部分的位置。

14. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中所述  部分为 -Me、









15. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R⁴为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{4a}取代;

R^{4a}各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}或-NR^{4b}SO₂R^{4c};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂

环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

优选地，R⁴为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基；

更优选地，R⁴为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

16. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{5d}取代；

R^{5a}、R^{5b}和R^{5c}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{5f}取代；

R^{5d}和R^{5f}各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

优选地，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；

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

更优选地， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基。

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

R^8 选自-F、-Cl、-Br或-I；和/或

R^9 选自H；

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

R^8 选自-F或-Cl；和/或

R^9 选自H。

18. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中 R^{11} 选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基或 $-C_{2-8}$ 炔基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{11a} 取代；

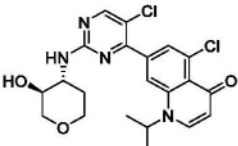
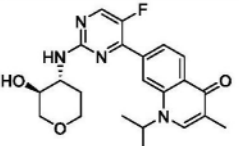
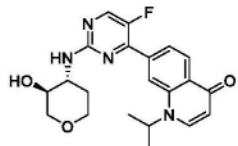
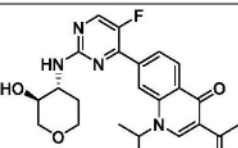
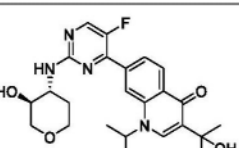
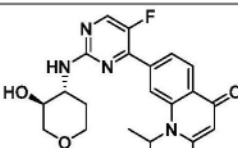
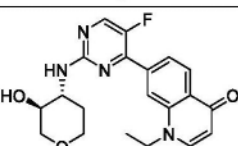
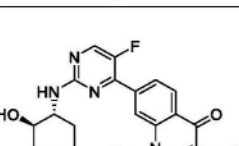
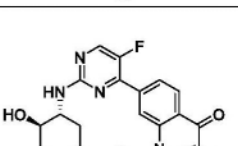
R^{11a} 选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

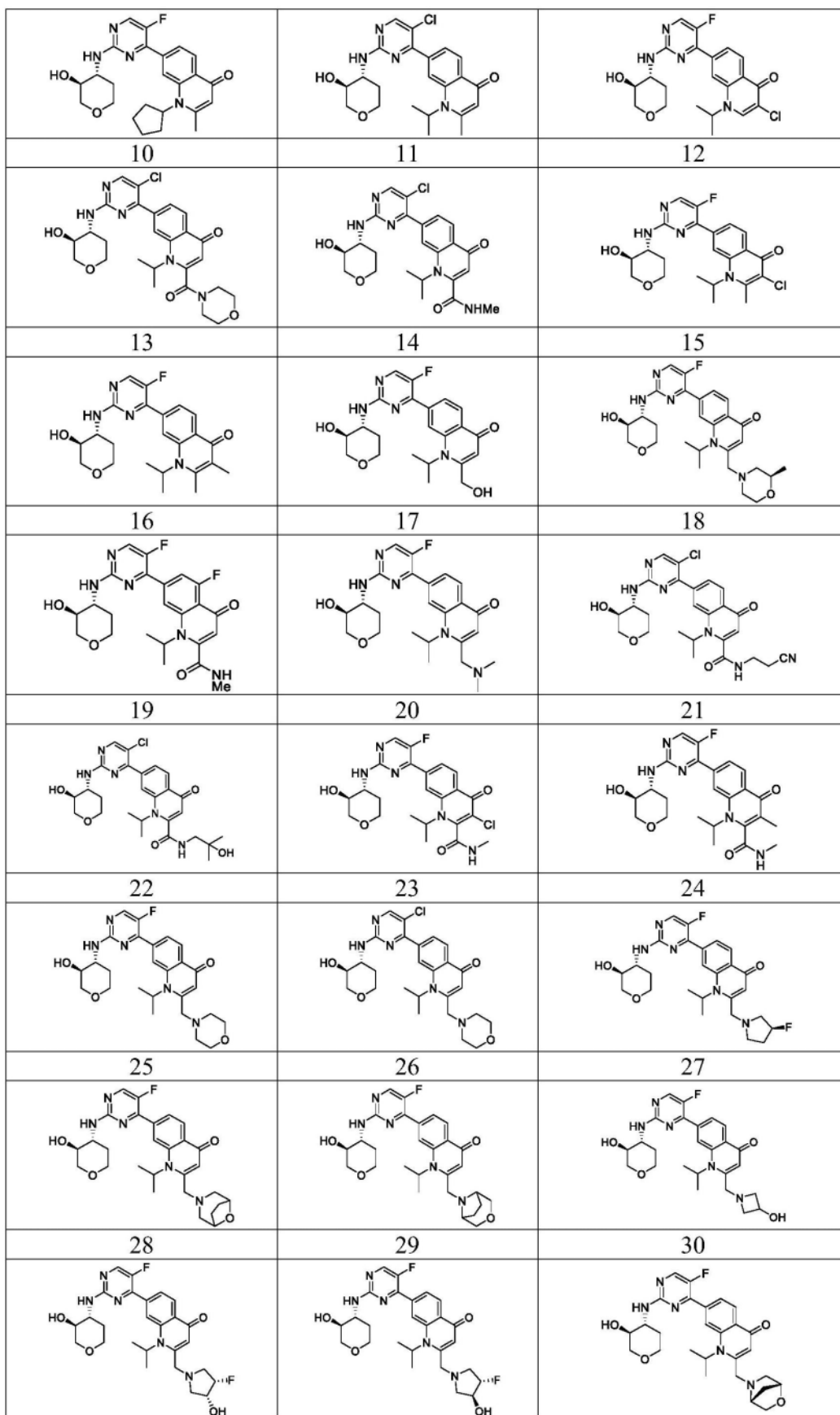
优选地， R^{11} 选自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基或 $-C_{2-8}$ 炔基；

更优选地， R^{11} 选自H、甲基、乙基、丙基或丁基；

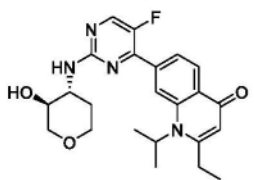
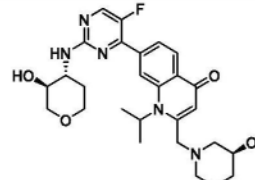
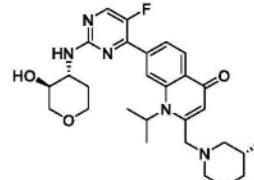
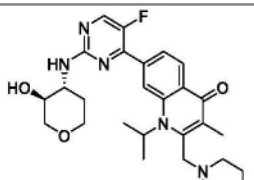
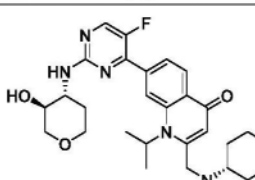
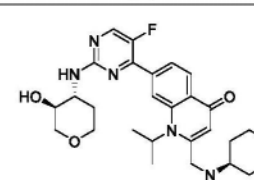
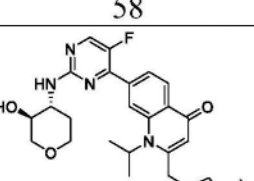
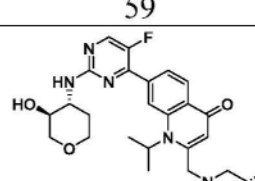
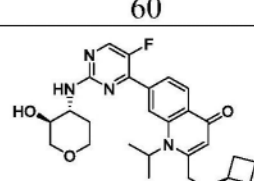
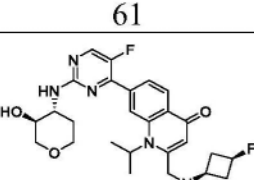
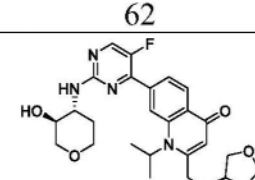
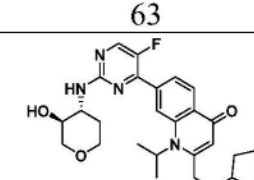
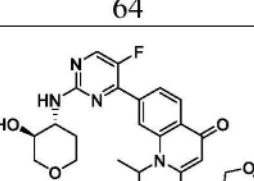
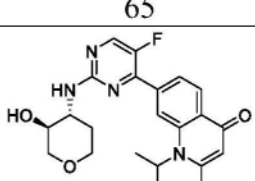
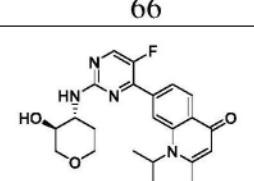
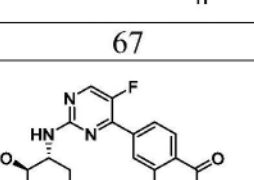
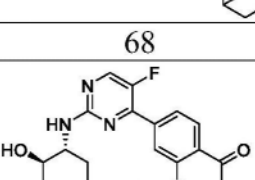
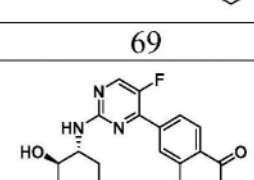
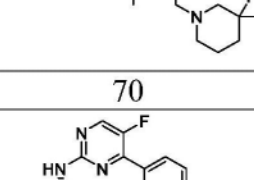
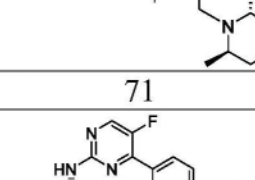
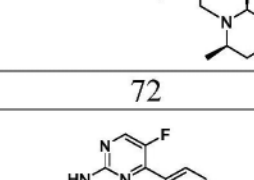
甚至更优选地， R^{11} 是H。

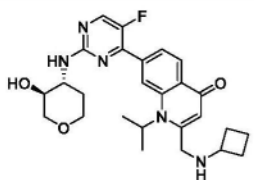
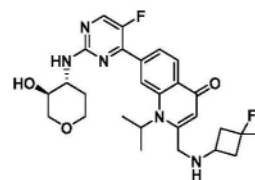
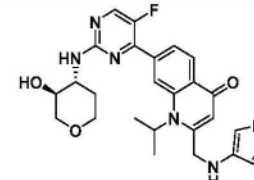
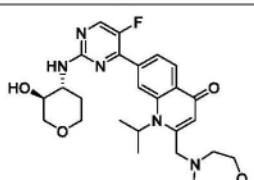
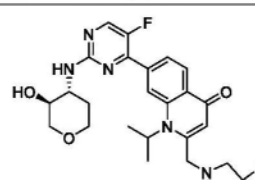
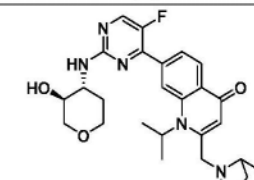
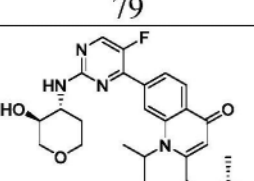
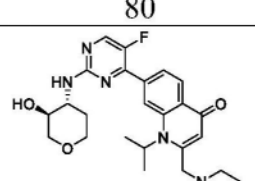
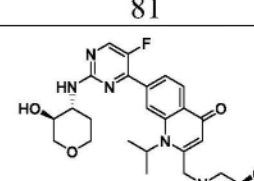
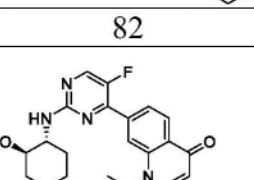
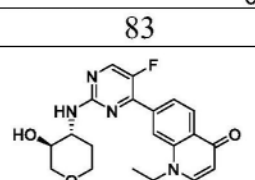
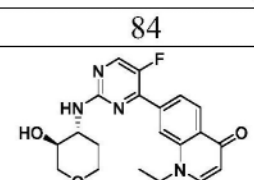
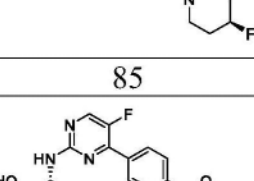
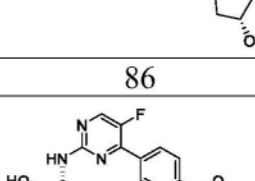
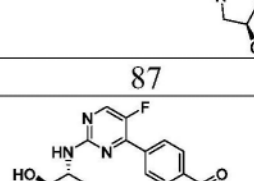
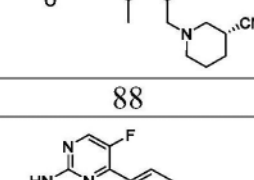
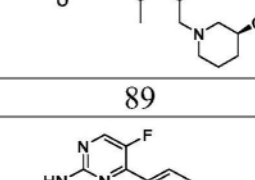
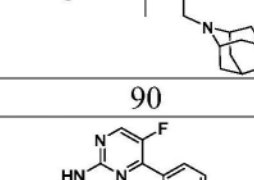
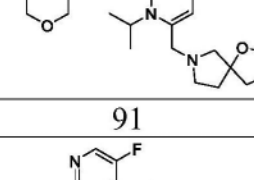
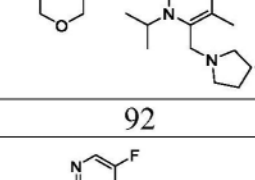
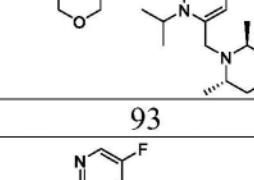
19. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自

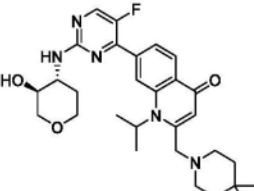
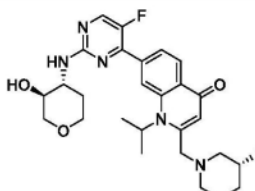
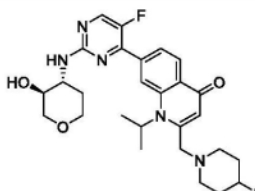
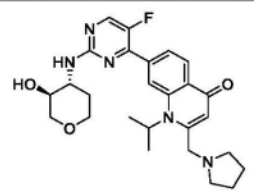
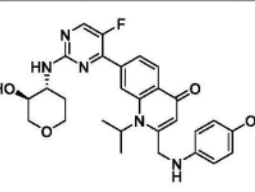
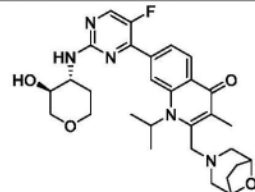
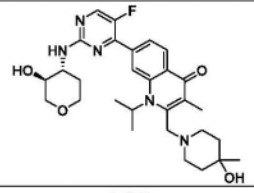
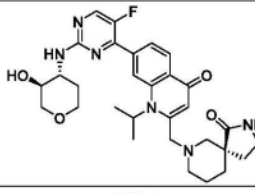
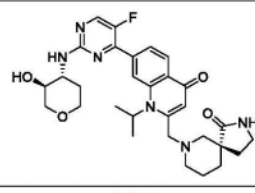
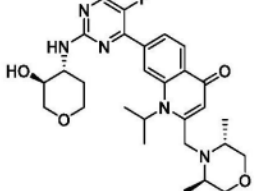
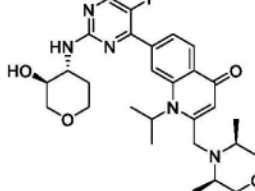
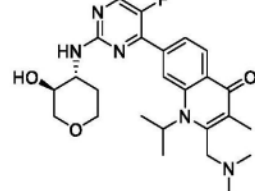
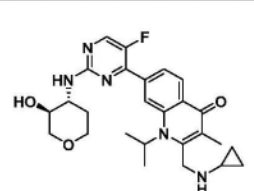
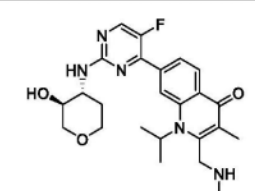
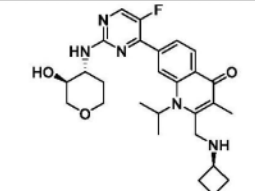
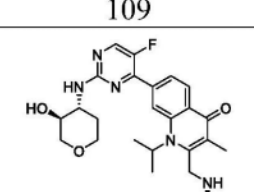
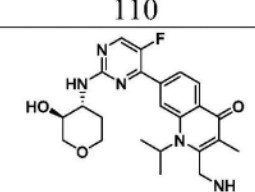
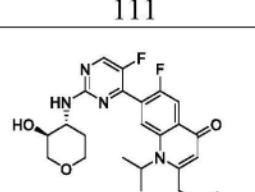
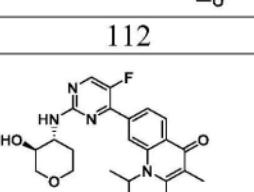
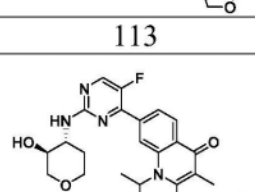
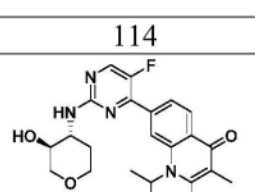
		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9

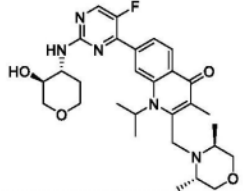
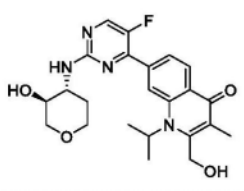
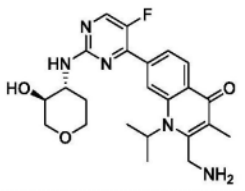
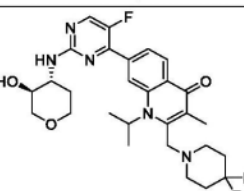
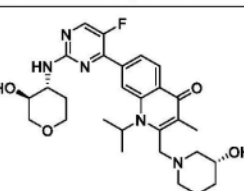
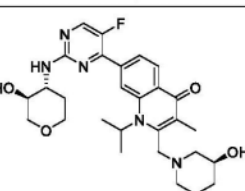
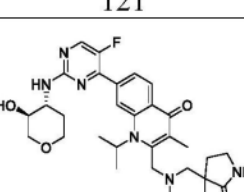
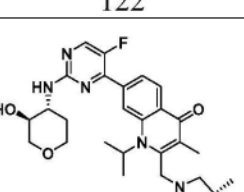
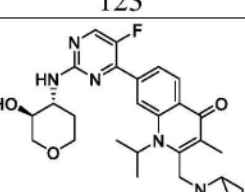
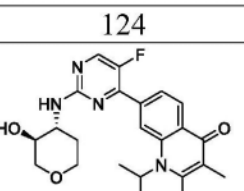
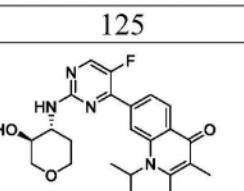
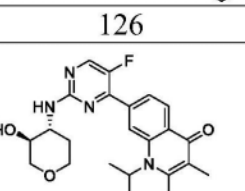
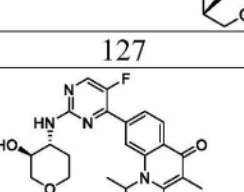
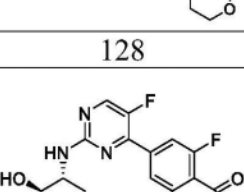
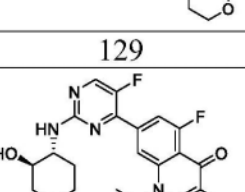
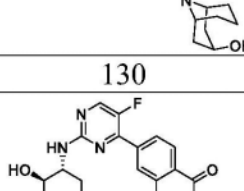
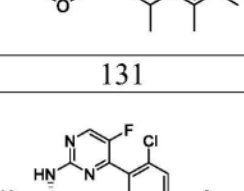
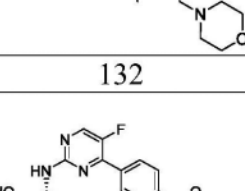
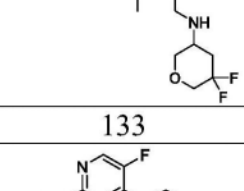
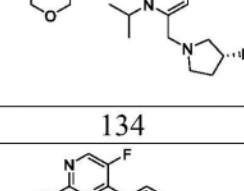
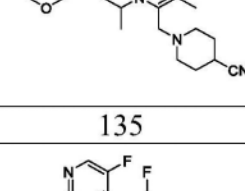


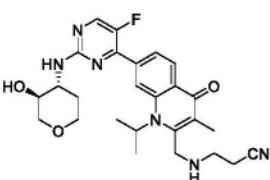
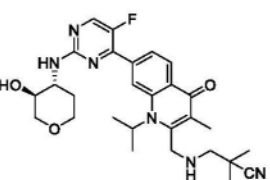
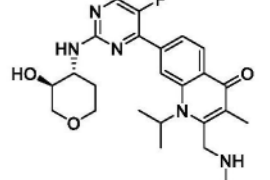
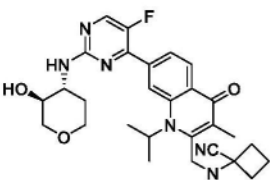
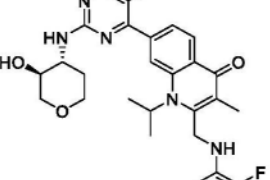
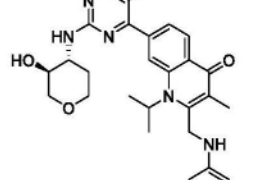
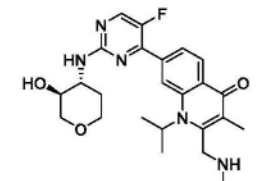
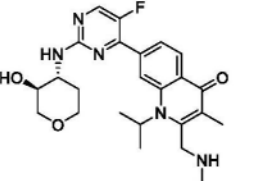
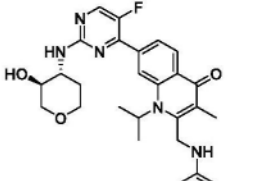
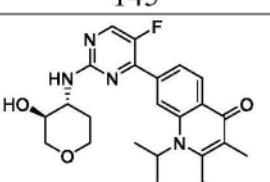
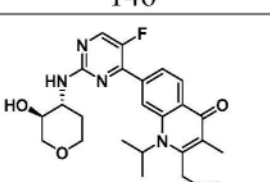
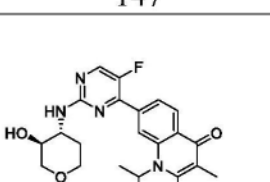
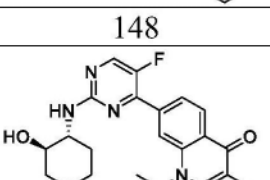
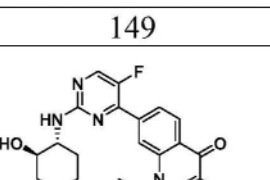
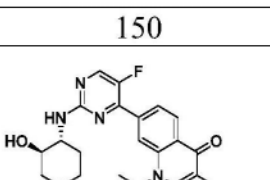
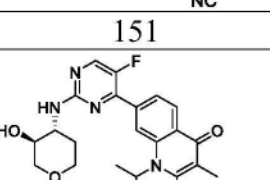
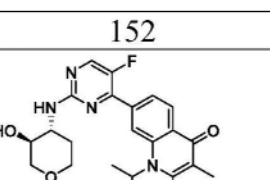
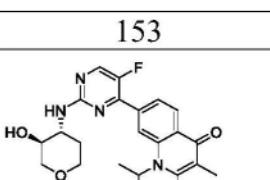
31	32	33
34	35	36
37	38	39
40	41	42
43	44	45
46	47	48
49	50	51
52	53	54

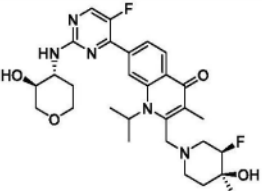
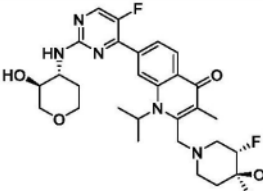
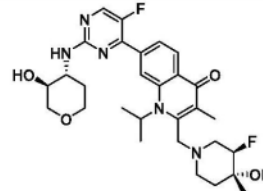
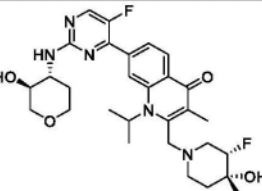
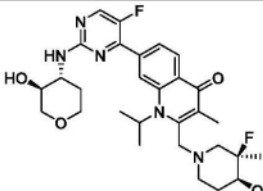
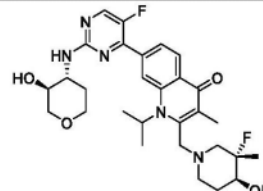
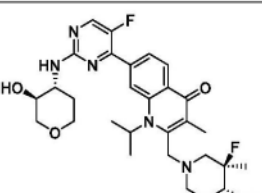
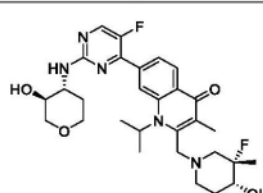
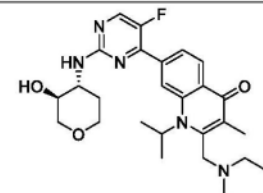
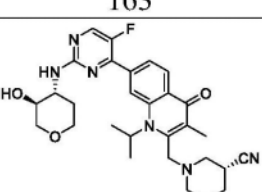
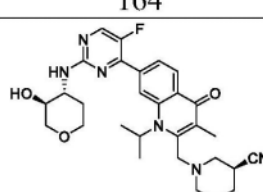
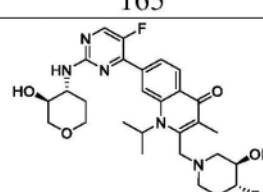
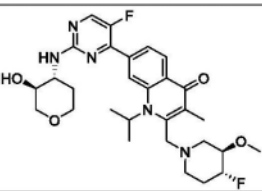
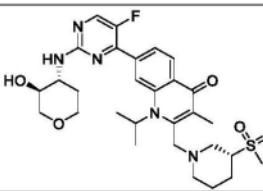
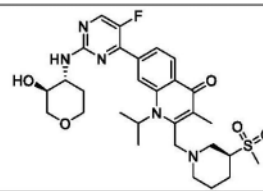
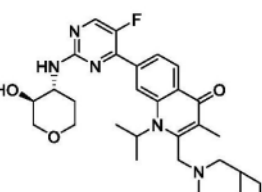
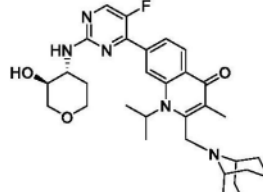
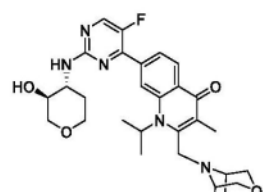
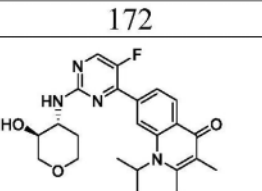
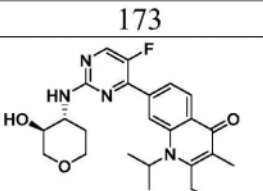
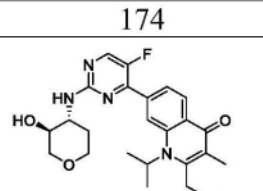
		
55	56	57
		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	74	75

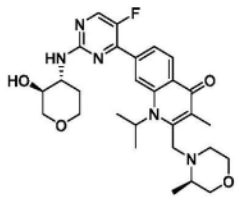
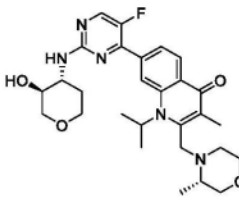
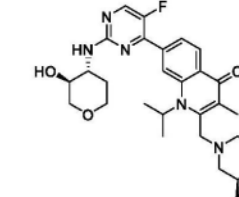
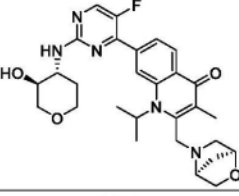
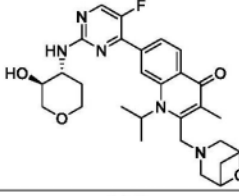
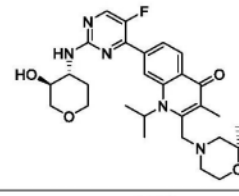
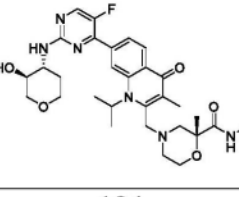
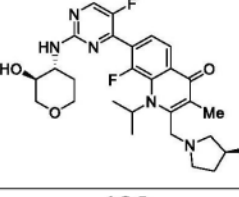
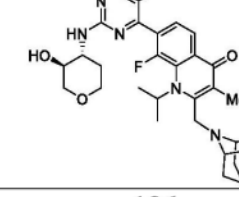
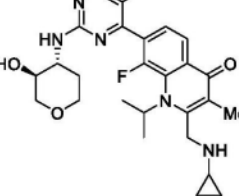
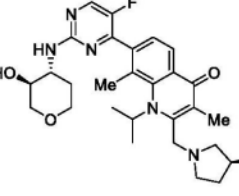
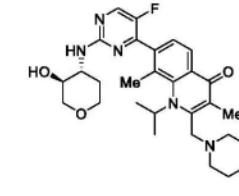
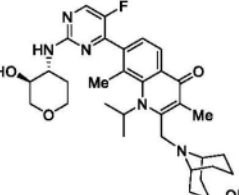
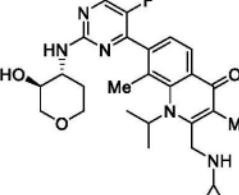
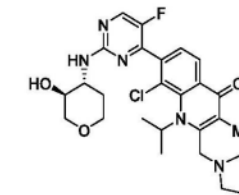
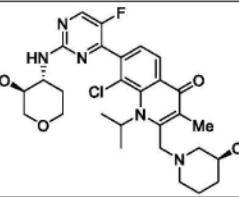
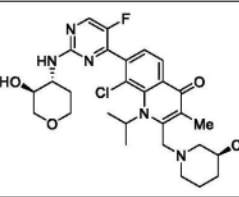
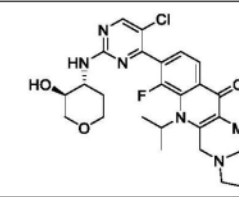
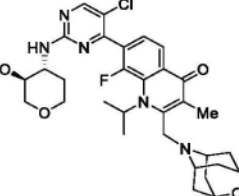
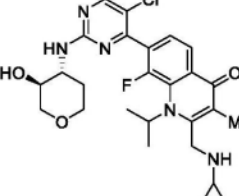
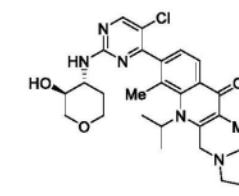
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96

		
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117

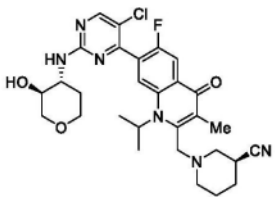
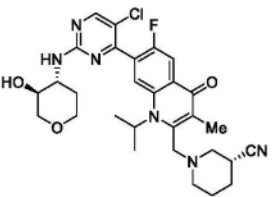
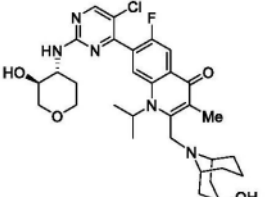
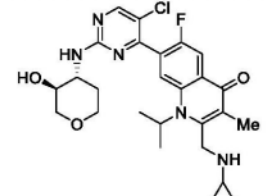
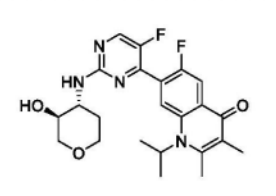
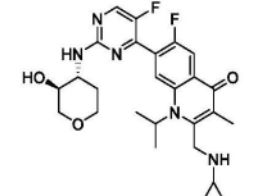
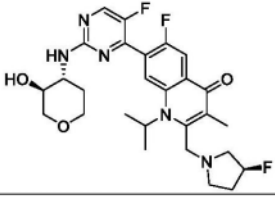
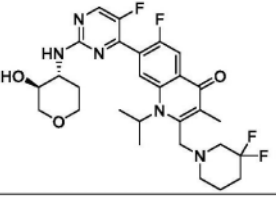
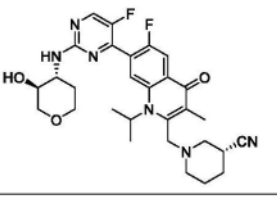
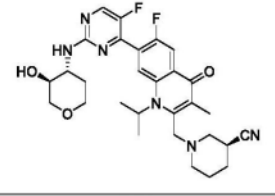
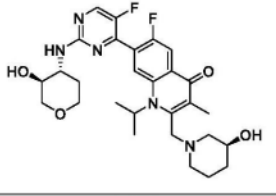
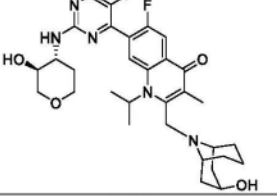
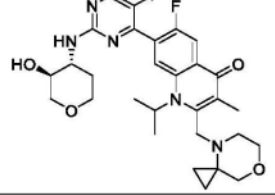
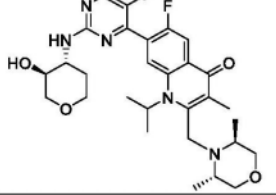
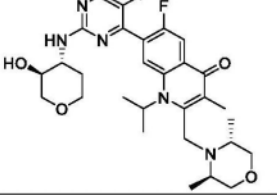
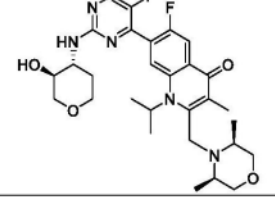
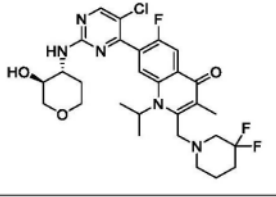
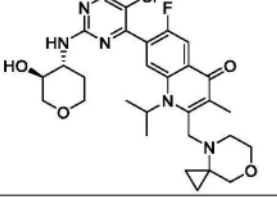
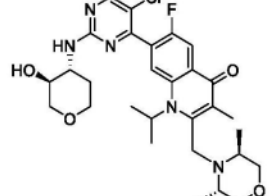
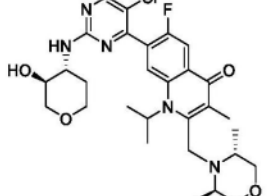
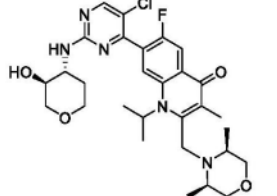
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138

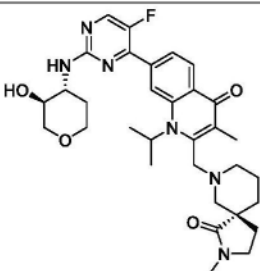
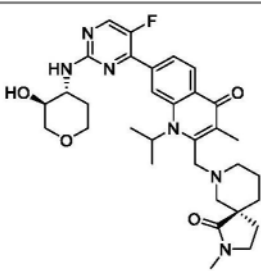
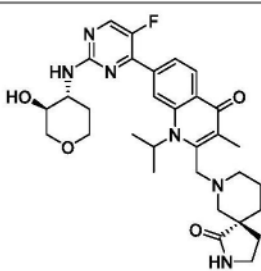
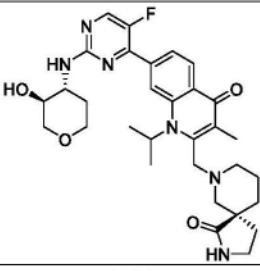
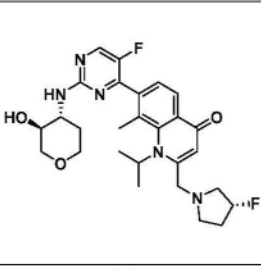
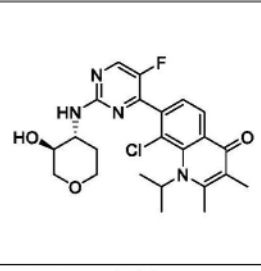
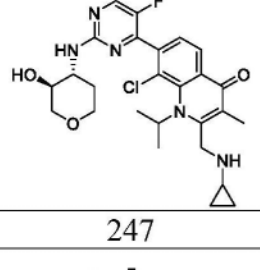
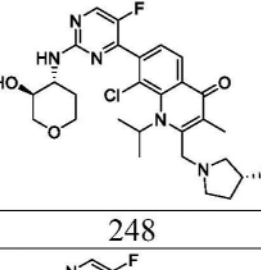
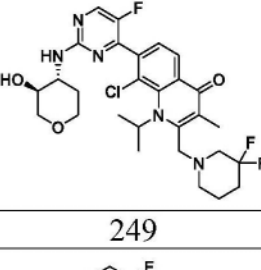
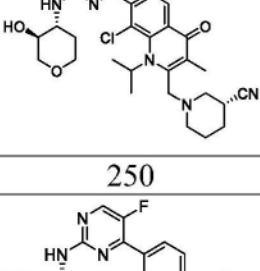
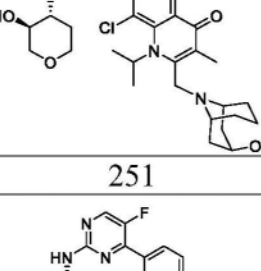
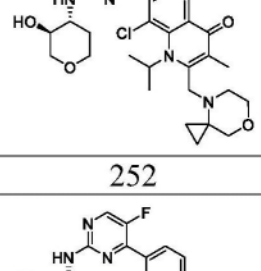
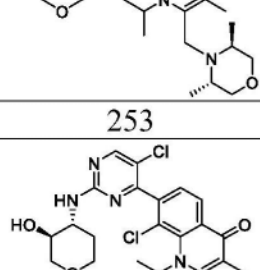
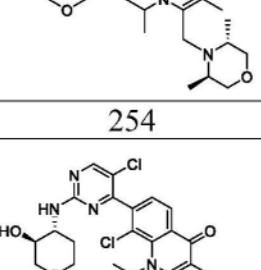
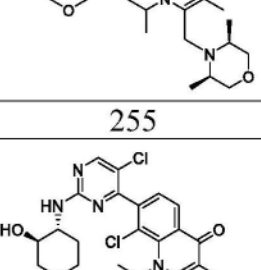
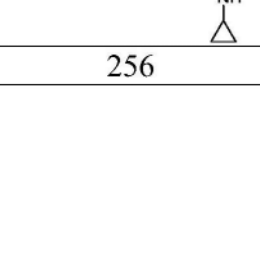
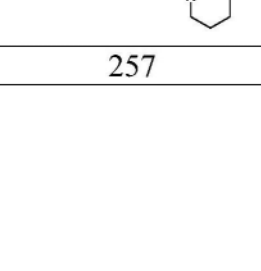
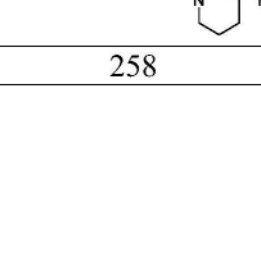
		
139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156

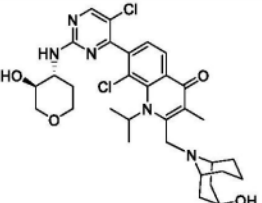
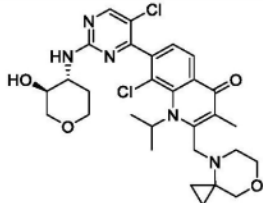
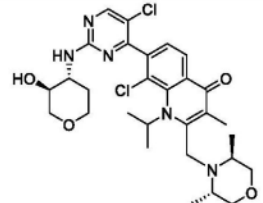
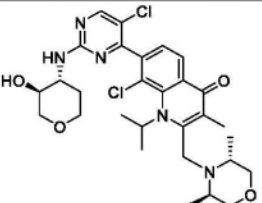
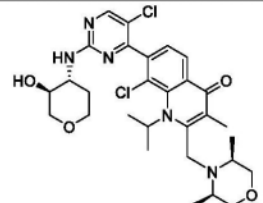
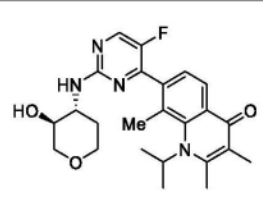
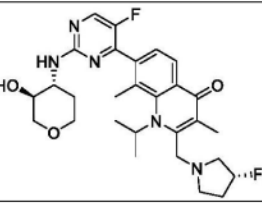
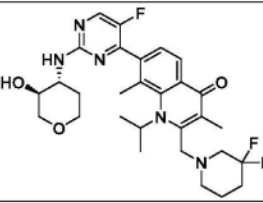
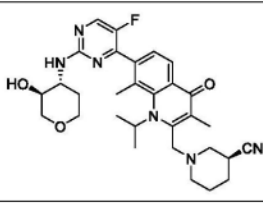
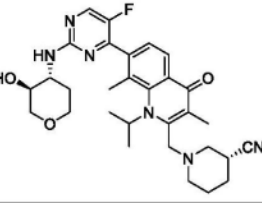
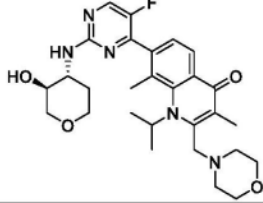
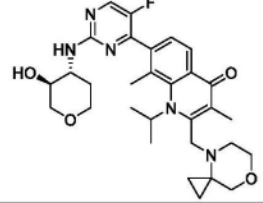
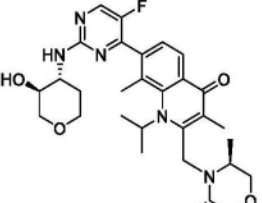
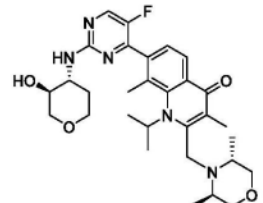
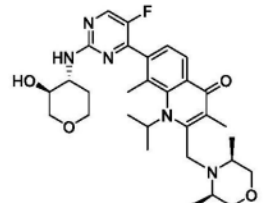
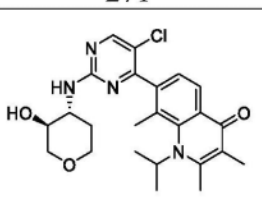
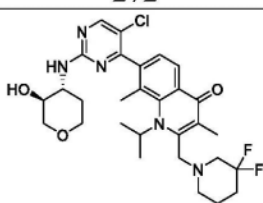
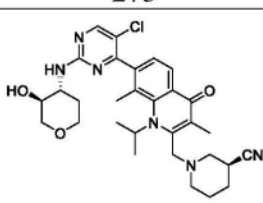
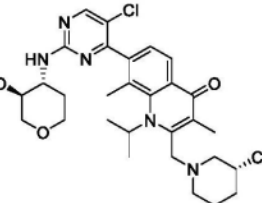
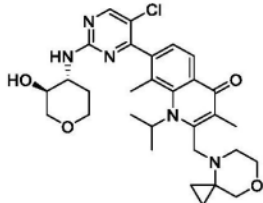
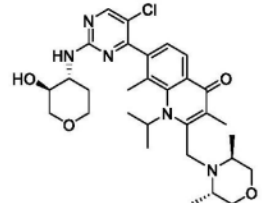
		
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177

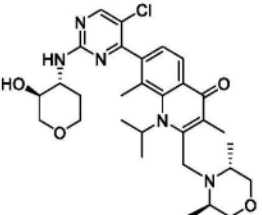
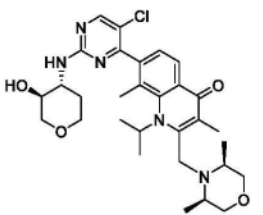
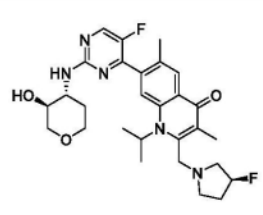
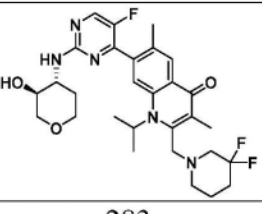
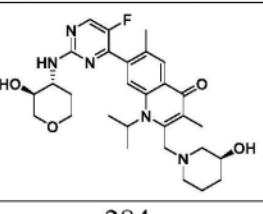
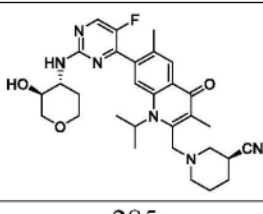
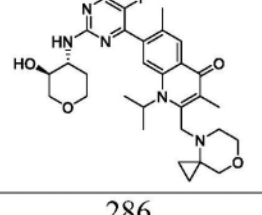
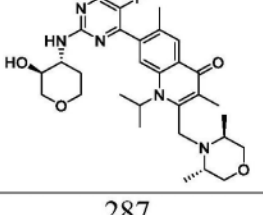
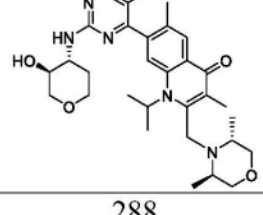
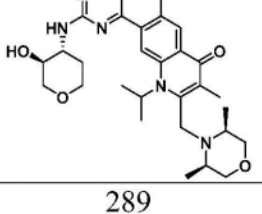
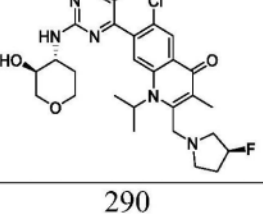
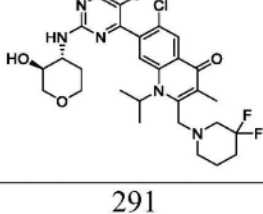
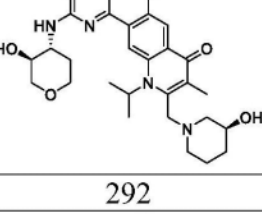
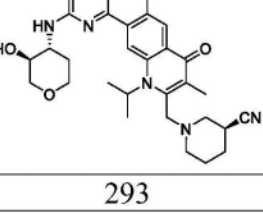
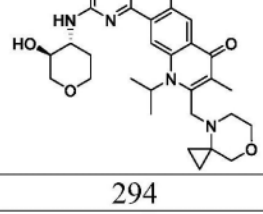
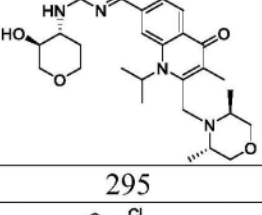
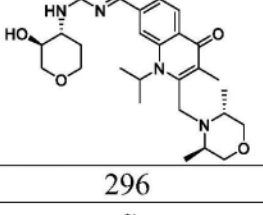
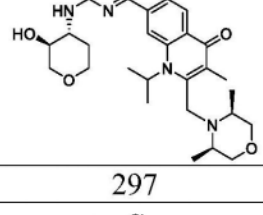
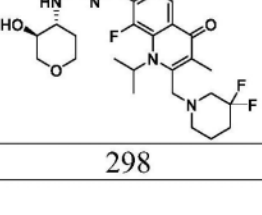
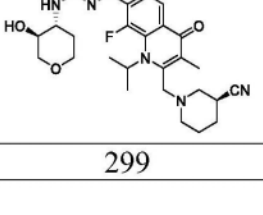
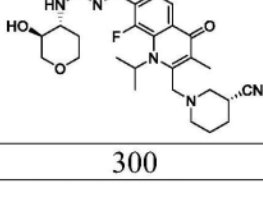
		
178	179	180
		
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198

199	200	201
202	203	204
205	206	207
208	209	210
211	212	213
214	215	216
217	218	219

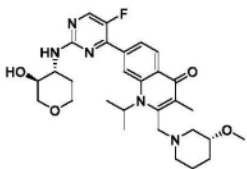
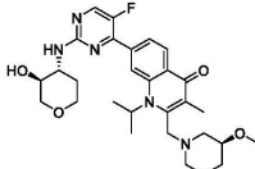
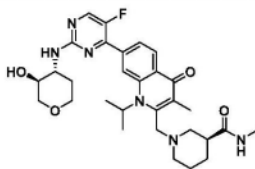
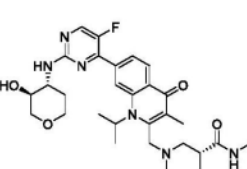
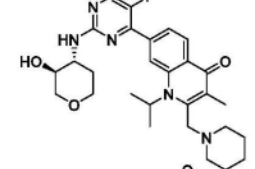
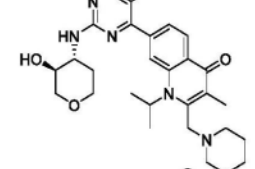
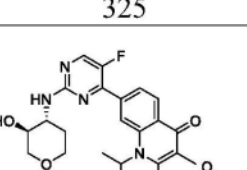
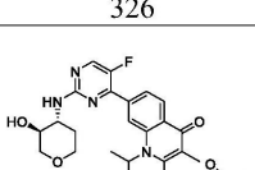
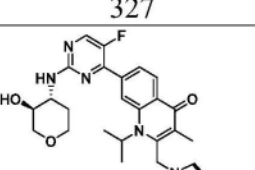
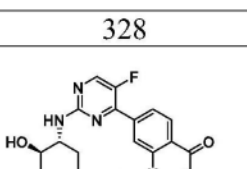
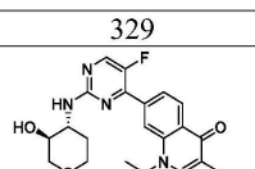
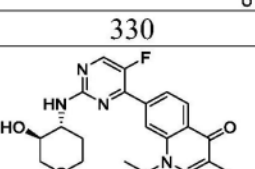
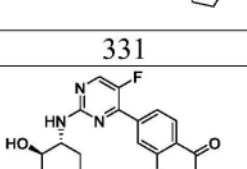
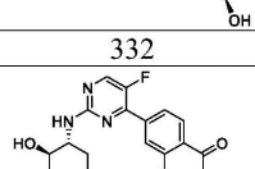
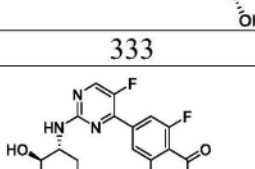
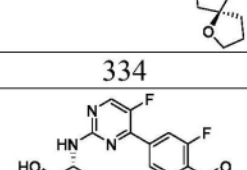
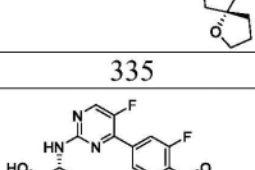
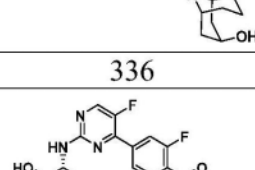
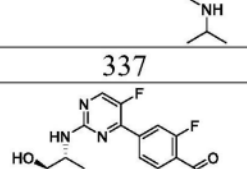
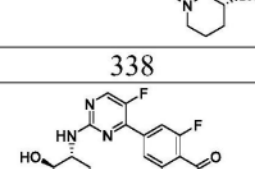
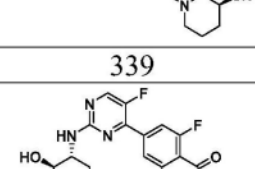
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240

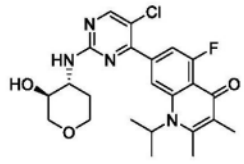
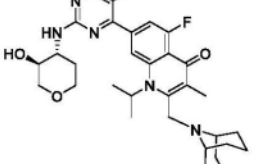
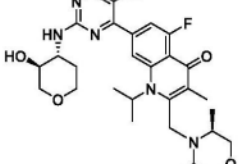
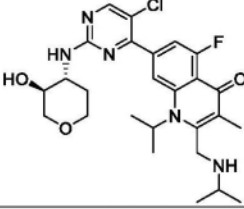
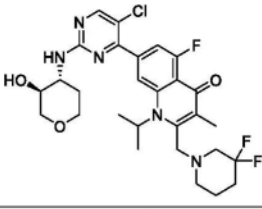
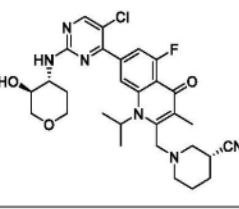
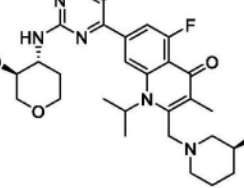
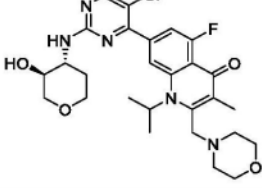
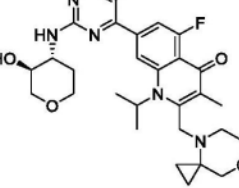
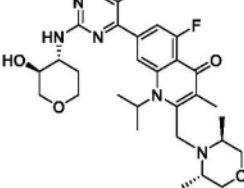
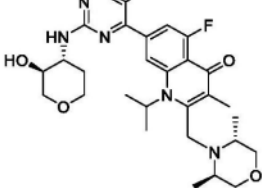
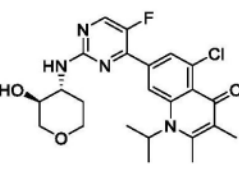
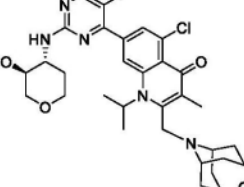
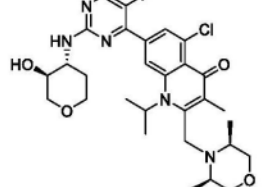
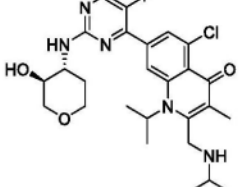
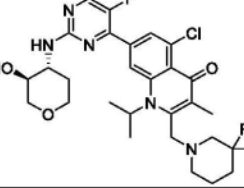
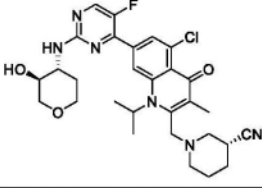
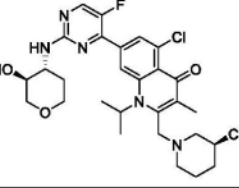
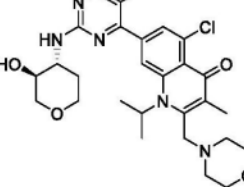
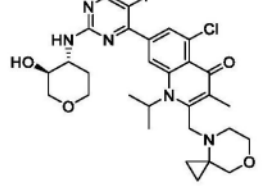
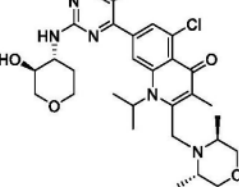
		
241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		
253	254	255
		
256	257	258

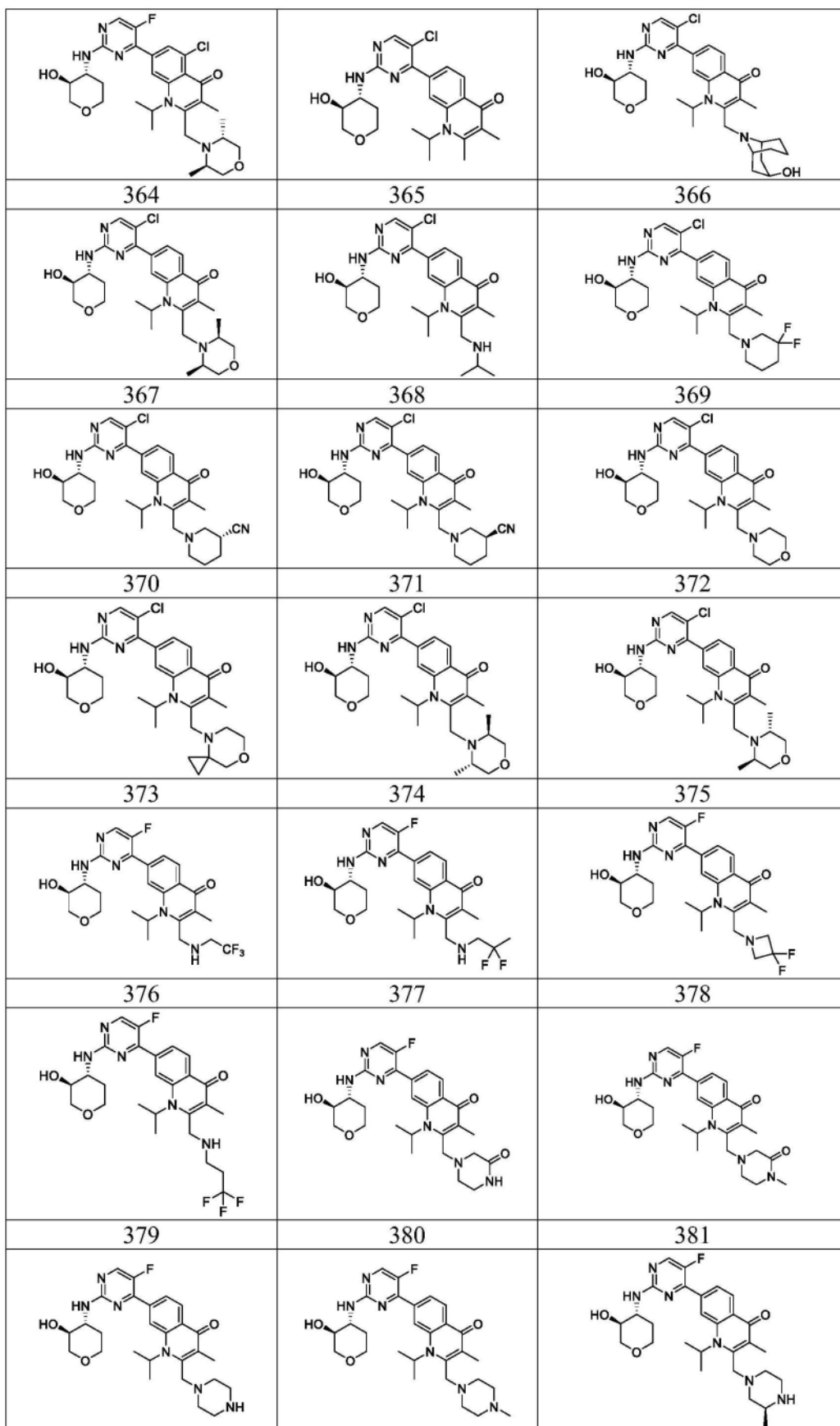
		
259	260	261
		
262	263	264
		
265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273
		
274	275	276
		
277	278	279

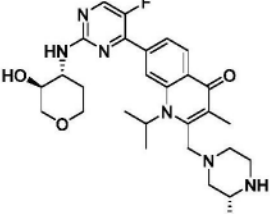
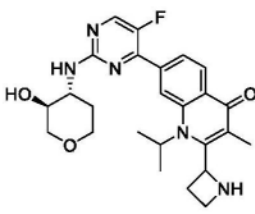
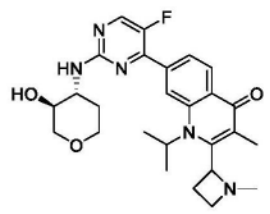
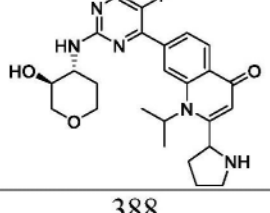
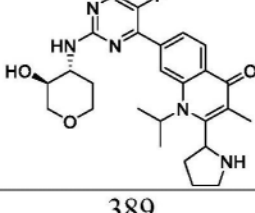
		
280	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		
289	290	291
		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300

301	302	303
304	305	306
307	308	309
310	311	312
313	314	315
316	317	318
319	320	321

		
322	323	324
		
325	326	327
		
328	329	330
		
331	332	333
		
334	335	336
		
337	338	339
		
340	341	342

		
343	344	345
		
346	347	348
		
349	350	351
		
352	353	354
		
355	356	357
		
358	359	360
		
361	362	363



382 	383 	384 
385 	386 	387 
388	389	

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

21. 一种通过抑制降低CDK4活性的方法,其包括向个体施用如权利要求1至19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,包括所述式(I)化合物或本文例示的特定化合物。

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

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

24. 如权利要求23所述的用途,其中所述疾病为癌症,优选乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

25. 一种治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为CKD4激酶抑制剂,其中所述疾病或病症与CDK4的抑制相关。

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

作为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的取代的7-(嘧啶-4-基)喹啉-4(1H)-酮化合物

技术领域

[0001] 本公开提供了含有7-(嘧啶-4-基)喹啉-4(1H)-酮结构的化合物,其用于选择性抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)活性的用途,和包含作为包括癌症在内的各种疾病的治疗的所述化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 人激酶是一大类在人体内将磷酸基团(PO_4^{3-})添加到其他分子上的酶[1.FASEB J.1995年5月;9(8):576-96.2.Enzyme Res.2011;2011:794089.]。人类基因组中存在超过500个激酶编码基因并且其底物包括蛋白质、脂质和核酸[3.Cell Signal.2004年9月;16(9):983-9.4.Cell.2017年8月10日;170(4):605-635.]。激酶失调在许多疾病(包括癌症、自身免疫、神经系统病症、糖尿病和心血管疾病)中被鉴定出来。例如,突变的激酶可变得持续活跃,并且因此引起各种细胞异常,导致癌症的起始或生长。使用小分子抑制剂来抑制激酶活性被证明是治疗癌症和其他疾病的成功方法[5.Expert Rev Anticancer Ther.2018年12月;18(12):1249-1270.]。截至目前,已有超过70种激酶抑制剂被FDA、EMA或CDE批准为药物[6.Nat Rev Drug Discov.2018年5月;17(5):353-377.]。

[0003] 蛋白激酶家族占激酶超家族的大部分。对于蛋白质靶标,蛋白激酶可磷酸化包括丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸和组氨酸的氨基酸。[7.Science.2002年12月6日;298(5600):1912-34.]蛋白激酶在细胞活化过程中通过激酶和磷酸酶的拮抗作用,经由蛋白质的可逆磷酸化和去磷酸化起主要作用,是细胞信号传导的重要组成部分,因为靶蛋白的磷酸化和非磷酸化状态可具有不同的活性水平。[8.Biochimie.2014年12月;107Pt B:167-87.9.Clin Transl Oncol.2006年5月;8(3):153-60.]证明了包括EGFR、BTK、ALK、JAK、PI3K和CDK的不同的蛋白激酶是用于癌症药物开发的良好靶标。

[0004] 过度激活的细胞周期是人癌症的共同特征[10.Nat Rev Cancer.2009年3月;9(3):153-66.]。而细胞周期蛋白是最重要的核心细胞周期调控因子之一。在人体中发现了四种基本细胞周期蛋白类型,包括G1细胞周期蛋白、G1/S细胞周期蛋白、S细胞周期蛋白和M细胞周期蛋白。为了驱动细胞周期前进,细胞周期蛋白必须激活或灭活细胞内的许多靶蛋白。并且这些细胞周期蛋白主要通过称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的酶家族合作来驱动细胞周期事件。CDK本身是无活性的,但与细胞周期蛋白结合可激活它,使CDK/细胞周期蛋白复合物成为功能性全酶,并且允许其修饰靶蛋白[11.Orphanet J Rare Dis.2020年8月6日;15(1):203.12.J Mol Biol.1999年4月16日;287(5):821-8.]。有26种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶形成人类激酶组CMGC亚家族的CDK和CDK样支系;其中21种被归类为CDK。在目前已鉴定的CDK中,CDK1、CDK2、CDK4和CDK6被认为是细胞周期的直接调节因子,其主要通过磷酸化和灭活视网膜母细胞瘤蛋白以及释放E2F转录因子来调节,并且E2F下游通路在调控DNA复制的起始方面起着关键作用。并且CDK4/6对G1早期启动和G1/S转换至关重要。[13.Cell Death Differ.1998年2月;5(2):132-40.14.Oncogene.2016年9月15日;35(37):

4829-35.]

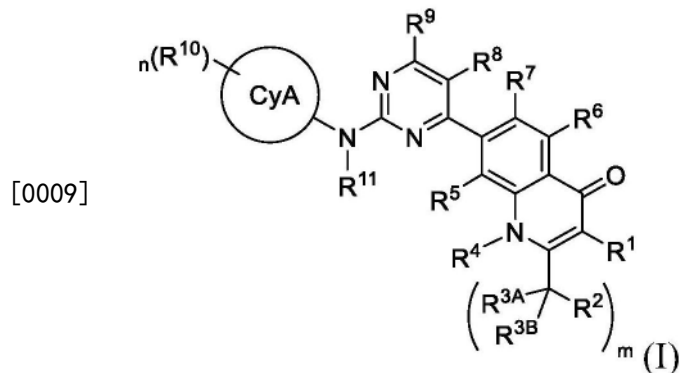
[0005] CDK4/6相关通路在许多不同类型的癌症(诸如乳腺癌、肺癌和胰腺癌)中普遍失调。并且其中已获批的CDK4/6抑制剂有4种,包括哌柏西利(palbociclib)、瑞波西利(ribociclib)、阿贝西利(abemaciclib)和曲拉西利(trilaciclib),其均已被FDA或CDE批准,以用作治疗HR+、Her2-乳腺癌的单一剂或与内分泌疗法的组合。此方法在临床上显示出良好的功效,但还观察到造血毒性如中性粒细胞减少症和白细胞减少症,这可能会限制CDK4/6双抑制剂的临床应用。并且新兴数据表明,抑制CDK6/细胞周期蛋白D3可引起临床观察到的血液系统毒性[15.Cell.2004年8月20日;118(4):493-504.16.Haematologica.2021年10月1日;106(10):2624-2632.]而CDK4/细胞周期蛋白D1是不同癌症的致癌驱动因子[17.Nat Commun.2019年12月20日;10(1):5817.18.18.Cancer Cell.2006年1月;9(1):23-32.].选择性CDK4抑制剂的开发可显示出临床益处,包括提高功效、减轻血液学毒性和扩大在许多癌症(包括但不限于乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌)中的使用。

[0006] 因此,开发选择性CDK4抑制剂的需求仍然很大。在此,本发明的发明人发现了选择性CDK4抑制剂化合物,其潜在地导致更好的功效、改善的毒性概况和克服耐药机制的潜力等。

发明内容

[0007] 本发明的一个目的是提供起到充当CDK4抑制剂作用的化合物和衍生物,及其制备方法和用途。

[0008] 方面1.一种式(I)化合物:



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

[0011] 其中:

[0012] 环CyA为3元至8元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员;所述环任选地被至少一个取代基 R^{10} 取代;

[0013] n为0、1、2、3、4或5;

[0014] m为0或1;条件是,当m=0时,所述 $\begin{matrix} R^{3A} \\ | \\ R^{3B} \end{matrix}$ 部分整体被H替换;

[0015] R^1 为H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代烷基、杂环基、芳基、杂

芳基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-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、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{1d}取代；

[0016] R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自独立地选自氢、-C₁₋₈烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{1f}取代；

[0017] R^{1d}和R^{1f}各自独立地选自氢、卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0018] R²为氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{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、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{2d}取代；

[0019] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{2f}取代；或

[0020] (R^{2a}和R^{2b})、(R^{2b}和R^{2c})或(R^{2a}和R^{2c})与其所连接的原子一起形成3至12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员，所述环任选地被至少一个取代基R^{2f}取代；

[0021] R^{2d}和R^{2f}各自独立地选自氢、卤素、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ或-NR^{2g}SO₂R^{2h}；其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、氧代、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；或

[0022] (两个R^{2d})和/或(两个R^{2f})与其所连接的原子一起形成3元至12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员，所述环任选地被至少一个选自由卤素、羟基、氧代、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C(0)C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0023] R^{2g}、R^{2h}和R²ⁱ各自独立地选自氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-C(0)C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环

基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0024] R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地为氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基或-CN；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代；或

[0025] R^{3A} 和 R^{3B} 与其所连接的原子一起形成氧代基团($-C(=O)-$)或3至12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代；

[0026] R^{3c} 各自独立地选自氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、 $-OR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3d}$ 、 $-SO_2NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}COR^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CO_2R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}$ 或 $-NR^{3d}SO_2R^{3e}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0027] R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0028] R^4 为氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基或杂环基；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基或杂环基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{4a} 取代；

[0029] R^{4a} 各自独立地选自氢、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氧代、-CN、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}COR^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 或 $-NR^{4b}SO_2R^{4c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0030] R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0031] R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-CN、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 或 $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代；

[0032] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中

的每一个任选地被至少一个取代基 R^{5f} 取代；

[0033] R^{5d} 和 R^{5f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0034] R^{10} 选自H、卤素、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 或 $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$ ；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代；

[0035] R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代；

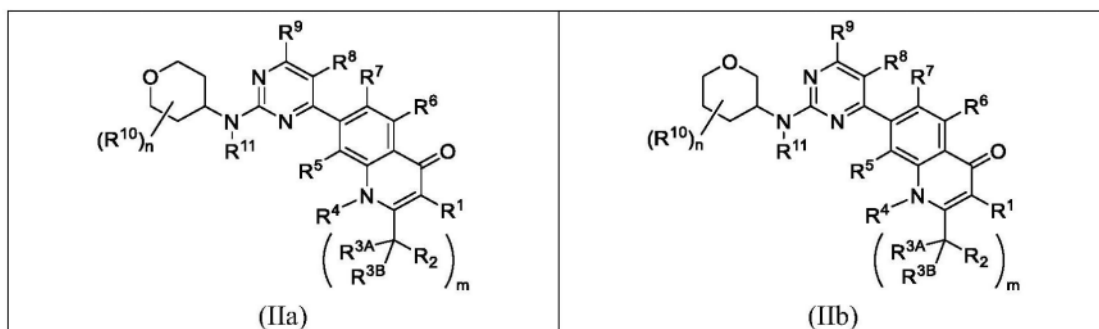
[0036] R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0037] R^{11} 选自H、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基；其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基或 $-C_{2-8}$ 炔基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{11a} 取代；

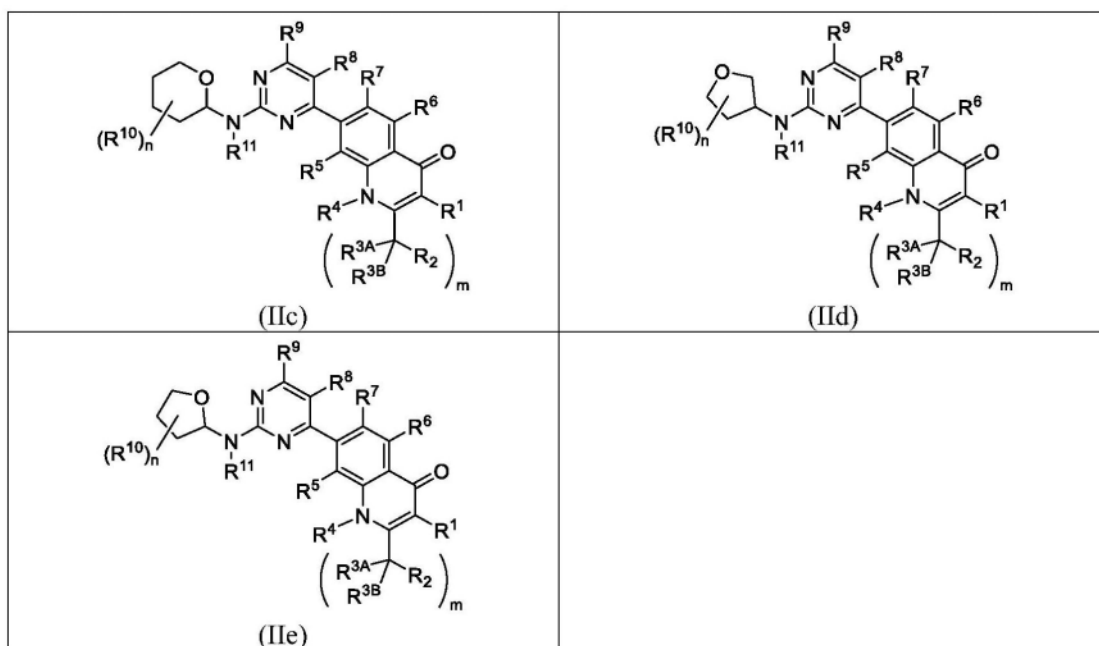
[0038] R^{11a} 选自氢、卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代。

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

[0040]

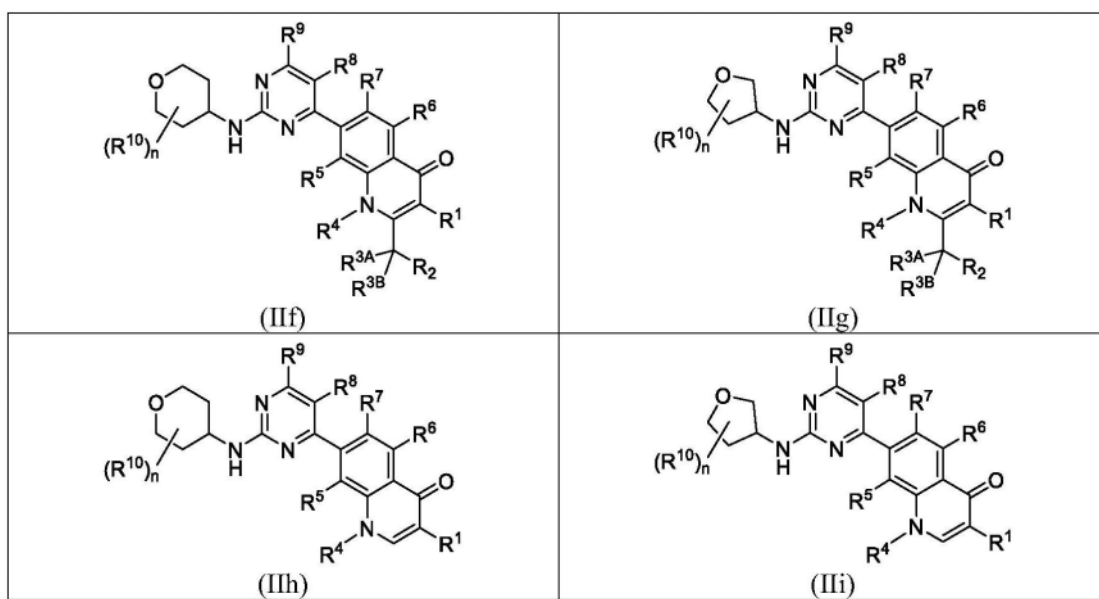


[0041]

[0042] 其中, R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 和 n 各自如方面1所定义;

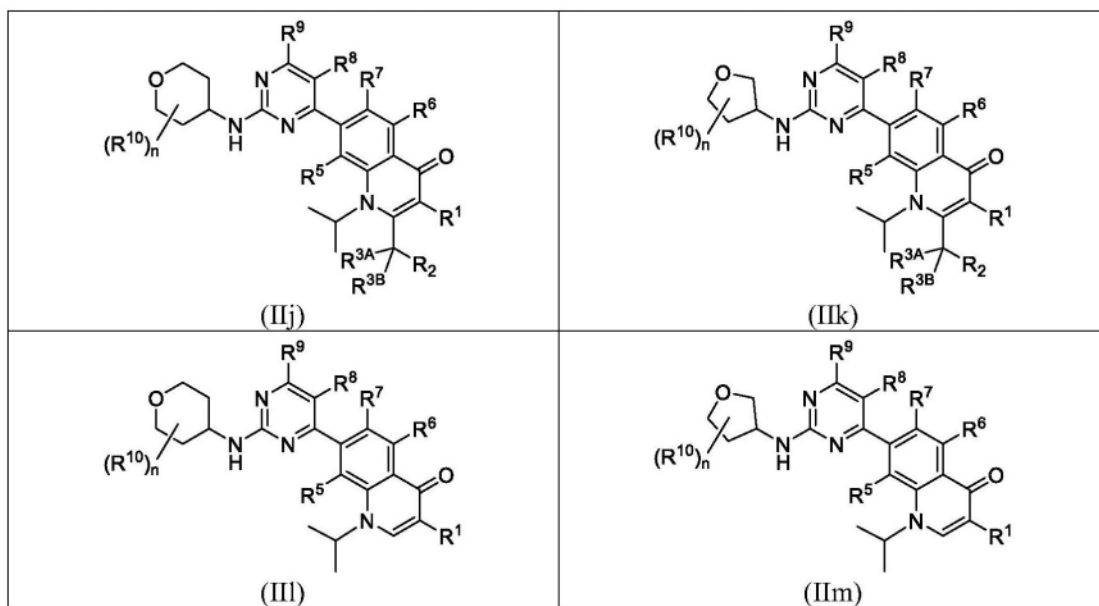
[0043] 优选地,所述化合物选自式(IIf)、(IIg)、(IIh)或(IIi):

[0044]

[0045] 其中, R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如方面1所定义;

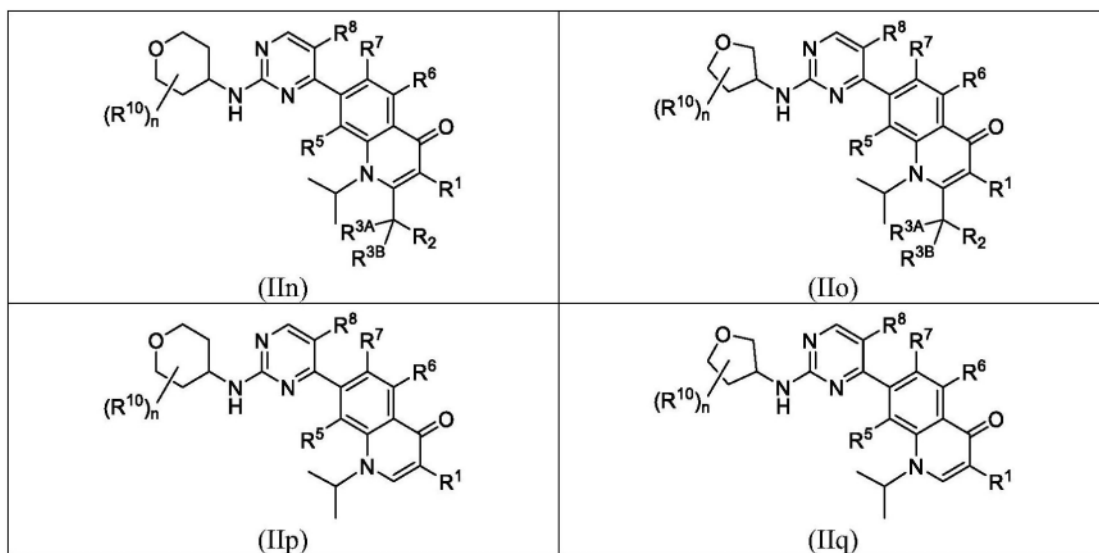
[0046] 更优选地,所述化合物选自式(IIj)、(IIk)、(IIl)或(IIm):

[0047]

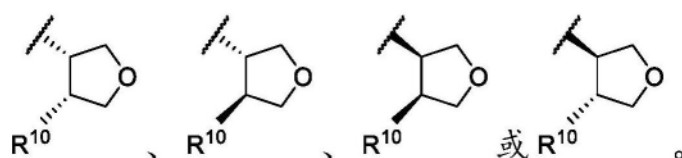
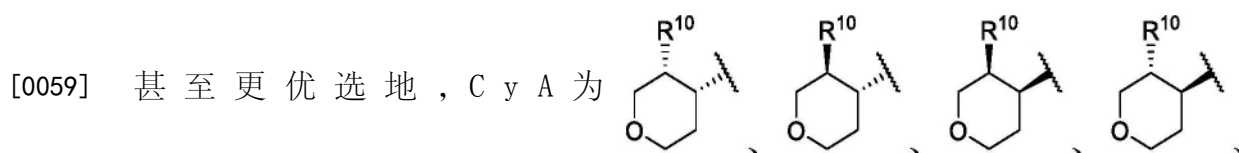
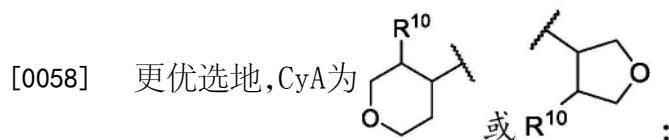
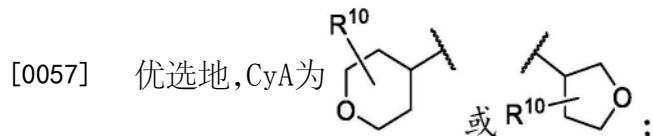
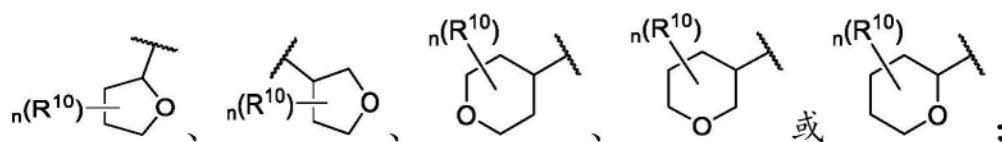
[0048] 其中, R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 n 各自如方面1所定义;

[0049] 甚至更优选地,所述化合物选自式(IIIn)、(IIIo)、(IIIp)或(IIQ):

[0050]

[0051] 其中, R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 m 和 n 各自如方面1所定义。[0052] 方面3. 如前述方面中任一项所述的化合物,其中环CyA为3、4、5、6、7或8元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员;所述环任选地被0、1、2、3、4或5个 R^{10} 取代;所述环为饱和或不饱和环;[0053] 优选地CyA为3、4、5、6、7或8元饱和环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员;所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;[0054] 更优选地CyA为5、6或7元饱和环,所述环包含1或2个独立地选自氮或氧的杂原子作为环成员;所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代;[0055] 甚至更优选地,CyA为选自四氢呋喃基或四氢吡喃基的环;所述环任选地被0、1、2或3个 R^{10} 取代。

[0056] 方面4. 如前述方面中任一项所述的化合物,其中环CyA为



[0060] 方面5.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^{10} 选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 或 $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10d} 取代;

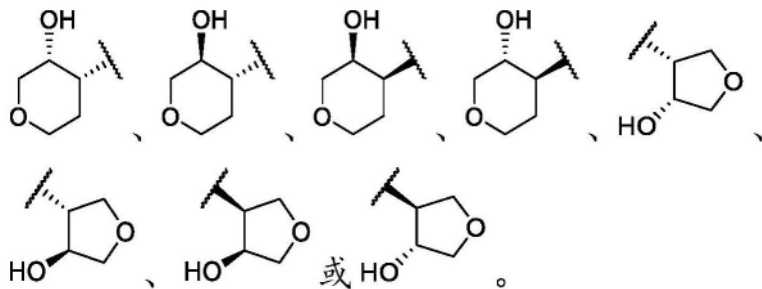
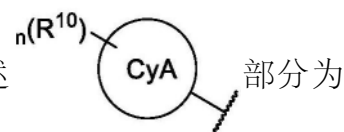
[0061] R^{10a} 、 R^{10b} 和 R^{10c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{10f} 取代;

[0062] R^{10d} 和 R^{10f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0063] 优选地, R^{10} 选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OH 或 -NH₂;

[0064] 更优选地, R^{10} 为 -OH。

[0065] 方面6. 如前述方面中任一项所述的化合物, 其中所述



[0066] 方面7. 如前述方面中任一项所述的化合物, 其中 R^1 为 H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基、-CN、-OR^{1a}、-COR^{1a}、-CO₂R^{1a}、-CONR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}R^{1b}、-NR^{1a}COR^{1b}、-NR^{1a}CO₂R^{1b} 或 -NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}; 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基或杂环基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{1d} 取代;

[0067] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{1f} 取代;

[0068] R^{1d} 和 R^{1f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基, 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 -F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

[0069] 优选地, R^1 为 H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、-OR^{1a}、-COR^{1a}; 其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基中的每一个任选地被至少一个选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环

辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基的取代基取代；

[0070] R^{1a} 选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基；

[0071] 更优选地， R^1 为H、-F、-Cl、-Br、-I、 C_{1-8} 烷氧基- 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、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代烷基、杂环基或- $C(O)C_{1-8}$ 烷基；

[0072] 甚至更优选地， R^1 为H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、- $C(O)CH_3$ 、- $C(CH_3)_2OH$ 、-OMe、-F、-Cl、环丙基或环丁基。

[0073] 方面8.如前述方面中任一项所述的化合物，其中 R^2 为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-SO₂R^{2a}、-SO₂NR^{2a}R^{2b}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}COR^{2b}、-NR^{2a}CO₂R^{2b}、-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}或-NR^{2a}SO₂R^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代；

[0074] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；或

[0075] (R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员，所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；

[0076] R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-SO₂NR^{2g}R^{2h}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}、-NR^{2g}COR^{2h}、-NR^{2g}CO₂R^{2h}、-NR^{2g}CONR^{2h}R²ⁱ或-NR^{2g}SO₂R^{2h}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；或

[0077] 当相邻或同位时，(两个 R^{2d})和/或(两个 R^{2f})与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员，所述环任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 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、- $C(O)-CH_3$ 、- $C(O)-CH_2CH_3$ 、- $C(O)-CH_2CH_2CH_3$ 、- $C(O)-CH_2(CH_3)_2$ 、-C

(O) -CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O) -CH(CH₃) CH₂CH₃、-C(O) -CH₂CH(CH₃) CH₃、-C(O) -C(CH₃)₃、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；

[0078] R^{2g}、R^{2h}和R²ⁱ各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C(O) -CH₃、-C(O) -CH₂CH₃、-C(O) -CH₂CH₂CH₃、-C(O) -CH₂(CH₃)₂、-C(O) -CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O) -CH(CH₃) CH₂CH₃、-C(O) -CH₂CH(CH₃) CH₃、-C(O) -C(CH₃)₃、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

[0079] 方面9.如前述方面中任一项所述的化合物，其中R²为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2a}、-COR^{2a}、-CO₂R^{2a}、-CONR^{2a}R^{2b}、-NR^{2a}R^{2b}或-NR^{2a}COR^{2b}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{2d}取代；

[0080] R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；或

[0081] (R^{2a} 和 R^{2b})、(R^{2b} 和 R^{2c})或(R^{2a} 和 R^{2c})与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮或氧的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{2f} 取代；

[0082] R^{2d} 和 R^{2f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、苯基、氧代、-CN、-OR^{2g}、-SO₂R^{2g}、-COR^{2g}、-CO₂R^{2g}、-CONR^{2g}R^{2h}、-NO₂、-NR^{2g}R^{2h}或-NR^{2g}COR^{2h}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；或

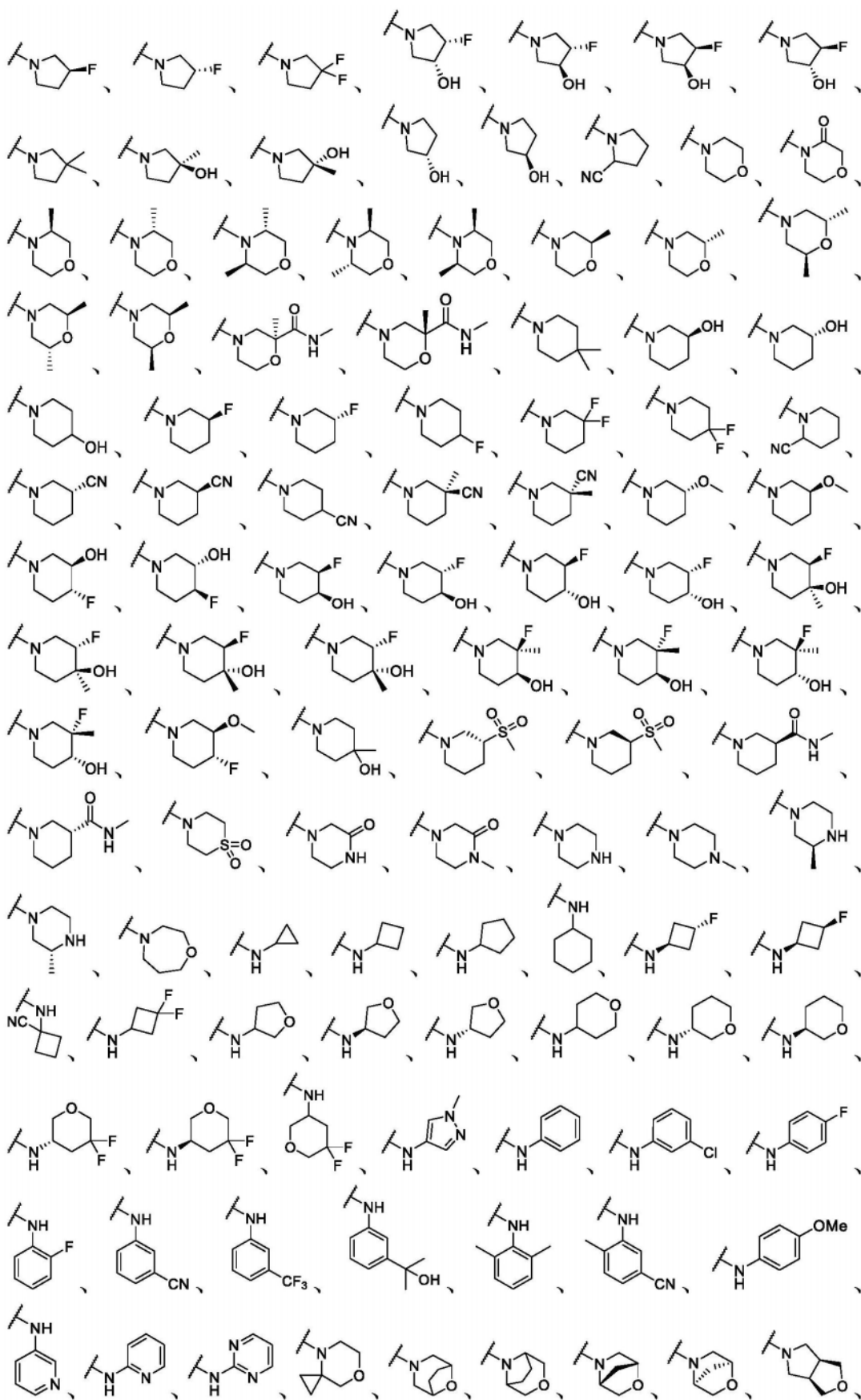
[0083] 当相邻或同位时, (两个 R^{2d}) 和/或 (两个 R^{2f}) 与其所连接的原子一起形成3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氧代、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH₂(CH₃)₂、-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH(CH₃)CH₃、-C(O)-C(CH₃)₃、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代；

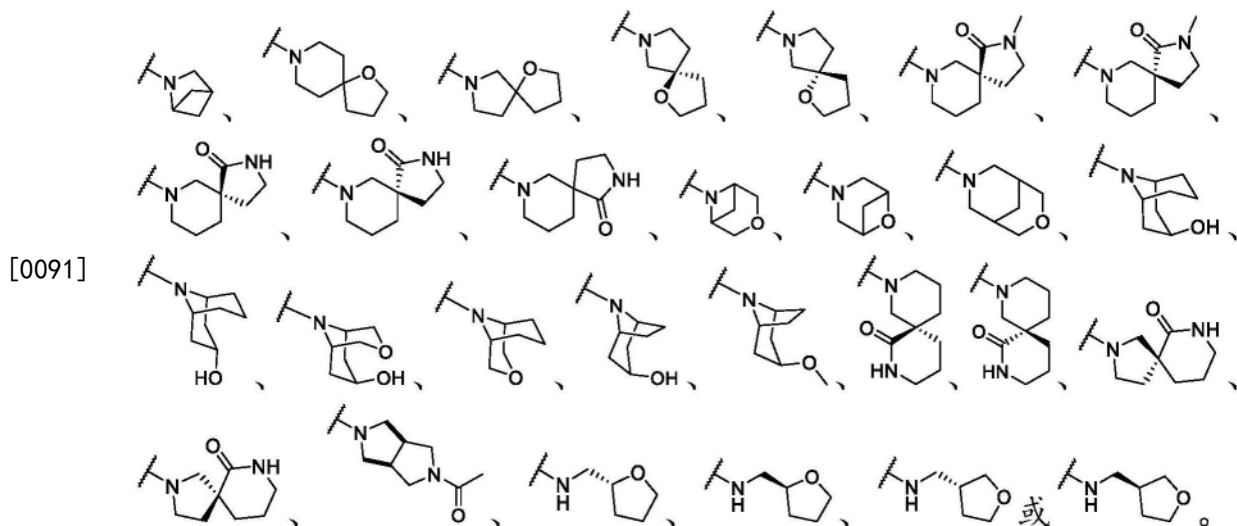
[0084] R^{2g} 、 R^{2h} 和 R^{2i} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代 C_{1-8} 烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C(O)- CH_3 、-C(O)- CH_2CH_3 、-C(O)- $CH_2CH_2CH_3$ 、-C(O)- $CH_2(CH_3)_2$ 、-C(O)- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、-C(O)- $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、-C(O)- $CH_2CH(CH_3)CH_3$ 、-C(O)- $C(CH_3)_3$ 、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代。

[0085] 方面10.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^2 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基、苯基、 $-OR^{2a}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 或 $-NR^{2a}COR^{2b}$;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{2d} 取代;

[0086] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)、丁基(正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基)、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、氧杂氮杂双环[3.2.1]辛烷基或苯基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂氮杂螺[4.4]壬烷基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、二氮杂螺[4.5]癸烷基、氧杂氮杂螺[4.5]癸烷基、氮杂双环[3.3.1]壬烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂氮杂螺[2.5]辛烷基、氧杂氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂氮杂双环[2.2.1]庚烷基、二氮杂螺[5.5]十一烷基、氧杂氮杂双环[3.3.1]壬烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、吡

[0090]





[0092] 方面12.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基或-CN;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;或

[0093] R^{3A} 和 R^{3B} 与其所连接的原子一起形成氧代基团(-C(=O)-)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,所述环任选地被至少一个取代基 R^{3c} 取代;

[0094] R^{3c} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{3d}、-SO₂R^{3d}、-SO₂NR^{3d}R^{3e}、-COR^{3d}、-CO₂R^{3d}、-CONR^{3d}R^{3e}、-NO₂、-NR^{3d}R^{3e}、-NR^{3d}COR^{3e}、-NR^{3d}CO₂R^{3e}、-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}或-NR^{3d}SO₂R^{3e};其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

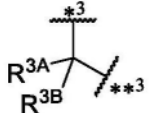
[0095] R^{3d} 、 R^{3e} 和 R^{3f} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基,其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基-F、-Cl、-Br、-I、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基取代;

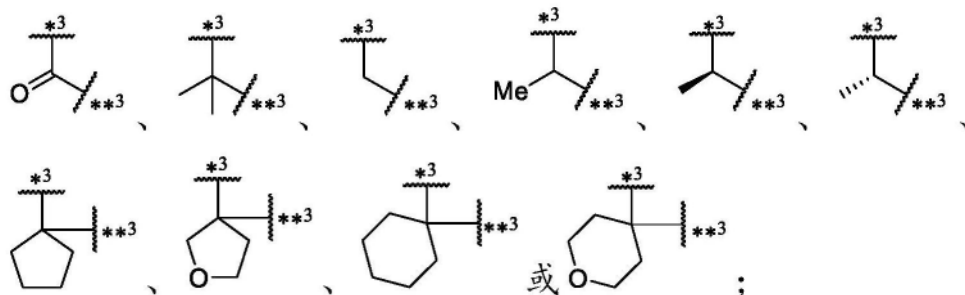
[0096] 优选地, R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地为氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基或-CN;或

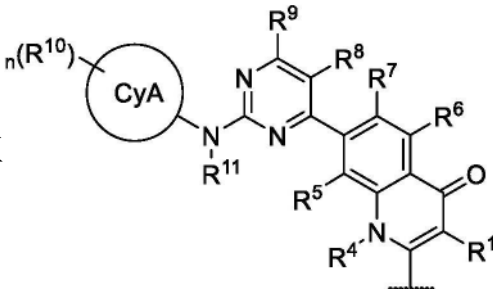
[0097] R^{3A} 和 R^{3B} 与其所连接的原子一起形成氧代基团($-C(=O)-$)或3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员;优选地, R^{3A} 和 R^{3B} 与其所连接的原子一起形成氧代基团($-C(=O)-$);

[0098] 更优选地, R^{3A} 和 R^{3B} 各自独立地为氢或甲基、乙基、丙基、丁基或戊基;或

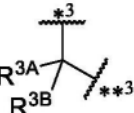
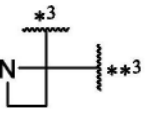
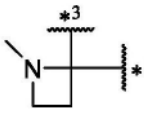
[0099] R^{3A} 和 R^{3B} 与其所连接的原子一起形成氧代基团($-C(=O)-$)或3、4、5、6、7或8元环,所述环包含0、1或2个独立地选自氮或氧的杂原子。

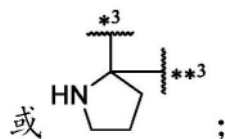
[0100] 方面13.如前述方面中任一项所述的化合物,其中所述  部分为

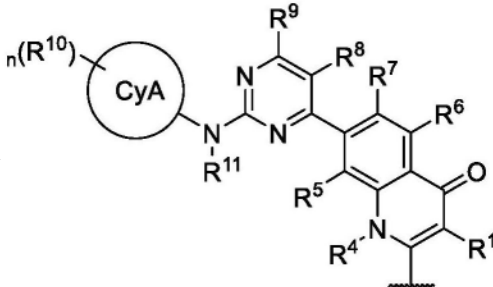


[0101] 其中 $*^3$ 是指连接至  部分的位置,并且 $**^3$ 是指

连接至所述  R^2 部分的位置;

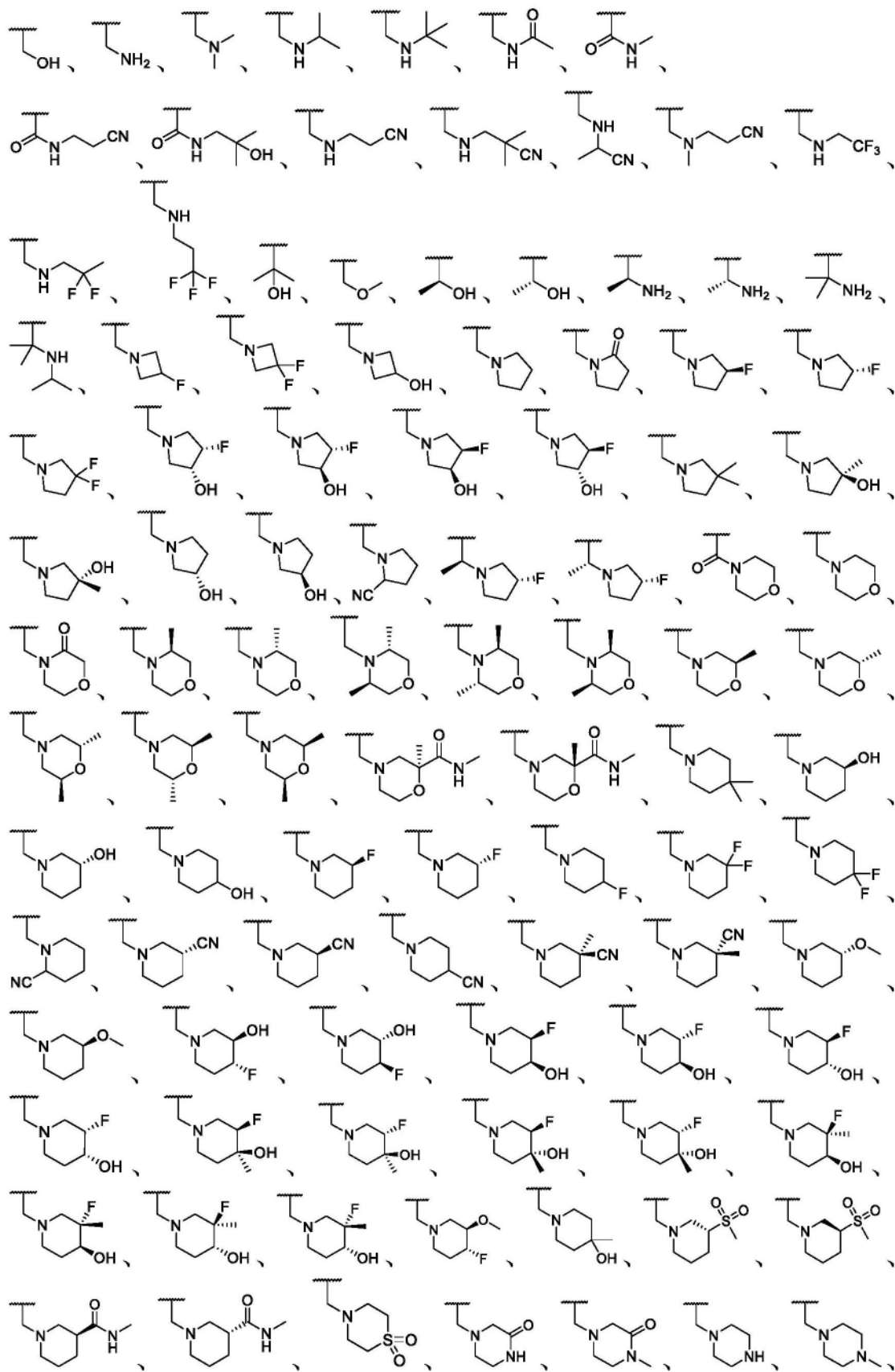
[0102] 在另一实施方案中,所述  部分为  或  ;

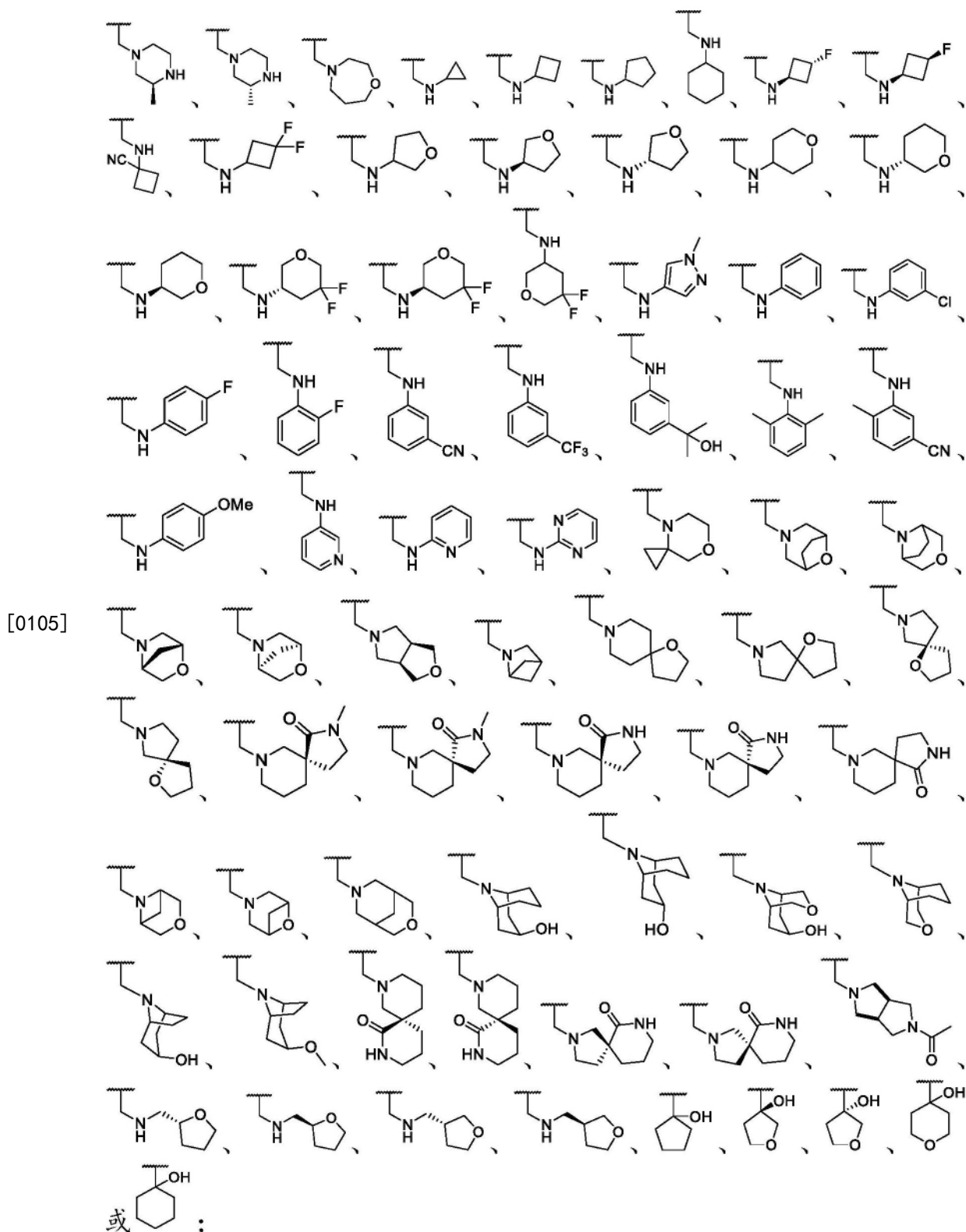


[0103] 其中 $*^3$ 是指连接至  部分的位置,并且 $**^3$ 是指

连接至所述  R^2 部分的位置。

[0104] 方面14.如前述方面中任一项所述的化合物,其中所述 $\begin{matrix} R^{3A} \\ | \\ R^{3B} \end{matrix} - C(R_2) -$ 部分为 -Me、-Et、





[0106] 在另一实施方案中,所述 $\begin{matrix} R^{3A} \\ R^{3B} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} R^2$ 部分为 、 或 。

[0107] 方面15.如前述方面中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基;其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{4a} 取代；

[0108] R^{4a} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、氧代、-CN、-OR^{4b}、-SO₂R^{4b}、-SO₂NR^{4b}R^{4c}、-COR^{4b}、-CO₂R^{4b}、-CONR^{4b}R^{4c}、-NO₂、-NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4b}COR^{4c}、-NR^{4b}CO₂R^{4c}、-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}或-NR^{4b}SO₂R^{4c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、- C_{2-8} 烯基、- C_{2-8} 炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0109] R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0110] 优选地， R^4 为氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或杂环基；

[0111] 更优选地， R^4 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0112] 方面16.如前述方面中任一项所述的化合物，其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{5d} 取代；

[0113] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基中的每一个任选地被至少一个取代基 R^{5f} 取代；

[0114] R^{5d} 和 R^{5f} 各自独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、羟基、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-卤代C₁₋₈烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、苯基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地

被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

[0115] 优选地，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基、杂芳基、-CN、-OR^{5a}、-COR^{5a}、-CO₂R^{5a}、-CONR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}COR^{5b}、-NR^{5a}CO₂R^{5b}或-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}；

[0116] R^{5a}、R^{5b}和R^{5c}各自独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基；

[0117] 更优选地，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、杂环基、苯基或杂芳基。

[0118] 方面17. 如前述方面中任一项所述的化合物，其中R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基；和/或

[0119] R⁸选自-F、-Cl、-Br或-I；和/或

[0120] R⁹选自H；

[0121] 优选地，R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自H、-F、-Cl、甲基、乙基、丙基或丁基；和/或

[0122] R⁸选自-F、-Cl；和/或

[0123] R⁹选自H。

[0124] 方面18. 如前述方面中任一项所述的化合物，其中R¹¹选自氢、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基；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炔基中的每一个任选地被至少一个取代基R^{11a}取代；

[0125] R^{11a}选自氢、卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基，其中所述-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基中的每一个任选地被至少一个选自由卤素、羟基、-C₁₋₈烷基、-卤代C₁₋₈烷基、-C₁₋₈烷氧基、-卤代C₁₋₈烷氧基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、卤代杂环基、芳基、卤代芳基、杂芳基或卤代杂芳基组成的组的取代基取代；

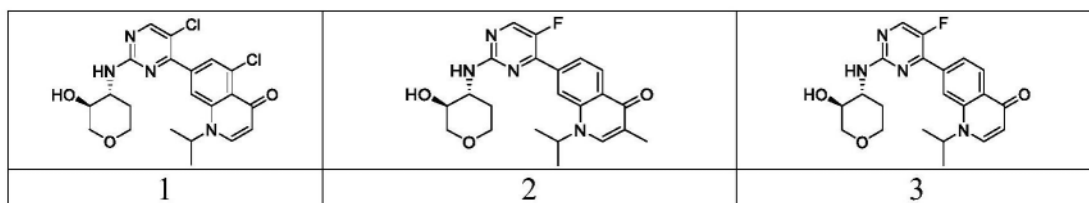
[0126] 优选地，R¹¹选自H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、-C₂₋₈烯基或-C₂₋₈炔基；

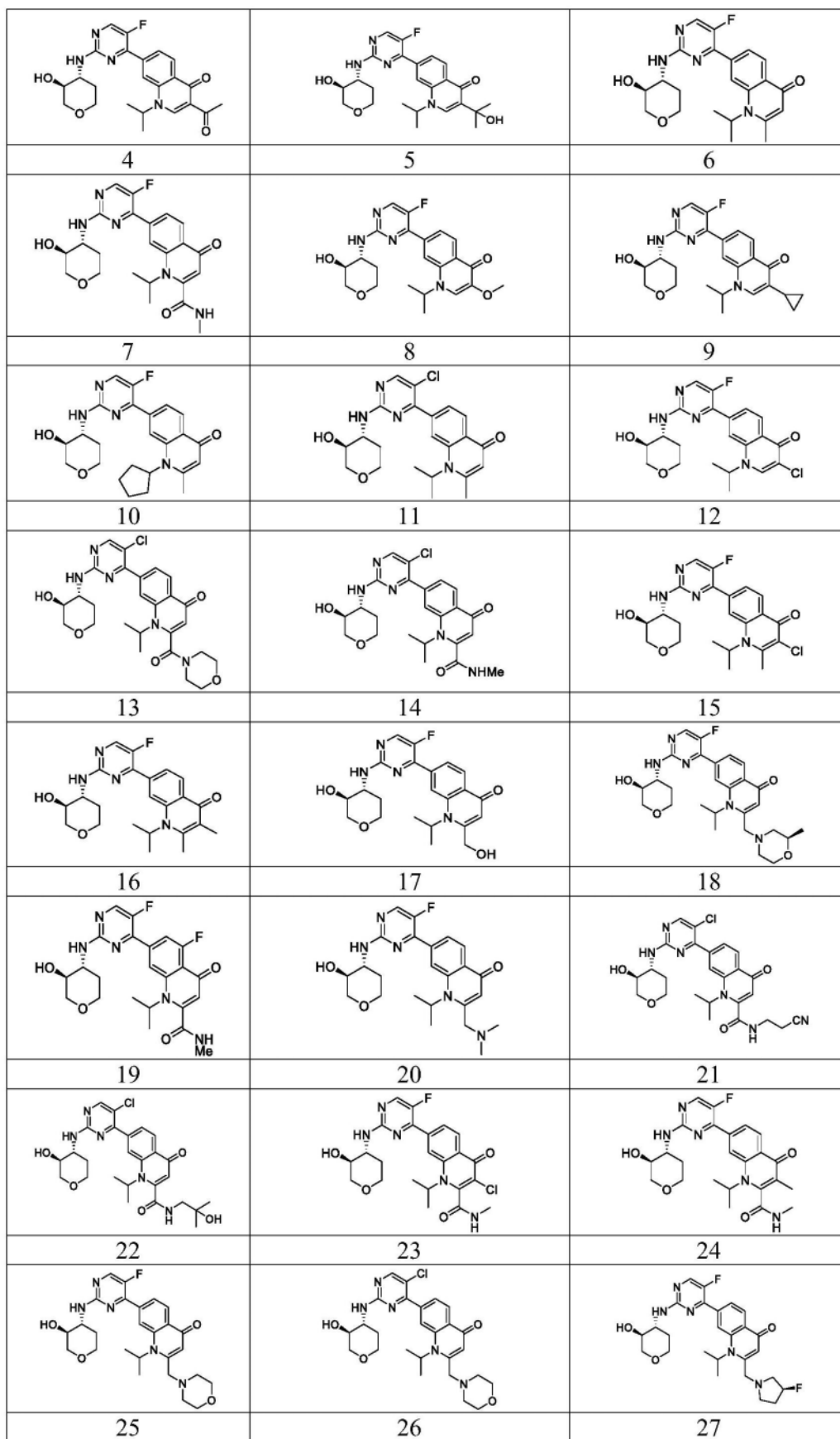
[0127] 更优选地，R¹¹选自H、甲基、乙基、丙基或丁基；

[0128] 甚至更优选地，R¹¹是H。

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

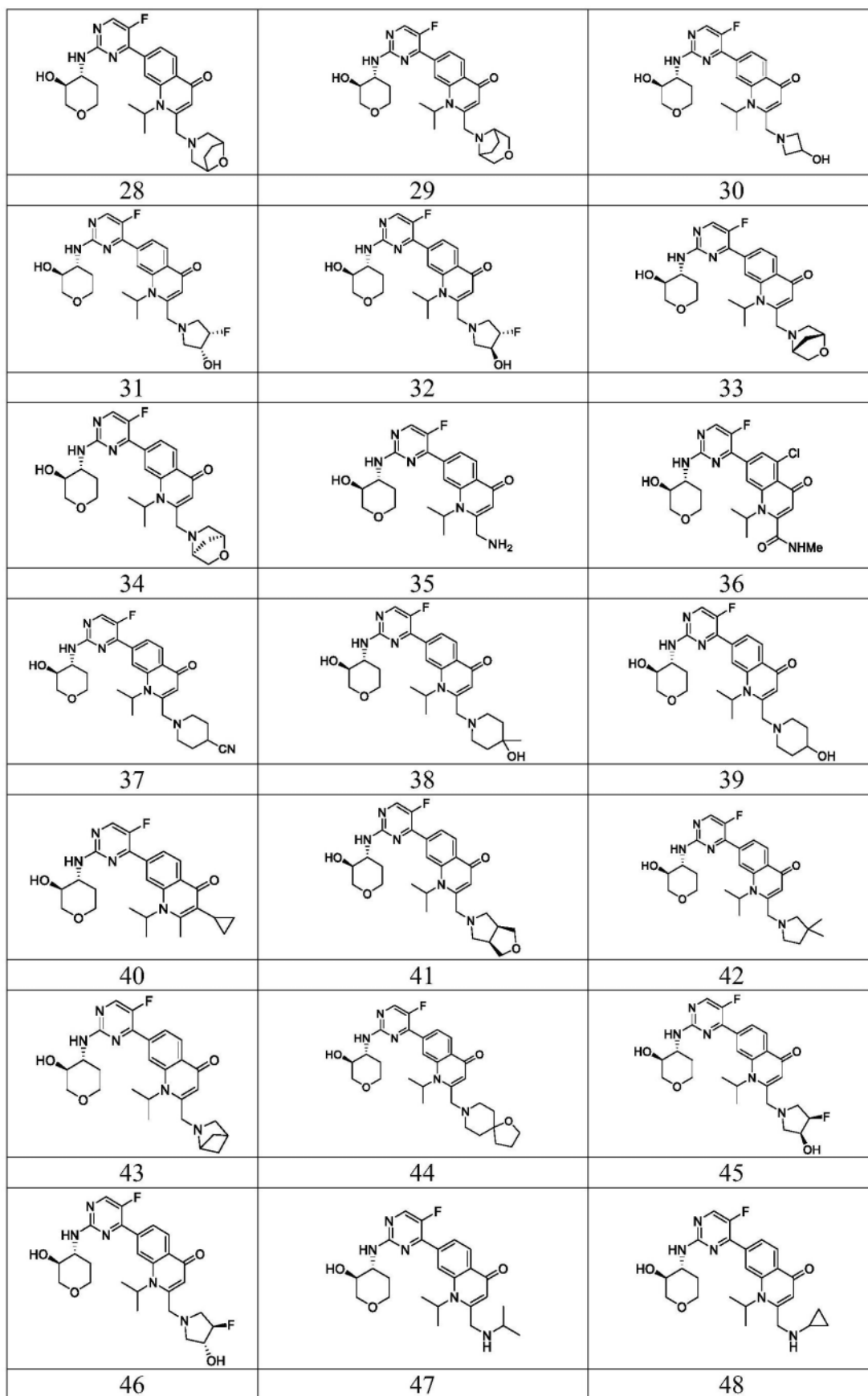
[0130]



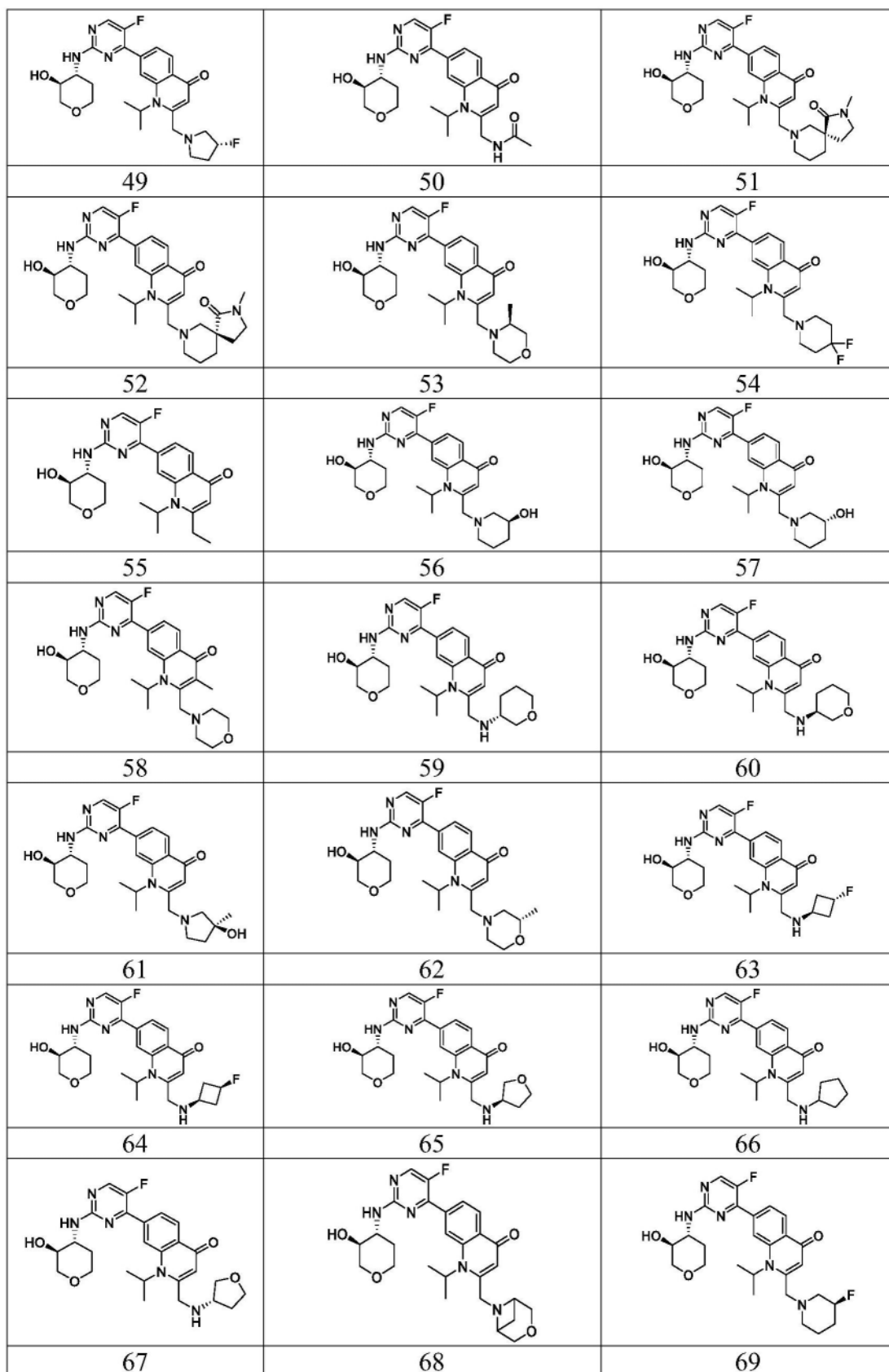


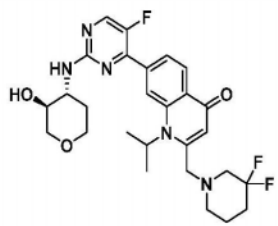
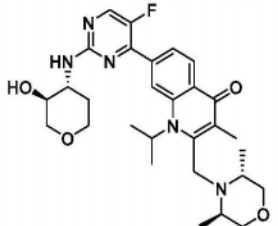
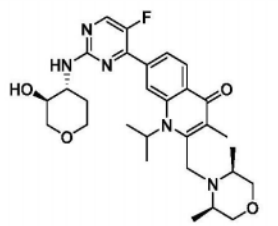
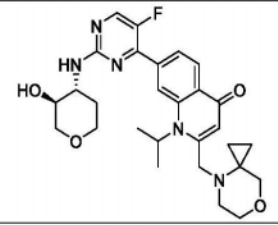
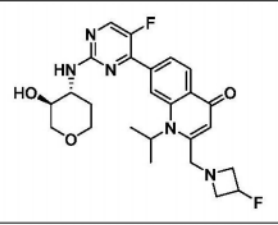
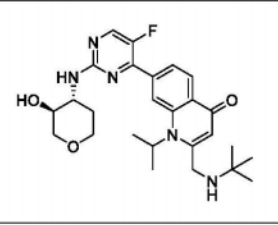
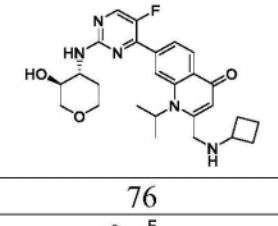
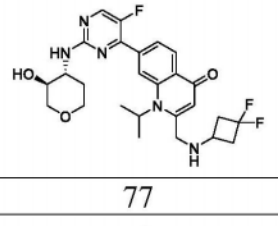
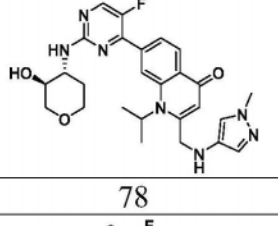
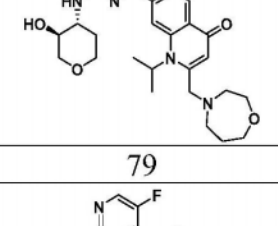
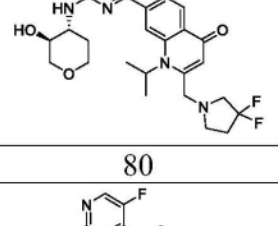
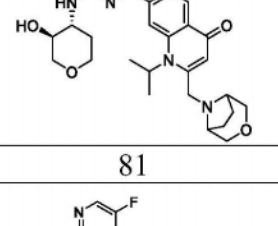
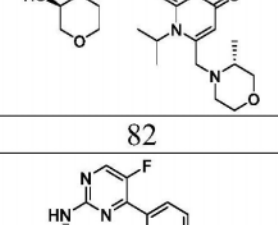
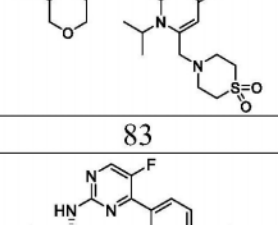
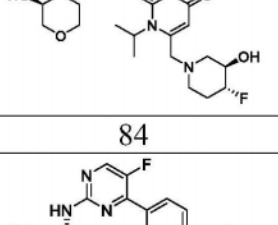
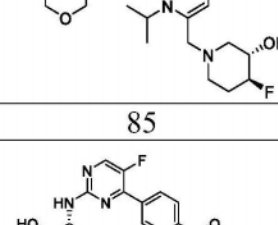
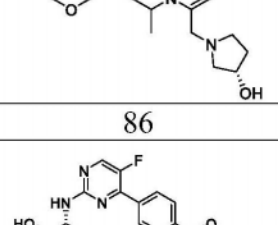
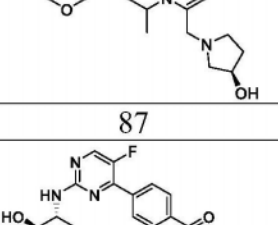
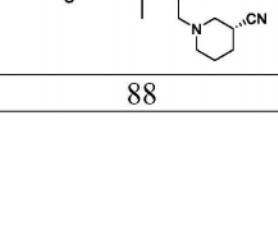
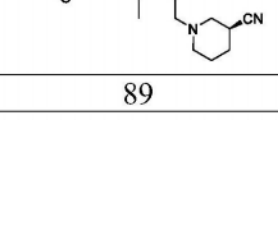
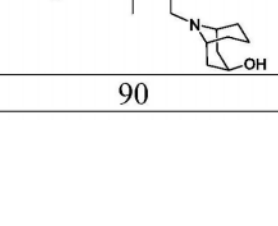
[0131]

[0132]

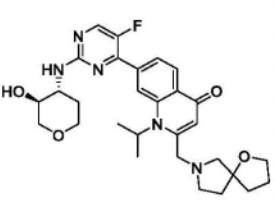
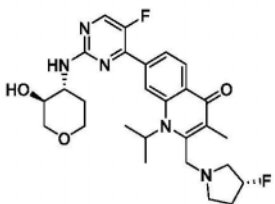
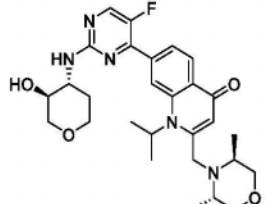
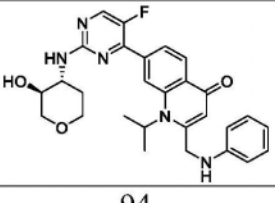
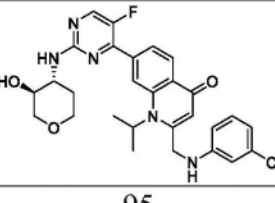
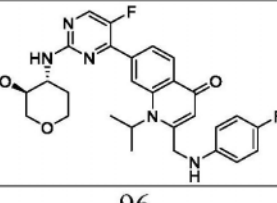
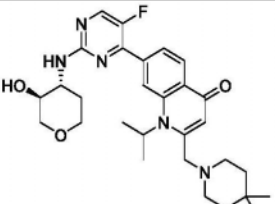
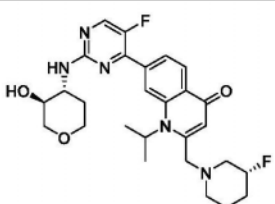
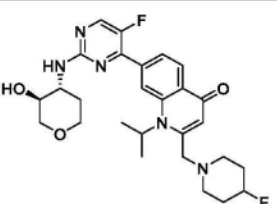
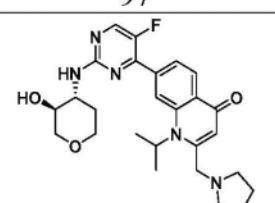
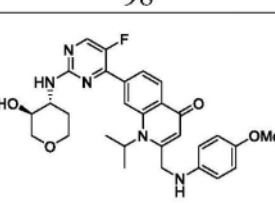
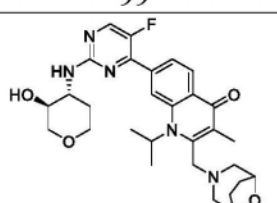
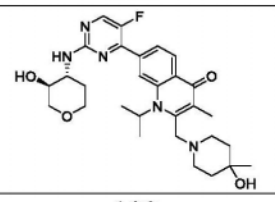
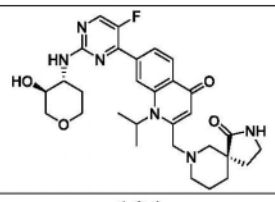
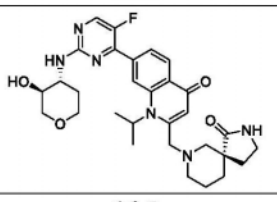
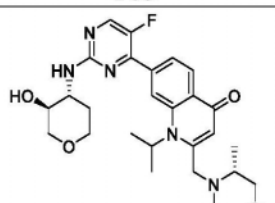
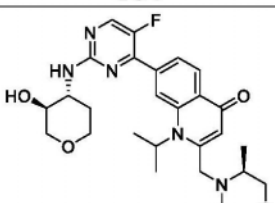
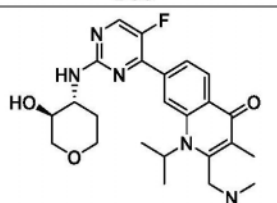
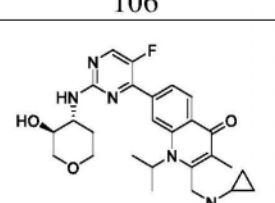
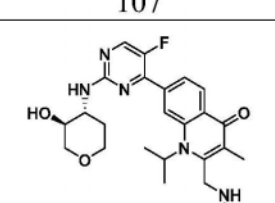
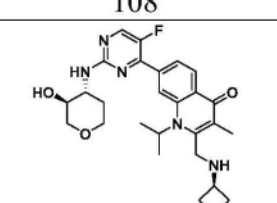


[0133]

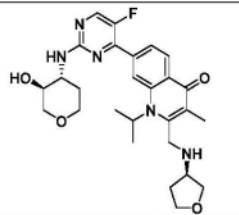
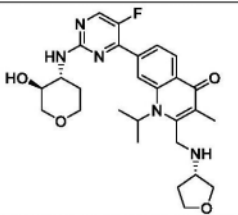
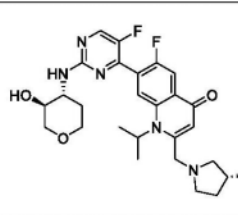
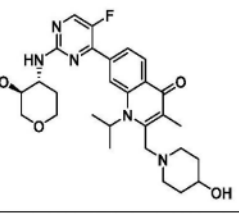
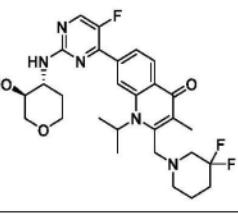
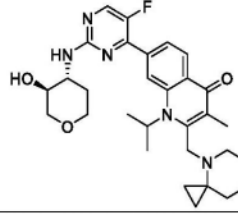
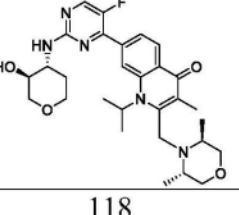
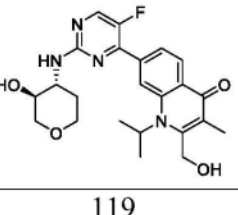
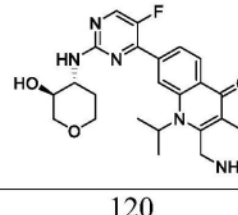
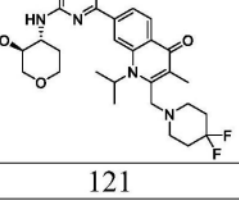
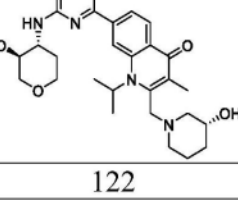
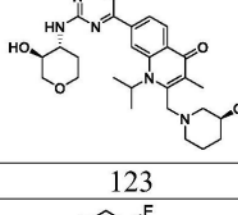
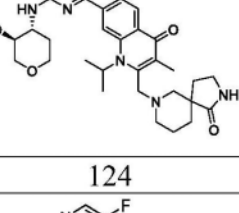
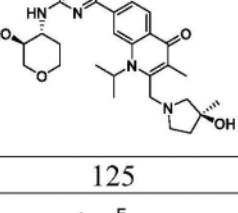
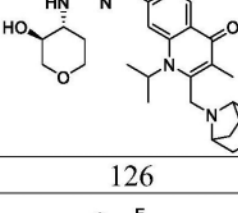
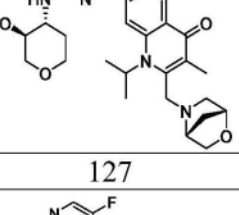
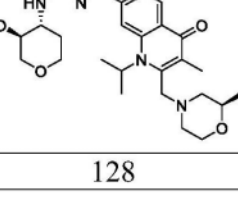
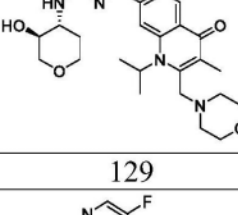
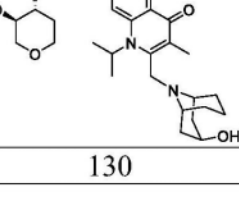
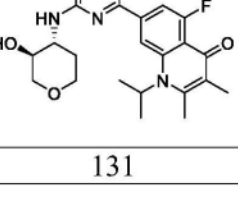
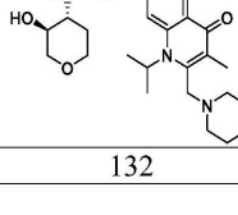


		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90

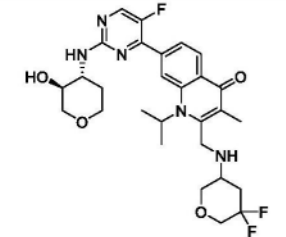
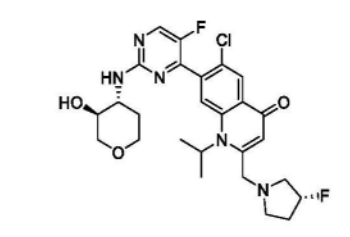
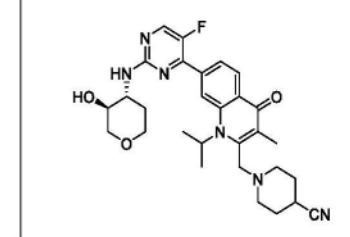
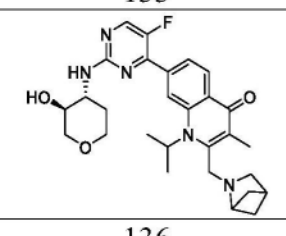
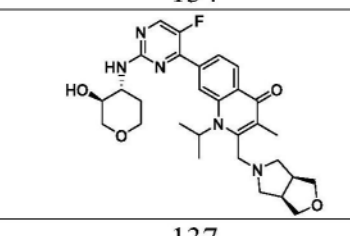
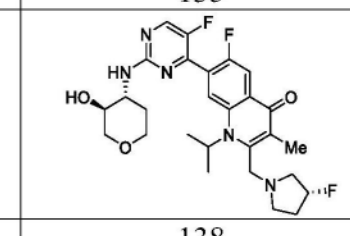
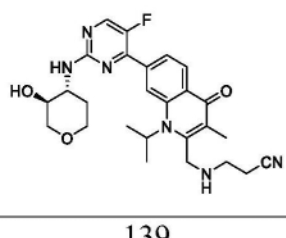
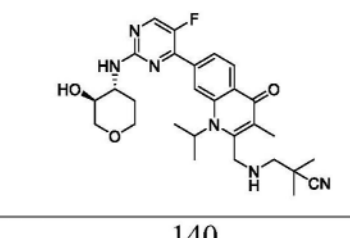
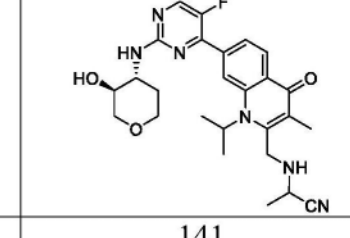
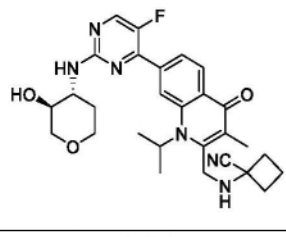
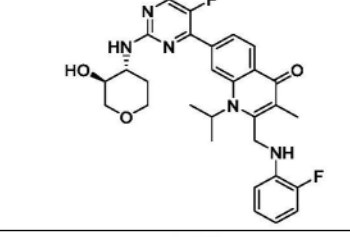
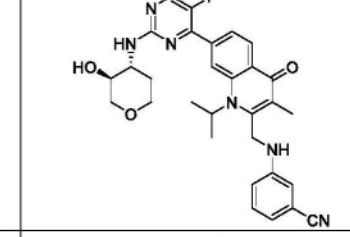
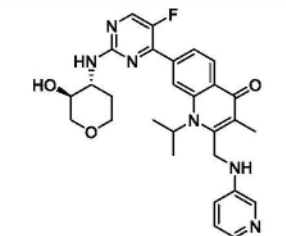
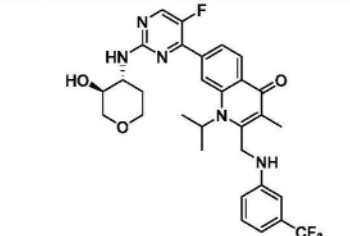
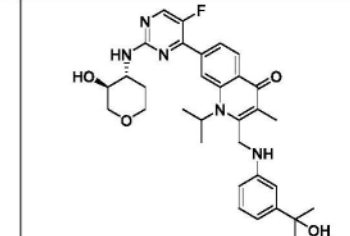
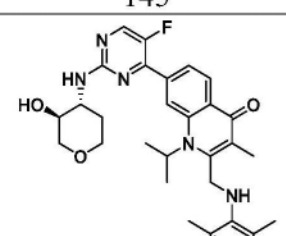
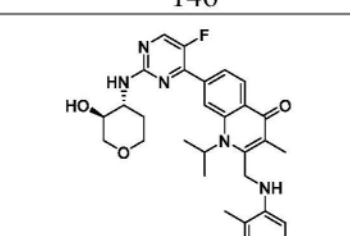
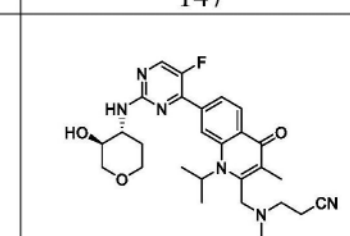
[0134]

		
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111

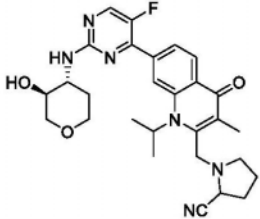
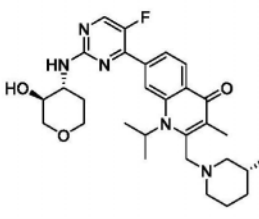
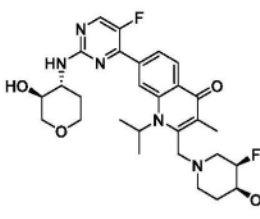
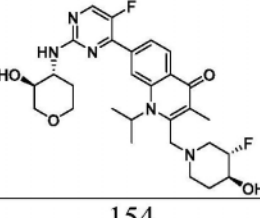
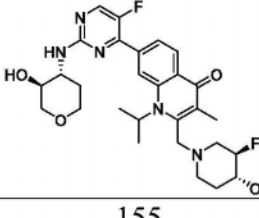
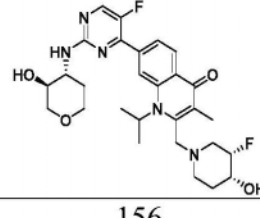
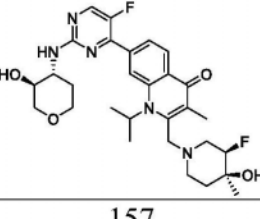
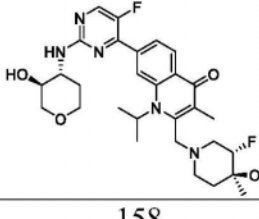
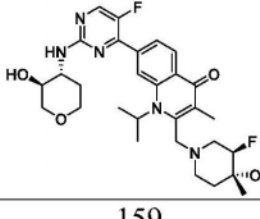
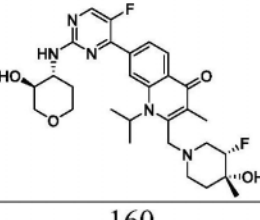
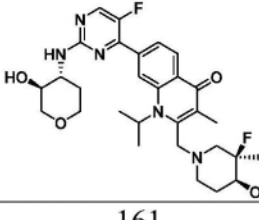
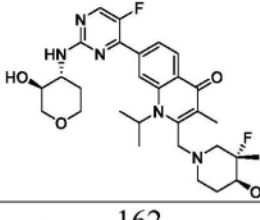
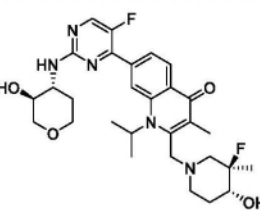
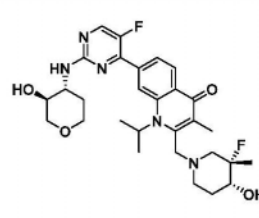
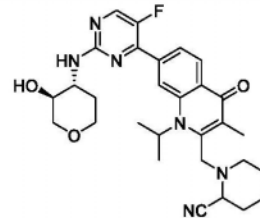
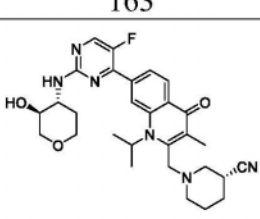
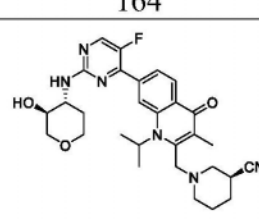
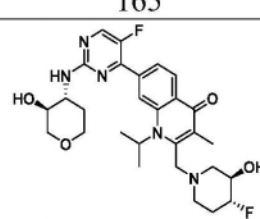
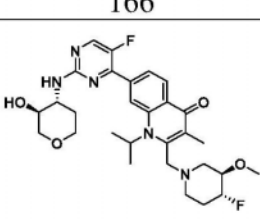
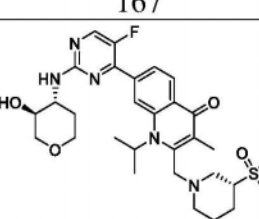
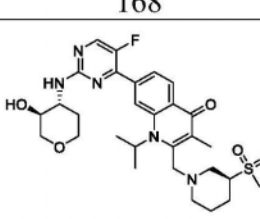
[0135]

		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132

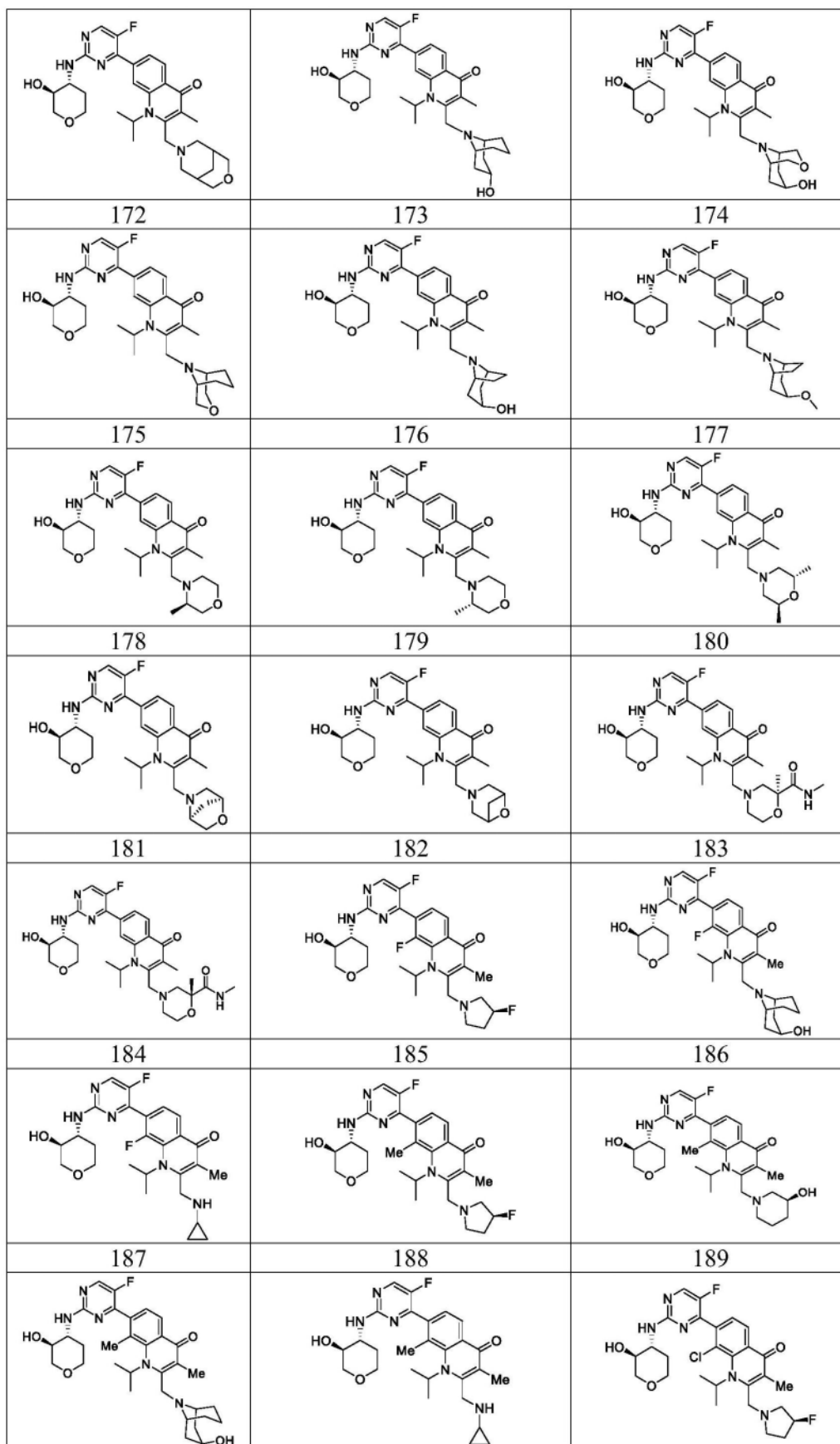
[0136]

		
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150

[0137]

		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171

[0138]

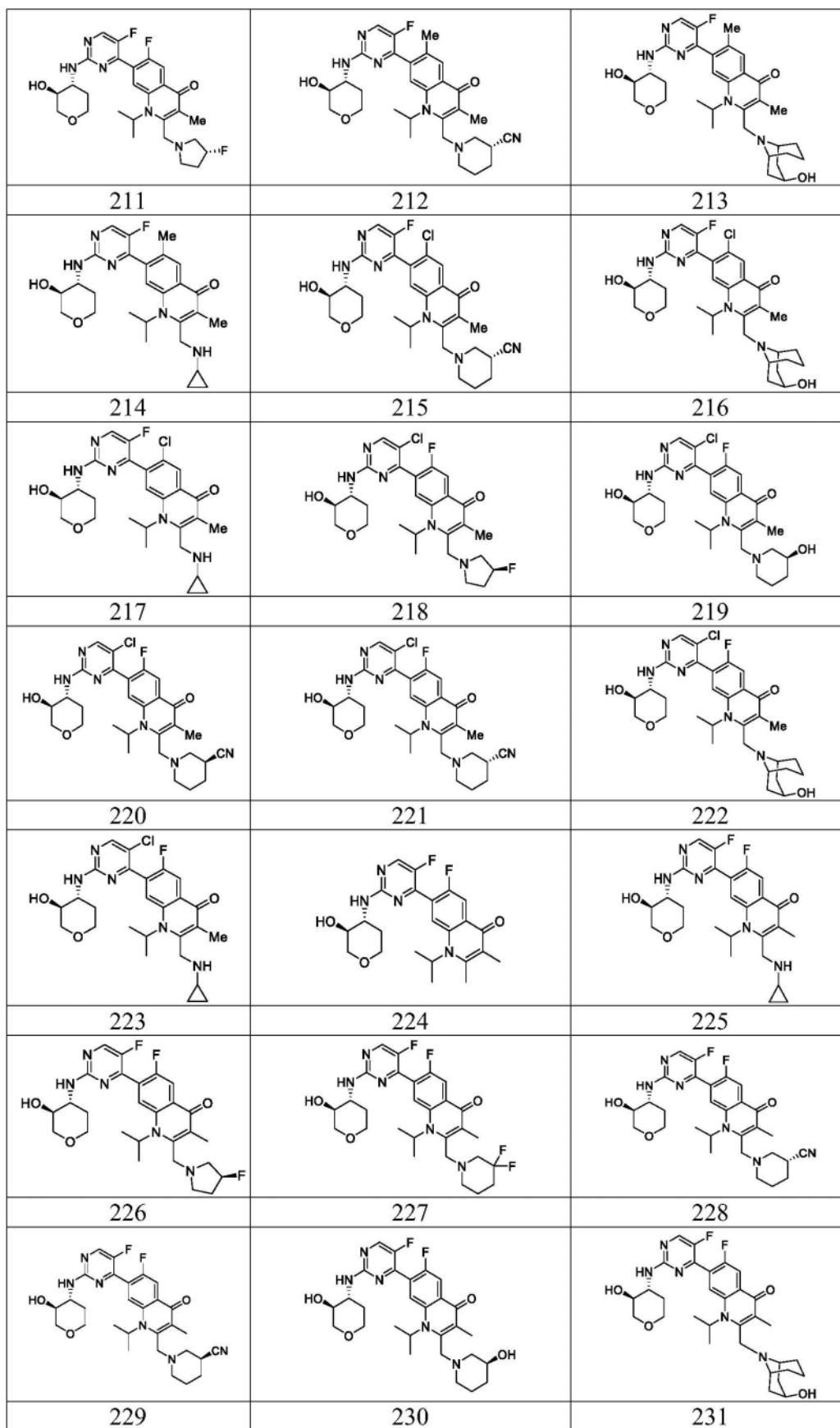


[0139]

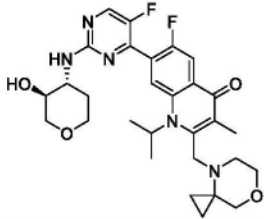
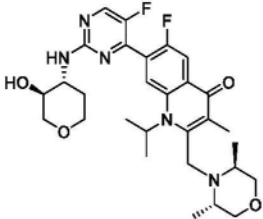
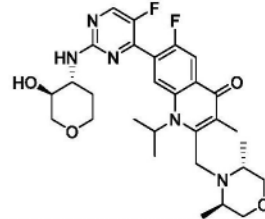
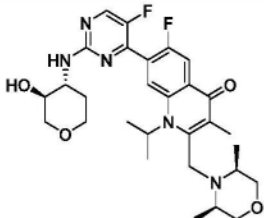
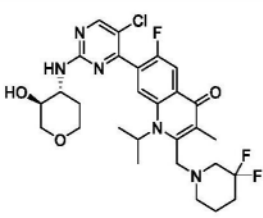
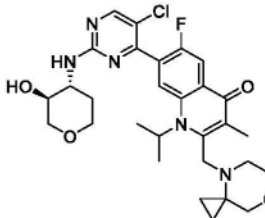
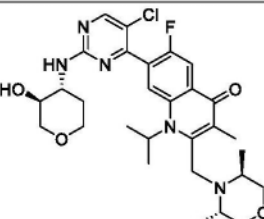
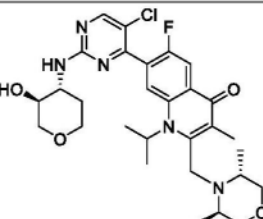
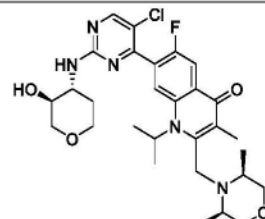
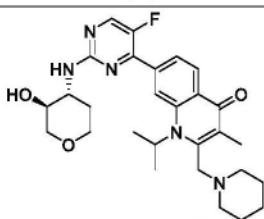
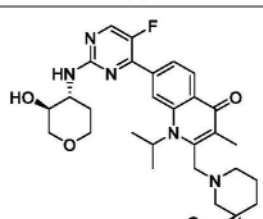
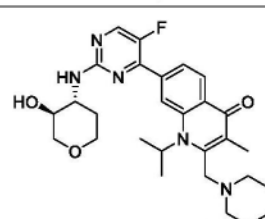
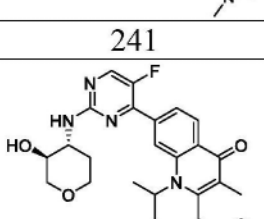
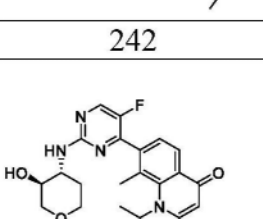
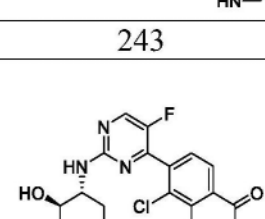
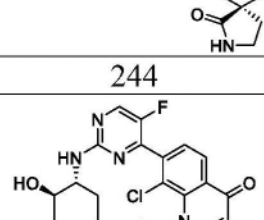
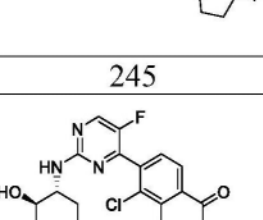
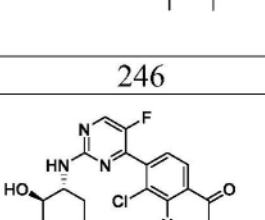
190	191	192
193	194	195
196	197	198
199	200	201
202	203	204
205	206	207
208	209	210

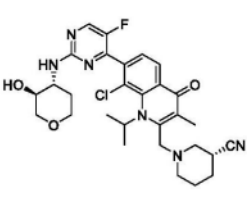
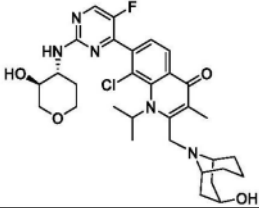
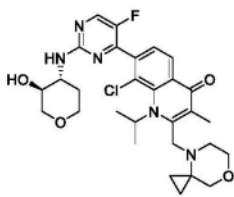
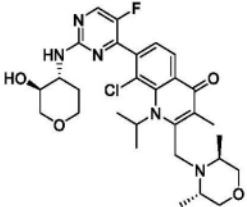
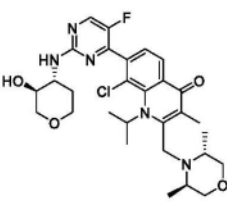
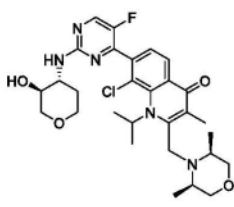
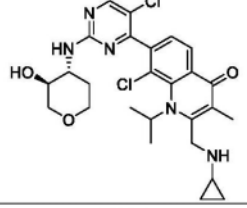
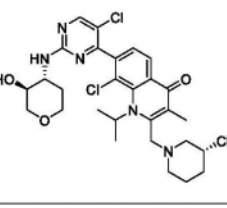
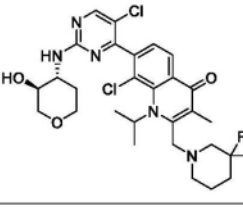
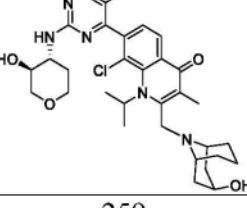
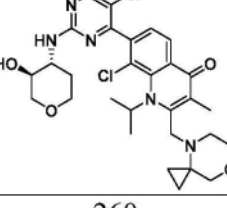
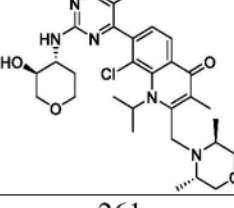
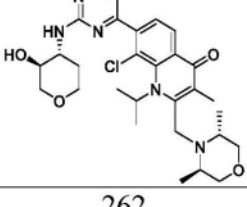
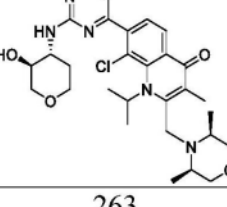
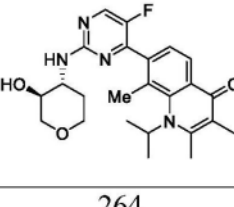
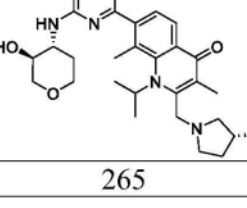
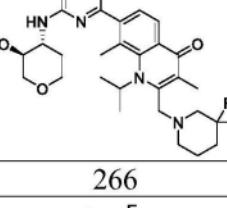
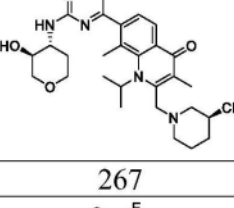
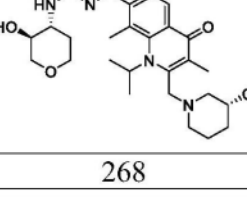
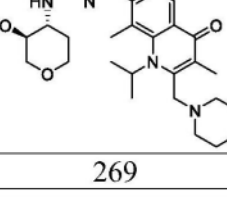
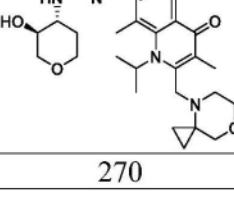
[0140]

[0141]

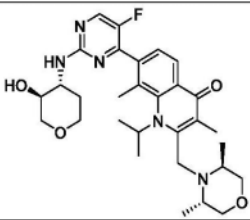
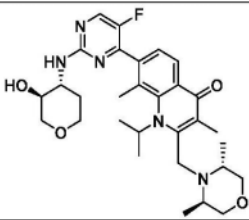
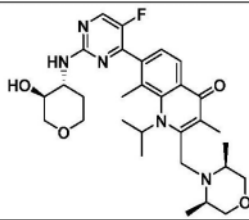
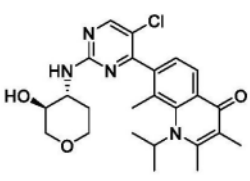
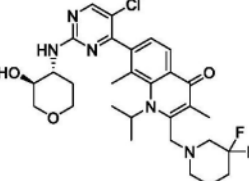
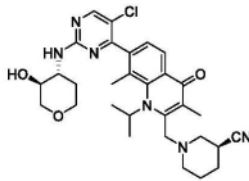
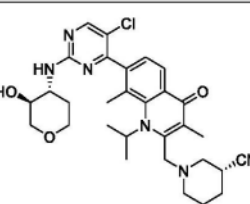
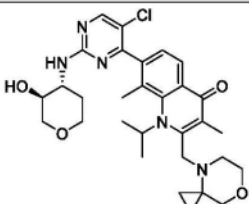
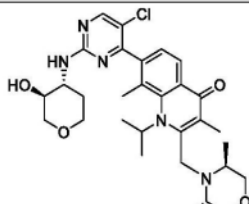
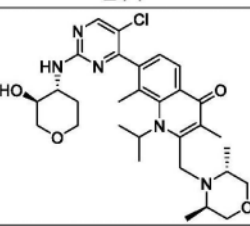
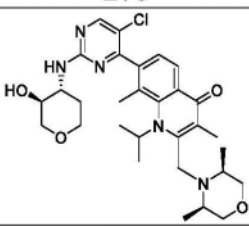
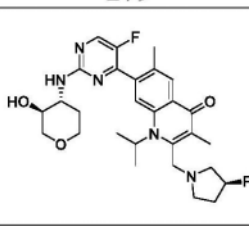
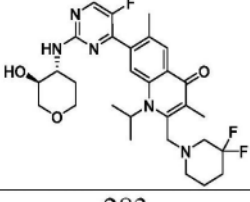
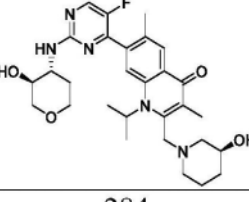
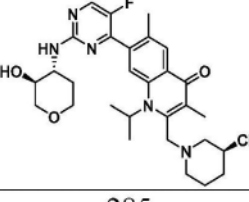
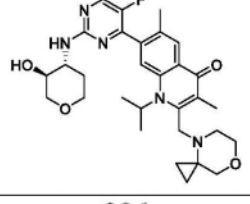
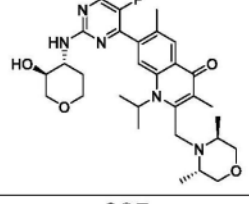
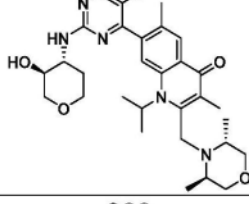
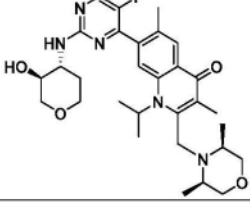
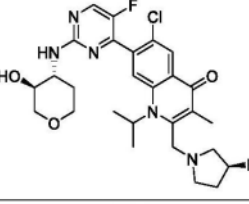
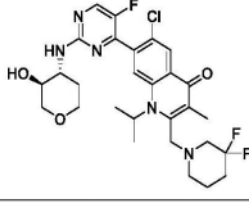


[0142]

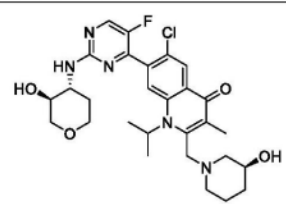
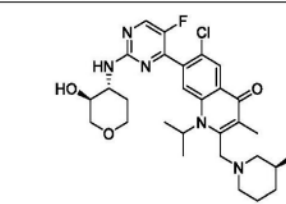
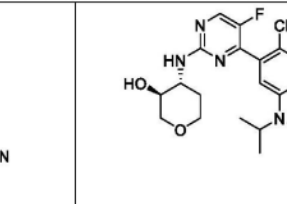
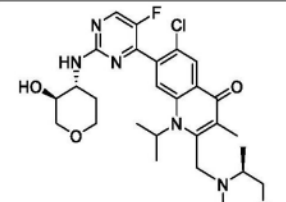
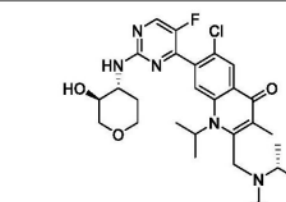
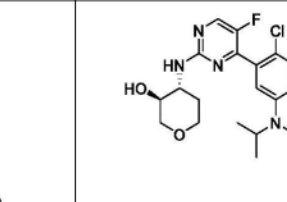
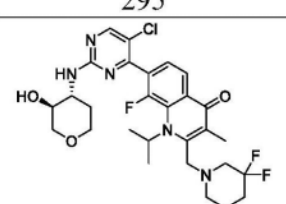
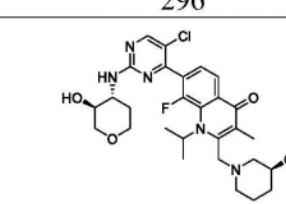
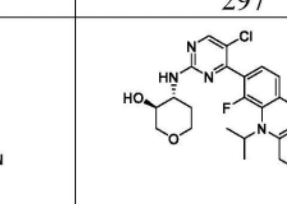
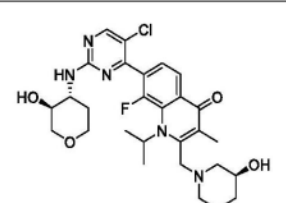
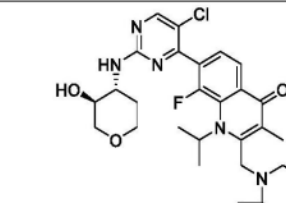
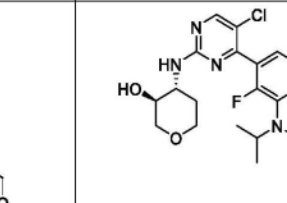
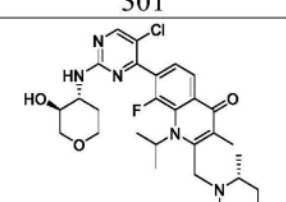
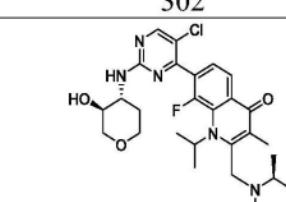
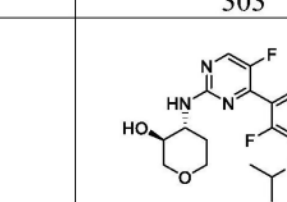
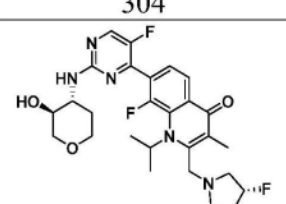
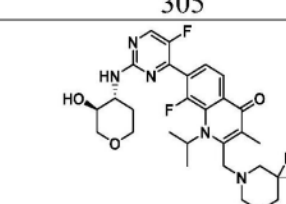
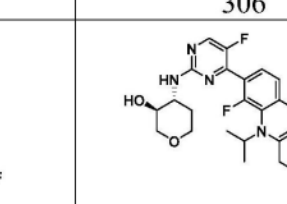
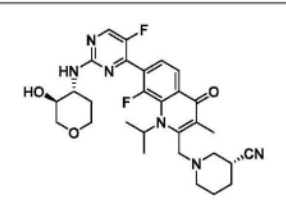
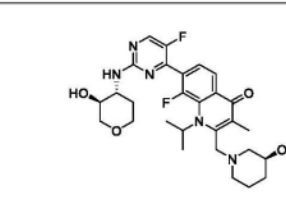
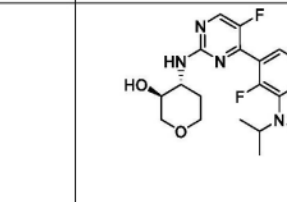
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		
241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249

		
250	251	252
		
253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		
265	266	267
		
268	269	270

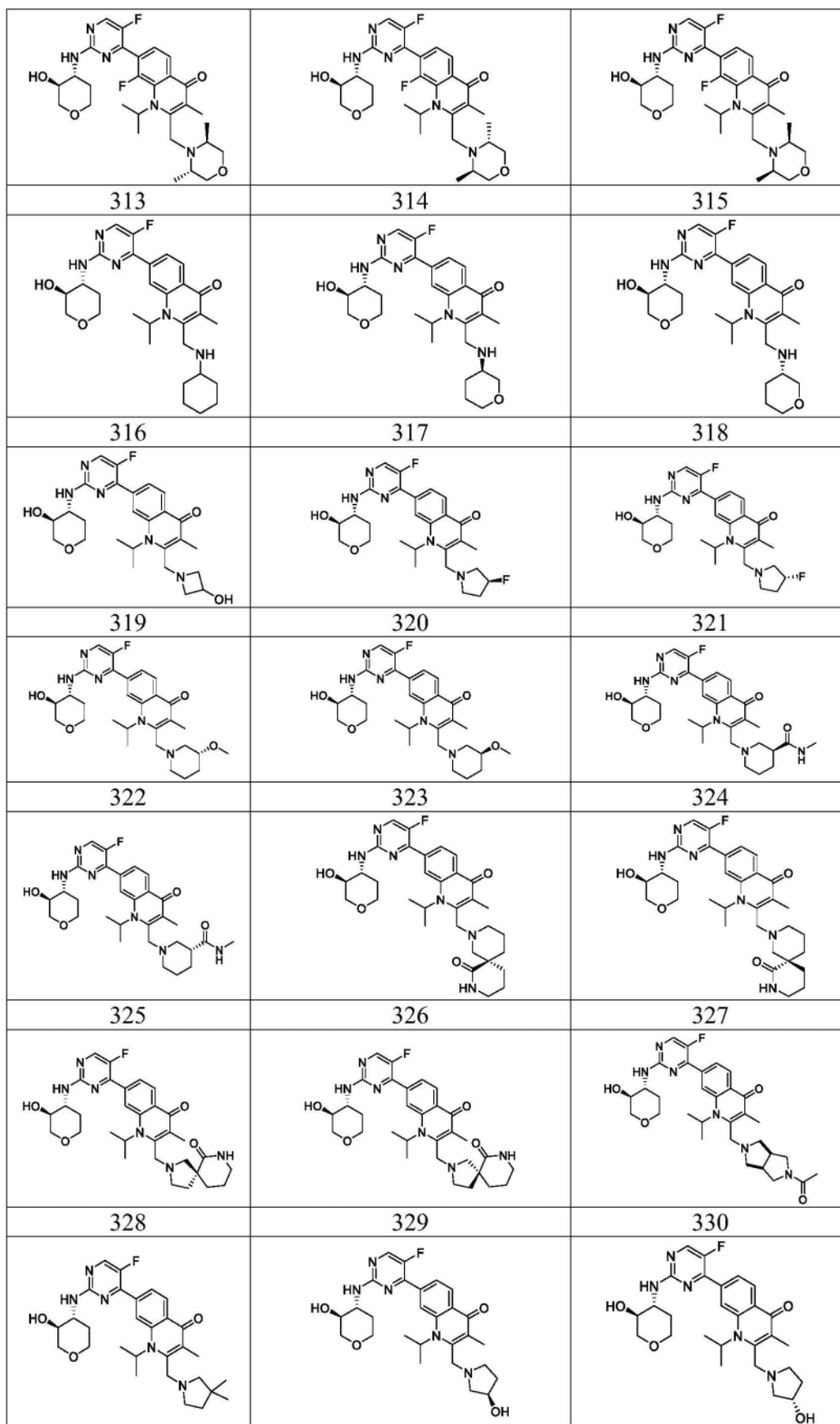
[0143]

		
271	272	273
		
274	275	276
		
277	278	279
		
280	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		
289	290	291

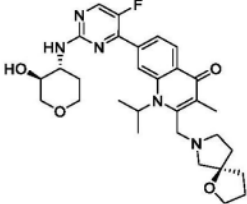
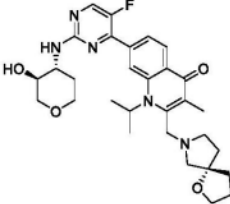
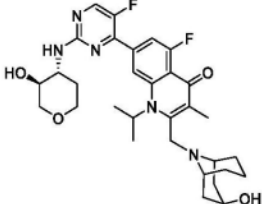
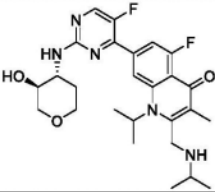
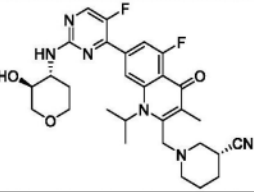
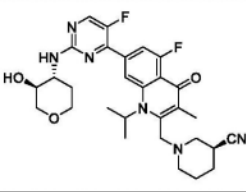
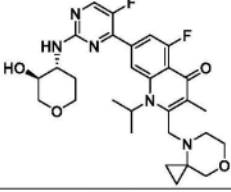
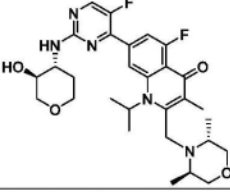
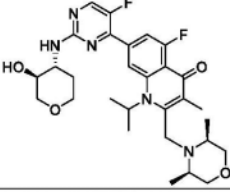
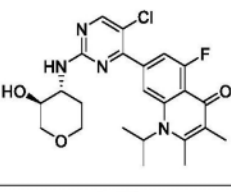
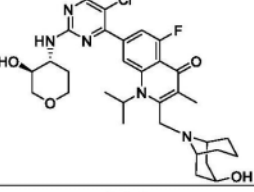
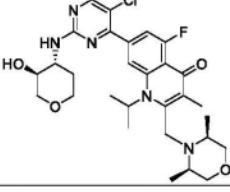
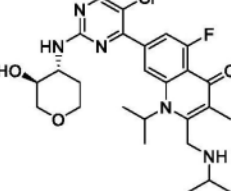
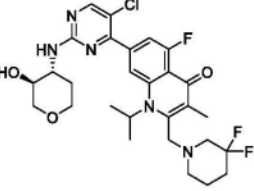
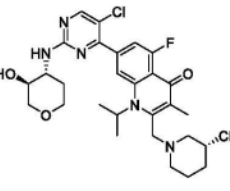
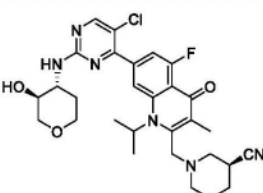
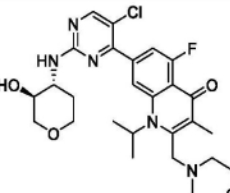
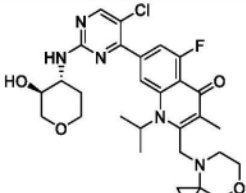
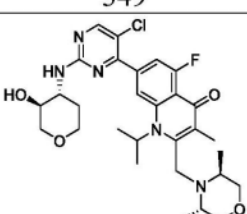
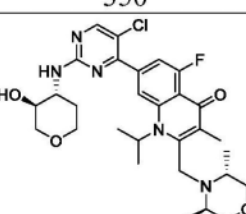
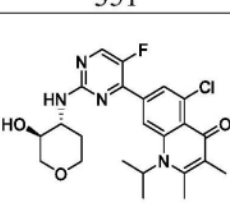
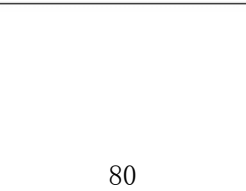
[0144]

		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300
		
301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309
		
310	311	312

[0145]



[0146]

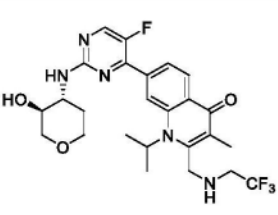
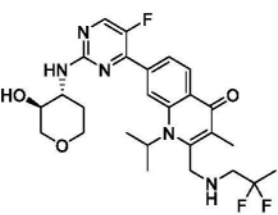
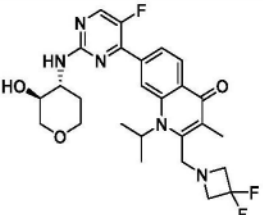
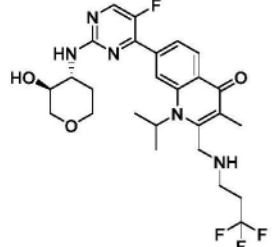
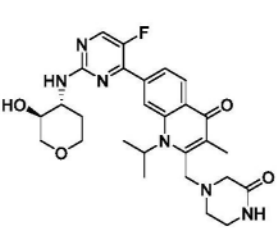
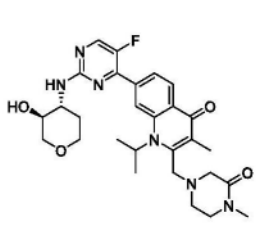
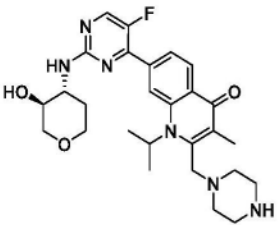
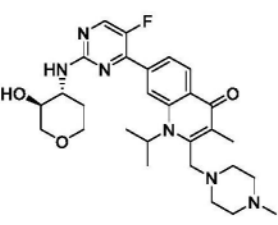
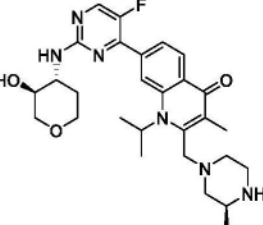
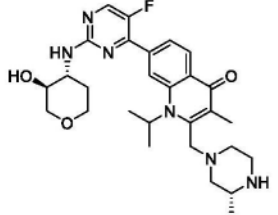
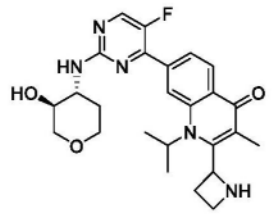
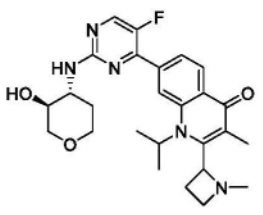
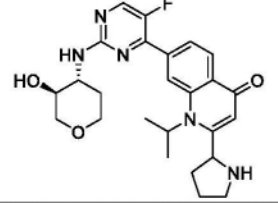
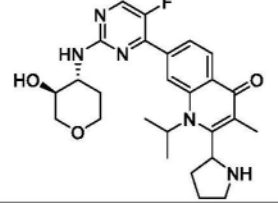
331 	332 	333 
334 	335 	336 
337 	338 	339 
340 	341 	342 
343 	344 	345 
346 	347 	348 
349 	350 	351 
352 	353 	354 

[0147]

355	356	357
358	359	360
361	362	363
364	365	366
367	368	369
370	371	372
373	374	375

[0148]

[0149]

		
376	377	378
		
379	380	381
		
382	383	384
		
385	386	387
		
388	389	

[0150] 方面20.一种药物组合物,其包含如方面1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或前药,以及药学上可接受的赋形剂。

[0151] 方面21.一种通过抑制降低CDK4活性的方法,其包括向个体施用如方面1至19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,包括所述式(I)化合物或本文例示的特定化合物。

[0152] 方面22.如方面21所述的方法,其中所述疾病选自癌症,优选乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

[0153] 方面23.如方面1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或前药在制备用于治疗可受CDK4调节影响的疾病的药物中的用途。

[0154] 方面24.如方面23所述的用途,其中所述疾病为癌症,优选乳腺癌、肺癌、胰腺癌、

前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

[0155] 方面25.一种治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如方面1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为CKD4激酶抑制剂,其中所述疾病或病症与CDK4的抑制相关。

[0156] 方面26.如方面25所述的方法,其中所述疾病选自癌症,优选乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌和子宫内膜癌。

具体实施方式

[0157] 以下术语在整个说明书中具有所指示的含义:

[0158] 除非本文件中其他地方有明确定义,否则本文所用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0159] 以下术语在整个说明书中具有所指示的含义:

[0160] 如本文(包括所附权利要求)所用,除非上下文另有明确说明,否则诸如“一(a、an)”和“所述”的词的单数形式包括它们相应的复数指代物。

[0161] 除非上下文另有明确规定,否则术语“或”用于意指术语“和/或”,并且可与术语“和/或”互换使用。

[0162] 术语“烷基”包括选自包含1至18个(诸如1至12个,进一步诸如1至10个,更进一步诸如1至8个、或1至6个、或1至4个)碳原子的直链和支链饱和烃基的烃基。包含1至6个碳原子的烷基(即, C_{1-6} 烷基)的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。

[0163] 术语“丙基”包括1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)。

[0164] 术语“丁基”包括1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)。

[0165] 术语“戊基”包括1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基。

[0166] 术语“己基”包括1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。

[0167] 术语“亚烷基”是指通过从烷烃中去除两个氢而产生的二价烷基。亚烷基包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基等。

[0168] 术语“卤素”包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0169] 术语“烯基”包括选自包含至少一个C=C双键和2至18个(诸如2至8个,进一步诸如2至6个)碳原子的直链和支链烃基的烃基。烯基(例如, C_{2-6} 烯基)的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0170] 术语“亚烯基”是指通过从烯烃中去除两个氢而产生的二价烯基。亚烯基包括但不限于亚乙烯基、亚丁烯基等。

[0171] 术语“炔基”包括选自包含至少一个 $C\equiv C$ 三键和2至18个(诸如2至8个,进一步诸如2至6个)碳原子的直链和支链烃基的炔基。炔基(例如, C_{2-6} 炔基)的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

[0172] 术语“亚炔基”是指通过从炔烃中去除两个氢而产生的二价炔基。亚炔基包括但不限于亚乙炔基等。

[0173] 术语“环烷基”包括选自饱和环状烃基的烃基,其包括单环和多环(例如,二环和三环)基团,包括稠合、桥接或螺接的环烷基。

[0174] 例如,环烷基可包含3至12个(诸如3至10个,进一步诸如3至8个,进一步诸如3至6个、3至5个或3至4个)碳原子。甚至进一步例如,环烷基可选自包含3至12个(诸如3至10个,进一步诸如3至8个、3至6个)碳原子的单环基团。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。特别地,饱和单环环烷基(例如, C_{3-8} 环烷基)的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在优选实施方案中,环烷基为包含3至6个碳原子的单环(缩写为 C_{3-6} 环烷基),包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。二环环烷基的实例包括具有7至12个环原子的那些,其排列为选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系的稠合二环,或排列为选自二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷的桥接二环。二环环烷基的其它实例包括排列为选自[5,6]和[6,6]环系的二环的那些。

[0175] 术语“螺环烷基”包括含有碳原子并且通过至少两个共享一个原子的环形成的环状结构。

[0176] 术语“稠合环烷基”包括如本文所定义的二环环烷基,其为饱和的并且通过两个或更多个共享两个相邻原子的环形成。

[0177] 术语“桥接环烷基”包括含有碳原子并且通过两个环形成的环状结构,所述两个环共享两个彼此不相邻的原子。术语“7至10元桥接环烷基”包括含有7至12个碳原子并且通过两个环形成的环状结构,所述两个环共享两个彼此不相邻的原子。

[0178] 稠合环烷基、稠合环烯基或稠合环炔基的实例包括但不限于二环[1.1.0]丁基、二环[2.1.0]戊基、二环[3.1.0]己基、二环[4.1.0]庚基、二环[3.3.0]辛基、二环[4.2.0]辛基、萘烷,以及苯并3至8元环烷基、苯并 C_{4-6} 环烯基、2,3-二氢-1H-茛基、1H-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基等。优选的实施方案为8至9元稠合环,在以上实例内,其是指含有8至9个环原子的环状结构。

[0179] 单独或与其它术语组合使用的术语“芳基”包括选自以下的基团:

[0180] -5元和6元碳环芳环,例如,苯基;

[0181] -二环环系,诸如7至12元二环环系,其中至少一个环为碳环和芳族,例如,萘基和茛满基;以及

[0182] -三环环系,诸如10至15元三环环系,其中至少一个环为碳环和芳族,例如,茛基。

[0183] 术语“芳族烃环”和“芳基”在本文的整个公开内容中可互换使用。在一些实施方案中,单环或二环芳族烃环具有5至10个成环碳原子(即, C_{5-10} 芳基)。单环或二环芳族烃环的实例包括但不限于苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些实施方案中,芳族烃环为

萘环(萘-1-基或萘-2-基)或苯基环。在一些实施方案中,芳族烃环为苯基环。

[0184] 具体地,术语“二环稠合芳基”包括如本文所定义的二环芳基环。典型的二环稠合芳基是萘。

[0185] 术语“杂芳基”包括选自以下的基团:

[0186] -5元、6元或7元芳族单环,其包含至少一个选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的杂原子,例如,1至4个(或在一些实施方案中,1至3个,在一些实施方案中,1至2个)杂原子,其余环原子为碳;

[0187] -7至12元二环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如1至4个(或在一些实施方案中,1至3个,或在其他实施方案中,1或2个)杂原子,其余环原子为碳,并且其中至少一个环为芳族并且至少一个杂原子存在于芳族环中;以及

[0188] -11至14元三环,其包含至少一个选自N、O和S的杂原子,例如1至4个(或在一些实施方案中,1至3个,或在其他实施方案中,1或2个)杂原子,其余环原子为碳,并且其中至少一个环为芳族并且至少一个杂原子存在于芳族环中。

[0189] 当杂芳基中S和O原子的总数超过1时,那些杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中,芳族杂环中S和O原子的总数不超过1。当杂芳基含有超过一个杂原子环成员时,杂原子可以是相同或不同的。杂芳基的一个或多个环中的氮原子可经氧化以形成N-氧化物。

[0190] 具体地,术语“二环稠合杂芳基”包括如本文所定义的7至12元、优选7至10元、更优选9元或10元稠合二环杂芳基环。通常,二环稠合杂芳基为5元/5元、5元/6元、6元/6元或6元/7元二环。所述基团可通过任一环连接到分子的其余部分。

[0191] “杂环基”、“杂环”或“杂环状”是可互换的,并且包括非芳族杂环基,其包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,其余环成员为碳,包括单环、稠合环、桥接环和螺环,即含有单环杂环基、桥接杂环基、螺杂环基和稠合杂环基。

[0192] 本文所公开的术语“至少一个取代基”包括例如1至4个(诸如1至3个,进一步诸如1或2个)取代基,条件是符合化合价理论。例如,本文所公开的“至少一个取代基F”包括1至4个(诸如1至3个,进一步诸如1或2个)取代基F。

[0193] 术语“二价”是指能够与两个其它部分形成共价键的连接基团。例如,“二价环烷基”是指通过从相应的环烷烃中去除两个氢以形成连接基团而获得的环烷基。术语“二价芳基”、“二价杂环基”或“二价杂芳基”应以类似的方式理解。

[0194] 本文所公开的化合物可含有不对称中心,因此可作为对映异构体存在。“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可叠加的镜像。在本文所公开的化合物具有两个或更多个不对称中心的情况下,它们可另外作为非对映异构体存在。对映异构体和非对映异构体属于更广泛的立体异构体类别。旨在包括呈基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物形式的所有此类可能的立体异构体。旨在包括本文所公开的化合物和/或其药学上可接受的盐的所有立体异构体。除非另外特别指出,否则提及一种异构体适用于任何可能的异构体。只要未指定异构体组成,则包括所有可能的异构体。

[0195] 除非另有说明,否则当本文所公开的化合物含有烯属双键时,此类双键意在包括E和Z几何异构体两者。

[0196] 当本文所公开的化合物含有二取代的环状环系时,在此类环系上发现的取代基可采用顺式和反式形成。顺式形成意指两个取代基均发现于碳上2个取代基位置的上侧,而反式意指其发现于相反两侧。例如,二取代的环状环系可以是环己基环或环丁基环。

[0197] 将反应产物彼此分离和/或与起始材料分离可能是有利的。通过本领域常用的技术将每个步骤或一系列步骤的期望产物分离和/或纯化(下文中分离)至期望的均匀性程度。通常,此类分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱。色谱可涉及任何数目的方法,包括例如:反相和正相色谱;尺寸排阻色谱;离子交换色谱;高压、中压和低压液相色谱方法和装置;小规模分析型色谱;模拟移动床(“SMB”)色谱和制备型薄层或厚层色谱,以及小规模薄层和快速色谱技术。本领域技术人员可选择并应用最有可能实现期望分离的技术。

[0198] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心但彼此不是镜像的化合物的立体异构体。非对映异构体混合物可基于其物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法,诸如通过色谱和/或分级结晶来分离成其单个非对映异构体。可通过与适当的旋光活性化合物(例如,手性助剂,诸如手性醇或莫舍氏酰氯(Mosher's acid chloride))反应将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物,分离非对映异构体并将单个非对映异构体转化(例如,水解)成相应的纯对映异构体,而分离对映异构体。还可通过使用手性HPLC柱分离对映异构体。

[0199] 单一立体异构体(例如,基本上纯的对映异构体)可通过使用一种方法(诸如使用旋光活性拆分剂形成非对映异构体)拆分外消旋混合物来获得(Eliel, E. 和 Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H. 等人“Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review.” J. Chromatogr., 113(3) (1975): 第283-302页)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可通过任何合适的方法分离和离析,所述方法包括:(1)用手性化合物形成离子型非对映异构体盐并通过分级结晶或其他方法加以分离,(2)用手性衍生化试剂形成非对映异构体化合物,分离非对映异构体并转化为纯立体异构体,以及(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见:Wainer, Irving W. 编, Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993。

[0200] 本文所公开的一些化合物可存在有不同的氢连接点,称为互变异构体。例如,包括羰基- $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -基团(酮式)的化合物可经历互变异构,形成羟基- $\text{CH}=\text{C}(\text{OH})$ -基团(烯醇式)。在适用时,还旨在包括单个的酮式和烯醇式两者以及它们的混合物。

[0201] “前药”是指需要在体内转化以释放活性剂的活性剂衍生物。在一些实施方案中,转化是酶促转化。前药在转化为活性剂之前通常(但不一定)在药理学上是无活性的。

[0202] “药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐可在本文所公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使游离碱官能团与合适的有机酸反应或通过使酸性基团与合适的碱反应来单独制备。所述术语还包括本发明化合物的立体异构体(诸如对映异构体和/或非对映异构体)、互变异构体和前药的盐。

[0203] 另外,如果本文所公开的化合物是作为酸加成盐获得,则可通过使酸式盐的溶液

碱化来获得游离碱。相反,如果产物为游离碱,则可根据由碱化合物制备酸加成盐的常规方法,通过将游离碱溶解于合适的有机溶剂中并用酸处理所述溶液,来制备加成盐,诸如药理学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可在没有过度实验的情况下用于制备无毒的药理学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0204] 当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时,本文的术语“施用(administration)”、“施用(administering)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”意指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。细胞的处理涵盖试剂与细胞的接触,以及试剂与流体的接触,其中所述流体与所述细胞接触。术语“施用”和“治疗”还意指例如通过试剂、诊断剂、结合化合物或通过另一细胞对细胞的体外和离体处理。本文中的术语“受试者”包括任何生物体,优选动物,更优选哺乳动物(例如,大鼠、小鼠、狗、猫和兔),且最优选人。

[0205] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指活性成分(诸如化合物)当施用于受试者以治疗疾病、或疾病或病症的至少一种临床症状时,足以影响针对所述疾病、病症或症状的治疗的量。术语“治疗有效量”可随化合物,疾病,病症,和/或疾病或病症的症状,疾病、病症和/或疾病或病症的症状的严重性,待治疗受试者的年龄和/或待治疗受试者的体重而变化。在任何给定情况下,适当量对于本领域技术人员来说可以是显而易见的,或者可通过常规实验来确定。在一些实施方案中,“治疗有效量”是本文所公开的至少一种化合物和/或其至少一种立体异构体、互变异构体或前药和/或其至少一种药理学上可接受的盐如本文所定义有效“治疗”受试者的疾病或病症的量。在组合疗法的情况下,术语“治疗有效量”是指用于有效治疗疾病、病症或疾患的组合对象的总量。

[0206] 术语“疾病”是指任何疾病、不适、病痛、症状或适应症,并且可与术语“病症”或“疾患”互换。

[0207] 在整个说明书和所附权利要求中,除非上下文另有要求,否则术语“包含(comprise)”以及诸如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”的变化形式旨在指定此后的特征的存在,但不排除一个或多个其他特征的存在或增加。当在本文中使用时,术语“包含”可用术语“含有”、“包括”或有时“具有”替代。

[0208] 在整个说明书和所附权利要求中,术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m为整数并且指示碳的数目。实例包括C₁₋₈、C₁₋₆等。

[0209] 除非本文件中其他地方有明确定义,否则本文所用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0210] 实施例

[0211] 一般合成

[0212] 本文所公开的化合物(包括其盐)可使用已知的有机合成技术制备并且可根据许多可能的合成路线中的任一种合成。用于制备本文所公开的化合物的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可在进行反应的温度下,例如可在溶剂沸点温度范围内的温度下基本上不与起始材料、中间体或产物反应。给定的反应可在一种溶剂或溶剂的混合物中进行。

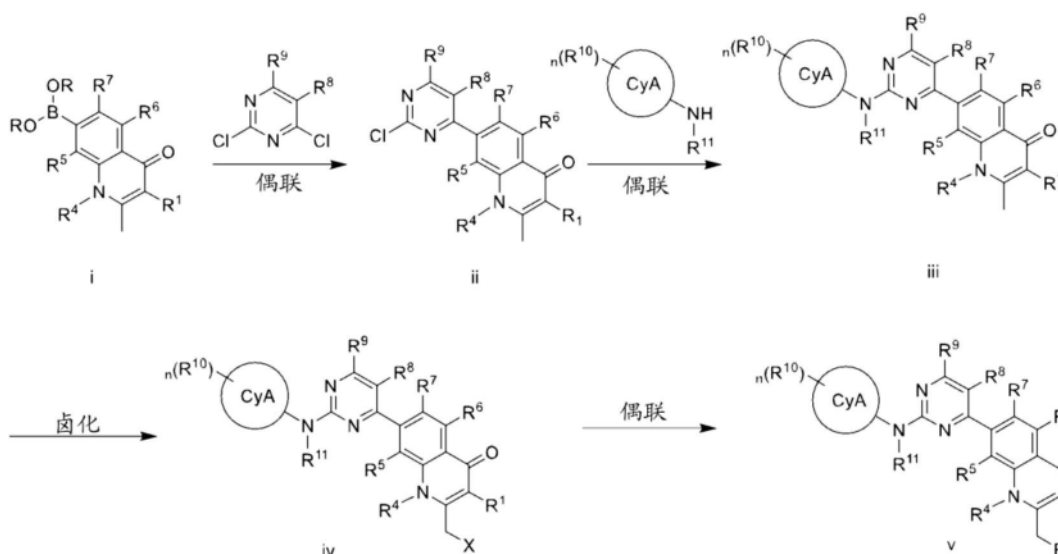
[0213] 适当保护基的选择可由本领域技术人员容易地确定。

[0214] 可根据本领域已知的任何合适的方法监测反应,所述方法诸如NMR、UV、HPLC、LC-

MS和TLC。化合物可通过各种方法纯化,所述方法包括HPLC和正相硅胶色谱。

[0215] 手性分析型HPLC用于不同手性实施例的保留时间分析,根据使用的柱、流动相、溶剂比将条件分配至如下方法中。

[0216] 方案I



[0218] 例如,可如方案I所示形成式(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物。化合物(i)可在钯催化反应条件或碱介导偶联条件下与卤代嘧啶反应以得到化合物(ii),化合物(ii)可与胺偶联得到化合物(iii),化合物(iii)卤化得到化合物(iv),其可用于偶联以得到化合物(v)。

[0219] 缩写

[0220] NMR 核磁共振

[0221] UV 紫外线

[0222] HPLC 高效液相色谱法

[0223] LC-MS 液相色谱质谱仪

[0224] TLC 薄层色谱

[0225] PE 石油醚

[0226] Et 乙基

[0227] Ac 乙酰基

[0228] DCM 二氯甲烷

[0229] Me 甲基

[0230] DMSO 二甲基亚砷

[0231] Boc 叔-丁基氧基羰基

[0232] dppf 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0233] BPD 双(频哪醇合)二硼

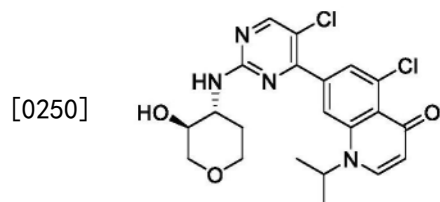
[0234] Bu 丁基

[0235] m-CPBA 间氯过苯甲酸

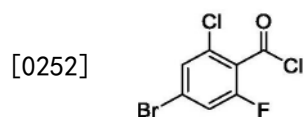
[0236] dba 二亚苄基丙酮

[0237] DMF N,N-二甲基甲酰胺

- [0238] THF 四氢呋喃
 [0239] dtbpf 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁
 [0240] NBS N-溴代琥珀酰亚胺
 [0241] NCS N-碘代琥珀酰亚胺
 [0242] DCE 二氯乙烷
 [0243] Ts 对甲苯磺酰基
 [0244] MTBE 甲基叔丁基醚
 [0245] TR-FRET时间分辨荧光共振能量转移
 [0246] tris-HCl三(羟甲基)氨基甲烷盐酸盐
 [0247] BSA 牛血清白蛋白
 [0248] TCEP 三(2-羧乙基)膦
 [0249] 实施例1:5-氯-7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

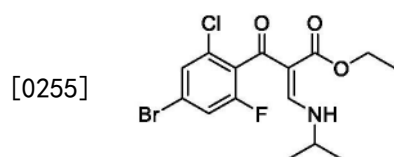


- [0251] 步骤1:4-溴-2-氯-6-氟苯甲酰氯



[0253] 将4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸(6g,23.7mmol)溶解于无水二氯甲烷(60mL)中,然后添加二甲基甲酰胺(0.5mL)。在0℃下逐滴添加草酰氯(3mL,35.5mmol),并且将反应溶液在室温下搅拌1.5h。将溶剂在减压下去除。不经进一步纯化即获得粗标题化合物(6.44g,100%)。

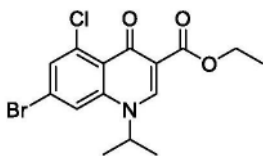
- [0254] 步骤2:(Z)-2-(4-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-3-(异丙基氨基)丙烯酸乙酯



[0256] 向4-溴-2-氯-6-氟苯甲酰氯(6.44g,23.7mmol)和(E)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(5.1g,35.5mmol)于甲苯(100mL)中的溶液中添加三乙胺(4.9mL,35.5mmol),并且将溶液回流过夜。将反应溶液冷却至室温后,添加三乙胺(8g,79.2mmol)和丙-2-胺盐酸盐(4.54g,47.5mmol)。将所得混合物加热至50℃并且在50℃下搅拌2h,然后冷却至室温。添加水(20mL)并且将水层用乙酸乙酯(80mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,倾析并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(7g,100%)。LC-MS (M+H)⁺=392.0。

- [0257] 步骤3:7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯

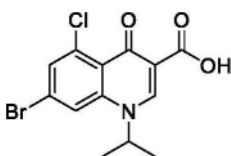
[0258]



[0259] 将(Z)-2-(4-溴-2-氯-6-氟苯甲酰基)-3-(异丙基氨基)丙烯酸乙酯(7g, 17.83mmol)和碳酸钾(3.7g, 26.74mmol)溶解于二甲基甲酰胺(100mL)中,并且将反应混合物在60℃下搅拌14h,然后冷却至室温。将溶剂在减压下去除,然后添加水(20mL)。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(2.66g, 40%)。LC-MS (M+H)⁺=372.0。

[0260] 步骤4:7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸

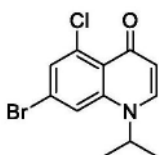
[0261]



[0262] 向7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(359mg, 0.964mmol)的乙醇(20mL)中添加6N HCl(20mL),并且将所得混合物加热至回流14h,然后冷却至室温。将混合物过滤并且粗产物(290mg, 87%)不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=344.0。

[0263] 步骤5:7-溴-5-氯-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

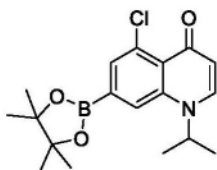
[0264]



[0265] 将7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸(290mg, 0.84mmol)的溶液溶解于二苯醚(5mL)中,在260℃下搅拌14h,然后冷却至室温并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(244mg, 96%)。LC-MS (M+H)⁺=300.0。

[0266] 步骤6:5-氯-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

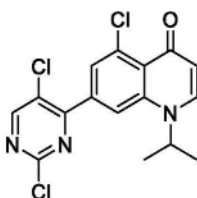
[0267]



[0268] 将7-溴-5-氯-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(244mg, 0.812mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧硼戊环)(268mg, 1.06mmol)、醋酸钾(119.5mg, 1.22mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(59.4mg, 0.0812mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在氮气下在95℃下搅拌14h,然后冷却至室温并浓缩。添加水(20mL)并且将水性混合物用乙酸乙酯萃取(40mL X 3)。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(282.2mg, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=348.0。

[0269] 步骤7:5-氯-7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

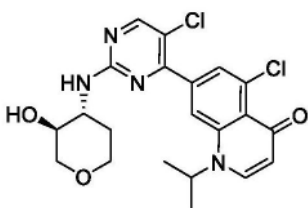
[0270]



[0271] 将2,4,5-三氯嘧啶(148.9mg, 0.812mmol)、5-氯-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮(282.2mg, 0.812mmol)、碳酸钠(258mg, 2.436mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(94mg, 0.0812mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物在N₂下在90℃下搅拌1.5h,然后冷却至室温。将溶剂在减压下去除。添加水(20mL)并且将水层用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(207mg, 69%)。LC-MS (M+H)⁺=368.0。

[0272] 步骤8:5-氯-7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

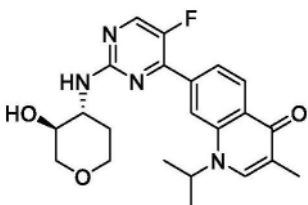
[0273]



[0274] 将5-氯-7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(207mg, 0.56mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(129mg, 0.84mmol)和N,N-二异丙基乙胺(217.9mg, 1.69mmol)于乙腈(10mL)中的混合物加热至回流2天,然后冷却至室温并浓缩。添加水(5mL)并且将水层用乙酸乙酯(30mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(40mg, 16%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.48(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(s, 2H), 6.15(d, J=8.0Hz, 1H), 5.05-4.95(m, 1H), 4.93(d, J=5.3Hz, 1H), 3.91-3.74(m, 3H), 3.50(s, 1H), 3.31-3.25(m, 1H), 3.04(d, J=9.6Hz, 1H), 1.95(s, 1H), 1.46(d, J=6.2Hz, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=449.0。

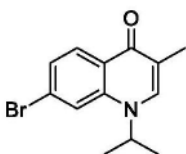
[0275] 实施例2:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

[0276]



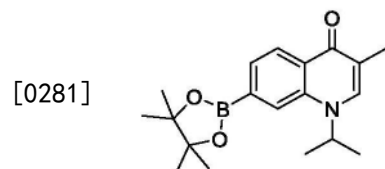
[0277] 步骤1:7-溴-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

[0278]



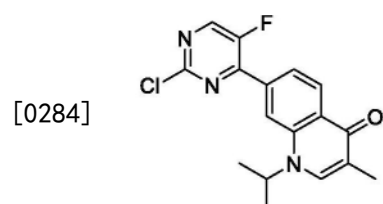
[0279] 向7-溴-3-甲基喹啉-4(1H)-酮(300mg, 1.26mmol)于二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.043g, 7.56mmol)和2-碘丙烷(1.071g, 6.30mmol)。将所得混合物加热至80℃并且在80℃下搅拌14h, 然后冷却至室温并浓缩。添加水(5mL)并且将水层用乙酸乙酯(30mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(40mg, 11%)。LC-MS (M+H)⁺=280.0。

[0280] 步骤2: 1-异丙基-3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮



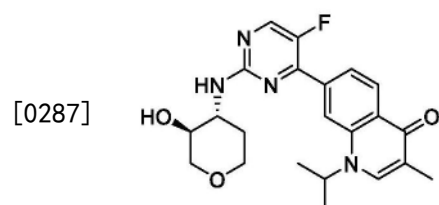
[0282] 标题化合物(42mg, 89.9%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=328.0。

[0283] 步骤3: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



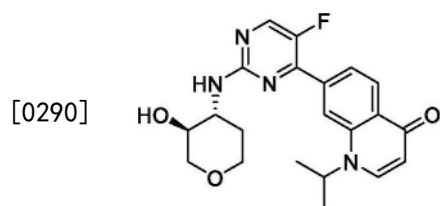
[0285] 标题化合物(26mg, 61%)以类似于实施例1步骤7的方式由1-异丙基-3-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺=332.0。

[0286] 步骤4: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

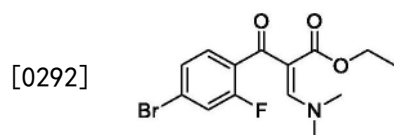


[0288] 将7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮(26mg, 0.0784mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(24mg, 0.0157mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(7.2mg, 0.00784mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(9.07mg, 0.0157mmol)和碳酸铯(76.6mg, 0.235mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在氮气下于100℃搅拌14h, 然后冷却至室温。将溶剂在减压下去除。添加水(5mL)并且将水层用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化以得到标题化合物(5mg, 61%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=3.4Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.89-3.75 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.36 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.06 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.58-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=413.0。

[0289] 实施例3: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

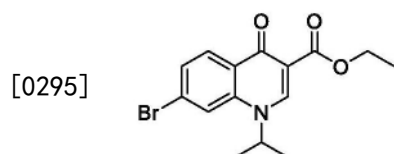


[0291] 步骤1: (Z)-2-(4-溴-2-氟苯甲酰基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯



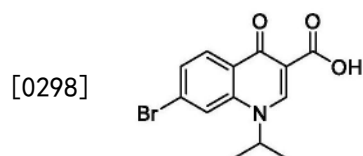
[0293] 向(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酸乙酯(1.2mL, 8.36mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.06mL, 17.6mmol)于甲苯(10.0mL)中的溶液中添加4-溴-2-氟苯甲酰氯(1.14mL, 8.36mmol)。将所得混合物在90℃下在氮气氛围下搅拌3h。将溶剂在减压下去除。将残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至50%梯度,体积/体积)以产生标题化合物(2.5g, 86%)。LC-MS (M+H)⁺=343.9。

[0294] 步骤2: 7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯



[0296] 向(Z)-2-(4-溴-2-氟苯甲酰基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(1.5g, 4.36mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中添加异丙胺(335mg, 5.67mmol)。将所得混合物在110℃下氮气氛围下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物溶解于二甲基甲酰胺(20.0mL)中,随后在室温下添加碳酸钾(1.51g, 10.9mmol)。将所得混合物在100℃下在氮气氛围下搅拌12h。将反应冷却至室温并且通过添加水(60mL)淬灭。将所得混合物用二氯甲烷(30mL X 3)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤并且经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至30%梯度)以产生标题化合物(1.1g, 74%)。LC-MS (M+H)⁺=337.9。

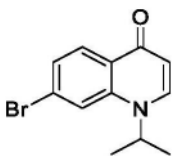
[0297] 步骤3: 7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸



[0299] 标题化合物(930mg, 92%)以类似于实施例1步骤4的方式由7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺=310.0。

[0300] 步骤4: 7-溴-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

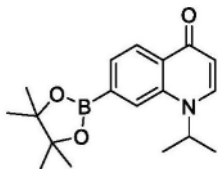
[0301]



[0302] 标题化合物 (550mg, 72%) 以类似于实施例1步骤5的方式由7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸制备。LC-MS (M+H)⁺=265.9。

[0303] 步骤5: 1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

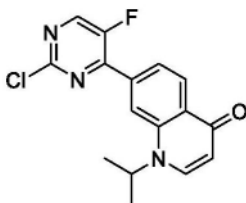
[0304]



[0305] 标题化合物 (500mg, 84%) 以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=314.1。

[0306] 步骤6: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

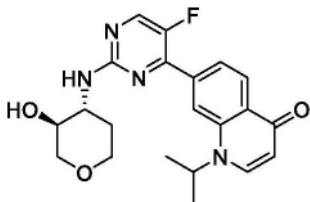
[0307]



[0308] 标题化合物 (273mg, 71%) 以类似于实施例1步骤7的方式由1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮制备。LC-MS (M+H)⁺=318.0。

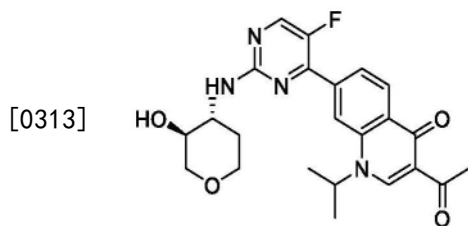
[0309] 步骤7: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

[0310]

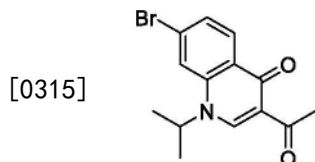


[0311] 标题化合物 (35mg, 15%) 以类似于实施例1步骤8的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.57-8.40 (m, 2H), 8.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.12-4.84 (m, 2H), 3.91-3.78 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.58-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=399.1。

[0312] 实施例4: 3-乙酰基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

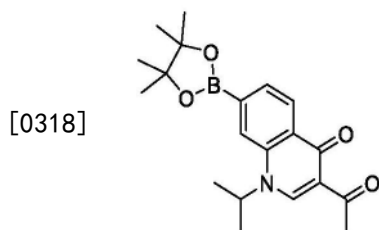


[0314] 步骤1:3-乙酰基-7-溴-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



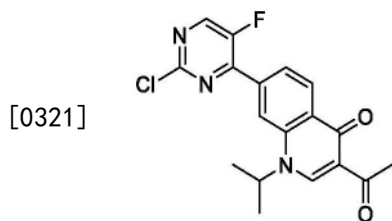
[0316] 在0℃下向7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(2.6g,7.7mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的溶液中逐滴添加3M甲基溴化镁于乙醚(3.1mL,9.3mmol)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌4h,然后通过水(50mL)淬灭并且用乙酸乙酯(100mL X 3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化,用石油醚中的乙酸乙酯(33%,体积/体积)洗脱以得到标题化合物(0.47g,20%)。LC-MS (M+H)⁺=308.1,310.1。

[0317] 步骤2:3-乙酰基-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮



[0319] 标题化合物(110mg, 30%)以类似于实施例1步骤6的方式由3-乙酰基-7-溴-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=356.0。

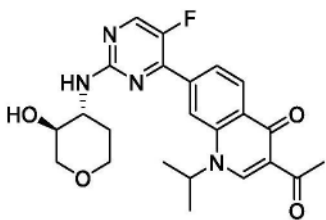
[0320] 步骤3:3-乙酰基-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0322] 标题化合物 (70mg, 65%) 以类似于实施例1步骤7的方式由3-乙酰基-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 喹啉-4(1H)-酮制备。LC-MS (M+H)⁺ = 360.1。

[0323] 步骤4:3-乙酰基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

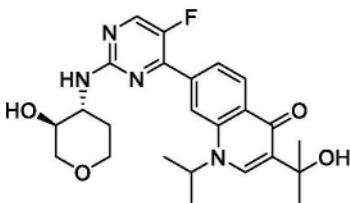
[0324]



[0325] 标题化合物 (5mg, 6%) 以类似于实施例2步骤4的方式由3-乙酰基-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S, 4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.23-5.05 (m, 1H), 4.95 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.06 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.58 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.61-1.41 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=441.1。

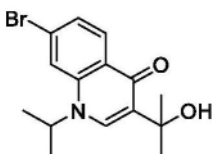
[0326] 实施例5: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

[0327]



[0328] 步骤1: 7-溴-3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

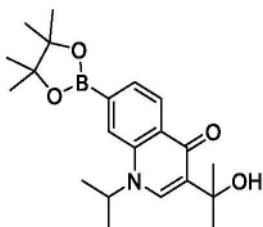
[0329]



[0330] 在0℃下向7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯(2.6g, 7.7mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的溶液中逐滴添加3M甲基溴化镁于乙醚(3.1mL, 9.3mmol)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌4h。将反应通过水(50mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(100mL X 3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化,用石油醚中的乙酸乙酯(33%, 体积/体积)洗脱以得到标题化合物(0.65g, 28%)。LC-MS (M+H)⁺=324.1, 326.1。

[0331] 步骤2: 3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

[0332]

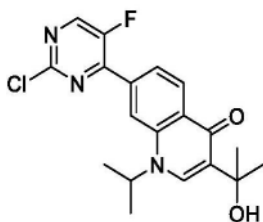


[0333] 标题化合物(110mg, 34%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=372.1。

[0334] 步骤3: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-

酮

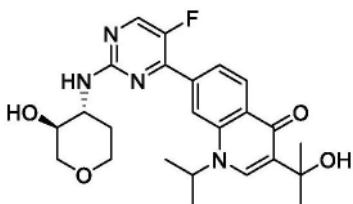
[0335]



[0336] 标题化合物 (110mg, 34%) 以类似于实施例1步骤7的方式由3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 376.1。

[0337] 步骤4: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

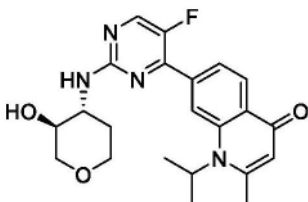
[0338]



[0339] 标题化合物 (7mg, 7%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.90-3.71 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.06 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.63-1.43 (m, 13H)。LC-MS (M+H)⁺ = 457.1。

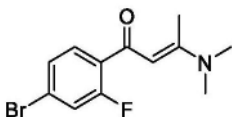
[0340] 实施例6: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

[0341]



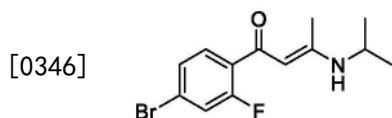
[0342] 步骤1: (E)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮

[0343]



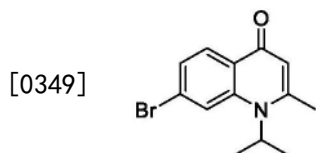
[0344] 将1-(4-溴-2-氟苯基)乙酮 (7g, 32.25mmol) 和(1,1-二甲氧基乙基)二甲胺 (14.00g, 105mmol) 的混合物在氮气氛围下在120℃下搅拌1h, 然后冷却至室温。将溶剂在减压下去除。将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯洗脱 (0%至10%梯度, 体积/体积) 以产生标题化合物 (7.2g, 78%)。LC-MS (M+H)⁺ = 286.0。

[0345] 步骤2: (E)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(异丙基氨基)丁-2-烯-1-酮



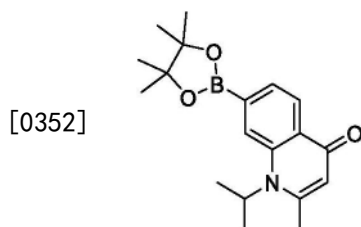
[0347] 将(E)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(7.2g, 25.16mmol)和异丙胺(1.93g, 32.71mmol)于甲苯(60mL)中的混合物在氮气氛围下在110℃下搅拌14h, 然后冷却至室温。将溶剂在减压下去除。将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至25%梯度, 体积/体积)以产生标题化合物(5.6g, 74%)。LC-MS (M+H)⁺ = 300.0。

[0348] 步骤3: 7-溴-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮



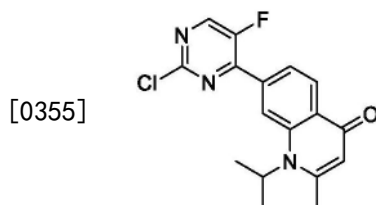
[0350] 将(E)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(异丙基氨基)丁-2-烯-1-酮(5.6g, 18.66mmol)和碳酸铯(12.16g, 37.31mmol)于二甲基甲酰胺(60mL)中的混合物在氮气氛围下在100℃下搅拌14h, 然后冷却至室温。然后将反应通过添加水(50mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(40mL X 3)萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至20%梯度, 体积/体积)以产生标题化合物(4g, 76%)。LC-MS (M+H)⁺ = 279.9。

[0351] 步骤4: 1-异丙基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮



[0353] 标题化合物(200mg, 34%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮制备。LC-MS (M+H)⁺ = 328.2。

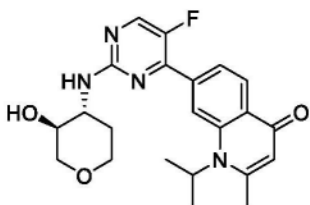
[0354] 步骤5: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0356] 标题化合物(50mg, 25%)以类似于实施例1步骤7的方式由1-异丙基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 332.0。

[0357] 步骤6: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

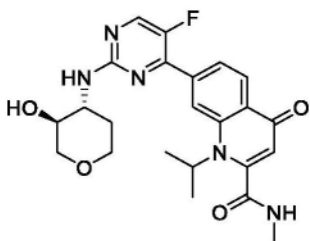
[0358]



[0359] 标题化合物 (12mg, 10%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.97 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 3H), 3.62-3.46 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 6H), 1.57-1.48 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=413.2。

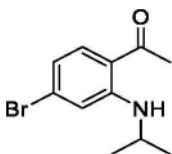
[0360] 实施例7: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

[0361]



[0362] 步骤1: 1-(4-溴-2-(异丙基氨基)苯基)乙烷-1-酮

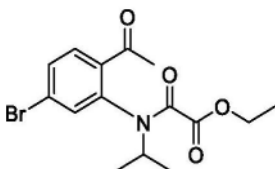
[0363]



[0364] 向1-(4-溴-2-氟苯基)乙酮 (6g, 27.645mmol) 和异丙胺 (2.45g, 41.47mmol) 于二甲基乙酰胺 (20mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (5.73g, 41.47mmol)。将所得混合物在130℃下在氮气氛围下搅拌3h。然后将反应通过添加水 (200mL) 淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯 (100mL X 3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的二氯甲烷洗脱 (0%至50%梯度, 体积/体积) 以产生标题化合物 (5.6g, 79%)。LC-MS (M+H)⁺=256.0。

[0365] 步骤2: 2-((2-乙酰基-5-溴苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯

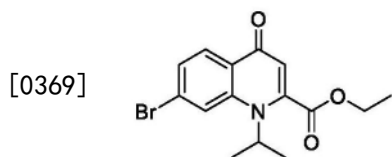
[0366]



[0367] 向1-(4-溴-2-(异丙基氨基)苯基)乙烷-1-酮 (5.6g, 22.1mmol) 于四氢呋喃 (100mL) 中的溶液在0℃下在氮气氛围下逐滴添加草酰氯乙酯 (ethyl chloroglyoxylate) (4.82g, 35.3mmol) 和三乙胺 (6.14mL, 44.16mmol)。将所得混合物在氮气氛围下在25℃下搅拌1h并且在40℃下再搅拌1h然后冷却至室温。将混合物在减压下浓缩并且将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯洗脱 (0%至50%梯度, 体积/体

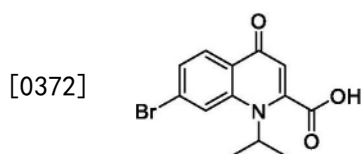
积)以产生标题化合物(6.86g, 87%)。LC-MS (M+H)⁺ = 355.9。

[0368] 步骤3: 7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯



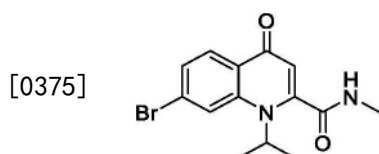
[0370] 向2-((2-乙酰基-5-溴苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯(6.86g, 19.3mmol)于乙醇(100.0mL)中的溶液中添加碳酸钾(7.99g, 57.8mmol)。将所得混合物在55℃下在氮气氛围下搅拌3h, 然后冷却至室温。将所得混合物过滤, 并且将滤饼用乙酸乙酯(100mL X 3)洗涤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至100%梯度, 体积/体积)以产生标题化合物(3.8g, 58%)。LC-MS (M+H)⁺ = 337.9。

[0371] 步骤4: 7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸



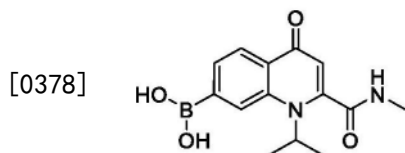
[0373] 标题化合物(110mg, 41%)以类似于实施例1步骤4的方式由7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 310.0。

[0374] 步骤5: 7-溴-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺



[0376] 在室温下, 向7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸(110mg, 0.36mmol)、N,N-二异丙基乙胺(138mg, 1.06mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(203mg, 0.53mmol)于二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中逐滴添加甲胺(0.43mL, 0.430mmol, 1M于四氢呋喃中)。将所得混合物在室温下在氮气氛围下搅拌14h, 然后通过添加水(10mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(15mL X 3)萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤并且经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的二氯甲烷洗脱(0%至50%梯度, 体积/体积)以产生标题化合物(85mg, 74%)。LC-MS (M+H)⁺ = 322.9。

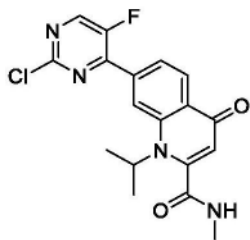
[0377] 步骤6: (1-异丙基-2-(甲基氨基甲酰基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)硼酸



[0379] 标题化合物(45mg, 48%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺制备。LC-MS (M+H)⁺ = 289.2。

[0380] 步骤7: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

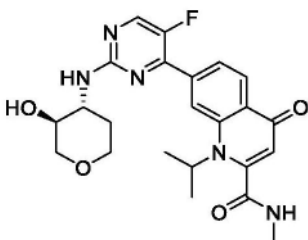
[0381]



[0382] 标题化合物 (30mg, 46%) 以类似于实施例1步骤7的方式由 (1-异丙基-2-(甲基氨基甲酰基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基) 硼酸和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 375.1。

[0383] 步骤8: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

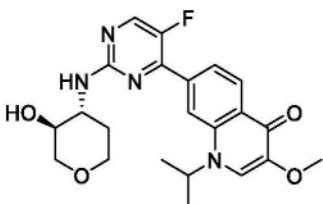
[0384]



[0385] 标题化合物 (1mg, 4%) 以类似于实施例2步骤4的方式由 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺和 (3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.53 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.97 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.61-3.45 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.82 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 6H), 1.56-1.44 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 456.2。

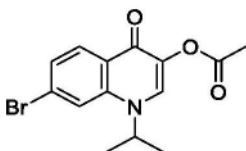
[0386] 实施例8: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲氧基喹啉-4(1H)-酮

[0387]



[0388] 步骤1: 7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基乙酸酯

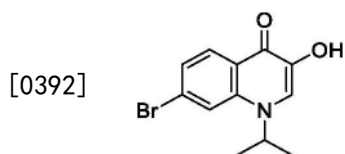
[0389]



[0390] 在0℃下向3-乙酰基-7-溴-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮 (440mg, 1.42mmol) 于无水二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中缓慢添加3-氯过氧苯甲酸 (246mg, 1.42mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16h。将反应通过水 (20mL) 淬灭, 并且用二氯甲烷 (30mL X 3) 萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中蒸发。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯 (33%, 体积/体积) 洗脱以得到标题化合物 (350mg, 76%)。LC-MS (M+H)⁺ =

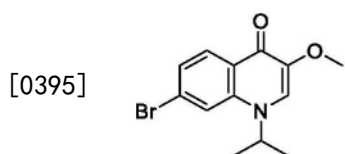
324.1, 326.1。

[0391] 步骤2: 7-溴-3-羟基-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



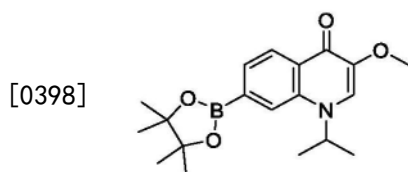
[0393] 将7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-基乙酸酯(350mg, 1.08mmol)和碳酸钾(298mg, 2.16mmol)于乙醇(20mL)中的混合物在60℃下搅拌1h, 然后冷却至室温。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩滤液。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯(50%, 体积/体积)洗脱以得到标题化合物(240mg, 79%)。LC-MS (M+H)⁺=282.1, 284.1。

[0394] 步骤3: 7-溴-1-异丙基-3-甲氧基喹啉-4(1H)-酮



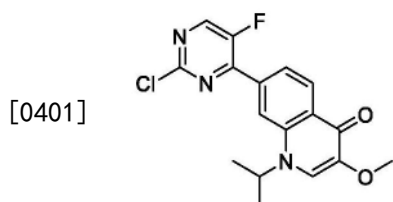
[0396] 将7-溴-3-羟基-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(120mg, 0.43mmol)、碘甲烷(121mg, 0.85mmol)和碳酸钾(117mg, 0.85mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在室温下搅拌1h。添加水(20mL)并且将水层用乙酸乙酯(30mL X 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯(50%, 体积/体积)洗脱以得到标题化合物(110mg, 87%)。LC-MS (M+H)⁺=296.1, 298.1。

[0397] 步骤4: 1-异丙基-3-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮



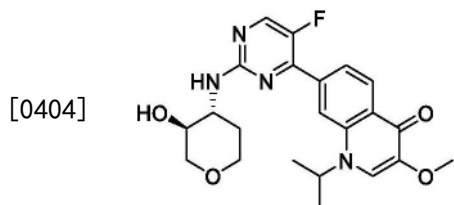
[0399] 标题化合物(91mg, 71%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基-3-甲氧基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=344.1。

[0400] 步骤5: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲氧基喹啉-4(1H)-酮



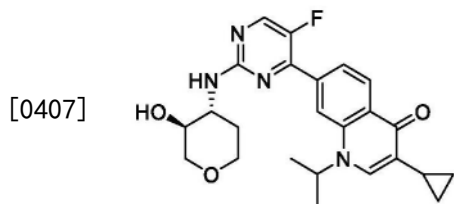
[0402] 标题化合物(60mg, 50%)以类似于实施例1步骤7的方式由1-异丙基-3-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺=348.1。

[0403] 步骤5: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲氧基喹啉-4(1H)-酮

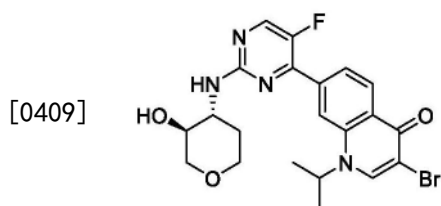


[0405] 标题化合物 (12mg, 16%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲氧基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.51(d, J=3.2Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.39(d, J=8.5Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.31(d, J=7.5Hz, 1H), 5.19-5.03(m, 1H), 4.95(d, J=5.1Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.92-3.72(m, 3H), 3.54(s, 1H), 3.37-3.35(m, 1H), 3.06(t, J=10.4Hz, 1H), 2.00(brs, 1H), 1.53(t, J=10.8Hz, 7H)。LC-MS (M+H)⁺=429.1。

[0406] 实施例9:3-环丙基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

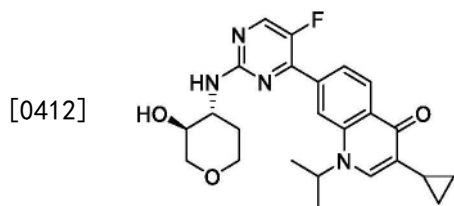


[0408] 步骤1:3-溴-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0410] 向7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(100mg, 0.25mmol)于乙酸(1mL)中的混合物中添加N-溴代琥珀酰亚胺(45mg, 0.25mmol)。将混合物在室温下搅拌14h,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(3X 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用二氯甲烷中的甲醇洗脱(5%, 体积/体积)以得到标题化合物(100mg, 83%)。LC-MS (M+H)⁺=477.3, 479.1。

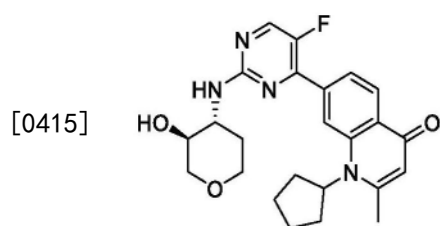
[0411] 步骤2:3-环丙基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



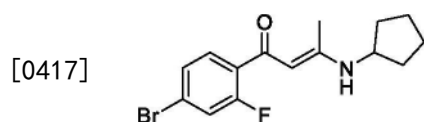
[0413] 向3-溴-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(8mg, 0.02mmol)和环丙基硼酸(10mg, 0.11mmol)于甲苯(5mL)和水

(1mL)中的混合物中添加磷酸三钾(30mg, 0.14mmol)和二氯双(三环己基膦)钯(II) (10mg, 0.01mmol)。将混合物在100℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温并且用水(10ml)稀释。将水层用乙酸乙酯(3X 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用二氯甲烷中的甲醇洗脱(5%, 体积/体积)以得到标题化合物(4mg, 45%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.50(d, J=3.2Hz, 1H), 8.46-8.31(m, 2H), 7.87(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.32(d, J=7.5Hz, 1H), 5.08-4.98(m, 1H), 4.96(d, J=4.9Hz, 1H), 3.88-3.75(m, 3H), 3.59-3.48(m, 1H), 3.39-3.29(m, 1H), 3.10-3.03(m, 1H), 2.08-1.91(m, 2H), 1.57-1.45(m, 7H), 0.84-0.71(m, 4H)。LC-MS (M+H)⁺=439.5。

[0414] 实施例10: 1-环戊基-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

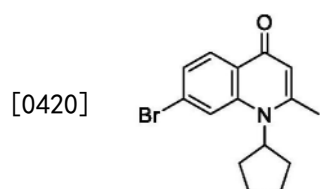


[0416] 步骤1: (E)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(环戊基氨基)丁-2-烯-1-酮



[0418] 向(E)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(1.5g, 5.3mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中添加环戊胺(536mg, 6.3mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温,并在减压下浓缩。粗品(1.5g, 88%)不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=326.1

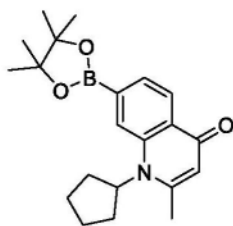
[0419] 步骤2: 7-溴-1-环戊基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0421] 向(E)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(环戊基氨基)丁-2-烯-1-酮(1.5g, 4.6mmol)于二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中添加碳酸铯(3.0g, 9.2mmol)。将混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(30mL)稀释,用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化,用石油醚中的乙酸乙酯(50%, 体积/体积)洗脱以得到标题化合物(1.1g, 76%)。LC-MS (M+H)⁺=306.1。

[0422] 步骤3: 1-环戊基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

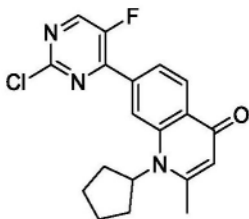
[0423]



[0424] 标题化合物 (358mg, 100%) 以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-环戊基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺ = 354.0。

[0425] 步骤4: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-环戊基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

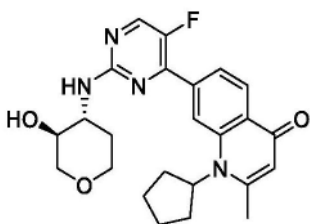
[0426]



[0427] 标题化合物 (362.3mg, 100%) 以类似于实施例1步骤7的方式由2,4-二氯-5-氟嘧啶和1-环戊基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮制备。LC-MS (M+H)⁺ = 358.0。

[0428] 步骤5: 1-环戊基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

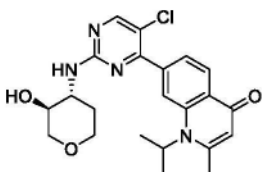
[0429]



[0430] 标题化合物 (65mg, 22%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-环戊基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.0Hz, 1H), 3.83 (d, J = 5.1Hz, 3H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.04 (t, J = 10.4Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.10 (d, J = 17.5Hz, 4H), 1.97 (d, J = 10.7Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.50 (d, J = 9.3Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 439.0。

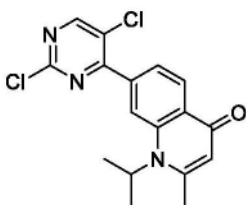
[0431] 实施例11: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

[0432]



[0433] 步骤1: 7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

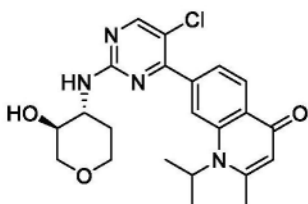
[0434]



[0435] 标题化合物 (313mg, 99%) 以类似于实施例1步骤7的方式由2,4,5-三氯嘧啶和1-异丙基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮制备。LC-MS $(M+H)^+ = 348$ 。

[0436] 步骤2: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

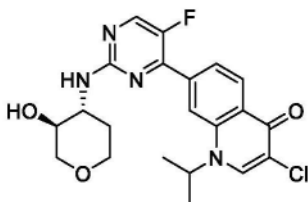
[0437]



[0438] 标题化合物 (19mg, 29%) 以类似于实施例1步骤8的方式由7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备。 ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.46 (s, 1H), 8.41-8.08 (m, 2H), 7.78-7.55 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.15-5.01 (m, 1H), 4.96 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 3H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.10-2.92 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.02-1.90 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H)。LC-MS $(M+H)^+ = 429$ 。

[0439] 实施例12: 3-氯-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

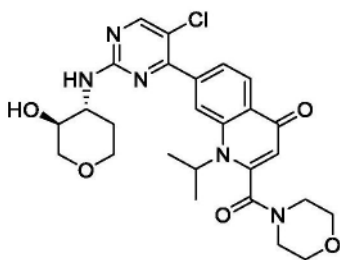
[0440]



[0441] 标题化合物 (30mg, 69%) 以类似于实施例9步骤1的方式由7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和N-氯代琥珀酰亚胺制备。 ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.95 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.89-3.76 (m, 3H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 7H)。LC-MS $(M+H)^+ = 433.5$ 。

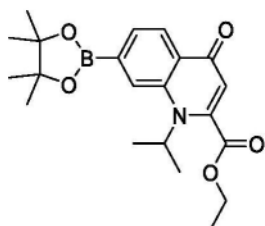
[0442] 实施例13: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吗啉-4-羰基)喹啉-4(1H)-酮

[0443]



[0444] 步骤1: 1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯

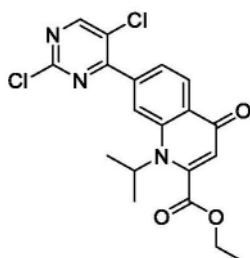
[0445]



[0446] 标题化合物 (4g, 92%) 以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺ = 386.1。

[0447] 步骤2: 7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯

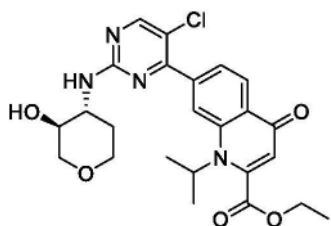
[0448]



[0449] 标题化合物 (1.5g, 51%) 以类似于实施例1步骤7的方式由1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯和2,4,5-三氯嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 406.0。

[0450] 步骤3: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯

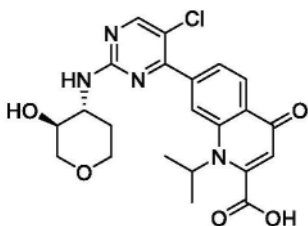
[0451]



[0452] 标题化合物 (900mg, 50%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。LC-MS (M+H)⁺ = 487.1。

[0453] 步骤4: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸

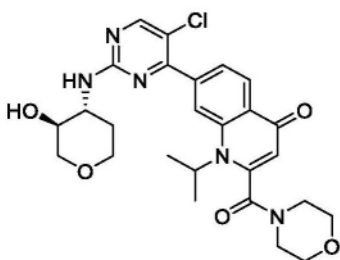
[0454]



[0455] 标题化合物 (800mg, 95%) 以类似于实施例1步骤4的方式由7-(5-氯-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 459.1。

[0456] 步骤5: 7-(5-氯-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吗啉-4-羰基)喹啉-4(1H)-酮

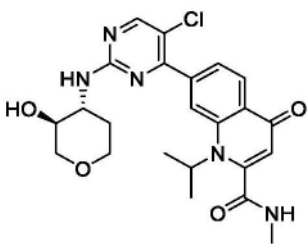
[0457]



[0458] 标题化合物 (30mg, 51%) 以类似于实施例7步骤5中描述的方式的方式由7-(5-氯-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸和吗啉制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.37-8.17 (m, 2H), 7.92-7.64 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.5Hz, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 3.95-3.56 (m, 8H), 3.48-3.40 (m, 4H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 528.5。

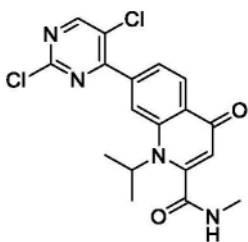
[0459] 实施例14: 7-(5-氯-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

[0460]



[0461] 步骤1: 7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

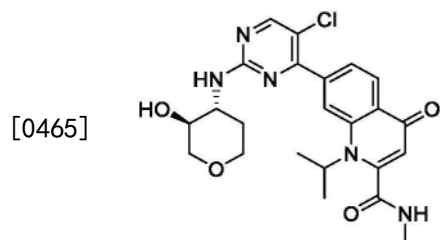
[0462]



[0463] 标题化合物 (80mg, 38%) 以类似于实施例1步骤7的方式由(1-异丙基-2-(甲基氨基甲酰基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)硼酸和2,4,5-三氯嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ =

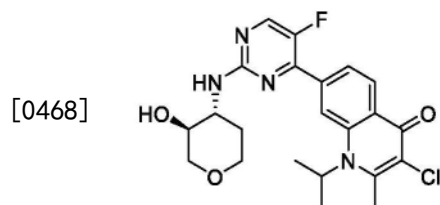
391.1。

[0464] 步骤2: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺



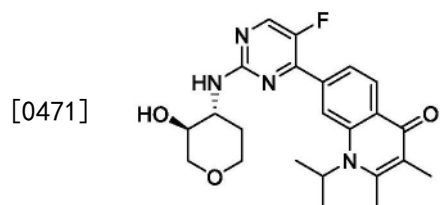
[0466] 标题化合物 (6mg, 6%) 以类似于实施例1步骤8的方式由7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.83 (brs, 1H), 7.57 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.82-4.62 (m, 1H), 3.82 (d, J=5.5Hz, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.81 (d, J=4.5Hz, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.67 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.52 (s, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=472.1。

[0467] 实施例15: 3-氯-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

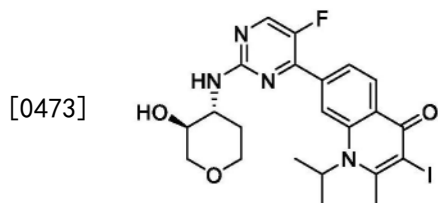


[0469] 标题化合物 (12mg, 28%) 以类似于实施例9步骤1的方式由7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮和N-氯代琥珀酰亚胺制备。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.28-5.12 (m, 1H), 4.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 6H), 1.63-1.48 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=447.2。

[0470] 实施例16: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2,3-二甲基喹啉-4(1H)-酮

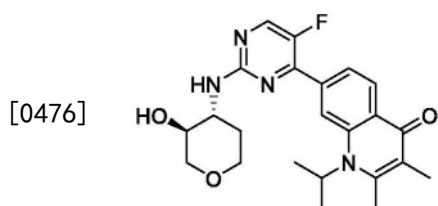


[0472] 步骤1: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-碘-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮



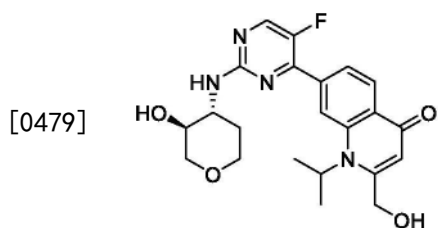
[0474] 将7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮(143mg, 0.345mmol)、碘(88mg, 0.345mmol)和硝酸铯铵(IV)(17mg, 0.031mmol)于乙腈(4mL)中的混合物在70℃下在氮气氛围下搅拌2h,然后冷却至室温。将溶剂在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用乙酸乙酯中的甲醇洗脱(0%至25%梯度)以产生标题化合物(105mg, 56%)。LC-MS (M+H)⁺=539.0。

[0475] 步骤2:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2,3-二甲基喹啉-4(1H)-酮



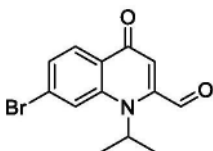
[0477] 在室温下在氮气氛围下向7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-碘-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮(86mg, 0.159mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(18mg, 0.016mmol)于二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物中逐滴添加在四氢呋喃中的1M三甲基铝溶液(3.18mL, 3.18mmol)。将所得混合物在80℃下在氮气氛围下搅拌3h,然后冷却至0℃并通过添加水(5mL)淬灭。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用乙酸乙酯中的甲醇洗脱(0%至25%梯度,体积/体积)。将残余物通过制备型HPLC在以下条件下纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,30x 150mm,5μm;流动相,乙腈水溶液(含10mmol/L NH₄HCO₃和0.1% NH₃·H₂O),9min内梯度从20%至50%;检测器,UV 254nm。获得标题化合物(33mg, 48%)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.58 (s, 1H), 8.51-8.45 (m, 1H), 8.34-8.25 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 6H), 1.56-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=427.1。

[0478] 实施例17:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0480] 步骤1:7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲醛

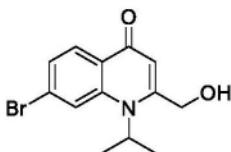
[0481]



[0482] 将7-溴-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮(2.65g, 9.46mmol)和二氧化硒(2.10g, 18.9mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在100℃下在氮气氛围下搅拌16h,然后冷却至室温。然后将所得混合物通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭。将有机层用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至50%梯度,体积/体积)以产生标题化合物(1.2g, 43%)。LC-MS (M+H)⁺=325.9。

[0483] 步骤2: 7-溴-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

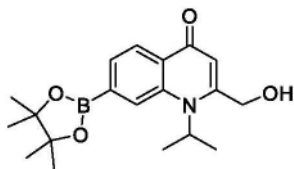
[0484]



[0485] 在0℃下向7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲醛(900mg, 3.06mmol)于二氯甲烷(10mL)和甲醇(20mL)中的溶液中添加硼氢化钠(174mg, 4.6mmol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后浓缩。添加饱和氯化铵水溶液(20mL)。将水层用二氯甲烷(30mL X 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生粗标题化合物(900mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=296。

[0486] 步骤3: 2-(羟甲基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

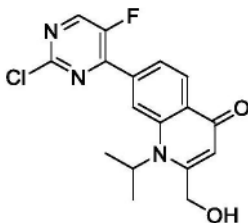
[0487]



[0488] 标题化合物(3.5g, 100%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=344.1。

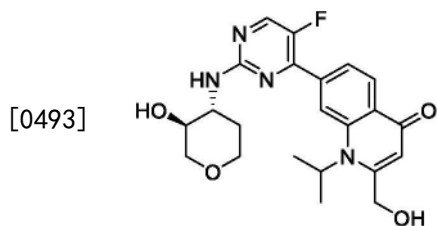
[0489] 步骤4: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

[0490]



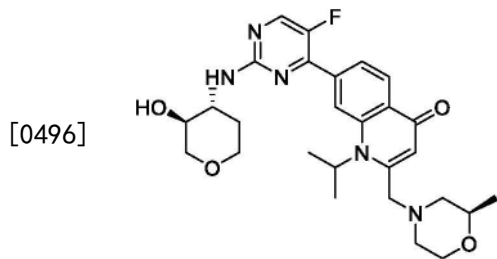
[0491] 标题化合物(3g, 86%)以类似于实施例1步骤7的方式由2-(羟甲基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺=348.1。

[0492] 步骤5: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

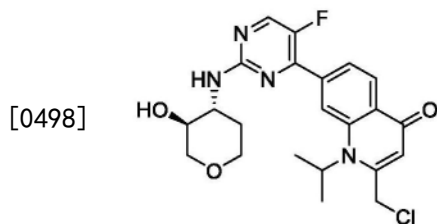


[0494] 将7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(0.5g, 1.44mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(0.51g,4.32mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.19g,1.44mmol)于二甲基乙酰胺(15mL)中的混合物在120℃下在氮气下搅拌过夜,然后冷却至室温并用水(30mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化,用二氯甲烷中的甲醇(5%梯度,体积/体积)洗脱以得到呈灰白色固体状的标题化合物(0.6g,97%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.70(brs,1H),8.51(s,1H),8.31(d,J=8.6Hz,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.31(d,J=8.5Hz,1H),6.28(s,1H),5.86(brs,1H),5.15-5.05(m,1H),5.05-4.90(m,1H),4.62(s,2H),3.95-3.80(m,3H),3.54(s,1H),3.45-3.25(m,1H),3.03(t,J=10.4Hz,1H),2.07-1.97(m,1H),1.76-1.68(m,6H),1.57-1.45(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=429.2。

[0495] 实施例18:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((R)-2-甲基吗啉代)甲基)喹啉-4(1H)-酮



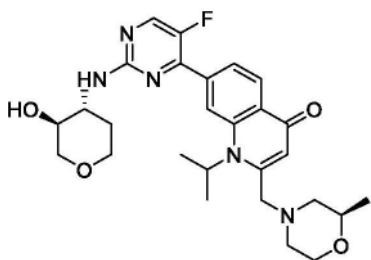
[0497] 步骤1:2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0499] 在0℃下向7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(0.6g,1.4mmol)于无水二氯甲烷(30mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酸氯(0.34g,2.8mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌1h。将反应通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭并且将所得水相用二氯甲烷(30mL X 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化,用二氯甲烷中的甲醇洗脱(5%梯度,体积/体积)以得到标题化合物(0.47g,80%)。LC-MS(M+H)⁺=447.1

[0500] 步骤2:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((R)-2-甲基吗啉代)甲基)喹啉-4(1H)-酮

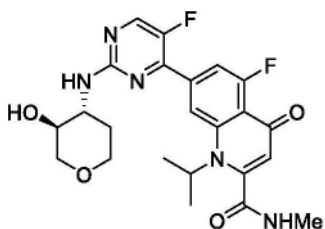
[0501]



[0502] 将2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(25mg,0.056mmol)、(R)-2-甲基吗啉(11mg,0.112mmol)和二异丙基乙胺(22mg,0.168mmol)于二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物于50℃下在氮气下搅拌过夜,然后冷却至室温并且添加水(10mL)。将水层用乙酸乙酯(50mL X 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体状的标题化合物(14mg,49%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.75(s,1H),8.52(s,1H),8.31(d,J=8.5Hz,1H),7.94(d,J=8.3Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.18(s,1H),5.45-5.29(m,1H),4.98(s,1H),3.85-3.83(m,3H),3.78-3.76(m,1H),3.69-3.58(m,2H),3.51-3.45(m,3H),3.33-3.28(m,1H),3.04(t,J=10.3Hz,1H),2.75(d,J=10.8Hz,1H),2.69(d,J=11.1Hz,1H),2.16(t,J=10.7Hz,1H),2.01(d,J=10.8Hz,1H),1.86(t,J=10.3Hz,1H),1.74(s,6H),1.53(d,J=11.4Hz,1H),1.04(d,J=5.8Hz,3H)。LC-MS(M+H)⁺=513.1。

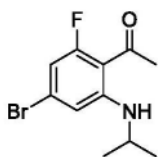
[0503] 实施例19:5-氟-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

[0504]



[0505] 步骤1:1-(4-溴-2-氟-6-(异丙基氨基)苯基)乙烷-1-酮

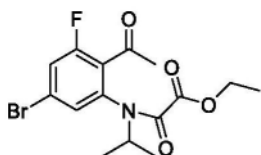
[0506]



[0507] 标题化合物(700mg,100%)以类似于实施例7步骤1的方式由1-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙烷-1-酮制备。LC-MS(M+H)⁺=274.1,276.1。

[0508] 步骤2:2-((2-乙酰基-5-溴-3-氟苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯

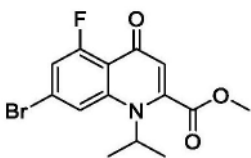
[0509]



[0510] 标题化合物(360mg,38%)以类似于实施例7步骤2的方式由1-(4-溴-2-氟-6-(异丙基氨基)苯基)乙烷-1-酮制备。LC-MS(M+H)⁺=374.1,376.1。

[0511] 步骤3:7-溴-5-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯

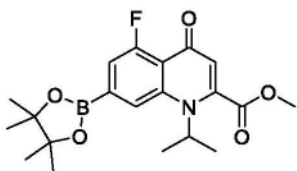
[0512]



[0513] 标题化合物 (200mg, 51%) 以类似于实施例7步骤3的方式由2-((2-乙酰基-5-溴-3-氟苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 342.1, 344.1。

[0514] 步骤4: 5-氟-1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯

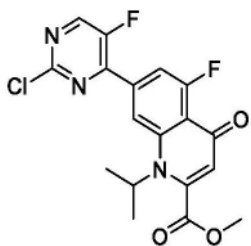
[0515]



[0516] 标题化合物 (226mg, 100%) 以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-5-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺ = 390.1。

[0517] 步骤5: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯

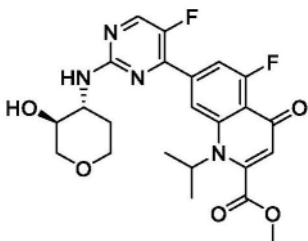
[0518]



[0519] 标题化合物 (160mg, 73%) 以类似于实施例1步骤7的方式由5-氟-1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 394.1。

[0520] 步骤6: 甲基5-氟-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

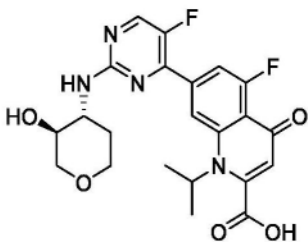
[0521]



[0522] 标题化合物 (100mg, 53%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-氟-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 475.1。

[0523] 步骤7: 5-氟-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸

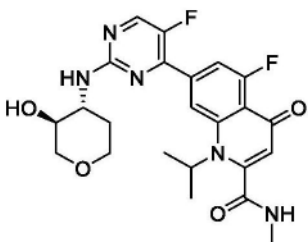
[0524]



[0525] 标题化合物 (80mg, 87%) 以类似于实施例1步骤4的方式由5-氟-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 461.1。

[0526] 步骤8: 5-氟-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

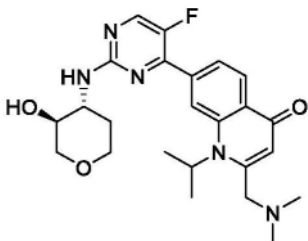
[0527]



[0528] 标题化合物 (10mg, 12%) 以类似于实施例7步骤5的方式由5-氟-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.55 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.63 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.96 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.80 (d, J=4.5Hz, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.76-1.61 (m, 6H), 1.53-1.50 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 474.2。

[0529] 实施例20: 2-((二甲基氨基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

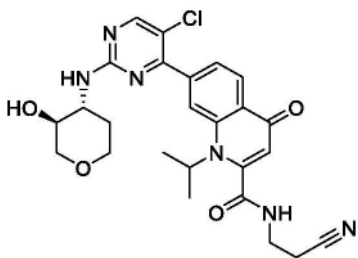
[0530]



[0531] 标题化合物 (12mg, 19%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和二甲基胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.48-5.33 (m, 1H), 4.97 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.58-1.47 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 456.2。

[0532] 实施例21: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基乙基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

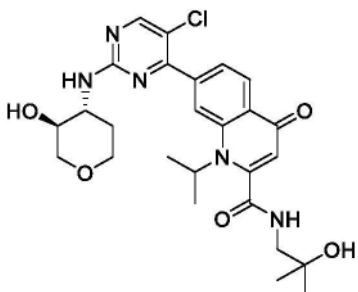
[0533]



[0534] 标题化合物 (17mg, 17%) 以类似于实施例7步骤5的方式由7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸和3-氨基丙腈制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.47 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 2H), 7.88-7.54 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.96 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.87-4.72 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.34-3.19 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.84 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 6H), 1.57-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=511.1。

[0535] 实施例22:7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

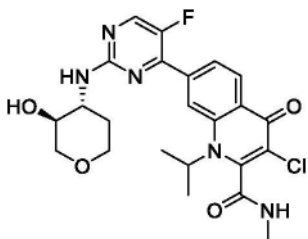
[0536]



[0537] 标题化合物 (7mg, 7%) 以类似于实施例7步骤5的方式由7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸和1-氨基-2-甲基丙烷-2-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.02-8.95 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40-8.13 (m, 2H), 7.93-7.40 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 3H), 3.04-2.99 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.72-1.66 (m, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=530.2。

[0538] 实施例23:3-氯-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

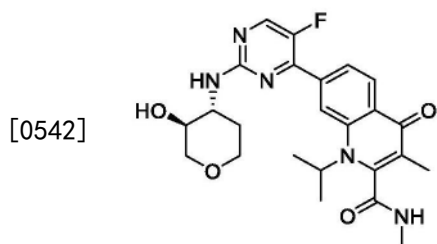
[0539]



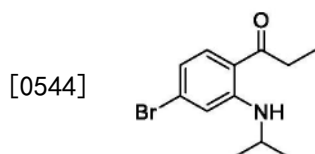
[0540] 标题化合物 (22mg, 55%) 以类似于实施例9步骤1的方式由7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺和N-氯代琥珀酰亚胺制备。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.22-9.14 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.61-3.45 (m,

1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.87 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 6H), 1.62-1.44 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=490.1。

[0541] 实施例24: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N,3-二甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

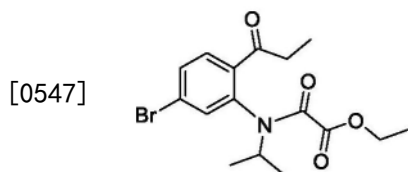


[0543] 步骤1: 1-(4-溴-2-(异丙基氨基)苯基)丙烷-1-酮



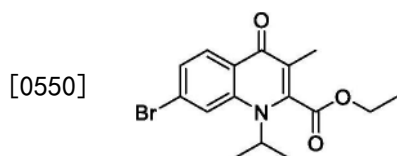
[0545] 标题化合物 (934mg, 79%) 以类似于实施例7步骤1的方式由1-(4-溴-2-氟苯基)丙烷-1-酮和异丙基胺制备。LC-MS (M+H)⁺=270.0。

[0546] 步骤2: 2-((5-溴-2-丙酰基苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯



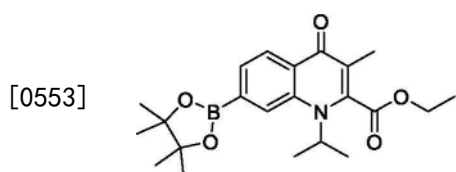
[0548] 标题化合物 (976mg, 76%) 以类似于实施例7步骤2的方式由1-(4-溴-2-(异丙基氨基)苯基)丙烷-1-酮和2-氯-2-氧代乙酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺=370.0。

[0549] 步骤3: 7-溴-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯



[0551] 标题化合物 (946mg, 83%) 以类似于实施例7步骤3的方式由2-((5-溴-2-丙酰基苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺=352.0。

[0552] 步骤4: 1-异丙基-3-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯

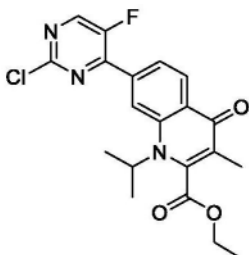


[0554] 标题化合物 (646mg, 63%) 以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=400.2。

[0555] 步骤5: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲

酸乙酯

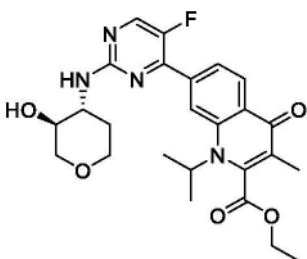
[0556]



[0557] 标题化合物 (450mg, 60%) 以类似于实施例1步骤7的方式由1-异丙基-3-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 404.2。

[0558] 步骤6: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯

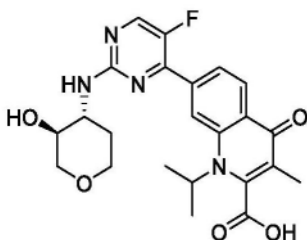
[0559]



[0560] 标题化合物 (190mg, 71%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。LC-MS (M+H)⁺ = 485.1。

[0561] 步骤7: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸

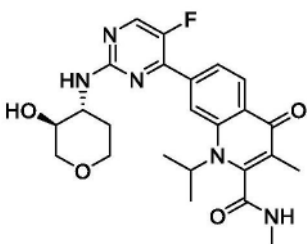
[0562]



[0563] 标题化合物 (95mg, 50%) 以类似于实施例1步骤4的方式由7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 457.2。

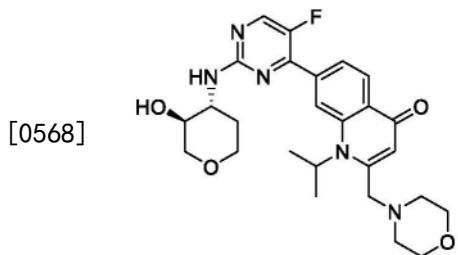
[0564] 步骤8: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N,3-二甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

[0565]



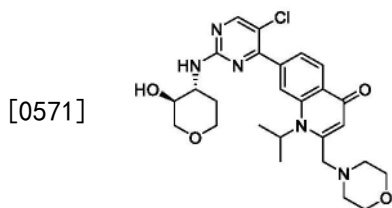
[0566] 标题化合物 (17mg, 18%) 以类似于实施例7步骤5的方式由7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸和甲基胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.06-8.98 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.86 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=470.3。

[0567] 实施例25: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮

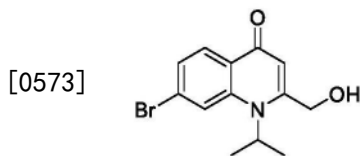


[0569] 标题化合物 (12mg, 20%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和吗啉制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.74 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.97 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.94-3.77 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.01 (d, J=12.1Hz, 1H), 1.74 (t, J=6.5Hz, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=498。

[0570] 实施例26: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮



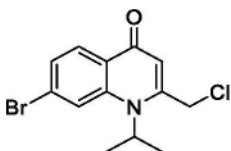
[0572] 步骤1: 7-溴-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0574] 在0℃下向7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲醛 (900mg, 3.06mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 和甲醇 (20mL) 中的溶液中添加硼氢化钠 (174mg, 4.6mmol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时, 然后浓缩。添加饱和氯化铵水溶液 (20mL)。将水层用二氯甲烷 (30mL X 3) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生粗标题化合物 (900mg), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS (M+H)⁺=296。

[0575] 步骤2: 7-溴-2-(氯甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

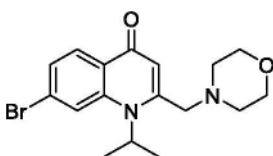
[0576]



[0577] 在0℃下向7-溴-2-(羟甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(900mg, 3.06mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加亚硫酸氯(728mg, 6.12mmol)。将混合物在25℃下在氮气氛围下搅拌0.5h。将溶剂在减压下去除以得到粗标题化合物(900mg)。LC-MS (M+H)⁺=314。

[0578] 步骤3: 7-溴-1-异丙基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮

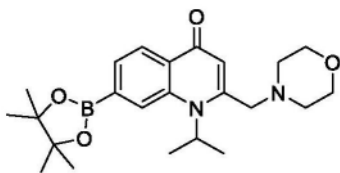
[0579]



[0580] 向吗啉(83mg, 0.952mmol)、碳酸钾(132mg, 0.952mmol)和碘化钾(53mg, 0.317mmol)于乙腈(3mL)中的混合物中添加7-溴-2-(氯甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(100mg, 0.317mmol)。将混合物在25℃下在氮气氛围下搅拌3h。添加水(10mL)并且将水层用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取。将合并的有机层用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用二氯甲烷中的甲醇洗脱(5%, 体积/体积)以得到标题化合物(120mg, 99%)。LC-MS (M+H)⁺=365。

[0581] 步骤4: 1-异丙基-2-(吗啉代甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

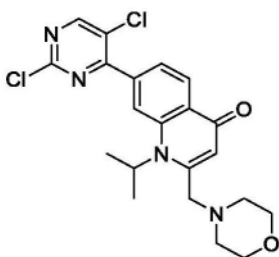
[0582]



[0583] 标题化合物(136mg, 91%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-1-异丙基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=413。

[0584] 步骤5: 7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮

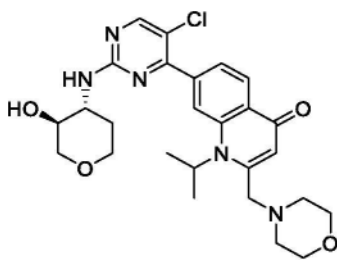
[0585]



[0586] 标题化合物(122mg, 85%)以类似于实施例1步骤7的方式由2,4,5-三氯嘧啶(73mg, 0.396mmol, 1.2当量)和1-异丙基-2-(吗啉代甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮制备。LC-MS (M+H)⁺=433。

[0587] 步骤6: 7-(5-氯-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮

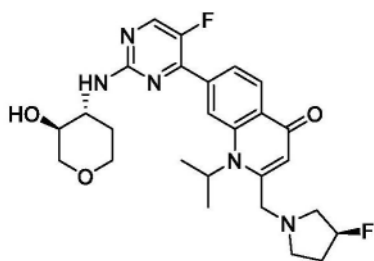
[0588]



[0589] 标题化合物 (16.2mg, 11%) 以类似于实施例1步骤8的方式由7-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.47 (s, 1H), 8.38-8.24 (m, 2H), 7.80-7.64 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 4.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.93-3.75 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.33-3.17 (m, 1H), 3.10-2.87 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.07-1.88 (m, 1H), 1.71 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.58-1.40 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=514。

[0590] 实施例27: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((S)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

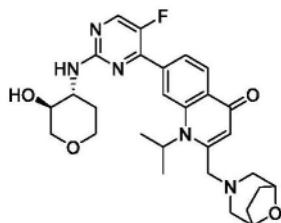
[0591]



[0592] 标题化合物 (65mg, 25%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.96 (d, J=4.7Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 3H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.71 (t, J=6.4Hz, 6H), 1.63-1.41 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=500.1。

[0593] 实施例28: 2-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

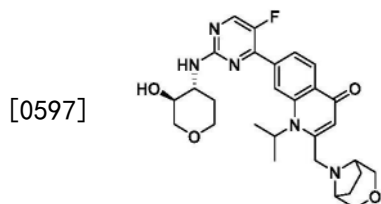
[0594]



[0595] 标题化合物 (6mg, 11%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, J=

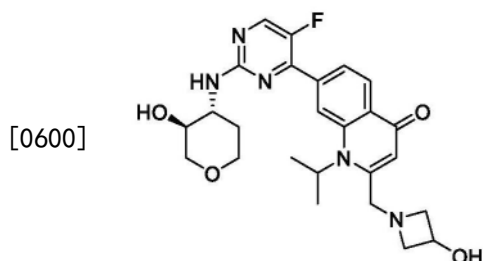
3.6Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.52-5.32 (m, 1H), 4.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.02-3.78 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.64 (d, J=10.8Hz, 2H), 2.33 (d, J=10.6Hz, 2H), 2.01 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.90-1.65 (m, 10H), 1.62-1.44 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 524。

[0596] 实施例29: 2-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



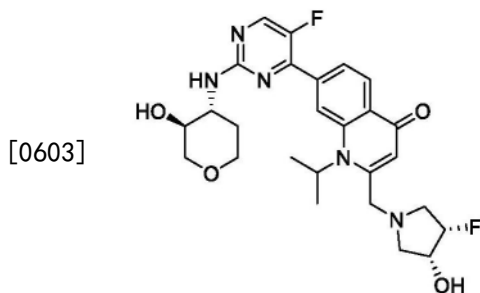
[0598] 标题化合物 (9.6mg, 12%) 以类似于实施例18步骤2的方式由 2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.76 (s, 1H), 8.52 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.62 (dt, J=14.1, 7.2Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.04-3.72 (m, 3H), 3.64-3.47 (m, 5H), 3.44 (d, J=10.1Hz, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.04 (t, J=10.5Hz, 1H), 1.97 (d, J=23.6Hz, 3H), 1.78 (t, J=6.1Hz, 8H), 1.58-1.48 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 524。

[0599] 实施例30: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



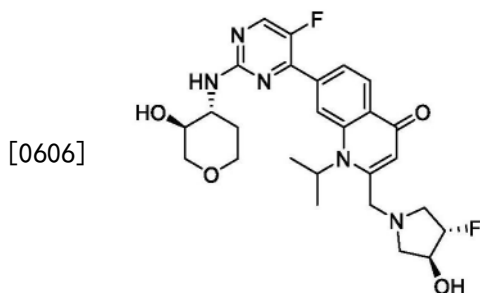
[0601] 标题化合物 (20mg, 62%) 以类似于实施例18步骤2的方式由 2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.64 (s, 1H), 8.50-8.36 (m, 1H), 8.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.34 (d, J=6.2Hz, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 4.92 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.19 (dd, J=12.1, 6.0Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 3H), 3.34-3.18 (m, 1H), 2.99 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.87 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.96 (d, J=12.7Hz, 1H), 1.65 (t, J=6.0Hz, 6H), 1.47 (dd, J=21.1, 11.3Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 484.1。

[0602] 实施例31: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



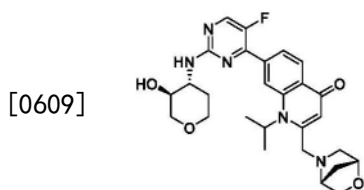
[0604] 标题化合物 (22mg, 32%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3R, 4S)-4-氟吡咯烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.27 (dt, J=13.9, 6.8Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.96-4.2 (m, 2H), 4.11 (d, J=19.8Hz, 1H), 3.86-3.77 (m, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.91 (t, J=7.9Hz, 1H), 2.78 (dd, J=28.7, 11.7Hz, 1H), 2.55 (t, J=8.3Hz, 1H), 2.01 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.70 (t, J=6.3Hz, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=516.3。

[0605] 实施例32: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((3S,4S)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0607] 标题化合物 (37mg, 55%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.38-5.30 (m, 2H), 4.96 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.84 (d, J=55.7Hz, 1H), 4.18 (d, J=23.3Hz, 1H), 3.97-3.78 (m, 4H), 3.72 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.96-2.69 (m, 2H), 2.28 (dd, J=9.0, 5.6Hz, 1H), 2.01 (d, J=13.9Hz, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.53-1.52 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=516.3。

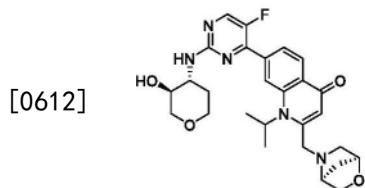
[0608] 实施例33:2-(((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0610] 标题化合物(14mg, 14%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-

2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.71(s,1H),8.51(d,J=3.6Hz,1H),8.30(d,J=8.5Hz,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),6.25(s,1H),5.41(dt,J=14.0,6.9Hz,1H),4.98(s,1H),4.39(s,1H),3.98-3.76(m,6H),3.68-3.48(m,3H),3.33(t,J=11.4Hz,1H),3.04(t,J=10.4Hz,1H),2.81(d,J=9.7Hz,1H),2.55(d,J=7.2Hz,1H),2.06-1.96(m,1H),1.83(d,J=9.5Hz,1H),1.72(d,J=6.8Hz,6H),1.62(d,J=9.4Hz,1H),1.58-1.45(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=510。

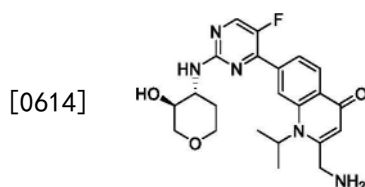
[0611] 实施例34:2-(((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



标题化合物(13mg,13%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-

(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.71(s,1H),8.51(d,J=3.6Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,1H),7.32(d,J=7.8Hz,1H),6.25(s,1H),5.41(dt,J=13.8,6.8Hz,1H),4.98(s,1H),4.39(s,1H),4.02-3.77(m,6H),3.62-3.46(m,3H),3.33(t,J=11.4Hz,1H),3.04(t,J=10.4Hz,1H),2.81(d,J=9.6Hz,1H),2.55(d,J=9.1Hz,1H),2.01(d,J=12.8Hz,1H),1.83(d,J=9.5Hz,1H),1.78-1.65(m,6H),1.62(d,J=9.4Hz,1H),1.59-1.45(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=510。

[0613] 实施例35:2-(氨基甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

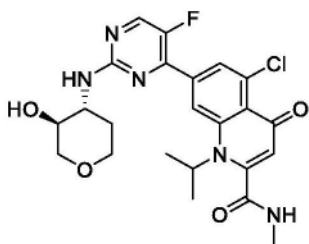


标题化合物(5mg,46%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯

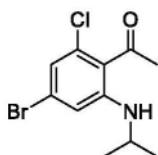
甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和氨制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :8.69(s,1H),8.51(d,J=3.6Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),6.30(s,1H),5.26(dt,J=14.2,7.0Hz,1H),4.95(s,1H),3.97-3.77(m,5H),3.58-3.48(m,1H),3.32(t,J=11.5Hz,1H),3.03(t,J=10.4Hz,1H),2.01(d,J=13.9Hz,1H),1.72(t,J=5.8Hz,6H),1.59-1.44(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=428。

[0615] 实施例36:5-氯-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

[0616]

[0617] 步骤1: 1-(4-溴-2-氯-6-(异丙基氨基)苯基)乙烷-1-酮

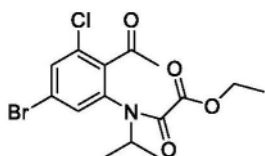
[0618]



[0619] 标题化合物 (200mg, 85%) 以类似于实施例7步骤1的方式由1-(4-溴-2-氯-6-氟苯基)乙烷-1-酮制备。LC-MS (M+H)⁺ = 290.0, 292.0。

[0620] 步骤2: 2-((2-乙酰基-5-溴-3-氯苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯

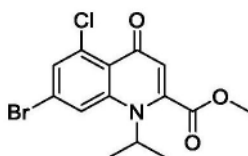
[0621]



[0622] 标题化合物 (200mg, 88%) 以类似于实施例7步骤2的方式由1-(4-溴-2-氯-6-(异丙基氨基)苯基)乙烷-1-酮制备。LC-MS (M+H)⁺ = 390.0, 392.0。

[0623] 步骤3: 7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯

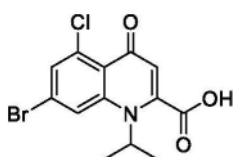
[0624]



[0625] 标题化合物 (150mg, 92%) 以类似于实施例7步骤3的方式由2-((2-乙酰基-5-溴-3-氯苯基)(异丙基)氨基)-2-氧代乙酸乙酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 358.0, 360.0。

[0626] 步骤4: 7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸

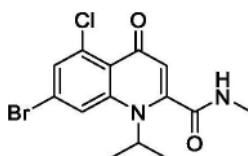
[0627]



[0628] 标题化合物 (120mg, 78%) 以类似于实施例1步骤4的方式由7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸甲酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 344.0, 346.0。

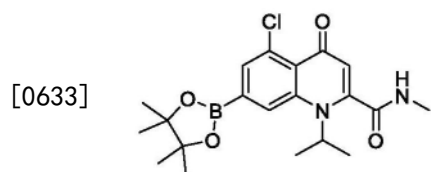
[0629] 步骤5: 7-溴-5-氯-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺

[0630]



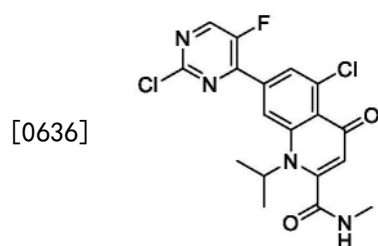
[0631] 标题化合物 (100mg, 81%) 以类似于实施例7步骤5的方式由7-溴-5-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酸和甲基胺制备。LC-MS (M+H)⁺ = 357.0, 359.0。

[0632] 步骤6: 5-氯-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺



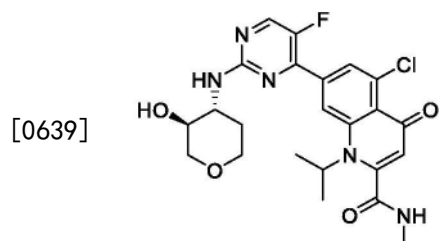
[0634] 标题化合物(100mg, 88%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-5-氯-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺ = 405.1。

[0635] 步骤7: 5-氯-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺



[0637] 标题化合物(60mg, 59%)以类似于实施例1步骤7的方式由5-氯-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 409.1。

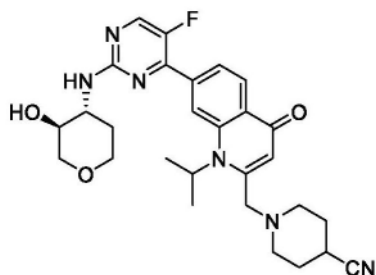
[0638] 步骤8: 5-氯-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺



[0640] 标题化合物(5mg, 8%)以类似于实施例2步骤4的方式由5-氯-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲酰胺和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02(d, J=4.6Hz, 1H), 8.55(d, J=3.2Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 7.40(d, J=8.1Hz, 1H), 6.09(s, 1H), 4.96(d, J=4.7Hz, 1H), 4.75-4.57(m, 1H), 3.95-3.77(m, 3H), 3.52(s, 1H), 3.31-3.26(m, 1H), 3.03(t, J=10.6Hz, 1H), 2.80(d, J=4.4Hz, 3H), 1.97(s, 1H), 1.68(d, J=3.6Hz, 6H), 1.54-1.51(m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 490.1。

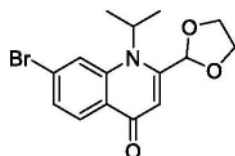
[0641] 实施例37: 1-((7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈

[0642]



[0643] 步骤1: 7-溴-2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

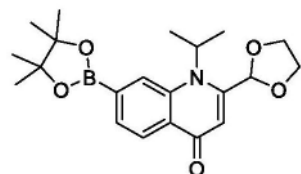
[0644]



[0645] 将7-溴-1-异丙基-4-氧代喹啉-2-甲醛(1.0g, 3.40mmol)和乙二醇(740mg, 11.900mmol)于甲苯(10mL)中的混合物在135℃下在氮气氛围下搅拌12h,然后冷却至室温并通过添加水(20mL)淬灭。将水溶液用乙酸乙酯(20mL X 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将溶剂在减压下浓缩以产生标题化合物(550mg, 47%)。LC-MS $(M+H)^+ = 337.9$ 。

[0646] 步骤2: 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

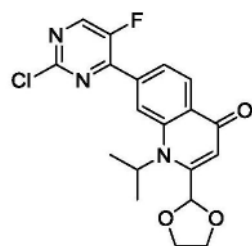
[0647]



[0648] 标题化合物(380mg, 60%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS $(M+H)^+ = 386.1$ 。

[0649] 步骤3: 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

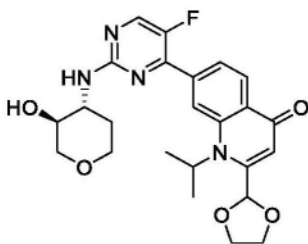
[0650]



[0651] 标题化合物(210mg, 54%)以类似于实施例1步骤7的方式由2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS $(M+H)^+ = 390.0$ 。

[0652] 步骤4: 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

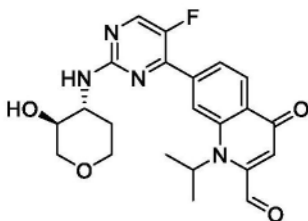
[0653]



[0654] 标题化合物 (120mg, 47%) 以类似于实施例2步骤4的方式由7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。LC-MS (M+H)⁺ = 471.1。

[0655] 步骤5: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲醛

[0656]



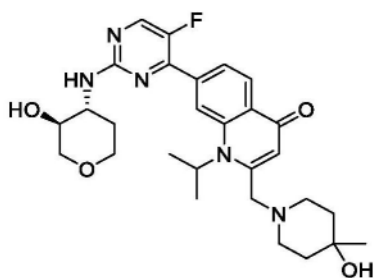
[0657] 将7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-甲醛 (120mg, 0.270mmol) 和对甲苯磺酸铁 (III) (2.90g, 5.100mmol) 于水 (5mL) 中的混合物在100℃下在氮气氛围下搅拌16h, 然后冷却至室温并通过添加水 (10mL) 淬灭。将所得水层用乙酸乙酯 (20mL X 3) 萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用二氯甲烷中的甲醇 (0% 至15% 梯度, 体积/体积) 洗脱以产生标题化合物 (46mg, 42%)。LC-MS (M+H+CH₄OH)⁺ = 459.1。

[0658] 步骤6: 1-((7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)哌啶-4-甲腈

[0659] 在室温下在氮气氛围下向7-(5-氟-2-[(3S,4R)-3-羟基噁烷-4-基]氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代喹啉-2-甲醛 (15mg, 0.036mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的混合物中逐滴添加4-哌啶甲腈 (14mg, 0.129mmol)。将所得混合物在室温下在氮气氛围下搅拌2h。在室温下向上述混合物中分批添加三乙酰氧基硼氢化钠 (11mg, 0.054mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌16h, 然后在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC在以下条件下纯化: 柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 30x 150mm, 5μm; 流动相, 乙腈水溶液 (含10mmol/L NH₄HCO₃和0.1% NH₃·H₂O), 8min内梯度从22%至50%; 检测器, UV 254nm。获得标题化合物 (12mg, 19%)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (brs, 1H), 8.52 (d, J = 3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H), 4.99 (d, J = 5.2Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 8H), 1.60-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 521.3。

[0660] 实施例38: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

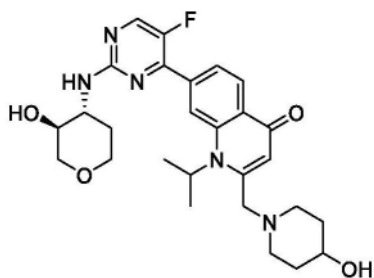
[0661]



[0662] 标题化合物 (7mg, 19%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和4-甲基哌啶-4-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.44-5.32 (m, 1H), 4.98 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 6H), 1.57-1.40 (m, 5H), 1.11 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=526.3。

[0663] 实施例39: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

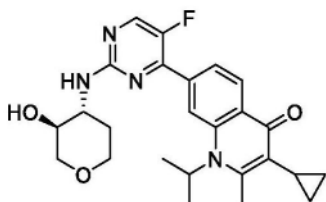
[0664]



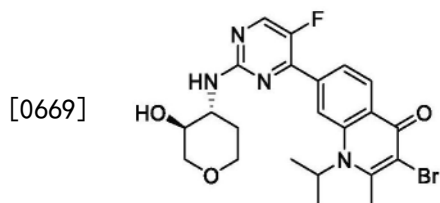
[0665] 标题化合物 (15mg, 45%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和哌啶-4-醇制备。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 4.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.58 (d, J=4.1Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.64-3.45 (m, 4H), 3.39-3.25 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.72 (d, J=10.9Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.72 (s, 8H), 1.57-1.33 (m, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=512.3。

[0666] 实施例40: 3-环丙基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮

[0667]

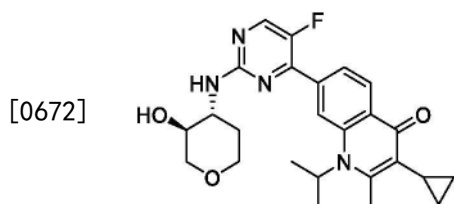


[0668] 步骤1: 3-溴-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮



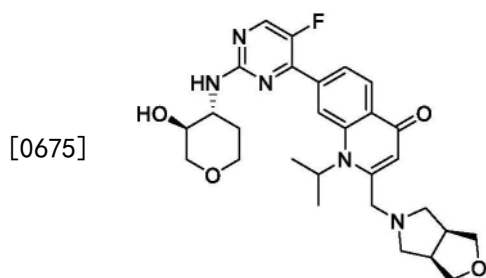
[0670] 标题化合物 (1.2g, 84%) 以类似于实施例9步骤1的方式由7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮 (1.2g, 2.9mmol) 制备。LC-MS (M+H)⁺ = 491.1, 493.1。

[0671] 步骤2: 3-环丙基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0673] 标题化合物 (20mg, 46%) 以类似于实施例1步骤7的方式由3-溴-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮和环丙基硼酸制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (brs, 1H), 8.50 (d, J = 3.6Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.97 (d, J = 4.6Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.5Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 453.2。

[0674] 实施例41: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((3aR,6aS)-四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)甲基)喹啉-4(1H)-酮

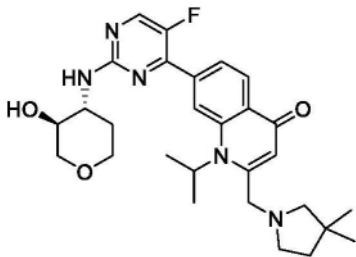


[0676] 标题化合物 (12mg, 41%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3aR,6aS)-六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.62-5.30 (m, 1H), 4.97 (d, J = 3.9Hz, 1H), 4.00-3.77 (m, 5H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.33 (s, 5H), 3.04 (t, J = 10.5Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.56 (d, J = 9.0Hz, 2H), 2.01 (d, J = 11.5Hz, 1H), 1.72 (t, J = 6.4Hz, 6H), 1.52 (d, J = 12.1Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 524.0。

[0677] 实施例42: 2-((3,3-二甲基吡咯烷-1-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四

氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

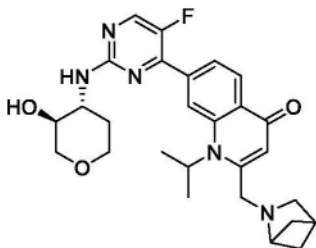
[0678]



[0679] 标题化合物 (9mg, 32%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和3,3-二甲基吡咯烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.62-5.35 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.84 (d, J=10.8Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.43-3.30 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.01 (d, J=11.1Hz, 1H), 1.73 (t, J=6.1Hz, 6H), 1.65-1.45 (m, 3H), 1.06 (s, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=510.0。

[0680] 实施例43:2-((2-氮杂双环[2.1.1]己烷-2-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

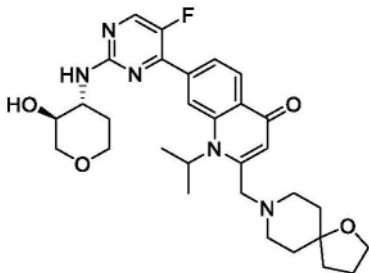
[0681]



[0682] 标题化合物 (6mg, 22%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和2-氮杂双环[2.1.1]己烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.43 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.71 (d, J=14.9Hz, 8H), 1.52 (d, J=11.7Hz, 1H), 1.45 (s, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=494.0。

[0683] 实施例44:2-((1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

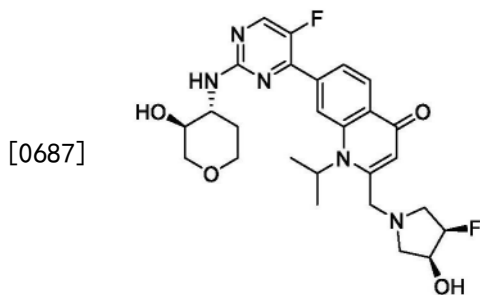
[0684]



[0685] 标题化合物 (7mg, 22%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和1-

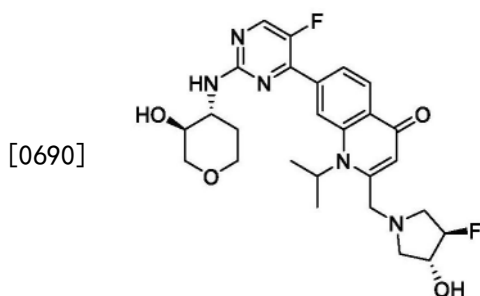
氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.65-3.45 (m, 3H), 3.10 (t, J=10.1Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.62 (s, 5H)。LC-MS (M+H)⁺=552.0。

[0686] 实施例45: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((3R,4S)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0688] 标题化合物 (12mg, 41%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.38-5.20 (m, 1H), 5.14 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.89 (d, J=57.1Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.91 (t, J=8.3Hz, 1H), 2.78 (dd, J=28.5, 11.3Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=516.1。

[0689] 实施例46: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((3R,4R)-3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

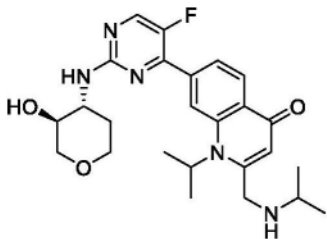


[0691] 标题化合物 (15mg, 52%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3R,4R)-4-氟吡咯烷-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.39-5.30 (m, 2H), 4.96 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.84 (d, J=54.3Hz, 1H), 4.18 (d, J=25.1Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.70 (t, J=7.9Hz, 6H), 1.53-1.52 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=516.1。

[0692] 实施例47: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-

1-异丙基-2-((异丙基氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮

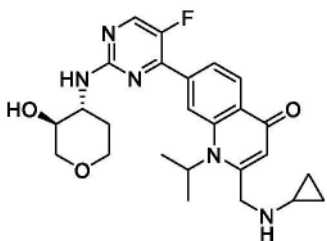
[0693]



[0694] 标题化合物(10mg, 38%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和丙-2-胺制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.71(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.30(d, J=8.5Hz, 1H), 7.92(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31(d, J=7.9Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 5.56-5.35(m, 1H), 4.97(s, 1H), 3.82(s, 5H), 3.54(s, 1H), 3.32-3.22(m, 2H), 3.04(t, J=10.3Hz, 1H), 2.78(t, J=6.1Hz, 1H), 2.01(d, J=10.3Hz, 1H), 1.72(s, 6H), 1.54-1.51(m, 1H), 1.05(d, J=6.0Hz, 6H)。LC-MS(M+H)⁺=470.1。

[0695] 实施例48:2-(环丙基氨基)甲基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

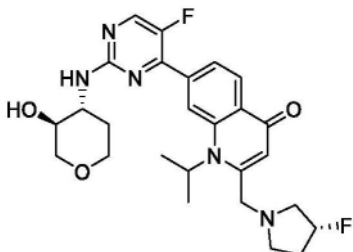
[0696]



[0697] 标题化合物(10mg, 38%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和环丙胺制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.69(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.30(d, J=8.2Hz, 1H), 7.92(d, J=8.2Hz, 1H), 7.31(d, J=8.0Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 5.42-5.20(m, 1H), 4.97(s, 1H), 3.98-3.73(m, 5H), 3.53(s, 1H), 3.31-3.24(m, 1H), 3.03(t, J=10.3Hz, 1H), 2.17(s, 1H), 1.99(s, 1H), 1.69(t, J=6.0Hz, 6H), 1.54-1.51(m, 1H), 0.39(d, J=5.4Hz, 2H), 0.25(s, 2H)。LC-MS(M+H)⁺=468.1。

[0698] 实施例49:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

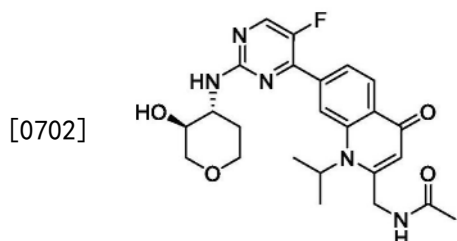
[0699]



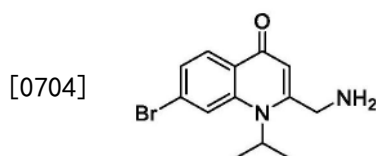
[0700] 标题化合物(65mg, 25%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.72(s, 1H), 8.51(d, J=3.6Hz,

1H), 8.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.96 (d, J=4.7Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 3H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.71 (t, J=6.4Hz, 6H), 1.63-1.41 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=500.1。

[0701] 实施例50: N-((7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)乙酰胺

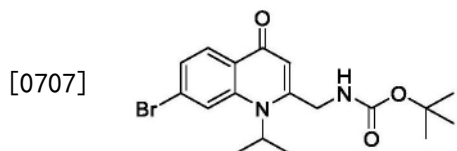


[0703] 步骤1: 2-(氨基甲基)-7-溴-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



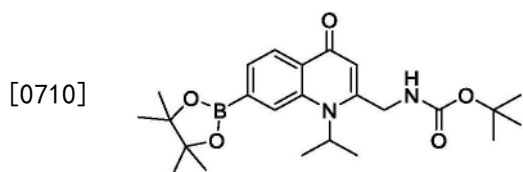
[0705] 将7-溴-2-(氯甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(200mg, 0.634mmol)和氨水(10mL, 7N在甲醇中)的混合物在密封管中在40℃下搅拌18h, 然后冷却至室温。在减压下去除溶剂, 并且将残余物悬浮于二氯甲烷(20mL)中, 然后过滤。将滤液在真空中浓缩以提供标题化合物(190mg, 99%)。LC-MS (M+H)⁺=295。

[0706] 步骤2: ((7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



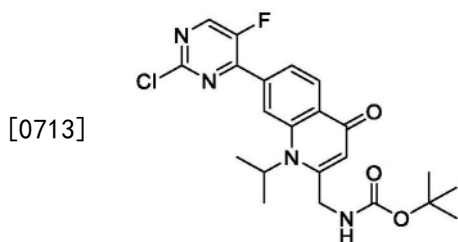
[0708] 将2-(氨基甲基)-7-溴-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮(190mg, 0.644mmol)、二碳酸二叔丁酯(327mg, 0.966mmol)和三乙胺(194mg, 1.92mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液在25℃下搅拌18h。将溶剂在减压下去除。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用二氯甲烷中的甲醇洗脱(5%梯度, 体积/体积)以得到标题化合物(190mg, 75%)。LC-MS (M+H)⁺=395。

[0709] 步骤3: ((1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0711] 标题化合物(213mg, 100%)以类似于实施例1步骤6的方式由((7-溴-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和双(频哪醇合)二硼制备。LC-MS (M+H)⁺=443。

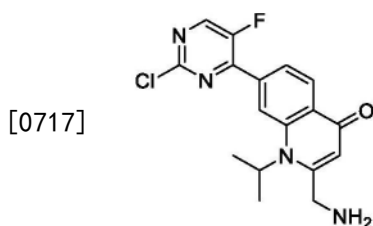
[0712] 步骤4: ((7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0714] 标题化合物 (190mg, 88%) 以类似于实施例1步骤7的方式由

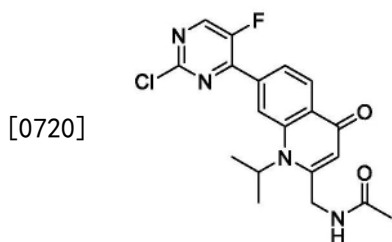
[0715] ((1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 447.0。

[0716] 步骤5: 2-(氨基甲基)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0718] 将((7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (190mg, 0.55mmol) 在三氟乙酸 (2mL) 和二氯甲烷 (6mL) 中的溶液在25℃下搅拌3h。将溶剂在减压下去除。将残余物溶解于二氯甲烷 (10mL) 中并且添加饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL)。将水层用二氯甲烷 (10mL X 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用二氯甲烷中的甲醇洗脱 (10%, 体积/体积) 以得到标题化合物 (120mg, 89%)。LC-MS (M+H)⁺ = 347。

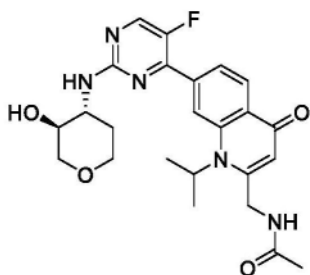
[0719] 步骤6: N-((7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)乙酰胺



[0721] 向2-(氨基甲基)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮 (112mg, 0.346mmol) 于四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中添加吡啶 (55mg, 0.69mmol), 随后添加乙酸酐 (53mg, 0.52mmol)。将反应在25℃下搅拌1h。将溶剂在减压下去除。添加碳酸氢钠饱和水溶液 (2mL) 并且将水溶液用二氯甲烷 (10mL X 3) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用二氯甲烷中的甲醇洗脱 (10%, 体积/体积) 以提供标题化合物 (112mg, 83%)。LC-MS (M+H)⁺ = 389。

[0722] 步骤7: N-((7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)乙酰胺

[0723]

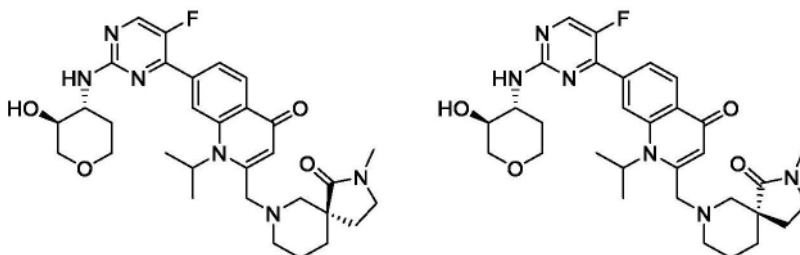


[0724] 标题化合物 (23mg, 32%) 以类似于实施例1步骤8的方式由

[0725] N-((7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)乙酰胺和(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.04-4.84 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.97-3.77 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.01 (d, J=13.3Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.52 (q, J=12.9Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=470。

[0726] 实施例51和实施例52: (R)-7-((7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)-2-甲基-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮和(S)-7-((7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)-2-甲基-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0727]



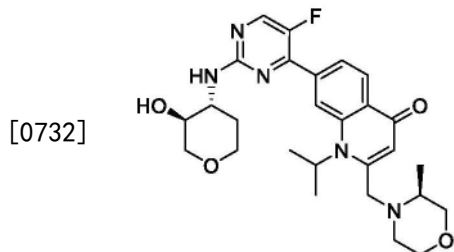
[0728] 实施例51和实施例52的混合物以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和外消旋2-甲基-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮制备。将实施例51和实施例52通过手性制备型HPLC使用50%流动相A和50%流动相B进行分离。手性HPLC条件:纤维素-C柱, 20.0mm x 250mm, 5μm。流动相A:己烷, 流动相B:含有在甲醇中的0.2% 2M NH₃的乙醇, 13min内18mL/min。

[0729] 实施例51 (12mg, 60%)。RT=6.5min。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 3H), 1.90 (brs, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.64-1.34 (m, 5H)。LC-MS (M+H)⁺=579.1。

[0730] 实施例52 (12mg, 60%)。RT=10.5min。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.30

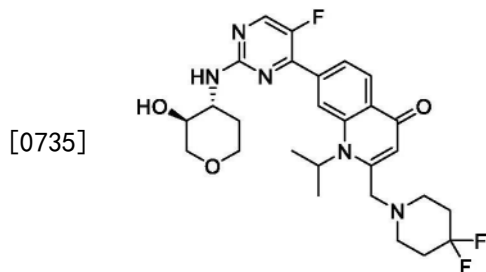
(s, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (t, J=10.7Hz, 1H), 2.83 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (d, J=10.7Hz, 1H), 2.16 (d, J=10.9Hz, 1H), 2.10-1.84 (m, 4H), 1.73 (t, J=6.6Hz, 6H), 1.66-1.33 (m, 5H)。LC-MS (M+H)⁺=579.1。

[0731] 实施例53: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-((S)-3-甲基吗啉代)甲基喹啉-4(1H)-酮



[0733] 标题化合物(12mg, 33%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S)-3-甲基吗啉制备。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.97 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.99-3.79 (m, 3H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 6H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.2Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=512.2。

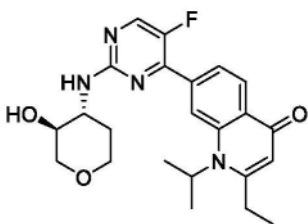
[0734] 实施例54: 2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



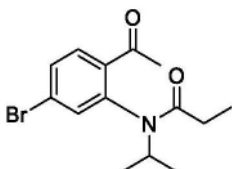
[0736] 标题化合物(14mg, 35%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和4,4-二氟哌啶制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.76 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 4.98 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.97-3.81 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 5H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=532.3。

[0737] 实施例55: 2-乙基-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

[0738]

[0739] 步骤1:N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-N-异丙基丙酰胺

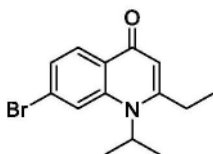
[0740]



[0741] 在0℃下在氮气氛围下向1-(4-溴-2-(异丙基氨基)苯基)乙烷-1-酮(2.4g, 9.392mmol)于四氢呋喃(40.0mL)中的溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(18.78mL, 18.78mmol, 1M在四氢呋喃中)。将所得混合物在0℃下在氮气氛围下搅拌30min。在0℃下向上述混合物中添加丙酰氯(1.30g, 14.09mmol)。将所得混合物在室温下在氮气氛围下搅拌5h,然后通过添加水(20mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至25%梯度,体积/体积)以产生标题化合物(1.0g, 34%)。LC-MS (M+H)⁺ = 312.0。

[0742] 步骤2:7-溴-2-乙基-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

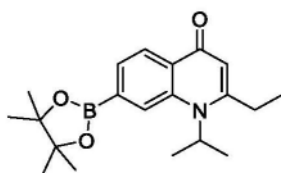
[0743]



[0744] 标题化合物(166mg, 17%)以类似于实施例7步骤3的方式由N-(2-乙酰基-5-溴苯基)-N-异丙基丙酰胺制备。LC-MS (M+H)⁺ = 294.1。

[0745] 步骤3:2-乙基-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮

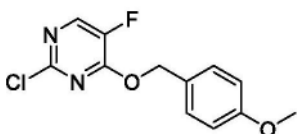
[0746]



[0747] 标题化合物(100mg, 51%)以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-2-乙基-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮制备。对于对应的硼酸,LC-MS (M+H)⁺ = 260.1。

[0748] 步骤4:2-氯-5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶

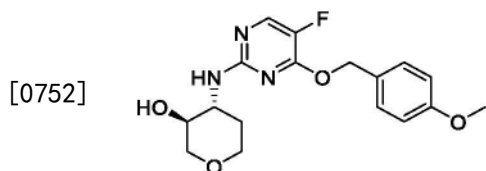
[0749]



[0750] 在0℃下在氮气氛围下向氢化钠(925mg, 23.13mmol, 60%)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中逐滴添加于四氢呋喃(12.0mL)中的(4-甲氧基苄基)甲醇(2350mg, 17.018mmol)。将

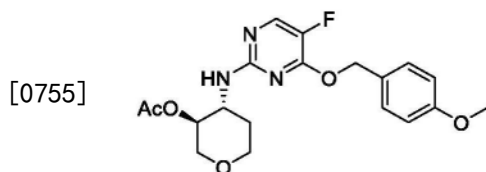
所得混合物在0℃下在氮气氛围下搅拌30min。在0℃下经20min向上述混合物中逐滴添加于四氢呋喃(12mL)中的2,4-二氯-5-氟嘧啶(2375mg, 14.23mmol)。将所得混合物在氮气氛围下在0℃下再搅拌2h,然后通过添加饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯(40mL x 2)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用石油醚中的乙酸乙酯洗脱(0%至10%梯度,体积/体积)以产生标题化合物(3300mg, 86%)。LC-MS (M+H)⁺=269.2。

[0751] 步骤5: (3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



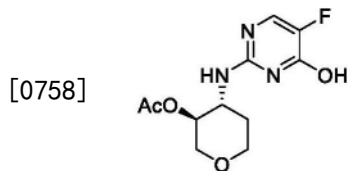
[0753] 标题化合物(1900mg, 73%)以类似于实施例2步骤4的方式由2-氯-5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。LC-MS (M+H)⁺=350.1。

[0754] 步骤6: (3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯



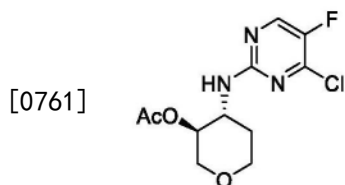
[0756] 在0℃下在氮气氛围下向(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(1900mg, 5.43mmol)和三乙胺(4400mg, 43.47mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中逐滴添加乙酸酐(3325mg, 32.57mmol)。将所得混合物在室温下在氮气氛围下搅拌16h,然后通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭。将所得混合物用二氯甲烷(40mL x 2)萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化,用二氯甲烷中的乙酸乙酯洗脱(0%至25%梯度,体积/体积)以产生标题化合物(1950mg, 91%)。LC-MS (M+H)⁺=392.0。

[0757] 步骤7: (3S,4R)-4-((5-氟-4-羟基嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯



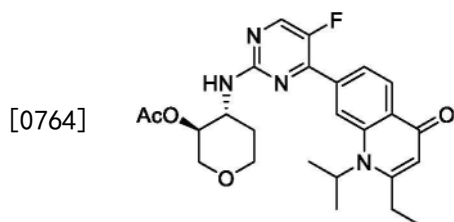
[0759] 在氮气氛围下向(3S,4R)-4-((5-氟-4-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯(1950mg, 4.98mmol)于甲醇(30mL)中的溶液中添加Pd/C(945mg, 0.888mmol, 10%)。将混合物在室温下在1个大气压的氢气下氢化6h。通过硅藻土垫过滤反应并在减压下浓缩以产生标题化合物(1200mg, 88%)。LC-MS (M+H)⁺=272.0。

[0760] 步骤8: (3S,4R)-4-((4-氯-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯



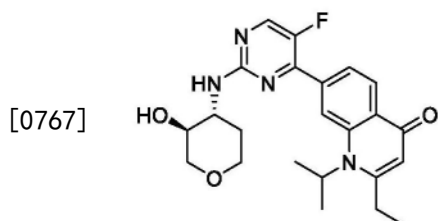
[0762] 在室温下在氮气氛围下向 (3S,4R)-4-((5-氟-4-羟基嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯 (1200mg, 4.42mmol) 和 N,N-二乙基苯胺 (1985mg, 13.31mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (25mL) 中的溶液中逐滴添加磷酰基氯 (2055mg, 13.42mmol)。将所得混合物在 100℃ 下在氮气氛围下搅拌 3h 然后冷却至室温并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯洗脱 (0% 至 30% 梯度) 以产生标题化合物 (820mg, 63%)。LC-MS (M+H)⁺ = 290.0。

[0763] 步骤 9: (3S,4R)-4-((4-(2-乙基-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯



[0765] 标题化合物 (75mg, 66%) 以类似于实施例 1 步骤 7 的方式由 (3S,4R)-4-((4-氯-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯和 2-乙基-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮制备。LC-MS (M+H)⁺ = 469.3。

[0766] 步骤 10: 2-乙基-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0768] 将 (3S,4R)-4-((4-(2-乙基-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯 (75mg, 0.16mmol) 和氯化氢于甲醇 (3.0mL, 4M) 中的溶液在 60℃ 下在氮气氛围下搅拌 2h, 然后冷却至室温并浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 在以下条件下纯化: 柱, XBridge Shield RP18 OBD 柱, 30x 150mm, 5μm; 流动相, 乙腈水溶液 (含 10mmol/L NH₄HCO₃ 和 0.1% NH₃·H₂O), 9min 内梯度从 20% 至 48%; 检测器, UV 254nm。获得标题化合物 (39mg, 57%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (brs, 1H), 8.51 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.97 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.62-3.46 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 6H), 1.63-1.43 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.4Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 427.1。

[0769] 实施例 56: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((S)-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0772] 实施例57: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((R)-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

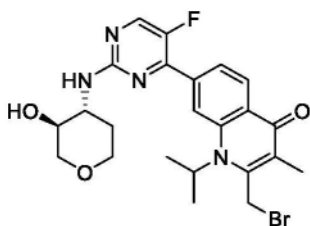


[0775] 实施例58: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮



141

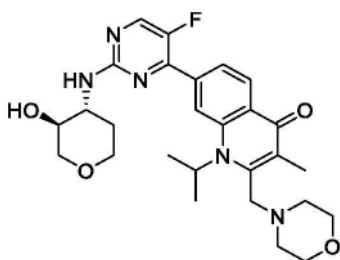
[0778]



[0779] 向7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2,3-二甲基喹啉-4(1H)-酮(640mg,1.5mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(218mg,1.2mmol)于四氯化碳(25mL)中的混合物中添加偶氮二异丁腈(46mg,0.3mmol)。将混合物在70℃下搅拌2h,然后冷却至室温并过滤。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化,用二氯甲烷中的甲醇洗脱(3%,体积/体积)以得到标题化合物(300mg,39%)。LC-MS (M+H)⁺=505.1,507.1。

[0780] 步骤2:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-(吗啉代甲基)喹啉-4(1H)-酮

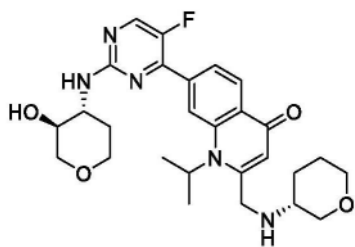
[0781]



[0782] 标题化合物(20mg,39%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和吗啉制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.74(brs,1H),8.51(s,1H),8.34(d,J=8.3Hz,1H),7.90(d,J=8.9Hz,1H),7.30(d,J=7.7Hz,1H),5.53-5.43(m,1H),4.97(s,1H),3.92-2.72(m,5H),3.67-3.47(m,5H),3.38-3.28(m,1H),3.04(t,J=10.6Hz,1H),2.60-2.48(m,4H),2.18(s,3H),2.05-1.95(m,1H),1.80-1.70(m,6H),1.58-1.48(m,1H)。LC-MS (M+H)⁺=512.1。

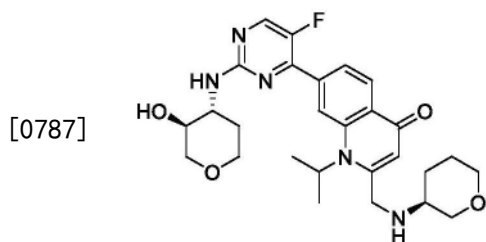
[0783] 实施例59:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮

[0784]



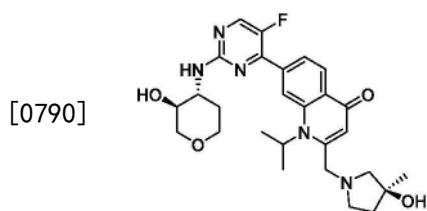
[0785] 标题化合物(8mg,30%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(R)-四氢-2H-吡喃-3-胺制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.70(brs,1H),8.51(d,J=3.0Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),7.93(d,J=9.1Hz,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),6.25(s,1H),5.43-5.33(m,1H),4.98(s,1H),3.95-3.80(m,6H),3.72-3.65(m,1H),3.58-3.48(m,1H),3.35-3.25(m,2H),3.10-3.00(m,2H),2.65-2.50(m,1H),2.05-1.92(m,2H),1.80-1.60(m,8H),1.58-1.40(m,2H),1.36-1.24(m,1H)。LC-MS (M+H)⁺=512.1。

[0786] 实施例60: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮



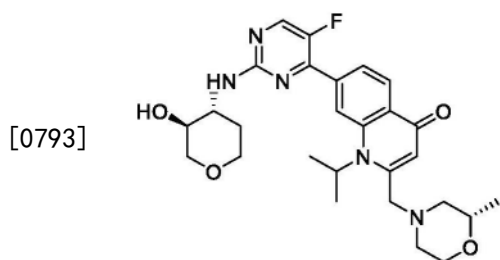
[0788] 标题化合物 (6mg, 23%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(S)-四氢-2H-吡喃-3-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (brs, 1H), 8.51 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 6H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=512.1。

[0789] 实施例61: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0791] 标题化合物 (6mg, 26%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(S)-3-甲基吡咯烷-3-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.41 (t, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.72 (dd, J=35.3, 13.4Hz, 2H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.8Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.66-2.45 (m, 2H), 2.00 (d, 1H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=512.1。

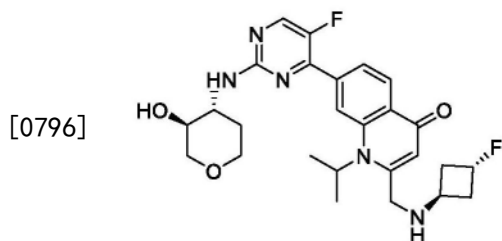
[0792] 实施例62: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((S)-2-甲基吗啉代)甲基)喹啉-4(1H)-酮



[0794] 标题化合物 (13mg, 45%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和

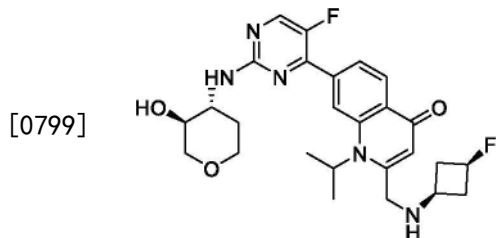
(S)-2-甲基吗啉制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (s, 1H), 8.52 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 3H), 3.41-3.26 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.5Hz, 1H), 2.76 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.69 (d, J=10.6Hz, 1H), 2.16 (t, J=10.8Hz, 1H), 2.01 (d, J=11.1Hz, 1H), 1.86 (t, J=10.2Hz, 1H), 1.75-1.72 (m, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.05 (d, J=5.8Hz, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=513.1。

[0795] 实施例63: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((((1r,3R)-3-氟环丁基)氨基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0797] 标题化合物 (12mg, 43%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(1r,3r)-3-氟环丁烷-1-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.52 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 5.28-5.14 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.86-3.64 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.1Hz, 1H), 2.31-2.28 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.02 (d, J=11.9Hz, 1H), 1.75-1.72 (m, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=500.1。

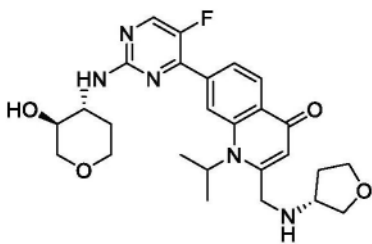
[0798] 实施例64: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((((1s,3S)-3-氟环丁基)氨基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0800] 标题化合物 (12mg, 43%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(1s,3s)-3-氟环丁烷-1-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 5H), 3.63-3.43 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.42-2.12 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 6H), 1.53-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=500.1。

[0801] 实施例65: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-((((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮

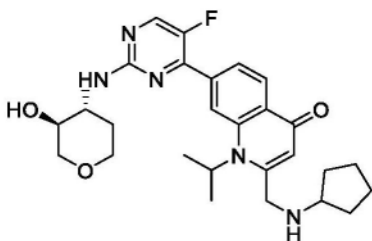
[0802]



[0803] 标题化合物(14mg, 50%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(R)-四氢呋喃-3-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.45-5.31 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 5H), 3.82-3.69 (m, 3H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.54 (brs, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.72 (brs, 7H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=498.1。

[0804] 实施例66: 2-(环戊基氨基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

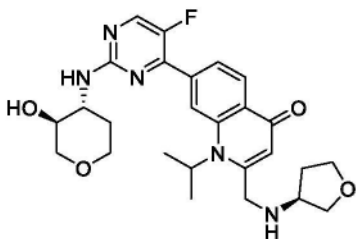
[0805]



[0806] 标题化合物(14mg, 50%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和环戊胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.47-5.36 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.94-3.71 (m, 5H), 3.64-3.44 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.72 (brs, 8H), 1.74-1.54 (m, 2H), 1.59-1.39 (m, 3H), 1.49-1.29 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=496.1。

[0807] 实施例67: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮

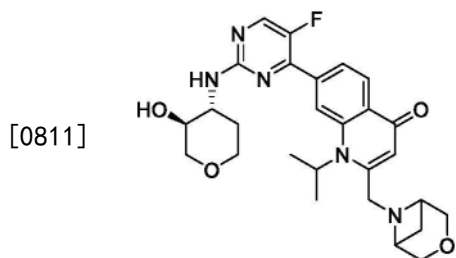
[0808]



[0809] 标题化合物(13mg, 46%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(S)-四氢呋喃-3-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.48-5.28 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 5H), 3.79-3.60 (m, 3H), 3.54 (brs, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.72 (brs, 7H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS

$(M+H)^+ = 498.1$ 。

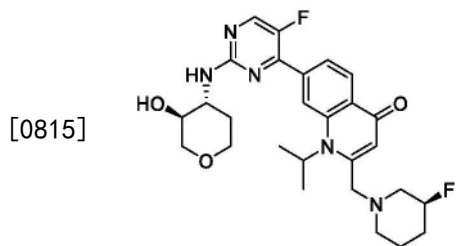
[0810] 实施例68: 2-((3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0812] 标题化合物 (8mg, 30%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和

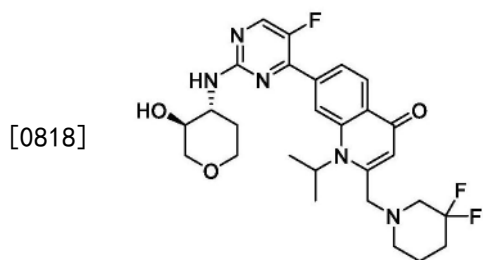
[0813] 3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷盐酸盐制备。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.21 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 4.09-3.75 (m, 5H), 3.68 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.45 (m, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.04 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.49 (m, 1H), 2.01 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 1.74 (brs, 7H), 1.60-1.41 (m, 1H)。LC-MS $(M+H)^+ = 510$ 。

[0814] 实施例69: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((S)-3-氟哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



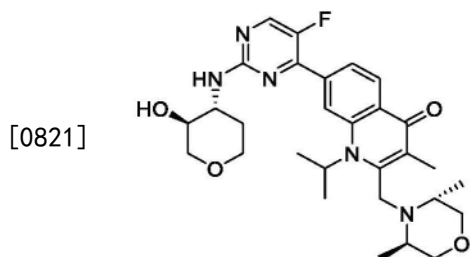
[0816] 标题化合物 (10.6mg, 37%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(S)-3-氟哌啶盐酸盐制备。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 4.97 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J=49.3\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.79 (m, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.04 (t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.01 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 1.88-1.61 (m, 8H), 1.66-1.41 (m, 3H)。LC-MS $(M+H)^+ = 514$ 。

[0817] 实施例70: 2-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



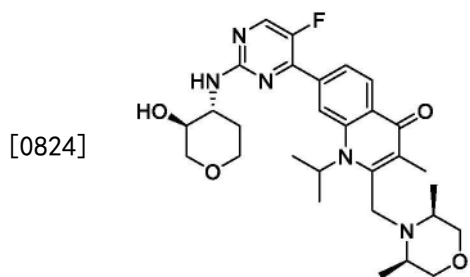
[0819] 标题化合物 (8.3mg, 28%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和3,3-二氟哌啶盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36-5.19 (m, 1H), 4.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.98-3.80 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.63-3.43 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.04 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.77 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.13-1.80 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 8H), 1.52 (dd, J=21.3, 9.7Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=532。

[0820] 实施例71: 2-(((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0822] 标题化合物 (1mg, 5%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(3R,5R)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.74 (brs, 1H), 8.51 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.67-5.51 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 4H), 3.66-3.49 (m, 3H), 3.48-3.28 (m, 3H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=540.1。

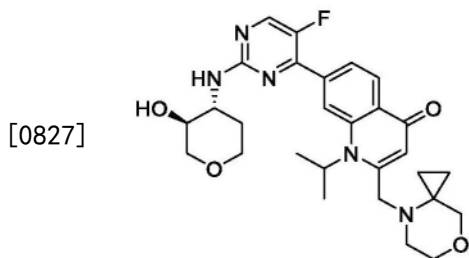
[0823] 实施例72: 2-(((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0825] 标题化合物 (20mg, 20%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.73 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.78-5.63 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96-3.79 (m, 3H), 3.64 (d, J=11.1Hz, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.21 (t, J=9.9Hz, 2H), 3.05 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=540.1。

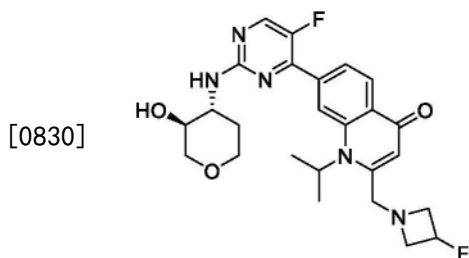
[0826] 实施例73: 2-((7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-

3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



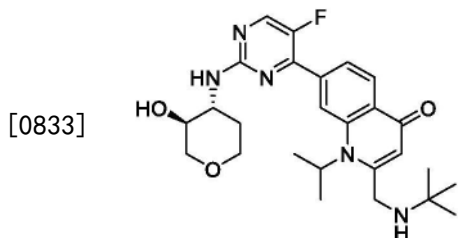
[0082] 标题化合物(4mg, 14%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛烷制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.70(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.29(d, J=8.2Hz, 1H), 7.93(d, J=8.5Hz, 1H), 7.31(d, J=7.7Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 5.31-5.11(m, 1H), 4.97(s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.95-3.75(m, 3H), 3.67(s, 2H), 3.59-3.39(m, 3H), 3.45-3.25(m, 1H), 3.05(t, J=10.3Hz, 1H), 2.79(s, 2H), 2.09-1.89(s, 1H), 1.68(t, J=6.2Hz, 6H), 1.62-1.42(m, 1H), 0.71(s, 2H), 0.51(s, 2H)。LC-MS(M+H)⁺=524.0。

[0829] 实施例74: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0831] 标题化合物 (8.4mg, 40%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.44-5.12 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.97-3.76 (m, 5H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.39-2.19 (m, 2H), 3.03 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.14-1.93 (m, J=13.9Hz, 1H), 1.71 (s, 7H), 1.58-1.36 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=486.1。

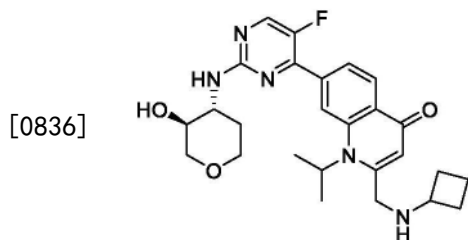
[0832] 实施例75:2-((叔丁基氨基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0834] 标题化合物 (17mg, 55%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和叔丁基胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.30 (d, J=

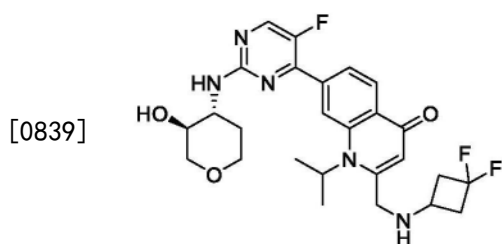
8.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.53-5.30 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.99-3.80 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.32 (t, J=10.6Hz, 2H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.02 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.73 (t, J=6.3Hz, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.13 (s, 9H)。LC-MS (M+H)⁺=484.1。

[0835] 实施例76: 2-((环丁基氨基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0837] 标题化合物(15mg, 45%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和环丁基胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51-5.27 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.82-1.42 (m, 11H)。LC-MS (M+H)⁺=482.1。

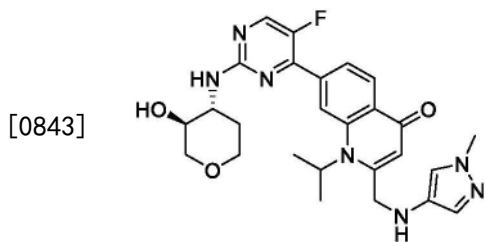
[0838] 实施例77: 2-(((3,3-二氟环丁基)基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0840] 标题化合物(27mg, 46%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和3,3-二氟环丁烷-1-胺制备。

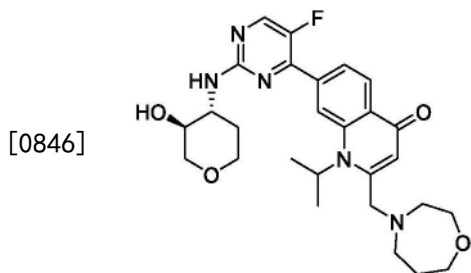
[0841] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.41-5.24 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 5H), 3.54 (s, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.49-2.29 (m, 2H), 2.01 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.53-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=518.1。

[0842] 实施例78: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮



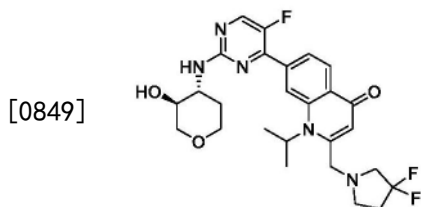
[0844] 标题化合物 (22mg, 41 %) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和1-甲基-1H-吡唑-4-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.23 (d, J=3.8Hz, 2H), 3.85-3.83 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.01 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=508.1。

[0845] 实施例79:2-((1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0847] 标题化合物 (15mg, 52%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和1, 4-氧杂氮杂环庚烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.44-2.24 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.52 (d, J=11.7Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=512.0。

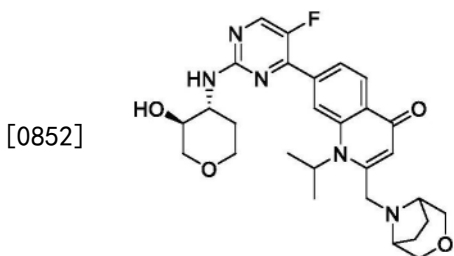
[0848] 实施例80:2-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0850] 标题化合物 (6mg, 26%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和3, 3-二氟吡咯烷盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.38-5.24 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 5H), 3.53 (s, 1H), 3.29 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.11-2.93

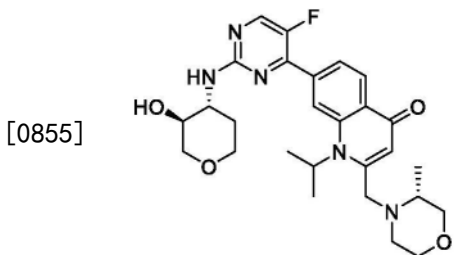
(m, 3H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.57-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 518.1。

[0851] 实施例81: 2-((3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0853] 标题化合物 (9mg, 22%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (brs, 1H), 8.50 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.69-5.53 (m, 1H), 4.95 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.59-3.32 (m, 8H), 3.15-2.94 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 8H), 1.56-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 524.3。

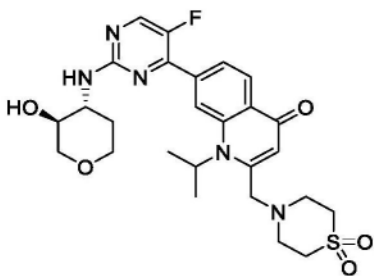
[0854] 实施例82: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((R)-3-甲基吗啉代)甲基)喹啉-4(1H)-酮



[0856] 标题化合物 (17mg, 51%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3R)-3-甲基吗啉制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.97 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 6H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 3H)。LC-MS (M+H)⁺ = 512.3。

[0857] 实施例83: 2-((1,1-二氧桥基硫代吗啉代)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

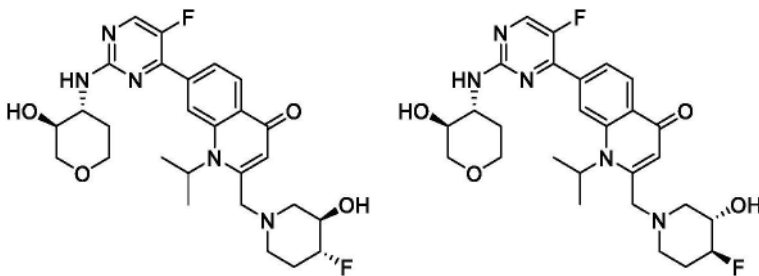
[0858]



[0859] 标题化合物 (14mg, 41%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和硫代吗啉1,1-二氧化物盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.34-5.22 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.01-3.76 (m, 5H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 4H), 3.09-2.97 (m, 5H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.60-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=546.2。

[0860] 实施例84和实施例85: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((3R,4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((3S,4S)-4-氟-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

[0861]



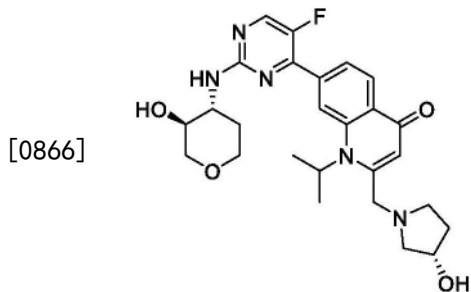
[0862] 标题化合物 (实施例84和实施例85) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和反式-4-氟-3-哌啶醇制备。将2种异构体产物在手性HPLC上分离以得到7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((3R,4R)-4-氟-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((3S,4S)-4-氟-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮。分析手性HPLC条件: CHIRALPAK ID-3, 0.46x 5cm, 3.0μm。流动相: (己烷:二氯甲烷=3:1) ((0.5% 2M NH₃在甲醇中)):乙醇, 13min内20mL/min。

[0863] 实施例84: (5mg, 10%) ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H), 5.21 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.39-4.15 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.74-3.48 (m, 4H), 3.38 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.78-1.43 (m, 8H)。LC-MS (M+H)⁺=530.3。手性HPLC: RT=2.851min。

[0864] 实施例85: (2mg, 3%) ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (brs, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.36-8.27 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.35-5.16 (m,

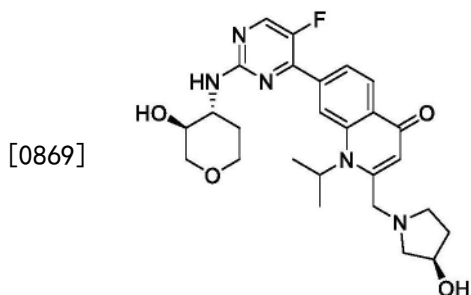
2H), 5.00-4.94(m, 1H), 4.39-4.11(m, 1H), 3.89-3.83(m, 3H), 3.76-3.40(m, 4H), 3.33-3.28(m, 1H), 3.08-3.02(m, 1H), 2.88-2.82(m, 2H), 2.20-2.14(m, 1H), 2.08-1.97(m, 3H), 1.79-1.48(m, 8H)。LC-MS (M+H)⁺ = 530.3。手性HPLC: RT = 3.729min。

[0865] 实施例86: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0867] 标题化合物 (7mg, 20%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(S)-吡咯烷-3-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73(s, 1H), 8.52(d, J = 3.7Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.97-7.90(m, 1H), 7.32(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 5.44-5.31(m, 1H), 4.98(d, J = 5.1Hz, 1H), 4.73(d, J = 4.0Hz, 1H), 4.26-4.19(m, 1H), 3.97-3.74(m, 4H), 3.73-3.65(m, 1H), 3.60-3.48(m, 1H), 3.38-3.27(m, 1H), 3.09-2.99(m, 1H), 2.80-2.66(m, 2H), 2.51-2.45(m, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 2.07-1.94(m, 2H), 1.76-1.67(m, 6H), 1.59-1.49(m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.3。

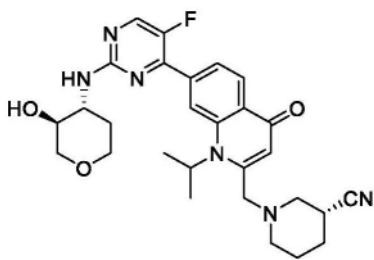
[0868] 实施例87: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0870] 标题化合物 (16mg, 43%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(R)-吡咯烷-3-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73(brs, 1H), 8.52(d, J = 3.8Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.97-7.90(m, 1H), 7.31(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 5.44-5.33(m, 1H), 4.97(d, J = 5.2Hz, 1H), 4.73(d, J = 4.0Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 3.89-3.75(m, 4H), 3.73-3.65(m, 1H), 3.59-3.48(m, 1H), 3.31-3.28(m, 1H), 3.09-2.99(m, 1H), 2.80-2.63(m, 2H), 2.51-2.37(m, 2H), 2.10-1.94(m, 2H), 1.74-1.68(m, 6H), 1.63-1.46(m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.3。

[0871] 实施例88: (R)-1-((7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)哌啶-3-甲腈

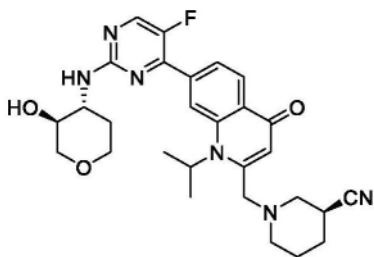
[0872]



[0873] 标题化合物(18mg, 45%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3R)-哌啶-3-甲腈盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.43-5.32 (m, 1H), 4.98 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.00-3.78 (m, 3H), 3.72 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 9H), 1.61-1.45 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=521.3。

[0874] 实施例89: (S)-1-((7-(5-氟-2-((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)哌啶-3-甲腈

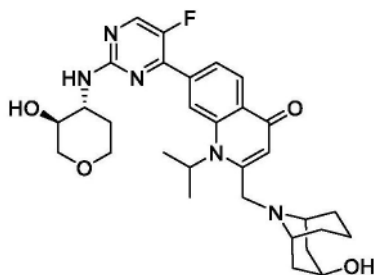
[0875]



[0876] 标题化合物(19mg, 48%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S)-哌啶-3-甲腈盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.43-5.31 (m, 1H), 4.98 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.00-3.79 (m, 3H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 9H), 1.60-1.45 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=521.3。

[0877] 实施例90: 7-(5-氟-2-((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((1R,3R,5S)-3-羟基-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

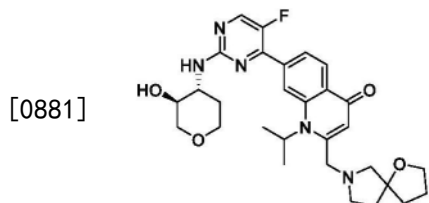
[0878]



[0879] 标题化合物(17mg, 22%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-

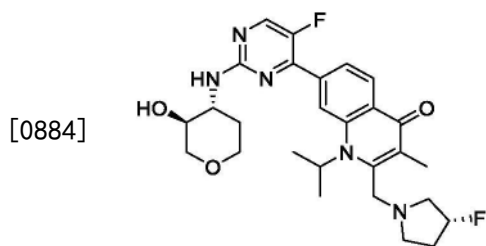
2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(1R,3r,5S)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.71(s,1H),8.50(d,J=3.8Hz,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),7.97-7.87(m,1H),7.36-7.25(m,1H),6.19(s,1H),5.44-5.28(m,1H),4.99-4.93(m,1H),4.53-4.47(m,1H),4.01-3.78(m,4H),3.56-3.50(m,1H),3.40-3.26(m,3H),3.10-2.93(m,3H),2.40-2.34(m,1H),2.30-2.14(m,2H),2.06-1.95(m,1H),1.94-1.81(m,2H),1.79-1.66(m,6H),1.61-1.36(m,2H),1.33-1.21(m,2H),1.19-1.09(m,2H)。LC-MS(M+H)⁺=552.4。

[0880] 实施例91:2-((1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0882] 标题化合物(2.2mg,9%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.72(s,1H),8.52(s,1H),8.30(d,J=7.9Hz,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),6.28-6.15(m,1H),5.49-5.29(m,1H),5.04-4.89(m,1H),3.96-3.74(m,4H),3.73-3.60(m,J=13.1Hz,3H),3.53(s,1H),3.44-3.24(m,1H),3.04(t,J=10.4Hz,1H),2.74-2.61(m,J=7.8Hz,2H),2.58(s,2H),2.08-1.96(m,1H),1.93-1.77(m,6H),1.75-1.66(m,6H),1.62-1.44(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=538.1。

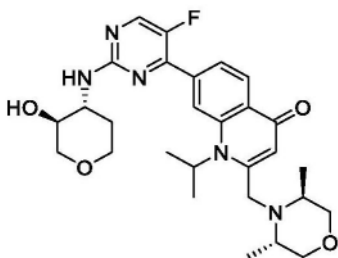
[0883] 实施例92:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0885] 标题化合物(30mg,58%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(R)-3-氟吡咯烷制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.73(brs,1H),8.51(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),5.56-5.43(m,1H),5.3-5.11(m,1H),4.97(d,J=5.1Hz,1H),3.97(s,2H),3.93-3.79(m,3H),3.58-3.48(m,1H),3.37-3.28(s,1H),3.03(t,J=10.5Hz,1H),2.97-2.86(m,2H),2.83-2.65(m,1H),2.51-2.41(m,1H),2.22-2.10(m,4H),2.06-1.79(m,2H),1.77-1.67(m,6H),1.58-1.48(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=514.1。

[0886] 实施例93:2-(((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

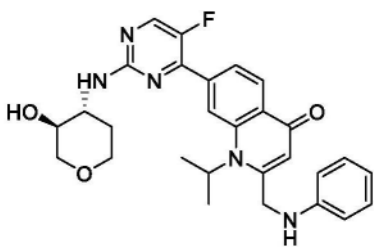
[0887]



[0888] 标题化合物 (20mg, 90%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.69-5.56 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.97-3.78 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 3H), 3.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 6H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=526.1。

[0889] 实施例94: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-((苯基氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮

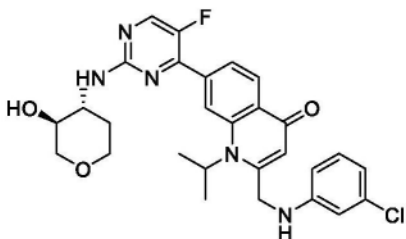
[0890]



[0891] 标题化合物 (14mg, 50%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和苯胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.3Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.22-5.02 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.6Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.54 (s, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=504.1。

[0892] 实施例95: 2-(((3-氯苯基)氨基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

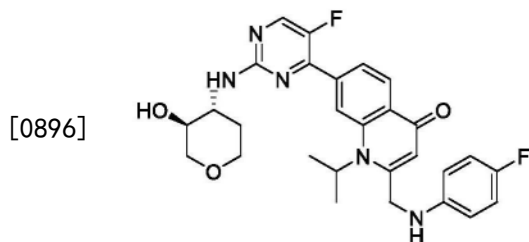
[0893]



[0894] 标题化合物 (14mg, 50%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和3-氯苯胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.1Hz, 1H),

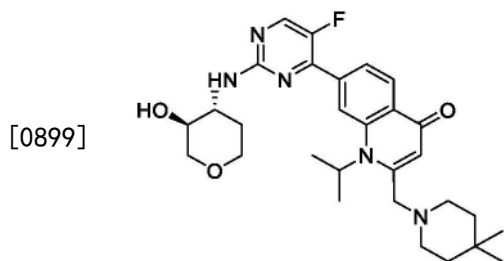
7.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.62 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.16-4.96 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=538.1。

[0895] 实施例96: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((4-氟苯基)氨基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0897] 标题化合物 (13mg, 45%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和4-氟苯胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.9Hz, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.03 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.09-1.89 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=522.1。

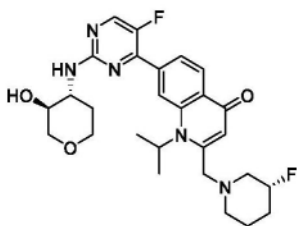
[0898] 实施例97: 2-((4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0900] 标题化合物 (13mg, 45%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和4,4-二甲基哌啶制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.00 (s, 1H), 1.71 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.34 (s, 4H), 0.91 (s, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=524.1。

[0901] 实施例98: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((R)-3-氟哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

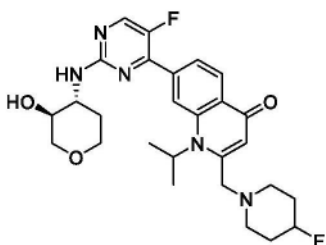
[0902]



[0903] 标题化合物 (13mg, 45%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(R)-3-氟哌啶盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.39-5.25 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (d, J=48.5Hz, 1H), 4.09-3.73 (m, 3H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.03 (t, J=10.1Hz, 1H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.01 (d, J=10.7Hz, 1H), 1.88-1.67 (m, 8H), 1.67-1.36 (m, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=514。

[0904] 实施例99: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((4-氟哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

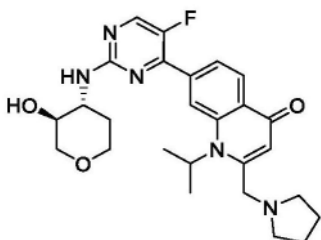
[0905]



[0906] 标题化合物 (12mg, 42%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和4-氟哌啶制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.41-5.29 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.72 (d, J=48.9Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.01 (d, J=12.4Hz, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.73 (s, 8H), 1.60-1.39 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=514。

[0907] 实施例100: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吡咯烷-1-基甲基)喹啉-4(1H)-酮

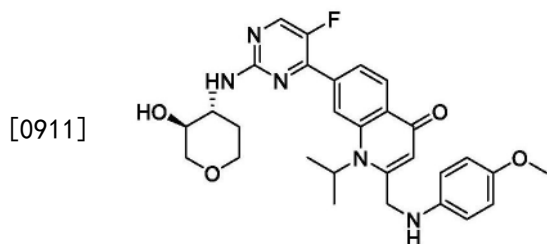
[0908]



[0909] 标题化合物 (6.2mg, 26%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和吡咯烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.55-5.30 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.05-3.80 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.34-3.30 (m, 5H), 3.04 (t, J=

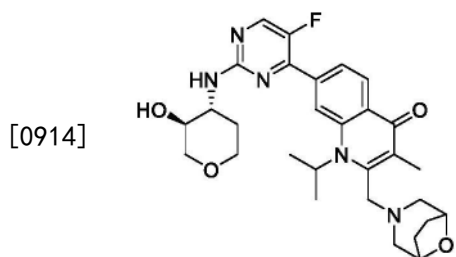
10.4Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 10H), 1.60-1.44 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 482.1。

[0910] 实施例101: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮



[0912] 标题化合物(12mg, 40%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和4-甲氧基苯胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.61 (d, J=7.3Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.92-3.72 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.35-3.15 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.00 (brs, 1H), 1.74 (brs, 6H), 1.54-1.51 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 534.1。

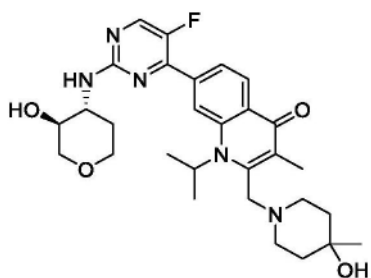
[0913] 实施例102: 2-((8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0915] 标题化合物(17mg, 40%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (brs, 1H), 8.51 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.65-5.49 (m, 1H), 4.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.01-3.79 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.62-3.47 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.91-1.68 (m, 10H), 1.63-1.43 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 538.2。

[0916] 实施例103: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

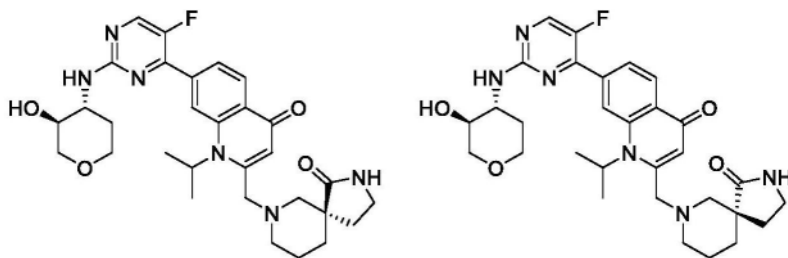
[0917]



[0918] 标题化合物 (13mg, 30%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和4-甲基哌啶-4-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.72 (brs, 1H), 8.51 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.58-5.43 (m, 1H), 4.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.00-3.73 (m, 5H), 3.62-3.47 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 6H), 1.63-1.38 (m, 5H), 1.11 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=540.2。

[0919] 实施例104和实施例105: (R)-7-((7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮和(S)-7-((7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮

[0920]



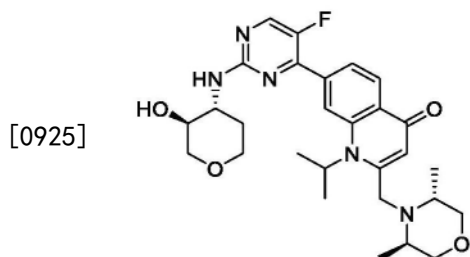
[0921] 实施例104和实施例105的混合物以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和外消旋2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮制备。将实施例104和实施例105通过手性制备型HPLC使用70%流动相A和30%流动相B进行分离。手性HPLC条件:纤维素-C柱, 20.0mm x 250mm, 5μm。流动相A:己烷, 流动相B:含有在甲醇中的0.2% 2M NH₃的乙醇, 15min内18mL/min。

[0922] 实施例104 (25mg, 69%)。RT=9.5min。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.53-5.34 (m, 1H), 4.97 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.53 (brs, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.31 (brs, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.82 (d, J=9.7Hz, 1H), 2.64 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.15 (d, J=11.1Hz, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 6H), 1.74-1.51 (m, 3H), 1.43 (s, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=565.1。

[0923] 实施例105 (24mg, 68%)。RT=11min。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H),

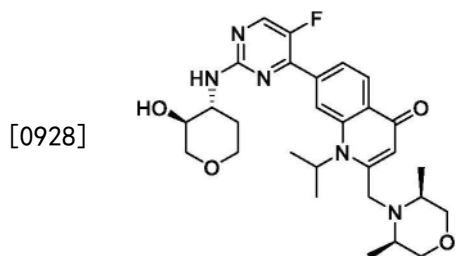
3.54 (brs, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.04 (t, J=10.1Hz, 1H), 2.82 (d, J=9.8Hz, 1H), 2.64 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.74 (t, J=7.4Hz, 6H), 1.65-1.47 (m, 3H), 1.43 (brs, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=565.1。

[0924] 实施例106: 2-(((3R,5R)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0926] 标题化合物(10mg, 50%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3R,5R)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (brs, 1H), 8.52 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.69-5.56 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.97-3.78 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 3H), 3.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 6H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=526.1。

[0927] 实施例107: 2-(((3R,5S)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮



[0929] 标题化合物(10mg, 50%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(氯甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮和(3R,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.67 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 5H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.04 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.73-2.63 (s, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 6H), 1.58-1.46 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=526.1。

[0930] 实施例108: 2-((二甲基氨基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0933] 实施例109:2-((环丙基氨基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



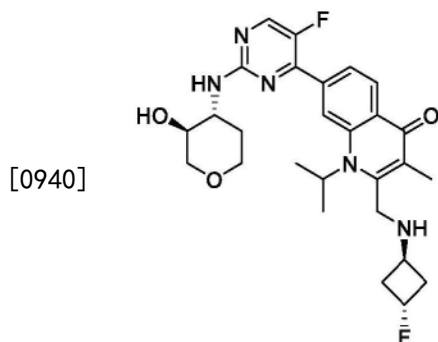
[0936] 实施例110: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-((异丙基氨基)甲基)-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



162

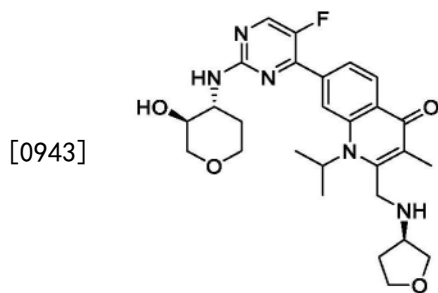
1H), 3.94-3.80 (m, 5H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.7Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.77-1.67 (s, 6H), 1.60-1.38 (m, 2H), 1.10 (brs, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=484.1。

[0939] 实施例111: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((((1r,3R)-3-氟环丁基)氨基)甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0941] 标题化合物 (13mg, 65%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(1r,3r)-3-氟环丁烷-1-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.68 (brs, 1H), 8.51 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.56-5.46 (m, 1H), 5.35-5.12 (m, 1H), 4.97 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.95-3.73 (m, 5H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 6H), 1.59-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=514.1。

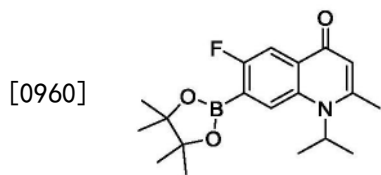
[0942] 实施例112: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-((((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮



[0944] 标题化合物 (10mg, 50%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(R)-四氢呋喃-3-胺制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.68 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.62-5.46 (m, 1H), 4.97 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, 7H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 7H), 1.60-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=512.1。

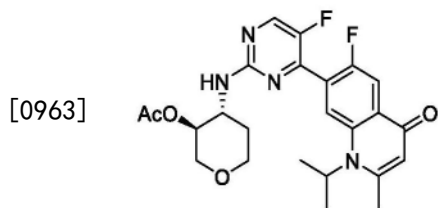
[0945] 实施例113: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-((((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)喹啉-4(1H)-酮

[0959] 步骤4: 6-氟-1-异丙基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮



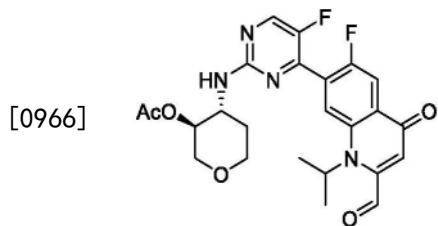
[0961] 标题化合物 (300mg, 75%) 以类似于实施例1步骤6的方式由7-溴-6-氟-1-异丙基-2-甲基喹啉-4(1H)-酮和双(频哪醇合)二硼制备。对于对应的硼酸, $LC-MS (M+H)^+ = 264.1$ 。

[0962] 步骤5: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(6-氟-1-异丙基-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯



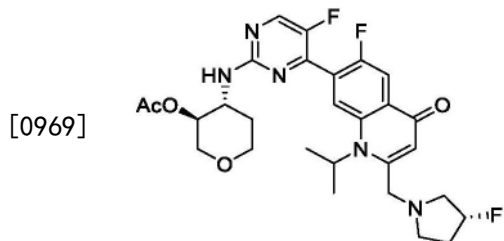
[0964] 标题化合物 (200mg, 31%) 以类似于实施例1步骤7的方式由6-氟-1-异丙基-2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)喹啉-4(1H)-酮和(3S,4R)-4-((4-氯-5-氟嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯制备。 $LC-MS (M+H)^+ = 473.2$ 。

[0965] 步骤6: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(6-氟-2-甲酰基-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯



[0967] 标题化合物 (56mg, 27%) 以类似于实施例17步骤1的方式由(3S,4R)-4-((5-氟-4-(6-氟-1-异丙基-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯制备。 $LC-MS (M+H)^+ = 487.1$ 。

[0968] 步骤7: (3S,4R)-4-((5-氟-4-(6-氟-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯

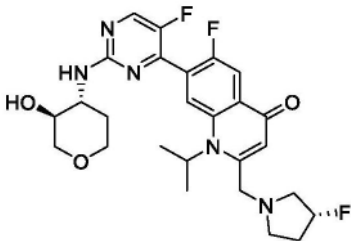


[0970] 标题化合物 (57mg, 88%) 以类似于实施例37步骤6的方式由(3S,4R)-4-((5-氟-4-(6-氟-2-甲酰基-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯和(R)-3-氟吡咯烷制备。 $LC-MS (M+H)^+ = 560.3$ 。

[0971] 步骤8: 6-氟-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-

基)-2-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基喹啉-4(1H)-酮

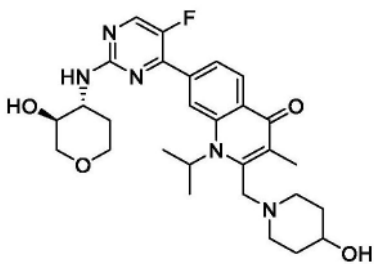
[0972]



[0973] 标题化合物(12mg, 23%)以类似于实施例55步骤10的方式由(3S, 4R)-4-((5-氟-4-(6-氟-2-(((R)-3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-基乙酸酯制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.52(d, J=2.3Hz, 1H), 8.28(brs, 1H), 7.97(d, J=10.1Hz, 1H), 7.40(d, J=7.8Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 5.41-5.26(m, 2H), 4.96(d, J=5.2Hz, 1H), 3.87-3.74(m, 5H), 3.58-3.46(m, 1H), 3.32-3.21(m, 1H), 3.04-2.95(m, 1H), 2.92-2.81(m, 2H), 2.76-2.60(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.27-2.08(m, 1H), 2.04-1.80(m, 2H), 1.70-1.60(m, 6H), 1.58-1.43(m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=518.3。

[0974] 实施例115: 7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

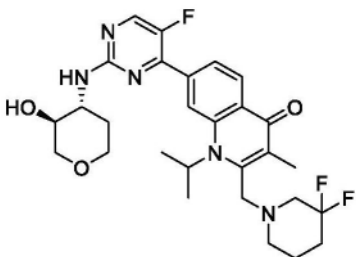
[0975]



[0976] 标题化合物(22mg, 55%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和哌啶-4-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.73(brs, 1H), 8.51(d, J=3.8Hz, 1H), 8.34(d, J=8.5Hz, 1H), 7.95-7.86(m, 1H), 7.29(d, J=7.9Hz, 1H), 5.56-5.40(m, 1H), 4.96(d, J=5.2Hz, 1H), 4.59(d, J=4.1Hz, 1H), 3.97-3.80(m, 3H), 3.77(s, 2H), 3.63-3.46(m, 2H), 3.41-3.27(m, 1H), 3.11-2.98(m, 1H), 2.81-2.71(m, 2H), 2.31-2.19(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.08-1.98(m, 1H), 1.79-1.69(m, 8H), 1.65-1.45(m, 1H), 1.43-1.34(m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=526.2。

[0977] 实施例116: 2-((3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

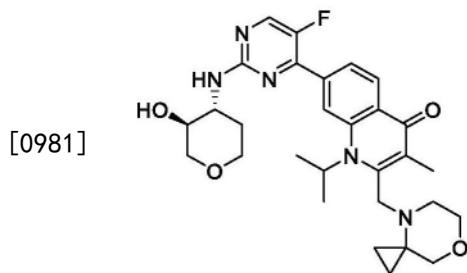
[0978]



[0979] 标题化合物(8mg, 37%)以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4

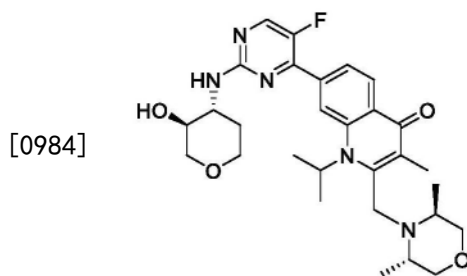
(1H)-酮和3,3-二氟吡啶制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (brs, 1H), 8.51 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.46-5.33 (m, 1H), 4.97 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 5H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 8H), 1.58-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=546.1。

[0980] 实施例117: 2-((7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛-4-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0982] 标题化合物 (3mg, 14%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和7-氧杂-4-氮杂螺[2.5]辛烷制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (brs, 1H), 8.51 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.36-5.23 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.96-3.79 (m, 3H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.59-1.44 (m, 1H), 0.77-0.70 (m, 2H), 0.53-0.46 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=538.1。

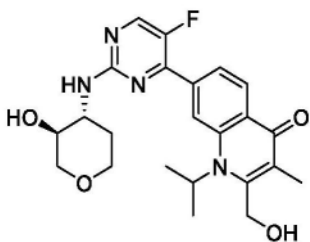
[0983] 实施例118: 2-(((3S,5S)-3,5-二甲基吗啉代)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0985] 标题化合物 (1mg, 5%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(3S,5S)-3,5-二甲基吗啉盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (brs, 1H), 8.51 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.67-5.51 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 5H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.05-0.98 (m, 6H)。LC-MS (M+H)⁺=540.1。

[0986] 实施例119: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(羟甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

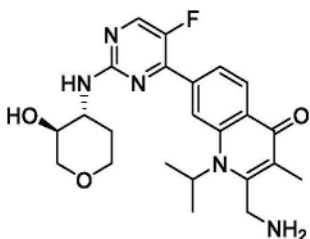
[0987]



[0988] 标题化合物 (10mg, 56%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和水制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.67 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.79 (brs, 1H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.1Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=443.1。

[0989] 实施例120:2-(氨基甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

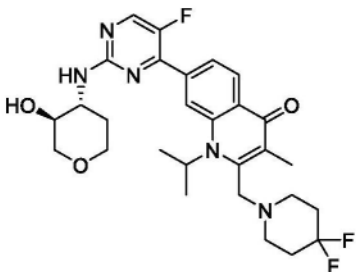
[0990]



[0991] 标题化合物 (10mg, 56%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和氨制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.66 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.86 (brs, 2H), 5.32-5.20 (m, 1H), 5.01 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.59-1.46 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=442.1。

[0992] 实施例121:2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

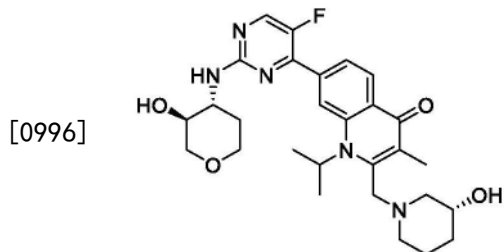
[0993]



[0994] 标题化合物 (1.5mg, 7%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和4,4-二氟哌啶盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.76 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.56-5.40 (m, 1H),

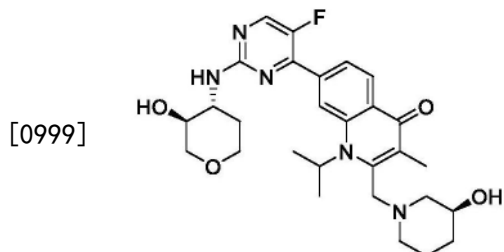
4.97 (s, 1H), 4.02-3.76 (m, 5H), 3.54 (s, 1H), 3.04 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10-1.89 (m, 5H), 1.75 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.64-1.44 (m, J=11.9Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=546.1。

[0995] 实施例122: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((R)-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮



[0997] 标题化合物 (5.1mg, 23%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(R)-哌啶-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.47 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.64 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.02-3.72 (m, 5H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, J=35.7, 23.0Hz, 3H), 1.87-1.57 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.59-1.47 (m, J=10.9Hz, 1H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, J=11.1Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=526.1。

[0998] 实施例123: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((S)-3-羟基哌啶-1-基)甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

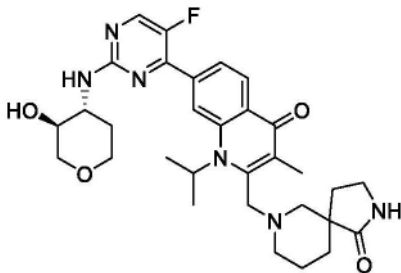


[1000] 标题化合物 (5mg, 23%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(S)-哌啶-3-醇盐酸盐制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.57-5.37 (m, 1H), 4.97 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.64 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.02-3.72 (m, 5H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, J=35.7, 23.0Hz, 3H), 1.87-1.57 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.59-1.47 (m, J=10.9Hz, 1H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, J=11.1Hz, 1H)。LC-MS (M+H)⁺=526.1。

[1001] 实施例124: 7-((7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基)-2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-

酮

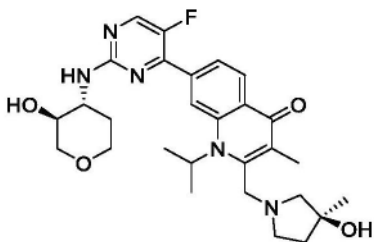
[1002]



[1003] 标题化合物 (4mg, 20%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.65-5.51 (m, 1H), 4.97 (d, J=4.7Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.04 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.82 (d, J=10.2Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14-1.88 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.65-1.38 (m, 5H)。LC-MS (M+H)⁺=579.2。

[1004] 实施例125: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)甲基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

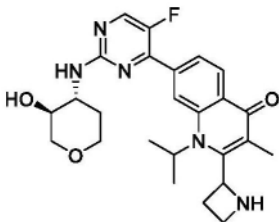
[1005]



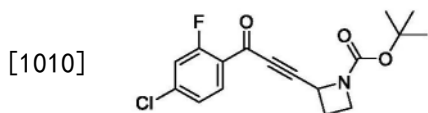
[1006] 标题化合物 (6.9mg, 27%) 以类似于实施例18步骤2的方式由2-(溴甲基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮和(S)-3-甲基吡咯烷-3-醇制备。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.61-5.50 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.96-3.80 (m, 5H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.04 (t, J=10.3Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 8H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.25 (s, 3H)。LC-MS (M+H)⁺=526.1。

[1007] 实施例386: 2-(氮杂环丁烷-2-基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

[1008]

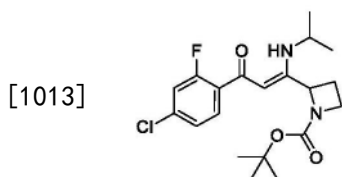


[1009] 步骤1: 2-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



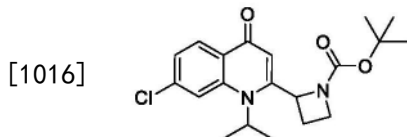
[1011] 在25℃下在氮气氛围下向4-氯-2-氟苯甲酰氯(7g, 36.3mmol)、碘化铜(I)(345mg, 1.81mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(2.55g, 3.63mmol)于四氢呋喃(70mL)中的溶液中逐滴添加三乙胺(4.77g, 47.2mmol, 6.56mL)和2-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(6.57g, 36.3mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌12h, 然后添加水(70mL)。将混合物用二氯甲烷(100mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯(16%, 体积/体积)洗脱, 以得到标题化合物(7.2g, 59%)。LC-MS (M+H)⁺=238.1 (M-99)。

[1012] 步骤2: 2-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-(异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



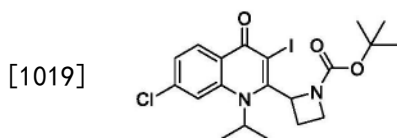
[1014] 在25℃下向2-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3g, 8.88mmol)于四氢呋喃(30mL)和乙醇(30mL)中的溶液中下添加丙-2-胺(788mg, 13.3mmol), 并且将反应溶液搅拌8h, 然后浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯(0-100%梯度, 体积/体积)洗脱, 以得到标题化合物(2.5g, 71%)。LC-MS (M+H)⁺=397.2。

[1015] 步骤3: 2-(7-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



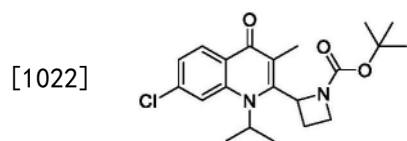
[1017] 在25℃下在氮气氛围下向2-(3-(4-氯-2-氟苯基)-1-(异丙基氨基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(5g, 12.60mmol)于二甲基乙酰胺(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.61g, 18.9mmol)持续0.5h。将混合物在130℃下搅拌48h, 然后冷却至室温并浓缩。将残余物通过柱色谱法经硅胶纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯(0-2%梯度, 体积/体积)洗脱, 以得到标题化合物(2.1g, 44%)。LC-MS (M+H)⁺=377.2。

[1018] 步骤4: 2-(7-氯-3-碘-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



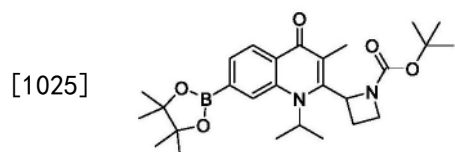
[1020] 标题化合物(0.8g, 40%)以类似于实施例16步骤1的方式由2-(7-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和碘制备。LC-MS (M+H)⁺=503.1。

[1021] 步骤5:2-(7-氯-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



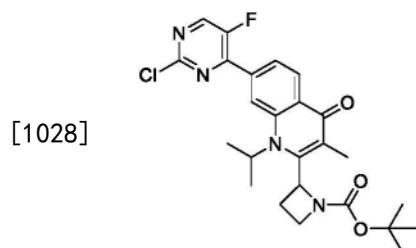
[1023] 标题化合物(0.52g,82%)以类似于实施例9步骤2的方式由2-(7-3氯--碘-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备。LC-MS (M+H)⁺=391.1。

[1024] 步骤6:2-(1-异丙基-3-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



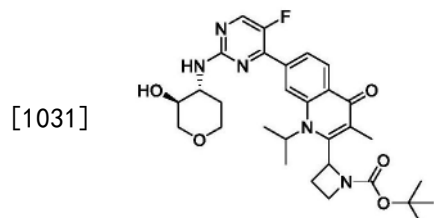
[1026] 标题化合物(0.5g,90%)以类似于实施例1步骤6的方式由2-(7-氯-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,3,2-二氧硼戊环制备。LC-MS (M+H)⁺=483.4。

[1027] 步骤7:2-(7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1029] 标题化合物(0.5g,90%)以类似于实施例1步骤7的方式由2-(1-异丙基-3-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺=487.2。

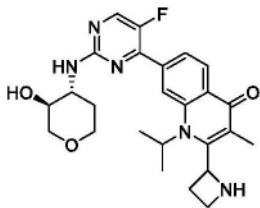
[1030] 步骤8:2-(7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[1032] 标题化合物(0.15g,64%)以类似于实施例1步骤8的方式由2-(7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和(3S,4R)-4-氨基四氢吡喃-3-醇制备。LC-MS (M+H)⁺=568.3。

[1033] 步骤9:2-(氮杂环丁烷-2-基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮

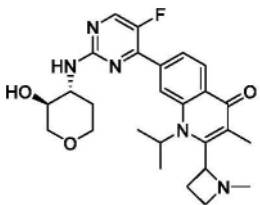
[1034]



[1035] 向2-(7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,264 μ mol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加溴化锌(297mg,1.32mmol),并且将反应混合物在25℃下搅拌12h,然后浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini NX-C18,75x30mm,5 μ m;流动相:乙腈水溶液(含10mM NH₄HCO₃),8.0min梯度10%-50%)纯化;检测器,UV 254nm。获得标题化合物(25mg,92%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =8.65(br d,J=1.2Hz,1H),8.50(d,J=3.6Hz,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=7.8Hz,1H),5.42(t,J=7.8Hz,1H),5.19-5.28(m,1H),4.95(d,J=5.2Hz,1H),3.84(d,J=5.2,10.8Hz,4H),3.49-3.63(m,2H),3.12(t,J=6.4Hz,1H),3.03(t,J=10.4Hz,1H),2.70-2.79(m,1H),2.06(s,3H),2.02(d,J=7.2Hz,1H),1.77(t,J=6.4Hz,3H),1.66-1.74(m,1H),1.51-1.59(m,4H),1.45-1.51(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=468.3。

[1036] 实施例387:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-2-基)喹啉-4(1H)-酮

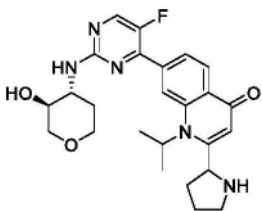
[1037]



[1038] 向2-(氮杂环丁烷-2-基)-7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基喹啉-4(1H)-酮(30mg,64.17 μ mol)于甲醇(1mL)中的溶液中添加甲醛溶液(52.1mg,642 μ mol,47.8 μ L,37%) and 氰基硼氢化钠(8.06mg,128 μ mol)。将反应混合物在25℃下搅拌1h,然后通过添加水(3mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18,100x30mm,10 μ m;流动相:乙腈水溶液(含10mM NH₄HCO₃),8.0min内梯度20%-70%)纯化;检测器,UV 254nm。获得标题化合物(11mg,35.6%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =8.69(br s,1H),8.50(d,J=3.6Hz,1H),8.29(d,J=8.4Hz,1H),7.89(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),6.36-6.43(m,1H),4.96(d,J=5.4Hz,1H),4.62(t,J=8.8Hz,1H),3.83-3.87(m,3H),3.47-3.59(m,2H),3.04(t,J=10.4Hz,1H),2.94-2.96(m,1H),2.48(s,1H),2.34-2.40(m,1H),2.32(s,3H),2.26(s,3H),2.02(d,J=12.0Hz,1H),1.69-1.75(m,6H),1.61-1.69(m,1H),1.46-1.58(m,1H)。LC-MS(M+H)⁺=482.3。

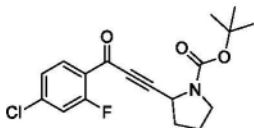
[1039] 实施例388:7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吡咯烷-2-基)喹啉-4(1H)-酮

[1040]



[1041] 步骤1: 2-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

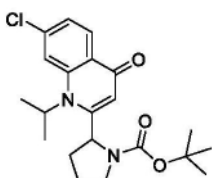
[1042]



[1043] 标题化合物 (1.3g, 76%) 以类似于实施例386步骤1的方式由4-氯-2-氟苯甲酰氯和2-乙炔基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 352.1。

[1044] 步骤2: 2-(7-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

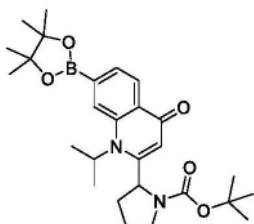
[1045]



[1046] 在室温下向2-(3-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.9g, 2.7mmol)于二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液中分批添加异丙胺(240mg, 4.06mmol)和碳酸钾(572mg, 4.14mmol)。将所得混合物在130℃下在氮气氛围下搅拌5h, 然后冷却至室温。添加水(15mL), 并且将混合物用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过combi-flash经硅胶纯化, 用石油醚中的乙酸乙酯(0-60%梯度, 体积/体积)洗脱以得到标题化合物(180mg, 17%)。LC-MS (M+H)⁺ = 391.1。

[1047] 步骤3:2-(1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

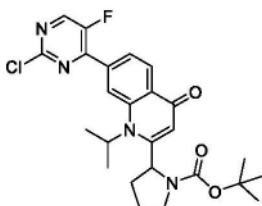
[1048]



[1049] 标题化合物(170mg,粗品用于下一步骤)以类似于实施例1步骤6的方式由2-(7-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。LC-MS (M+H)⁺=483.3。

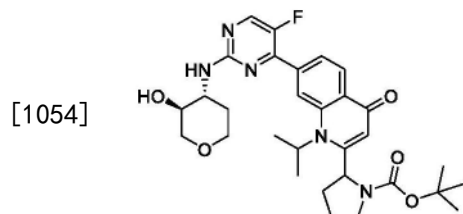
[1050] 步骤4:2-(7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1051]



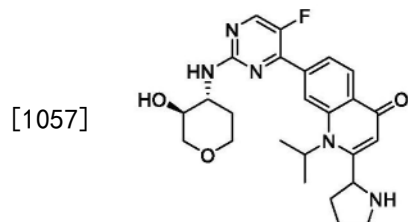
[1052] 标题化合物 (50mg, 23%) 以类似于实施例1步骤7的方式由2-(1-异丙基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺=487.2。

[1053] 步骤5: 2-(7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



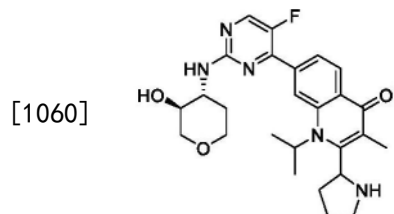
[1055] 标题化合物 (31mg, 68%) 以类似于实施例1步骤8的方式由2-(7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(3S,4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。LC-MS (M+H)⁺=568.3。

[1056] 步骤6: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-(吡咯烷-2-基)喹啉-4(1H)-酮



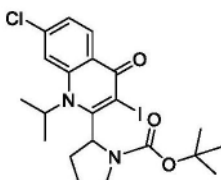
[1058] 标题化合物 (7mg, 27%) 以类似于实施例386步骤9的方式由2-(7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.97 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 8H), 1.68-1.46 (m, 2H)。LC-MS (M+H)⁺=468.1。

[1059] 实施例389: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)喹啉-4(1H)-酮



[1061] 步骤1: 2-(7-氯-3-碘-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

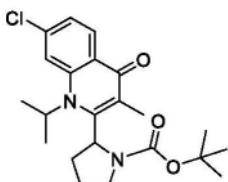
[1062]



[1063] 标题化合物 (43mg, 23%) 以类似于实施例16步骤1的方式由2-(7-氯-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 517.1。

[1064] 步骤2: 2-(7-氯-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

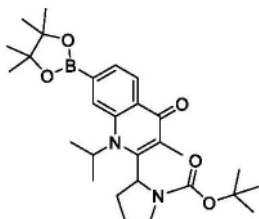
[1065]



[1066] 标题化合物 (32mg, 94%) 以类似于实施例9步骤2的方式由2-(7-氯-3-碘-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 405.1。

[1067] 步骤3: 2-(1-异丙基-3-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

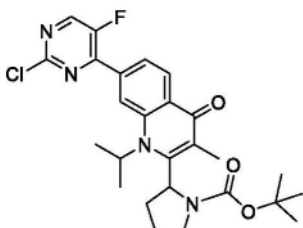
[1068]



[1069] 标题化合物 (50mg, 粗品用于下一步骤) 以类似于实施例1步骤6的方式由2-(7-氯-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。LC-MS (M+H)⁺ = 497.4。

[1070] 步骤4: 2-(7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

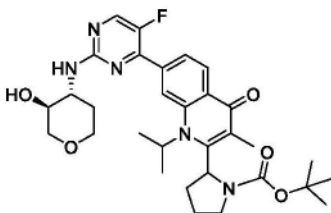
[1071]



[1072] 标题化合物 (14mg, 35%) 以类似于实施例1步骤7的方式由2-(1-异丙基-3-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和2,4-二氯-5-氟嘧啶制备。LC-MS (M+H)⁺ = 501.2。

[1073] 步骤5: 2-(7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

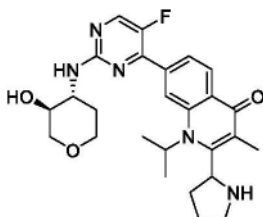
[1074]



[1075] 标题化合物(10mg, 57%)以类似于实施例1步骤8的方式由2-(7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(3S, 4R)-4-氨基噁烷-3-醇盐酸盐制备。LC-MS (M+H)⁺=582.4。

[1076] 步骤6: 7-(5-氟-2-(((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-2-(吡咯烷-2-基)喹啉-4(1H)-酮

[1077]



[1078] 标题化合物 (1mg, 11%) 以类似于实施例386步骤9的方式由2-(7-(5-氟-2-((3S, 4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1-异丙基-3-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73-8.68 (m, 1H), 8.50 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.34-8.27 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.71-5.59 (m, 1H), 4.96 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 3H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.58-1.44 (m, 1H)。LC-MS (M+H)⁺ = 482.1。

[1079] 生物测定

[1080] 在基于时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 方法的测定中测试本文所公开的化合物对CDK4/细胞周期蛋白D1或CDK6/细胞周期蛋白D3激酶的抑制。在384孔低容量黑色板中,在含有CDK4/细胞周期蛋白D1或CDK6/细胞周期蛋白D3、1mM ATP、0.15μM Rb (Ser780) -生物素底物和0-10μM化合物的反应混合物中,在含有50mM HEPES pH7.0、0.02% NaN₃、0.01% BSA、0.1mM原钒酸盐、50mM MgCl₂、1mM DTT和0.005% Tween-20的缓冲液中进行测定。将激酶与化合物在室温下孵育60分钟,并且通过添加ATP和Rb (Ser780) -生物素底物启动反应。在室温下反应120分钟后,根据制造商的说明 (Cisbio Bioassays) 添加等体积的终止/检测溶液。终止/检测溶液含有检测缓冲液 (Cisbio Bioassays) 中的链霉亲和素-XL665和抗-pRb (Ser780) mAb-Eu穴状化合物。将板在室温下孵育60分钟,并且在PHERAstar FSX读板器 (BMG Labtech) 上记录TR-FRET信号 (ex337nm, em665nm/620nm)。基于665nm处的荧光与620nm处的荧光的比率计算在浓度增加的化合物存在下CDK4/细胞周期蛋白D1或CDK6/细胞周期蛋白D3激酶活性的抑制百分比。通过Dotmatics将数据拟合到四参数逻辑方程,得到每种化合物的IC₅₀。

[1081] 表1.本文所公开的化合物的酶促活性IC₅₀(nM)

[1082]

实施例编号	CDK4D1 IC50 (nM)	CDK6D3 IC50 (nM)
1	101	808
2	68	1224
3	78	1248
4	251	978.9
5	249	3237
6	15	345
7	14	574
8	162	1782
9	59	590
10	40	1440
11	28	420
12	258	1935
13	93	539.4
14	42	714
15	15	255
16	8.3	257.3
17	7.5	120
18	27	1215
19	24	504
20	15	510
21	35	385
22	49	931
23	53	445.2
24	24	432
25	8.2	139.4
26	16	336
27	5.7	148.2

[1083]

28	17	374
29	19	361
30	30	780
31	13	481
32	10	200
33	12	324
34	10	430
35	6.9	276
36	57	552.9
37	22	682
38	24	888
39	24	744
40	8.8	149.6
41	24	1296
42	15	645
43	25	1300
44	29	1276
45	21	651
46	12	480
47	14	658
48	9.1	209.3
49	8.3	298.8
50	16	688
51	54	648
52	6.4	467.2
53	11	165
54	13	260
55	15	345
56	7	238
57	16	352
58	3.4	78.2
59	27	675
60	22	638
61	30	1170
62	17	255
63	22	484
64	26	702
65	31	744
66	21	651
67	21	483
68	34	1224
69	21	693
70	11	396
71	2.7	140.4
72	0.8	21.6
73	7.5	225
74	30	810
75	21	525

[1084]

76	28	588
77	26	598
78	22	352
79	34	850
80	22	616
81	23	483
82	12	540
83	32	928
84	6.8	170
85	19	494
86	21	777
87	22	682
88	4.1	405.9
89	3.8	406.6
90	5.7	250.8
91	24	1056
92	4.1	131.2
93	8.7	295.8
94	11	165
95	13	208
96	21	273
97	64	2048
98	8.6	369.8
99	17	561
100	19	760
101	26	312
102	15	330
103	12	516
104	24	139.2
105	4.1	291.1
106	4.8	297.6
107	7.4	340.4
108	14	392
109	6.2	210.8
110	9.3	567.3
111	16	352
112	15	615
113	17	663
114	40	640
115	6.6	270.6
116	3.9	175.5
117	1.9	96.9
118	1.1	51.7
119	9.1	273
120	5.9	265.5
121	4.7	112.8
122	1.6	68.8
123	4.3	129

[1085]

124	5	230
125	15	360
386	12	375
387	5.1	237
388	10	450
389	1.6	220