



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107383009 B

(45)授权公告日 2020.06.09

(21)申请号 201710395346.X

(22)申请日 2013.06.12

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107383009 A

(43)申请公布日 2017.11.24

(30)优先权数据

61/659,245 2012.06.13 US

61/691,463 2012.08.21 US

61/740,012 2012.12.20 US

61/774,841 2013.03.08 US

(62)分案原申请数据

201380041027.9 2013.06.12

(73)专利权人 因塞特控股公司

地址 美国德拉萨州

(72)发明人 吴亮星 张丰雷 何春红 孙亚平  
路良 钱定权 徐美忠 卓金聪  
姚文庆

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

代理人 顾云峰 黄遵玲

(51)Int.Cl.

C07D 471/14(2006.01)

C07D 495/14(2006.01)

C07D 471/20(2006.01)

C07D 491/22(2006.01)

C07D 471/22(2006.01)

C07D 498/14(2006.01)

A61K 31/5365(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61P 19/08(2006.01)

(56)对比文件

WO 2006124731 A2,2006.11.23,

CN 101437822 A,2009.05.20,

CN 1302301 A,2001.07.04,

审查员 蒋薇薇

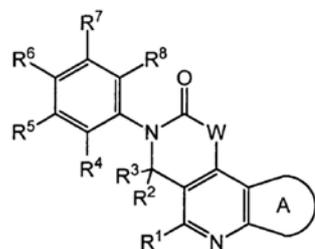
权利要求书2页 说明书207页

序列表1页

(54)发明名称

作为FGFR抑制剂的取代的三环化合物

(57)摘要

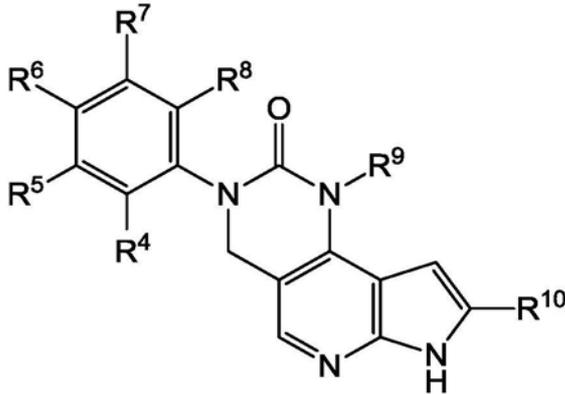


I 本发明涉及

作为一种或多种FGFR酶的抑制剂且适用于治疗  
FGFR相关的疾病如癌症的式I三环化合物和所述  
式I三环化合物的药物组合物。

CN 107383009 B

1. 一种式IIa化合物:



IIa

或其药学上可接受的盐,其中:

$R^4$ 和 $R^8$ 各自独立地是卤素;

$R^6$ 是H;

$R^5$ 和 $R^7$ 各自是甲氧基;

$R^9$ 是H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被OH取代;

$R^{10}$ 是被4-7元杂环烷基取代的 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述4-7元杂环烷基选自吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基和氮杂环丁烷基,且其中所述4-7元杂环烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $OR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 和 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ ;

各 $R^{a5}$ 、 $R^{b5}$ 、 $R^{c5}$ 和 $R^{d5}$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代: $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ;

各 $R^{a6}$ 、 $R^{b6}$ 、 $R^{c6}$ 和 $R^{d6}$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{2-4}$ 烯基和 $C_{2-4}$ 炔基,其中所述 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基和 $C_{2-4}$ 炔基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、二( $C_{1-4}$ 烷基)氨基、 $C_{1-4}$ 卤烷基和 $C_{1-4}$ 卤烷氧基;且

各 $R^{e6}$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基和CN。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^9$ 是H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^9$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>9</sup>是甲基。
5. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>9</sup>是甲基、乙基、环丙基、环丙基甲基或环丁基。
6. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>10</sup>是被4-7元杂环烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述4-7元杂环烷基选自吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基和氮杂环丁烷基。
7. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体。
8. 权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制FGFR酶的药物中的用途。
9. 权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的癌症的药物中的用途。
10. 如权利要求9所述的用途,其中所述癌症选自膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胆囊癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、白血病、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、毛细细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、成胶质细胞瘤、黑素瘤和横纹肌肉瘤。
11. 如权利要求9所述的用途,其中所述癌症选自成人T细胞白血病和急性骨髓性白血病。
12. 权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的骨髓增生性病症的药物中的用途。
13. 如权利要求12所述的用途,其中所述骨髓增生性病症选自真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。
14. 权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的骨骼或软骨细胞病症的药物中的用途。
15. 如权利要求14所述的用途,其中所述骨骼或软骨细胞病症选自软骨发育不良、侏儒症、亚伯特综合征、克鲁宗综合征、杰克逊-韦斯综合征、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征、普法伊弗综合征和颅缝早闭综合征。
16. 如权利要求14所述的用途,其中所述骨骼或软骨细胞病症选自软骨发育不全和致死性骨发育不良(TD)。
17. 权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的低磷酸盐血症病症的药物中的用途。
18. 如权利要求17所述的用途,其中所述低磷酸盐血症病症是X连锁低磷酸盐血症性佝偻病、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病和常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病、或肿瘤诱发的软骨病。

## 作为FGFR抑制剂的取代的三环化合物

[0001] 本申请是申请号为201380041027.9、申请日为2013年6月12日、发明名称为“作为FGFR抑制剂的取代的三环化合物”的中国发明专利申请的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/US2013/045309的PCT国际申请的中国国家阶段申请,该国际申请要求申请日分别为2012年6月13日、2012年8月21日、2012年12月20日、2013年3月8日,申请号分别为61/659,245、61/691,463、61/740,012、61/774,841的美国临时申请的优先权。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及作为一种或多种FGFR酶的抑制剂且适用于治疗FGFR相关的疾病如癌症的三环化合物和包括所述三环化合物的药物组合物。

### [0003] 发明背景

[0004] 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 是结合成纤维细胞生长因子 (FGF) 配体的受体酪氨酸激酶。存在四种能够结合配体且涉及于包括组织发育、血管生成、伤口愈合和代谢调控的许多生理过程的调控中的FGFR蛋白 (FGFR1-4)。在配体结合后,受体经受二聚化和磷酸化,从而导致刺激蛋白质激酶活性以及募集许多细胞内对接蛋白。这些相互作用有助于活化一系列对细胞生长、增殖和存活重要的细胞内信号传导路径,包括Ras-MAPK、AKT-PI3K和磷脂酶C (综述于Eswarakumar等Cytokine&Growth Factor Reviews,2005中)。通过过度表达FGF配体或FGFR或活化FGFR的突变达成的这个路径的异常活化可导致肿瘤发展、进展以及对常规癌症疗法具有抗性。在人癌症中,已描述导致配体非依赖性受体活化的遗传改变,包括基因扩增、染色体易位和体细胞突变。对数以千计肿瘤样本的大规模DNA测序已揭示FGFR路径的组分在人癌症中最常被突变。这些活化性突变中的许多与导致骨骼发育不良综合征的生殖系突变一致。导致人疾病中的异常配体依赖性信号传导的机制包括FGF过度表达和FGFR剪接中导致受体具有更混杂配体结合能力的变化 (综述于Knights和Cook Pharmacology&Therapeutics,2010;Turner和Grose,Nature Reviews Cancer,2010中)。因此,开发靶向FGFR的抑制剂可适用于临床治疗FGF或FGFR活性升高的疾病。

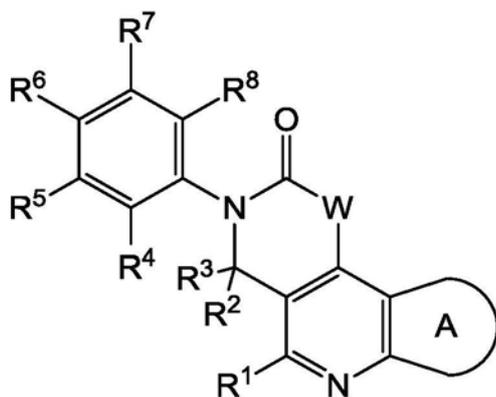
[0005] FGF/FGFR牵涉于其中的癌症类型包括但不限于:癌瘤 (例如膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌);造血性恶性肿瘤 (例如多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma)、骨髓增生性赘瘤和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's Macroglobulinemia));和其它赘瘤 (例如成胶质细胞瘤、黑素瘤和横纹肌肉瘤)。除在致癌性赘瘤中的作用之外,FGFR活化也已牵涉于骨骼和软骨细胞病症,包括但不限于软骨发育不全和颅缝早闭综合征中。

[0006] 对开发用于治疗癌症和其它疾病的新型药物存在持续需要,而本文所述的FGFR抑制剂有助于解决这个需要。

### [0007] 发明概述

[0008] 本发明涉及一种式I化合物:

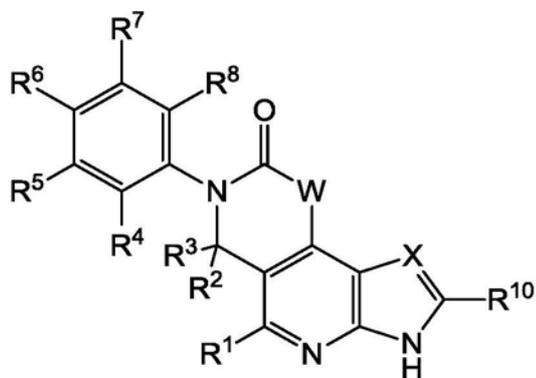
[0009]



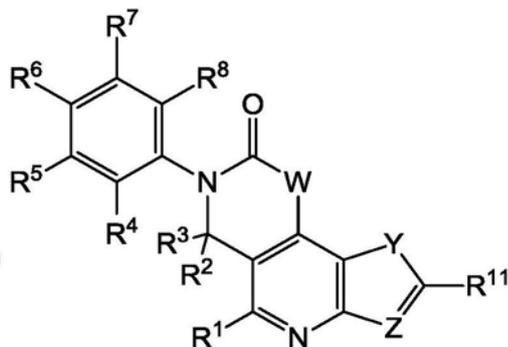
I

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中组分变量是在下文中定义。

[0011] 本发明进一步涉及一种式II、III或IV化合物:

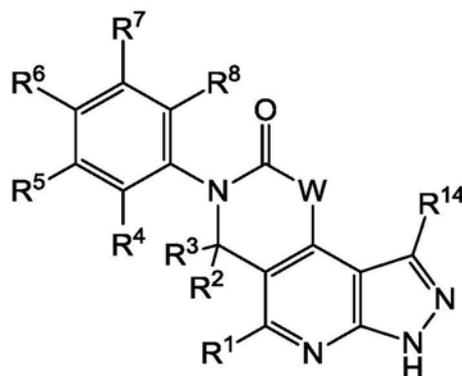


II



III

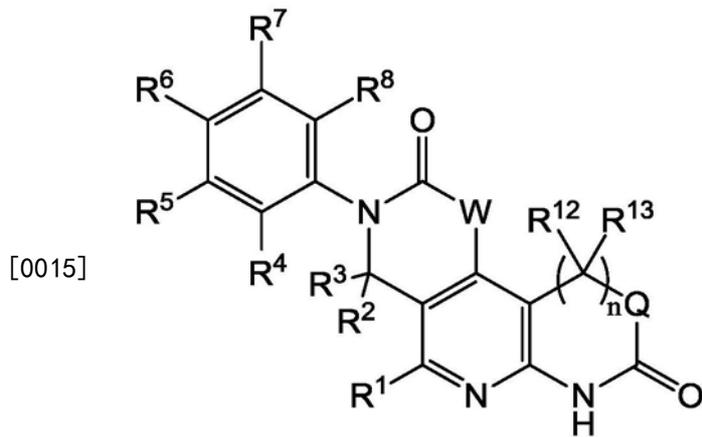
[0012]



IV

[0013] 或其药学上可接受的盐,其中组分变量是在下文中定义。

[0014] 本发明进一步涉及一种式V化合物:



V

[0016] 或其药学上可接受的盐,其中组分变量是在下文中定义。

[0017] 本发明进一步涉及一种包含具有式I、II、III、IV和V的任一者的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0018] 本发明进一步涉及一种治疗患者的癌症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的具有式I、II、III、IV和V的任一者的化合物或其药学上可接受的盐。

[0019] 本发明进一步涉及一种治疗患者的骨髓增生性疾病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的具有式I、II、III、IV和V的任一者的化合物或其药学上可接受的盐。

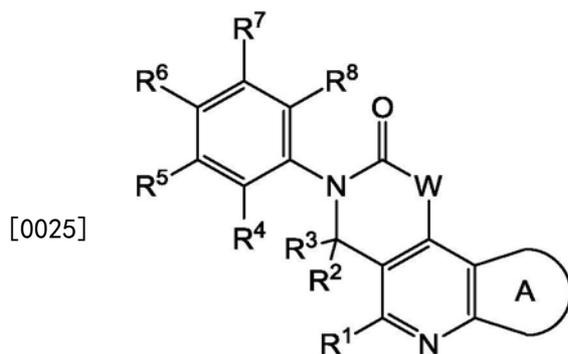
[0020] 本发明进一步涉及一种治疗患者的骨骼或软骨细胞病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的具有式I、II、III、IV和V的任一者的化合物或其药学上可接受的盐。

[0021] 本发明进一步涉及具有式I、II、III、IV和V的任一者的化合物或其药学上可接受的盐在疗法中的用途。

[0022] 本发明进一步涉及具有式I、II、III、IV和V的任一者的化合物或其药学上可接受的盐制备用于疗法中的药剂的用途。

[0023] 详述

[0024] 本发明涉及一种是式I化合物的FGFR抑制剂:

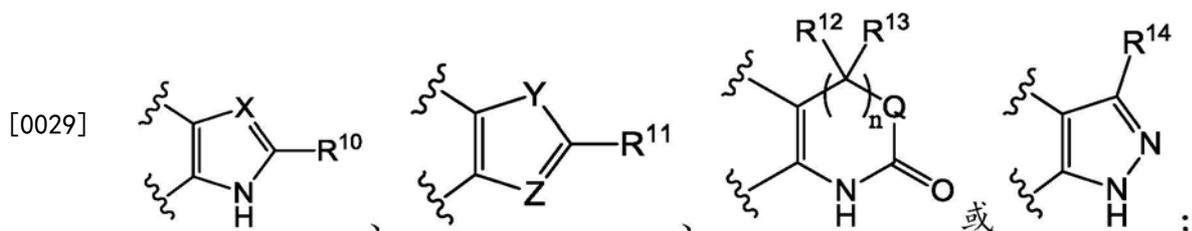


I

[0026] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0027] W是NR<sup>9</sup>、O或CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;

[0028] 环A是:



[0030] X是CR<sup>15</sup>或N;

[0031] Y是NR<sup>16</sup>、O或S;

[0032] Z是N或CH;

[0033] Q是不存在、O、NR<sup>16a</sup>或CR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>;

[0034] n是0或1,其中当n是0时,那么Q不是不存在;

[0035] R<sup>1</sup>是H、NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、卤基和C<sub>1-3</sub>烷基;

[0036] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、CN、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和C<sub>1-7</sub>烷基,其中所述C<sub>1-7</sub>烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、OR<sup>a</sup>、CN、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[0037] 或R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>连同它们所连接的碳原子一起形成3-7元环烷基环或4-7元杂环烷基环,各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>和NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>;

[0038] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)R<sup>b1</sup>、S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)R<sup>b1</sup>、S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

[0039] R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基或(4-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基和(4-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>9a</sup>的取代基取代;

[0040] 各R<sup>9a</sup>独立地选自Cy<sup>1</sup>、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a2</sup>、SR<sup>a2</sup>、C(O)R<sup>b2</sup>、C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(O)OR<sup>a2</sup>、OC(O)R<sup>b2</sup>、OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)R<sup>b2</sup>、S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>1</sup>、卤基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a2</sup>、SR<sup>a2</sup>、C(O)R<sup>b2</sup>、C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(O)OR<sup>a2</sup>、OC(O)R<sup>b2</sup>、OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)R<sup>b2</sup>、S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

[0041]  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代；

[0042] 各 $R^{10a}$ 独立地选自 $Cy^2$ 、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、卤基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

[0043] 或 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

[0044] 或 $R^{12a}$ 和 $R^{13a}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

[0045] 或 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

$OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

[0046]  $R^{16}$ 和 $R^{16a}$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、芳基- $C_{1-4}$ 烷基、环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、芳基- $C_{1-4}$ 烷基、环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代: $Cy^3$ 、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a4}$ 、 $SR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: $Cy^3$ 、卤基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a4}$ 、 $SR^{a4}$ 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ;

[0047]  $R^A$ 和 $R^B$ 各自独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基或(4-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、二( $C_{1-4}$ 烷基)氨基、 $C_{1-4}$ 卤烷基和 $C_{1-4}$ 卤烷氧基;

[0048]  $Cy^1$ 、 $Cy^2$ 和 $Cy^3$ 各自独立地选自 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基,其各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自自由的取代基取代:卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a5}$ 、 $SR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})R^{b5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 和 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a5}$ 、 $SR^{a5}$ 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 和 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ ;

[0049] 各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^{a1}$ 、 $R^{b1}$ 、 $R^{c1}$ 、 $R^{d1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{b2}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{d2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{b3}$ 、 $R^{c3}$ 、 $R^{d3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{b4}$ 、 $R^{c4}$ 以及 $R^{d4}$ 、 $R^{a5}$ 、 $R^{b5}$ 、 $R^{c5}$ 和 $R^{d5}$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基或(4-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、

(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基和(4-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

[0050] 或任何R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-6元杂芳基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

[0051] 或任何R<sup>c1</sup>和R<sup>d1</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-6元杂芳基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

[0052] 或任何R<sup>c2</sup>和R<sup>d2</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6元杂芳基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

[0053] 或任何R<sup>c3</sup>和R<sup>d3</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-6元杂芳基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC

(O) NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>;

[0054] 或任何R<sup>c4</sup>和R<sup>d4</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-6元杂芳基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>；

[0055] 或任何R<sup>c5</sup>和R<sup>d5</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-6元杂芳基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4-7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>a6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、C(O)OR<sup>a6</sup>、OC(O)R<sup>b6</sup>、OC(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(O)OR<sup>a6</sup>、C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、NR<sup>c6</sup>C(=NR<sup>e6</sup>)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)R<sup>b6</sup>、S(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、NR<sup>c6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>；

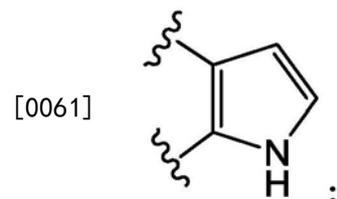
[0056] 各R<sup>e1</sup>、R<sup>e2</sup>、R<sup>e3</sup>、R<sup>e4</sup>和R<sup>e5</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、CN、OR<sup>a6</sup>、SR<sup>b6</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b6</sup>、C(O)R<sup>b6</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>和C(O)NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>；

[0057] 各R<sup>a6</sup>、R<sup>b6</sup>、R<sup>c6</sup>和R<sup>d6</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>2-4</sub>烯基和C<sub>2-4</sub>炔基，其中所述C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基和C<sub>2-4</sub>炔基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基、C<sub>1-4</sub>卤烷基和C<sub>1-4</sub>卤烷氧基；

[0058] 或任何R<sup>c6</sup>和R<sup>d6</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：OH、CN、氨基、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基、C<sub>1-4</sub>卤烷基和C<sub>1-4</sub>卤烷氧基；且

[0059] 各R<sup>e6</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基和CN；

[0060] 前提是当环A是



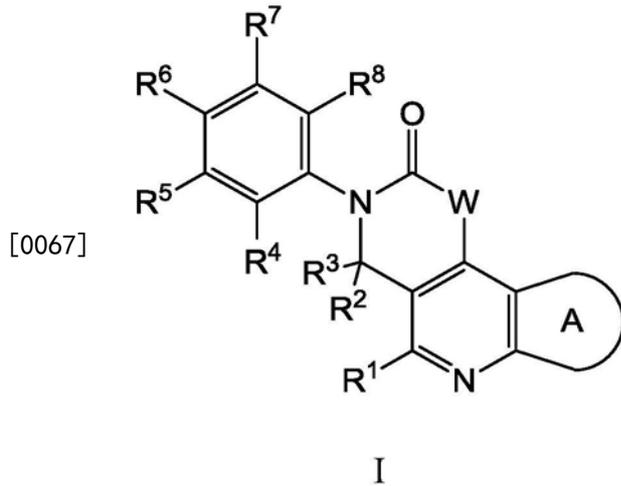
[0062] W是NR<sup>9</sup>；

[0063] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>各自是H；且

[0064] R<sup>9</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基时；

[0065] 那么 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 中至少四者不同于H。

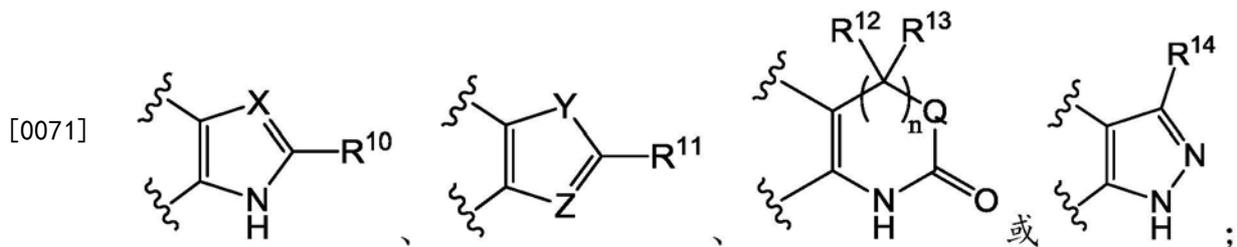
[0066] 在一些实施方案中,本发明涉及一种是式I化合物的FGFR抑制剂:



[0068] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0069] W是 $NR^9$ 或O;

[0070] 环A是:



[0072] X是 $CR^{15}$ 或N;

[0073] Y是 $NR^{16}$ 、O或S;

[0074] Z是N或CH;

[0075] Q是不存在、O、 $NR^{16a}$ 或 $CR^{12a}R^{13a}$ ;

[0076] n是0或1,其中当n是0时,那么Q不是不存在;

[0077]  $R^1$ 是H、 $NR^A R^B$ 、卤基和 $C_{1-3}$ 烷基;

[0078]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、CN、 $C(O)NR^c R^d$ 和 $C_{1-7}$ 烷基,其中所述 $C_{1-7}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 $OR^a$ 、CN、 $NR^c R^d$ 和 $C(O)NR^c R^d$ ;

[0079] 或 $R^2$ 和 $R^3$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3-7元环烷基环或4-7元杂环烷基环,各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^b$ 和 $NR^c C(O)OR^a$ ;

[0080]  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和3-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、

$C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ;

[0081]  $R^9$ 是H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基或(3-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基- $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基- $C_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $C_{1-4}$ 烷基和(3-10元杂环烷基)- $C_{1-4}$ 烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{9a}$ 的取代基取代;

[0082] 各 $R^{9a}$ 独立地选自 $Cy^1$ 、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a2}$ 、 $SR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: $Cy^1$ 、卤基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a2}$ 、 $SR^{a2}$ 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ;

[0083]  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和3-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代;

[0084] 各 $R^{10a}$ 独立地选自 $Cy^2$ 、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: $Cy^2$ 、卤基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

[0085] 或 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: $Cy^2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: $Cy^2$ 、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ;

和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

[0086] 或R<sup>12a</sup>和R<sup>13a</sup>连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:Cy<sup>2</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:Cy<sup>2</sup>、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;

[0087] R<sup>16</sup>和R<sup>16a</sup>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、杂芳基-C<sub>1-4</sub>烷基和杂环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基和(3-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:Cy<sup>3</sup>、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a4</sup>、SR<sup>a4</sup>、C(O)R<sup>b4</sup>、C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(O)OR<sup>a4</sup>、OC(O)R<sup>b4</sup>、OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、S(O)R<sup>b4</sup>、S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:Cy<sup>3</sup>、卤基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a4</sup>、SR<sup>a4</sup>、C(O)R<sup>b4</sup>、C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(O)OR<sup>a4</sup>、OC(O)R<sup>b4</sup>、OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、S(O)R<sup>b4</sup>、S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>;

[0088] R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>各自独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基或(3-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基,其中所述C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基和(3-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基硫基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基、C<sub>1-4</sub>卤烷基和C<sub>1-4</sub>卤烷氧基;

[0089] Cy<sup>1</sup>、Cy<sup>2</sup>和Cy<sup>3</sup>各自独立地选自C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基,其各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a5</sup>、SR<sup>a5</sup>、C(O)R<sup>b5</sup>、C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(O)OR<sup>a5</sup>、OC(O)R<sup>b5</sup>、OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>、C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、S(O)R<sup>b5</sup>、S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和3-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a5</sup>、SR<sup>a5</sup>、C(O)R<sup>b5</sup>、C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(O)OR<sup>a5</sup>、OC(O)R<sup>b5</sup>、OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(=NR<sup>e5</sup>)



[0094] 或任何 $R^{c3}$ 和 $R^{d3}$ 连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的3、4、5、6或7元杂环烷基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、5-6元杂芳基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ ；

[0095] 或任何 $R^{c4}$ 和 $R^{d4}$ 连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的3、4、5、6或7元杂环烷基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、5-6元杂芳基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ ；

[0096] 或任何 $R^{c5}$ 和 $R^{d5}$ 连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的3、4、5、6或7元杂环烷基： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、5-6元杂芳基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3-7元杂环烷基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{a6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ ；

[0097] 各 $R^{e1}$ 、 $R^{e2}$ 、 $R^{e3}$ 、 $R^{e4}$ 和 $R^{e5}$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、CN、 $OR^{a6}$ 、 $SR^{b6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ；

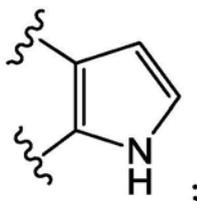
[0098] 各 $R^{a6}$ 、 $R^{b6}$ 、 $R^{c6}$ 和 $R^{d6}$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{2-4}$ 烯基和 $C_{2-4}$ 炔基，其中所述 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基和 $C_{2-4}$ 炔基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、二( $C_{1-4}$ 烷基)氨基、 $C_{1-4}$ 卤烷基和 $C_{1-4}$ 卤烷氧基；

[0099] 或任何 $R^{c6}$ 和 $R^{d6}$ 连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的3、4、5、6或7元杂环烷基：OH、CN、氨基、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、二( $C_{1-4}$ 烷基)氨基、 $C_{1-4}$ 卤烷基和 $C_{1-4}$ 卤烷氧基；且

[0100] 各 $R^{e6}$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基和CN；

[0101] 前提是当环A是

[0102]

[0103] W是NR<sup>9</sup>;[0104] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>各自是H;且[0105] R<sup>9</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基时;[0106] 那么R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中至少四者不同于H。

[0107] 在一些实施方案中:

[0108] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)R<sup>b1</sup>、S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)R<sup>b1</sup>、S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

[0109] R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基或(4-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基和(4-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>9a</sup>的取代基取代;

[0110] 各R<sup>9a</sup>独立地选自Cy<sup>1</sup>、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a2</sup>、SR<sup>a2</sup>、C(O)R<sup>b2</sup>、C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(O)OR<sup>a2</sup>、OC(O)R<sup>b2</sup>、OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)R<sup>b2</sup>、S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>1</sup>、卤基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a2</sup>、SR<sup>a2</sup>、C(O)R<sup>b2</sup>、C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(O)OR<sup>a2</sup>、OC(O)R<sup>b2</sup>、OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>、NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>、NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)R<sup>b2</sup>、S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

[0111] R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>13a</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)R<sup>b3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>;其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被

1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代；

[0112] 各R<sup>10a</sup>独立地选自Cy<sup>2</sup>、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>2</sup>、卤基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>；

[0113] 或R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>2</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>2</sup>、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>；

[0114] 或R<sup>12a</sup>和R<sup>13a</sup>连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>2</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>2</sup>、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>；

[0115] R<sup>16</sup>和R<sup>16a</sup>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基和(4-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基、(5-10元杂芳基)-C<sub>1-4</sub>烷基和(4-10元杂环烷基)-C<sub>1-4</sub>烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>3</sup>、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a4</sup>、SR<sup>a4</sup>、C(O)R<sup>b4</sup>、C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(O)OR<sup>a4</sup>、OC(O)R<sup>b4</sup>、OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、S(O)R<sup>b4</sup>、S(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>3</sup>、卤基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a4</sup>、SR<sup>a4</sup>、C(O)R<sup>b4</sup>、C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(O)OR<sup>a4</sup>、OC(O)R<sup>b4</sup>、OC(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)OR<sup>a4</sup>、NR<sup>c4</sup>C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup>、NR<sup>c4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>；





$\text{NR}^{\text{e6}}\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ，其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基、4-7元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基和5-6元杂芳基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{SR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e6}})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

[0125] 各 $\text{R}^{\text{e1}}$ 、 $\text{R}^{\text{e2}}$ 、 $\text{R}^{\text{e3}}$ 、 $\text{R}^{\text{e4}}$ 和 $\text{R}^{\text{e5}}$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{\text{a6}}$ 、 $\text{SR}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$ ；

[0126] 各 $\text{R}^{\text{a6}}$ 、 $\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $\text{R}^{\text{c6}}$ 和 $\text{R}^{\text{d6}}$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基和 $\text{C}_{2-4}$ 炔基，其中所述 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基和 $\text{C}_{2-4}$ 炔基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、氨基、卤基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基硫基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基氨基、二( $\text{C}_{1-4}$ 烷基)氨基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 卤烷氧基；

[0127] 或任何 $\text{R}^{\text{c6}}$ 和 $\text{R}^{\text{d6}}$ 连同它们所连接的 $\text{N}$ 原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基： $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、氨基、卤基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基硫基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基氨基、二( $\text{C}_{1-4}$ 烷基)氨基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤烷基和 $\text{C}_{1-4}$ 卤烷氧基；且

[0128] 各 $\text{R}^{\text{e6}}$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $\text{CN}$ 。

[0129] 在一些实施方案中， $\text{W}$ 是 $\text{NR}^{\text{9}}$ 或 $\text{O}$ 。

[0130] 在一些实施方案中， $\text{W}$ 是 $\text{O}$ 。

[0131] 在一些实施方案中， $\text{W}$ 是 $\text{NR}^{\text{9}}$ 或 $\text{CR}^{\text{17}}\text{CR}^{\text{18}}$ 。

[0132] 在一些实施方案中， $\text{W}$ 是 $\text{CR}^{\text{17}}\text{CR}^{\text{18}}$ 。

[0133] 在一些实施方案中， $\text{W}$ 是 $\text{NR}^{\text{9}}$ 。

[0134] 在一些实施方案中， $\text{R}^{\text{9}}$ 是 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基或(4-10元杂环烷基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基，其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{\text{9a}}$ 的取代基取代。

[0135] 在一些实施方案中， $\text{R}^{\text{9}}$ 是 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基或(4-10元杂环烷基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基，其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基各自任选被1、2或3个 $\text{R}^{\text{9a}}$ 取代。

[0136] 在一些实施方案中， $\text{R}^{\text{9}}$ 是 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基或(4-10元杂环烷基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基，其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、(5-10元杂芳基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基和(4-10元杂环烷基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基各自任选被 $\text{R}^{\text{9a}}$ 取代。

[0137] 在一些实施方案中， $\text{R}^{\text{9}}$ 是 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基- $\text{C}_{1-4}$ 烷基或(5-10元杂芳基)- $\text{C}_{1-4}$ 烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自 $\text{R}^{\text{9a}}$ 的取代基取代。

[0138] 在一些实施方案中,  $R^9$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-4}$  烷基, 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自  $R^{9a}$  的取代基取代。

[0139] 在一些实施方案中,  $R^9$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-4}$  烷基, 各自任选被 1、2 或 3 个独立地选自  $R^{9a}$  的取代基取代。

[0140] 在一些实施方案中,  $R^9$  是 H、任选被 OH 取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-4}$  烷基。

[0141] 在一些实施方案中,  $R^9$  是 H、任选被 OH 取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、4-10 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-4}$  烷基。

[0142] 在一些实施方案中,  $R^9$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-4}$  烷基。

[0143] 在一些实施方案中,  $R^9$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、4-10 元杂环烷基、 $C_{6-10}$  芳基- $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-4}$  烷基。

[0144] 在一些实施方案中,  $R^9$  是  $C_{1-6}$  烷基。

[0145] 在一些实施方案中,  $R^9$  是甲基。

[0146] 在一些实施方案中,  $R^9$  是任选被 1、2 或 3 个独立地选自  $R^{9a}$  的取代基取代的苯基。

[0147] 在一些实施方案中,  $R^9$  是任选被 1、2 或 3 个独立地选自  $R^{9a}$  的取代基取代的 5-10 元杂芳基。

[0148] 在一些实施方案中,  $R^9$  是任选被 1、2 或 3 个独立地选自  $R^{9a}$  的取代基取代的吡啶基。

[0149] 在一些实施方案中,  $R^9$  是吡啶基。

[0150] 在一些实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地选自 H、卤基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环烷基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$  和  $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ; 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自  $R^{10a}$  的取代基取代。

[0151] 在一些实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地选自 H、卤基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、5-10 元杂芳基、4-10 元杂环烷基和 CN, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环烷基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自  $R^{10a}$  的取代基取代。

[0152] 在一些实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地选自 H、卤基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基和  $C_{1-6}$  卤烷基, 其中所述  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基各自任选被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自  $R^{10a}$  的取代基取代。

[0153] 在一些实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地选自 H 和  $C_{1-6}$  烷基。

[0154] 在一些实施方案中,  $R^{17}$  是 H。

[0155] 在一些实施方案中,  $R^{18}$  是 H。

[0156] 在一些实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  均是 H。

[0157] 在一些实施方案中,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  均是  $C_{1-6}$  烷基。

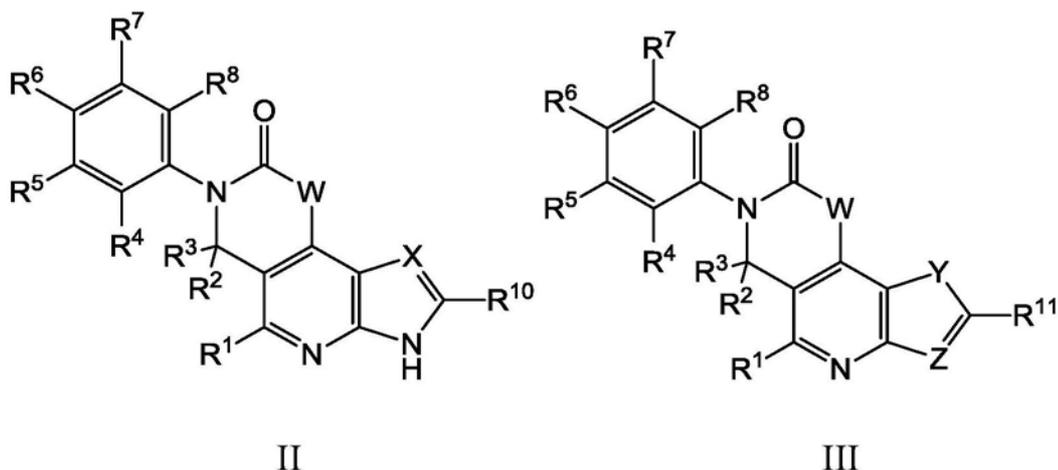
- [0158] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成 $C_{3-7}$ 环烷基。
- [0159] 在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、CN、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和 $C_{1-7}$ 烷基, 其中所述 $C_{1-7}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、OR<sup>a</sup>、CN、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。
- [0160] 在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 各自是H。
- [0161] 在一些实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自是H。
- [0162] 在一些实施方案中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自是H。
- [0163] 在一些实施方案中,  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)R<sup>b1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)R<sup>b1</sup>、S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; 其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、C(O)R<sup>b1</sup>、C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(O)OR<sup>a1</sup>、OC(O)R<sup>b1</sup>、OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>、NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>、NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)R<sup>b1</sup>、S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>。
- [0164] 在一些实施方案中,  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 的至少一者不同于H。
- [0165] 在一些实施方案中,  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 中至少两者不同于H。
- [0166] 在一些实施方案中,  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、CN和OR<sup>a1</sup>。
- [0167] 在一些实施方案中,  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自H、卤基和甲氧基。
- [0168] 在一些实施方案中,  $R^5$ 和 $R^7$ 均是甲氧基且 $R^4$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 各自独立地选自H和卤基。
- [0169] 在一些实施方案中,  $R^4$ 是卤基,  $R^5$ 是甲氧基,  $R^6$ 是H,  $R^7$ 是甲氧基且 $R^8$ 是卤基。
- [0170] 在一些实施方案中,  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{12a}$ 、 $R^{13a}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)R<sup>b3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; 其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代。
- [0171] 在一些实施方案中,  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)R<sup>b3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; 其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和3-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代。
- [0172] 在一些实施方案中,  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地选自H、卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)

$R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})R^{b3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代。

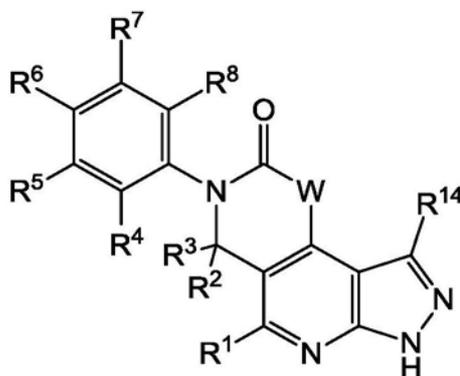
[0173] 在一些实施方案中， $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的3、4、5、6或7元环烷基： $Cy^2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、 $CN$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： $Cy^2$ 、卤基、 $CN$ 、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 。

[0174] 在一些实施方案中， $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0175] 在一些实施方案中，化合物具有式II、III或IV：



[0176]



IV。

[0177] 在一些实施方案中，化合物具有式II。

[0178] 在化合物具有式II的一些实施方案中，W是 $NR^9$ 或 $CR^{17}R^{18}$ 。

- [0179] 在化合物具有式II的一些实施方案中,W是NR<sup>9</sup>。
- [0180] 在化合物具有式II的一些实施方案中,W是CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>。
- [0181] 在化合物具有式II的一些实施方案中,X是CR<sup>15</sup>。
- [0182] 在化合物具有式II的一些实施方案中,X是CH。
- [0183] 在一些实施方案中,R<sup>15</sup>是H或任选被C<sub>1-6</sub>烷基取代的5-10元杂芳基。
- [0184] 在一些实施方案中,R<sup>10</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>2</sup>、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>2</sup>、卤基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>。
- [0185] 在一些实施方案中,R<sup>10</sup>是H、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>2</sup>、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>2</sup>、卤基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>。
- [0186] 在化合物具有式II的一些实施方案中,R<sup>10</sup>是H、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN或C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和3-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代。
- [0187] 在化合物具有式II的一些实施方案中,R<sup>10</sup>是H、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代。
- [0188] 在化合物具有式II的一些实施方案中,R<sup>10</sup>是H、甲基、乙基、苯基、吡啶基、哌啶基、四氢吡啶基、CN或C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述甲基、乙基、苯基、吡啶基、哌啶基和四氢吡啶基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>2</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和任选被OR<sup>a3</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0189] 在化合物具有式II的一些实施方案中,R<sup>10</sup>是H、苯基、吡啶基、哌啶基、四氢吡啶基、CN或C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>,其中所述苯基、吡啶基、哌啶基和四氢吡啶基各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy<sup>2</sup>和任选被OR<sup>a3</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0190] 在化合物具有式II的一些实施方案中,  $R^{10}$ 是H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡啶基、1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶基、甲基氨基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲基氨基羰基、(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)羰基、(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、环丙基氨基羰基、(3-氰基吡咯烷-1-基)羰基、(3-羟基哌啶-1-基)羰基、四氢-2H-吡喃-4-基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、吗啉-4-基羰基或(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基。

[0191] 在化合物具有式II的一些实施方案中,  $R^{10}$ 是H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡啶基、1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶基、甲基氨基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲基氨基羰基、(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)羰基、(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、环丙基氨基羰基、(3-氰基吡咯烷-1-基)羰基或(3-羟基哌啶-1-基)羰基。

[0192] 在化合物具有式II的一些实施方案中,  $R^{10}$ 是H、(4-甲基哌嗪-1-基)苯基、1-甲基-1H-吡啶基、1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶基、甲基氨基羰基、氰基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基、1-甲基哌啶-4-基、二甲基氨基羰基、(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)羰基、(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基、(4-甲基哌嗪-1-基)羰基、环丙基氨基羰基、(3-氰基吡咯烷-1-基)羰基、(3-羟基哌啶-1-基)羰基、吗啉-4-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-乙基哌嗪-1-基)甲基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基、氰基乙基哌嗪基甲基、氰基哌啶基甲基、氰基吡咯烷基甲基、(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲基、(四氢呋喃-3-基氨基)甲基、1H-咪唑-1-基甲基、1H-吡啶-1-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吗啉-4-基乙基、2-(二乙基氨基)乙基、2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基、2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基、(4-乙基哌嗪-1-基)甲基、3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]甲基、2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、(吡啶-3-基氧基)甲基、(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基、(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)甲基、(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基或(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基。

[0193] 在化合物具有式II的一些实施方案中,  $R^{10}$ 是吗啉-4-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-乙基哌嗪-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基、氰基乙基哌嗪基甲基、氰基哌啶基甲基、氰基吡咯烷基甲基、(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲基、(四氢呋喃-3-基氨基)甲基、1H-咪唑-1-基甲基、1H-吡啶-1-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-吗啉-4-基乙基、2-(二乙基氨基)乙基、2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基、2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基、(4-乙基哌嗪-1-基)甲基、3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]甲基或2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基。

[0194] 在化合物具有式II的一些实施方案中,  $R^{10}$ 是吗啉-4-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-乙基哌嗪-1-基)甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基、氰基乙基哌嗪基甲基、氰基哌啶基甲基、氰基吡咯烷基甲基、1H-咪唑-1-基甲基、1H-吡啶-1-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、(4-乙基哌嗪-1-基)甲基或3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]甲基。

[0195] 在化合物具有式II的一些实施方案中,  $R^{10}$ 是2-吡啶-2-基乙基、2-吗啉-4-基乙基、2-(二乙基氨基)乙基、2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基、2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基、2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基或2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基。

[0196] 在一些实施方案中,  $R^{10}$ 是任选被1、2或3个独立地选自 $Cy^2$ 、 $NR^cR^{d3}$ 和任选被 $OR^{a3}$ 取

代的C<sub>1-6</sub>烷基的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

[0197] 在一些实施方案中, R<sup>10</sup>是任选被4-7元杂环烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基, 其中所述4-7元杂环烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、OR<sup>a5</sup>、C(O)R<sup>b5</sup>、C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(O)OR<sup>a5</sup>、OC(O)R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>和NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>。

[0198] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>10</sup>是任选被4-7元杂环烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基, 其中所述4-7元杂环烷基选自吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基和氮杂环丁烷基, 且其中所述4-7元杂环烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、OR<sup>a5</sup>、C(O)R<sup>b5</sup>、C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(O)OR<sup>a5</sup>、OC(O)R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>和NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>。

[0199] 在一些实施方案中, R<sup>c3</sup>和R<sup>d3</sup>连同它们所连接的N原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基: C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a6</sup>和NR<sup>c6</sup>R<sup>d6</sup>。

[0200] 在一些实施方案中, C<sub>y</sub><sup>2</sup>选自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4-7元杂环烷基: 卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a5</sup>、SR<sup>a5</sup>、C(O)R<sup>b5</sup>、C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(O)OR<sup>a5</sup>、OC(O)R<sup>b5</sup>、OC(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(O)OR<sup>a5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、C(=NR<sup>e5</sup>)R<sup>b5</sup>、C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>C(=NR<sup>e5</sup>)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、NR<sup>c5</sup>S(O)R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>、NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、S(O)R<sup>b5</sup>、S(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>。

[0201] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>10</sup>是H。

[0202] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>10</sup>不同于H。

[0203] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)R<sup>b3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>; 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代。

[0204] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基和CN, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代。

[0205] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>1-6</sub>卤烷基, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代。

[0206] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>均是C<sub>1-6</sub>烷基。

[0207] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>均是甲基。

[0208] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>各自独立地选自H和卤基。

[0209] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>是H。

[0210] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>18</sup>是H。

[0211] 在化合物具有式II的一些实施方案中, R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>均是H。

[0212] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:  $Cy^2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:  $Cy^2$ 、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 。

[0213] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0214] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成环丁基或环戊基。

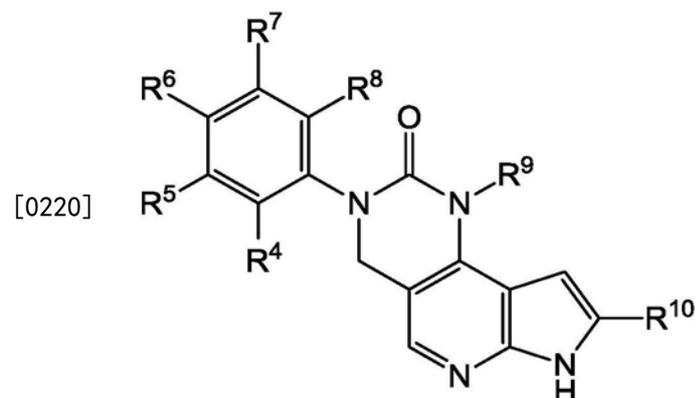
[0215] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:  $Cy^2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤烷基、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:  $Cy^2$ 、卤基、CN、 $OR^{a3}$ 、 $SR^{a3}$ 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 。

[0216] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成任选被 $C_{1-6}$ 烷基取代的4、5、6或7元杂环烷基。

[0217] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基。

[0218] 在一些实施方案中,  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 连同它们所连接的碳原子一起形成四氢吡喃环或N-甲基哌啶环。

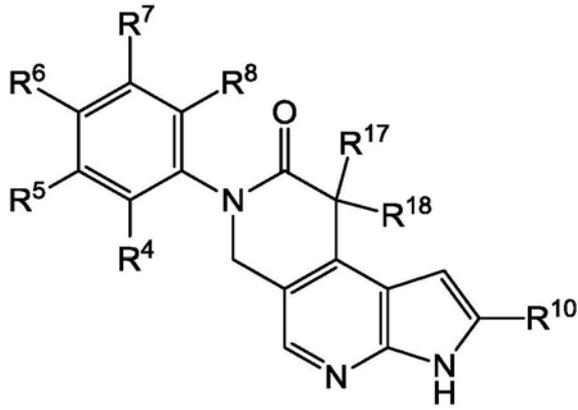
[0219] 在一些实施方案中,化合物具有式IIa:



[0221] IIa。

[0222] 在一些实施方案中,化合物具有式IIb:

[0223]



## IIb。

[0224] 在一些实施方案中,化合物具有式III。

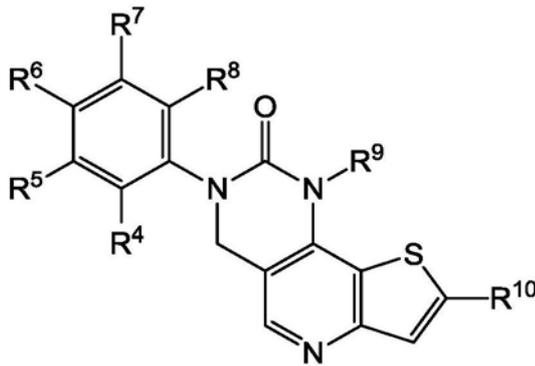
[0225] 在化合物具有式III的一些实施方案中,Z是CH。

[0226] 在化合物具有式III的一些实施方案中,Y是S。

[0227] 在化合物具有式III的一些实施方案中,R<sup>11</sup>是H。

[0228] 在一些实施方案中,化合物具有式IIIa:

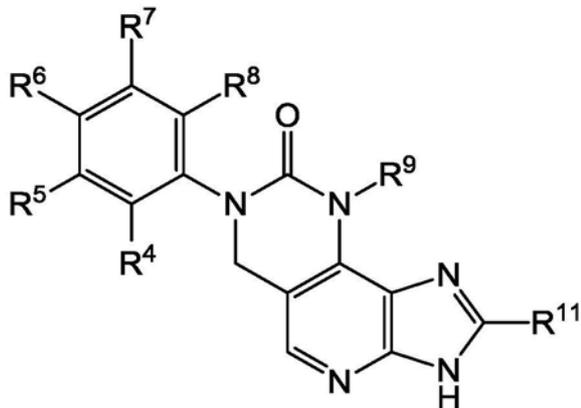
[0229]



## IIIa。

[0230] 在一些实施方案中,化合物具有式IIIb:

[0231]



## IIIb。

[0232] 在一些实施方案中,化合物具有式IV。

[0233] 在一些实施方案中,  $R^{14}$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基和CN;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2或3个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代。

[0234] 在化合物具有式IV的一些实施方案中,  $R^{14}$ 是H、 $C_{1-6}$ 烷基、3-10元杂环烷基或CN;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和3-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代。

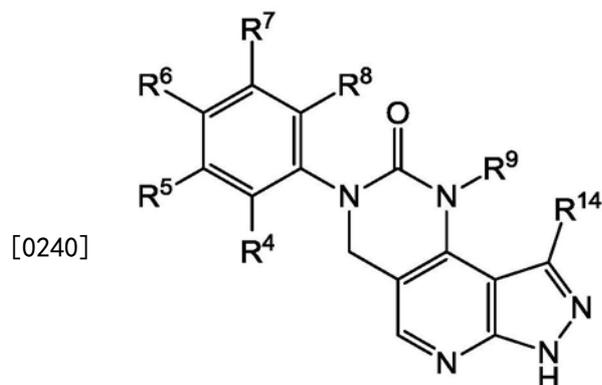
[0235] 在化合物具有式IV的一些实施方案中,  $R^{14}$ 是H、 $C_{1-6}$ 烷基、4-10元杂环烷基或CN;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代。

[0236] 在化合物具有式IV的一些实施方案中,  $R^{14}$ 是H、甲基、1-甲基哌啶基、CN、氰基甲基或2-羟基乙基。

[0237] 在化合物具有式IV的一些实施方案中,  $R^{14}$ 是H。

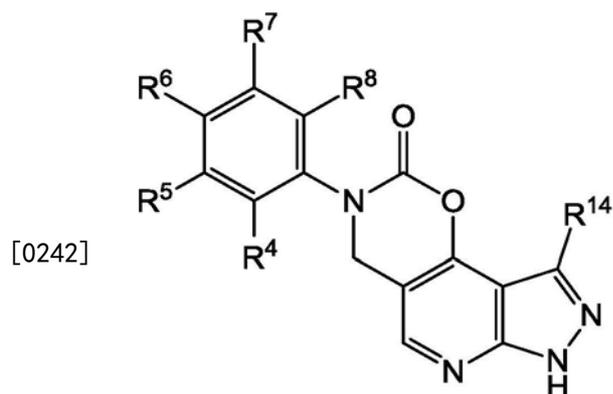
[0238] 在化合物具有式IV的一些实施方案中,  $R^{14}$ 是任选被1、2或3个独立地选自 $R^{10a}$ 的取代基取代的苯基。

[0239] 在一些实施方案中,  $R^{14}$ 是任选被 $R^{10a}$ 取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^{14}$ 是(4-乙基哌嗪-1-基)苯基。在一些实施方案中, 化合物具有式IVa:



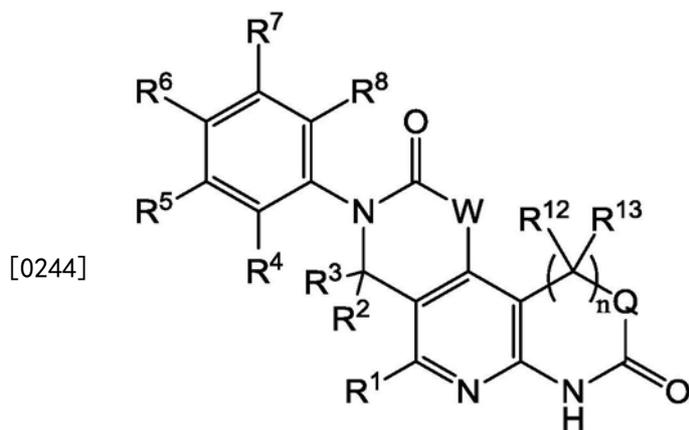
IVa。

[0241] 在一些实施方案中, 化合物具有式IVb:



IVb。

[0243] 在一些实施方案中, 化合物具有式V:



V。

[0245] 在化合物具有式V的一些实施方案中，W是NR<sup>9</sup>。

[0246] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自R<sup>9a</sup>的取代基取代。

[0247] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基。

[0248] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>9a</sup>的取代基取代的C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基。

[0249] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是任选被1、2或3个独立地选自R<sup>9a</sup>的取代基取代的苯甲基。

[0250] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是任选被1、2或3个独立地选自R<sup>9a</sup>的取代基取代的苯基。

[0251] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、4-10元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基-C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-10</sub>环烷基-C<sub>1-4</sub>烷基。

[0252] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是C<sub>3-10</sub>环烷基。

[0253] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是环丁基。

[0254] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。

[0255] 在一些实施方案中，R<sup>9</sup>是甲基、乙基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、3-氟苯基甲基或4-氯-2-氟苯基。

[0256] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是甲基、乙基、环丙基或环丙基甲基。

[0257] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>9</sup>是甲基。

[0258] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、CN、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和C<sub>1-7</sub>烷基，其中所述C<sub>1-7</sub>烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、OR<sup>a</sup>、CN、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

[0259] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自是H。

[0260] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自是H。

[0261] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自是H。

[0262] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>

烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、CN和OR<sup>a1</sup>。

[0263] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自H、卤基和甲氧基。

[0264] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>5</sup>和R<sup>7</sup>均是甲氧基且R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>各自独立地选自H和卤基。

[0265] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>4</sup>是卤基，R<sup>5</sup>是甲氧基，R<sup>6</sup>是H，R<sup>7</sup>是甲氧基且R<sup>8</sup>是卤基。

[0266] 在化合物具有式V的一些实施方案中，Q是不存在。

[0267] 在化合物具有式V的一些实施方案中，Q是O、NR<sup>16a</sup>或CR<sup>12a</sup>R<sup>13a</sup>。

[0268] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)R<sup>b3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>；其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和3-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代。

[0269] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地选自H、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)R<sup>b3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>；其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>10a</sup>的取代基取代。

[0270] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>2</sup>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤烷基、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>，其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy<sup>2</sup>、卤基、CN、OR<sup>a3</sup>、SR<sup>a3</sup>、C(O)R<sup>b3</sup>、C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、C(O)OR<sup>a3</sup>、OC(O)R<sup>b3</sup>、OC(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(O)OR<sup>a3</sup>、C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、NR<sup>c3</sup>C(=NR<sup>e3</sup>)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)R<sup>b3</sup>、S(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b3</sup>、NR<sup>c3</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>和S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>。

[0271] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>连同它们所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0272] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自是H。

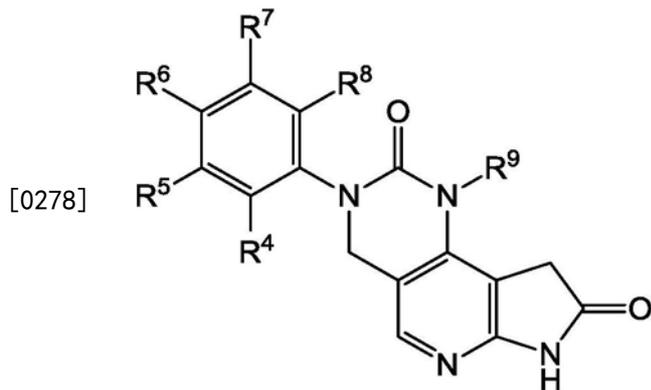
[0273] 在化合物具有式V的一些实施方案中，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自是H。

[0274] 在化合物具有式V的一些实施方案中，n是1。

[0275] 在化合物具有式V的一些实施方案中，n是1且Q是不存在。

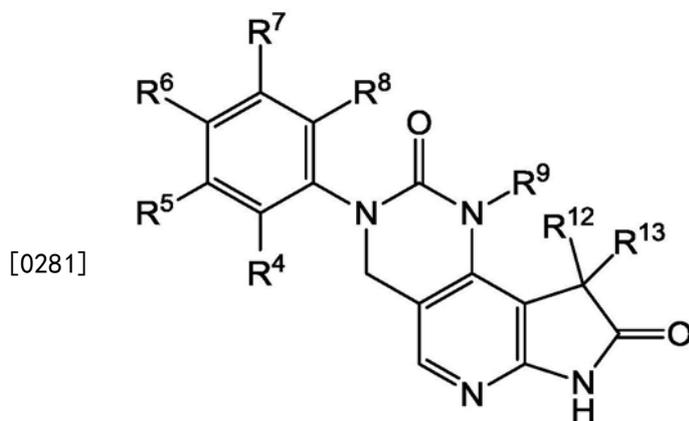
[0276] 在化合物具有式V的一些实施方案中，n是0。

[0277] 在一些实施方案中,化合物具有式Va:



[0279] Va。

[0280] 在一些实施方案中,化合物具有式Vb:



Vb。

[0282] 应进一步了解,为明确起见在单独实施方案的情形下描述的本发明的某些特征也可于单一实施方案中组合提供。相反,为简洁起见在单一实施方案的情形下描述的本发明的各种特征也可单独或以任何适合于组合提供。

[0283] 在本说明书中的各处,本发明化合物的取代基是以群组或范围形式公开。明确意图本发明包括所述群组和范围的成员的各个和每一个别子组合。举例来说,术语“C<sub>1-6</sub>烷基”明确意图个别地公开甲基、乙基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>5</sub>烷基和C<sub>6</sub>烷基。

[0284] 在本说明书中的各处,描述各种芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基环。除非另外规定,否则这些环可在如由原子价允许的任何环成员处连接于分子的其余部分。举例来说,术语“吡啶环”可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基环。

[0285] 术语“n元”(其中n是整数)通常描述某一部分中的成环原子数,其中成环原子数是n。举例来说,哌啶基是6元杂环烷基环的一实例,吡唑基是5元杂芳基环的一实例,吡啶基是6元杂芳基环的一实例,且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的一实例。

[0286] 对于变量出现一次以上的本发明化合物,各变量可为独立地选自定义所述变量的群组的不同部分。举例来说,当描述结构具有同时存在于同一化合物上的两个R基团时,所述两个R基团可代表独立地选自针对R定义的群组的不同部分。

[0287] 如本文所用,短语“任选被取代”是指未被取代或被取代。

[0288] 如本文所用,术语“被取代”是指氢原子被非氢基团置换。应了解给定原子处的取代受原子价限制。

[0289] 如本文所用,与化学基团组合采用的术语“C<sub>i-j</sub>”(其中i和j是整数)表示在所述化学基团中具有数目范围的碳原子,其中用i-j界定所述范围。举例来说,C<sub>1-6</sub>烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。

[0290] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“烷基”是指可为直链或分支的饱和烃基团。在一些实施方案中,烷基含有1至7、1至6、1至4、或1至3个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基等的化学基团。在一些实施方案中,烷基是甲基、乙基或丙基。

[0291] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6或2至4个碳原子。示例性烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0292] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的烷基。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6或2至4个碳原子。

[0293] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的“卤基”或“卤素”包括氟基、氯基、溴基和碘基。在一些实施方案中,卤基是F或Cl。

[0294] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“卤烷基”是指具有多达完全原子价的卤素原子取代基的烷基,所述取代基可相同或不同。在一些实施方案中,卤素原子是氟原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6或1至4个碳原子。示例性卤烷基包括CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、CHF<sub>2</sub>、CCl<sub>3</sub>、CHCl<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>等。

[0295] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“烷氧基”是指具有式-O-烷基的基团。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中,烷基具有1至6或1至4个碳原子。

[0296] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“卤烷氧基”是指具有式-O-(卤烷基)的基团。在一些实施方案中,烷基具有1至6或1至4个碳原子。一示例性卤烷氧基是-OCF<sub>3</sub>。

[0297] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的“氨基”是指NH<sub>2</sub>。

[0298] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“烷基氨基”是指具有式-NH(烷基)的基团。在一些实施方案中,烷基氨基具有1至6或1至4个碳原子。示例性烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基(例如正丙基氨基和异丙基氨基)等。

[0299] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“二烷基氨基”是指具有式-N(烷基)<sub>2</sub>的基团。示例性二烷基氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基(例如二(正丙基)氨基和二(异丙基)氨基)等。在一些实施方案中,各烷基独立地具有1至6或1至4个碳原子。

[0300] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“烷基硫基”是指具有式-S-烷基的基团。在一些实施方案中,烷基具有1至6或1至4个碳原子。

[0301] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“环烷基”是指非芳族环状烃,包

括环化烷基和烯基。环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环、桥环或螺环)环系统。环烷基的定义中也包括一个或多个芳族环(例如芳基或杂芳基环)与环烷基环稠合(即与环烷基环共有键)的部分,例如环戊烷、环己烯、环己烷等的苯并衍生物、或环戊烷或环己烷的吡啶并衍生物。环烷基的成环碳原子可任选被氧代取代。环烷基也包括亚环烷基。术语“环烷基”也包括桥头环烷基(例如含有至少一个桥头碳的非芳族环烃部分,如金刚烷-1-基)和螺环烷基(例如含有至少两个在单一碳原子处稠合的环的非芳族烃部分,如螺[2.5]辛烷等)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10个环成员或3至7个环成员。在一些实施方案中,环烷基是单环或双环。在一些实施方案中,环烷基是单环。在一些实施方案中,环烷基是C<sub>3-7</sub>单环环烷基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基(norbornyl)、降蒎烷基(norpinyl)、降莨菪基(norcarnyl)、四氢萘基、八氢萘基、茛满基等。在一些实施方案中,环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0302] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“环烷基烷基”是指具有式环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分是亚甲基。在一些实施方案中,环烷基部分具有3至10个环成员或3至7个环成员。在一些实施方案中,环烷基是单环或双环。在一些实施方案中,环烷基部分是单环。在一些实施方案中,环烷基部分是C<sub>3-7</sub>单环环烷基。

[0303] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系统,其可任选含有一个或多个亚烯基或亚炔基作为环结构的一部分,其具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。杂环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环、桥环或螺环)环系统。在一些实施方案中,杂环烷基是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。杂环烷基的定义中也包括一个或多个芳族环(例如芳基或杂芳基环)与非芳族杂环烷基环稠合(即与非芳族杂环烷基环共有键)的部分,例如1,2,3,4-四氢-喹啉等。杂环烷基也可包括桥头杂环烷基(例如含有至少一个桥头原子的杂环烷基部分,如氮杂金刚烷-1-基等)和螺杂环烷基(例如含有至少两个在单一原子处稠合的环的杂环烷基部分,如[1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-N-基]等)。在一些实施方案中,杂环烷基具有3至10个成环原子、4至10个成环原子、或约3至8个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有2至20个碳原子、2至15个碳原子、2至10个碳原子、或约2至8个碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至5个杂原子、1至4个杂原子、1至3个杂原子、或1至2个杂原子。杂环烷基的环中的碳原子或杂原子可被氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基(或其它氧化键联),或氮原子可被季铵化。在一些实施方案中,杂环烷基部分是C<sub>2-7</sub>单环杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是吗啉环、吡咯烷环、哌嗪环、哌啶环、四氢吡喃环、四氢吡啶、氮杂环丁烷环或四氢咪喃环。

[0304] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“杂环烷基烷基”是指具有式杂环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分是亚甲基。在一些实施方案中,杂环烷基部分具有3至10个环成员、4至10个环成员、或3至7个环成员。在一些实施方案中,杂环烷基是单环或双环。在一些实施方案中,杂环烷基部分是单环。在一些实施方案中,杂环烷基部分是C<sub>2-7</sub>单环杂环烷基。

[0305] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“芳基”是指单环或多环(例如具

有2个稠环)芳族烃部分,如但不限于苯基、1-萘基、2-萘基等。在一些实施方案中,芳基具有6至10个碳原子或6个碳原子。在一些实施方案中,芳基是单环或双环基团。在一些实施方案中,芳基是苯基或萘基。

[0306] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“芳基烷基”是指具有式芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分是亚甲基。在一些实施方案中,芳基部分是苯基。在一些实施方案中,芳基是单环或双环基团。在一些实施方案中,芳基烷基是苯甲基。

[0307] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“杂芳基”是指具有一个或多个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的单环或多环(例如具有2或3个稠环)芳族烃部分。在一些实施方案中,杂芳基是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、吡啶基、吡咯基、唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并异噻唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基等。杂芳基的环中的碳原子或杂原子可被氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基(或其它氧化键联),或氮原子可被季铵化,前提是保留环的芳族性质。在一些实施方案中,杂芳基具有3至10个碳原子、3至8个碳原子、3至5个碳原子、1至5个碳原子、或5至10个碳原子。在一些实施方案中,杂芳基含有3至14、4至12、4至8、9至10、或5至6个成环原子。在一些实施方案中,杂芳基具有1至4、1至3、或1至2个杂原子。

[0308] 如本文所用,单独或与其它术语组合采用的术语“杂芳基烷基”是指具有式杂芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4、1至3、1至2或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分是亚甲基。在一些实施方案中,杂芳基部分是具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。在一些实施方案中,杂芳基部分具有5至10个碳原子。

[0309] 本文所述的化合物可具有不对称性(例如具有一个或多个立体中心)。除非另外指示,否则意指所有立体异构体,如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。如何自非光学活性起始物质制备光学活性形式的方法在本领域中是已知的,如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所述的化合物中,且所有所述稳定异构体都设想在本发明中。描述本发明化合物的顺式和反式几何异构体且其可以异构体的混合物形式或以分离异构形式分离。

[0310] 可通过本领域中已知的众多方法中的任一者对化合物的外消旋混合物进行拆分。一示例性方法包括使用是光学活性成盐有机酸的手性拆分酸进行分步再结晶。适于分步再结晶方法的拆分剂是例如光学活性酸,如D型和L型酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、杏仁酸(mandelic acid)、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸。适于分步结晶方法的其它拆分剂包括甲基苯甲基胺的立体异构纯形式(例如S和R形式或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、去甲麻黄碱(norephedrine)、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0311] 也可通过在装填有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱上洗

脱来拆分外消旋混合物。适合的洗脱溶剂组成可由本领域技术人员确定。

[0312] 本发明化合物也包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换并伴随质子迁移所产生。互变异构形式包括质子移变互变异构体,其是具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子移变互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环形式,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吡啶和2H-异吡啶、以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代在空间上锁定为一种形式。

[0313] 本发明化合物也包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。举例来说,氢的同位素包括氘和氚。

[0314] 如本文所用的术语“化合物”意图包括所述结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0315] 所有化合物及其药学上可接受的盐可连同如水和溶剂的其它物质一起获得(例如呈水合物和溶剂合物形式)或可被分离。

[0316] 在一些实施方案中,本发明化合物或其盐是实质上分离的。就“实质上分离的”而言,其是指化合物自它被形成或被检测所处的环境至少部分或实质上分离。部分分离可包括例如富含本发明化合物的组合物。实质上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本发明化合物或其盐的组合物。用于分离化合物和它们的盐的方法在本领域中是常规的。

[0317] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0318] 本发明也包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物是通过使现存酸或碱部分转化成它的盐形式来改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(如胺)的矿物酸或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱盐或有机盐;等。本发明的药学上可接受的盐包括例如自无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,所述盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应来制备;通常,如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)的非水性介质是优选的。适合盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页以及Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977)中,其各自以引用的方式整体并入本文。

[0319] 合成

[0320] 本发明化合物(包括其盐)可使用已知有机合成技术制备且可根据众多可能的合成途径中的任一者来合成。

[0321] 用于制备本发明化合物的反应可在可易于由有机合成领域技术人员选择的适合溶剂中进行。适合溶剂可实质上不与起始物质(反应物)、中间体或产物在进行反应所处的

温度(例如可在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度)下反应。给定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。视特定反应步骤而定,适于特定反应步骤的溶剂可由熟练技术人员选择。

[0322] 制备本发明化合物可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要以及对适当保护基的选择可易于由本领域技术人员确定。保护基的化学可例如见于T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999) 中, 其以引用的方式整体并入本文。

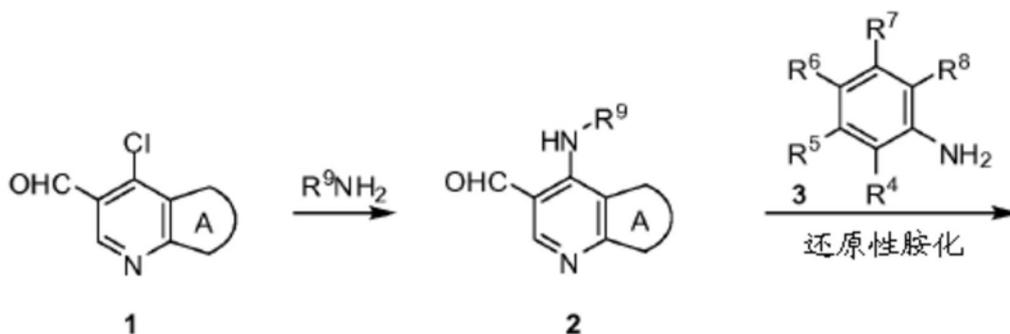
[0323] 可根据本领域中已知的任何适合方法监测反应。举例来说, 产物形成可通过分光手段, 如核磁共振光谱法(例如 $^1\text{H}$ 或 $^{13}\text{C}$ )、红外光谱法、分光光度测定法(例如紫外-可见)或质谱; 或通过色谱, 如高效液相色谱(HPLC)或薄层色谱来监测。

[0324] 如本文所用的表述“环境温度”和“室温”为本领域中所了解, 且通常指温度(例如反应温度)约为进行反应所处的房间的温度, 例如约 $20^\circ\text{C}$ 至约 $30^\circ\text{C}$ 的温度。

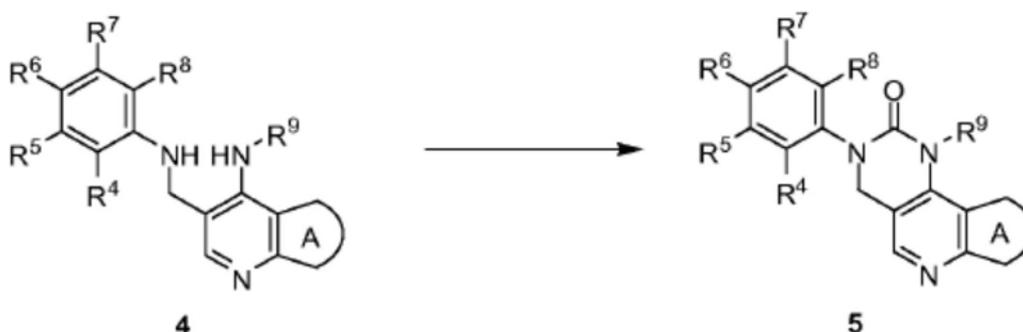
[0325] 本发明化合物可根据文献中已知的众多制备途径来制备。用于制备本发明化合物的示例性合成方法提供于以下流程中。

[0326] 一系列式5脲衍生物可通过流程1中概述的方法制备。化合物2可通过用醛1处理适合胺 $\text{R}^9\text{NH}_2$ 来制备; 随后用苯胺3进行还原性胺化以提供二氨基化合物4。用三光气或等效物(包括但不限于羰基二咪唑(CDI)、光气、双光气等)使二氨基化合物4环化可提供式5脲衍生物。

[0327] 流程1

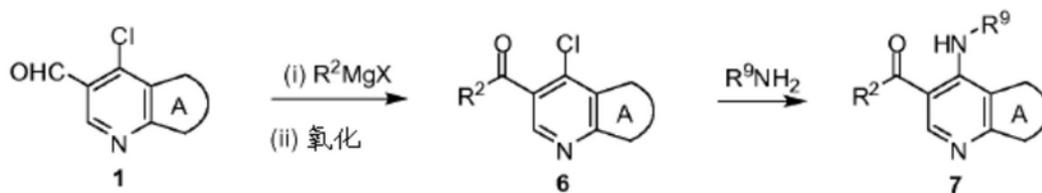


[0328]

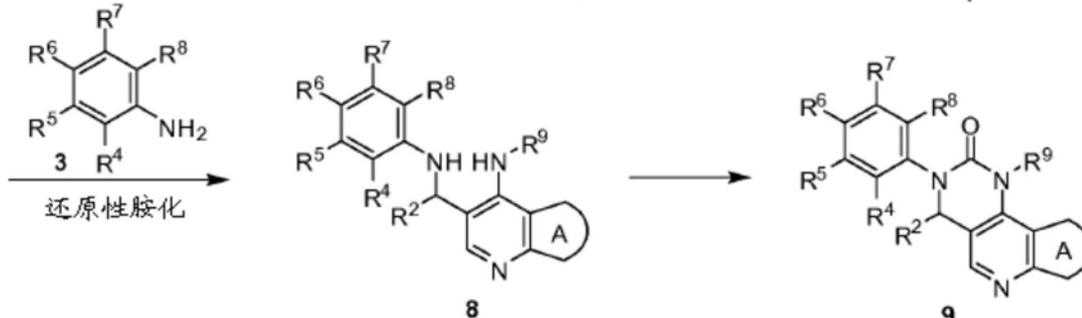


[0329] 类似地, 一系列式9脲衍生物可通过流程2中概述的方法制备。酮6可通过醛1与适当格氏试剂(Grignard reagent)  $\text{R}^2\text{MgX}$  或烷基锂  $\text{R}^2\text{Li}$  反应, 随后进行氧化来获得。酮6转化成相应氨基酮7可通过用适当胺  $\text{R}^9\text{NH}_2$  置换氯来达成。二氨基衍生物8可通过使用适合还原剂(如但不限于氰基硼氢化钠或硼氢化钠), 用苯胺3使酮7进行还原性胺化来获得。用三光气或羰基二咪唑(CDI)、光气、双光气等使二氨基化合物8环化可提供式9脲衍生物。

## [0330] 流程2

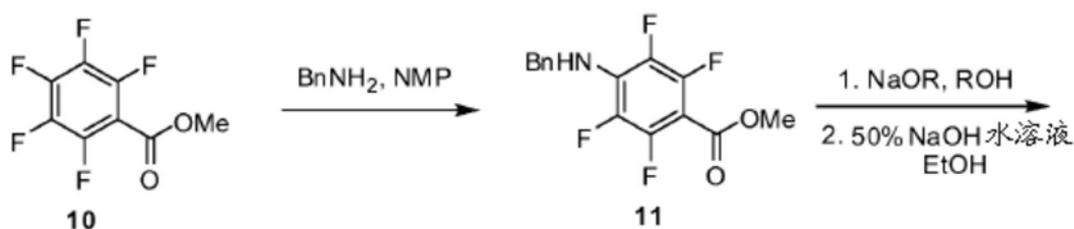


## [0331]

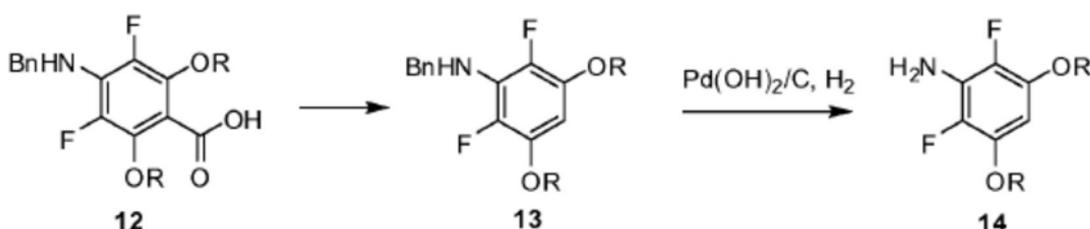


[0332] 一系列苯胺衍生物14可根据流程3中概述的程序来制备。用苯甲胺(BnNH<sub>2</sub>)置换化合物10中的氟会提供苯胺11,其可通过与适合醇钠(NaOR,其中R是例如甲基、烷基或R<sup>a1</sup>)反应转化成双醚,随后皂化以提供酸12。化合物13可通过使苯甲酸12脱羧来获得,随后氢化以移除保护基来提供苯胺14。

## [0333] 流程3

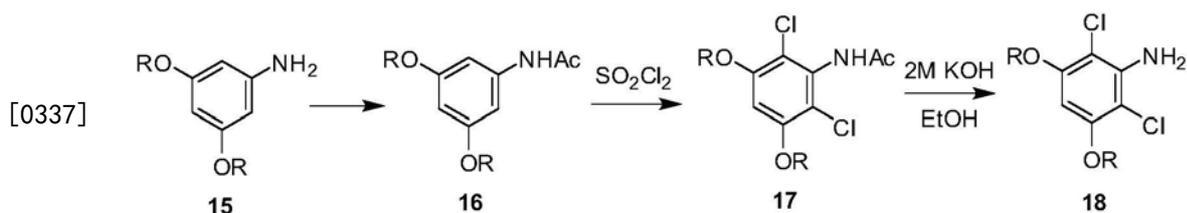


## [0334]



[0335] 一系列苯胺衍生物18可根据流程4中概述的程序来制备。化合物16可通过用乙酰酐或乙酰氯在低温下处理苯胺15(其中R=甲基或烷基)来获得。用磺酰氯处理化合物16可提供化合物17,其可接着通过在碱性条件下移除乙酰基来转化成苯胺衍生物18。

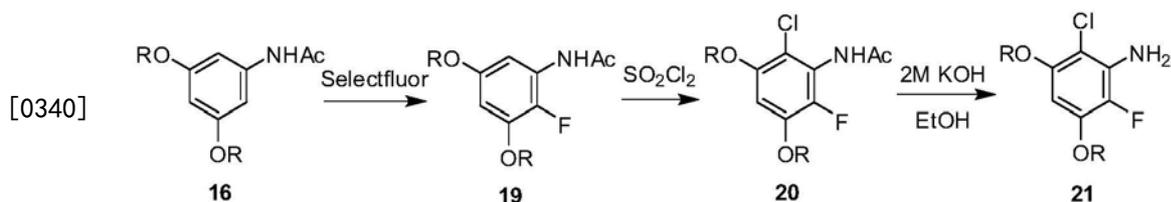
## [0336] 流程4



[0338] 一系列苯胺衍生物21可根据流程5中概述的程序来制备。用Selectfluor®处理化合物16可提供所需单氟化物19,其可接着通过用磺酰氯处理来转化成化合物20。可在碱性

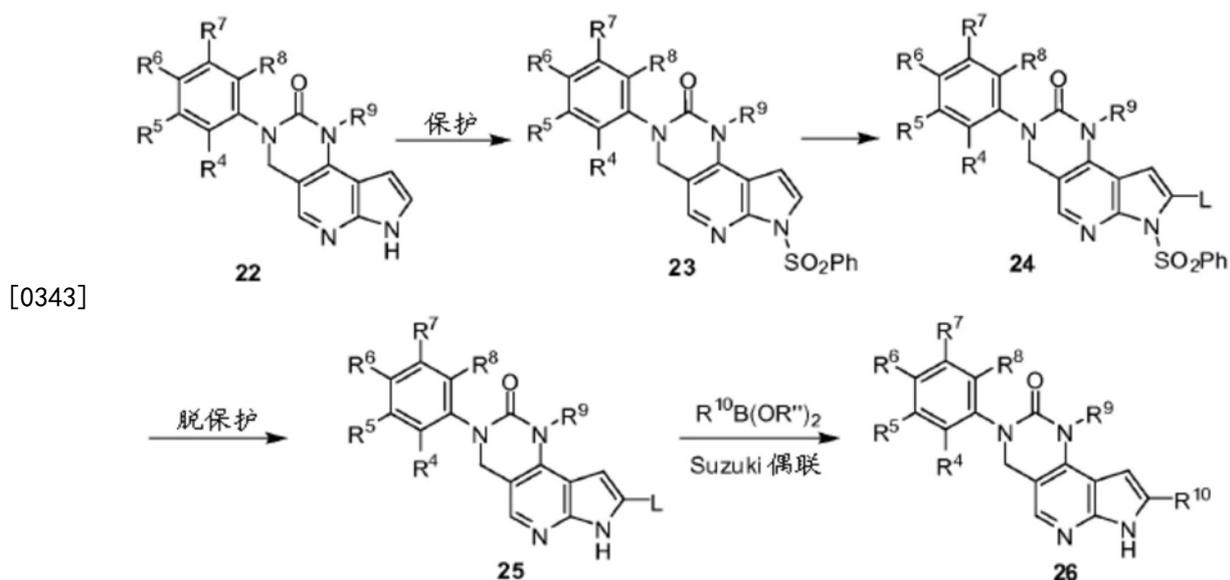
条件下移除20的乙酰基以得到苯胺衍生物21。

[0339] 流程5



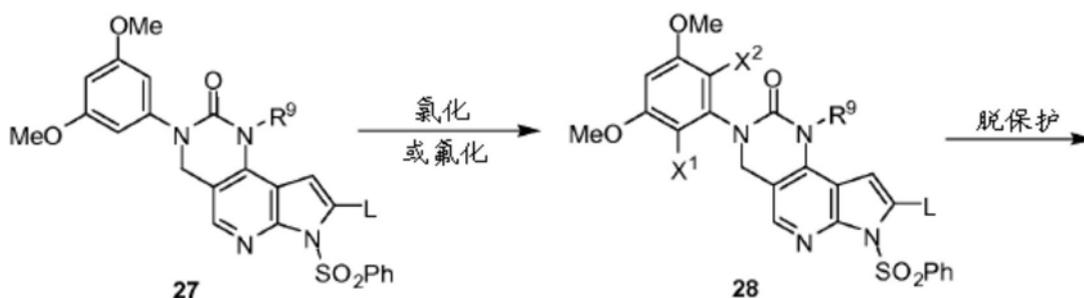
[0341] 一系列1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲衍生物26可根据流程6中概述的程序来制备。在碱性条件下用如PhSO<sub>2</sub>Cl的适合保护试剂保护可根据流程1中所述的程序制备的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲22可提供相应保护的脲23。脲卤化物24 (L=卤基) 可通过在低温下用如但不限于LDA、LiHMDS、NaHMDS或丁基锂的强碱在如THF、乙醚或HMPA的惰性溶剂中处理脲23以提供金属化中间体,且随后用如碘、溴、1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷、NBS或NIS的卤素试剂处理来制备。将脲卤化物24脱保护可得到相应脱保护的产物25,其可通过与适当硼酸或酯R<sup>10</sup>B(OR<sup>''</sup>)<sub>2</sub> (R<sup>''</sup>=H或烷基)的Suzuki偶联来进一步转化成所需脲衍生物26。

[0342] 流程6

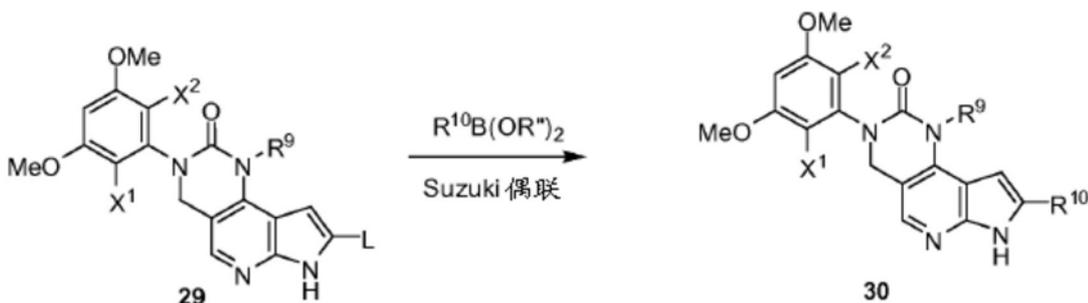


[0344] 或者,一系列1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲衍生物30可根据流程7中概述的程序来制备。化合物27可使用如流程6中所述的程序来制备。用磺酰氯使化合物27氯化可得到二氯化物28 (X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=Cl)。用Selectfluor®处理化合物27可产生氟取代的化合物28 (X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=F)。可移除化合物28的保护基,接着继之以使化合物29与如上所述的适当硼酸或酯R<sup>10</sup>B(OR<sup>''</sup>)<sub>2</sub> (R<sup>''</sup>=H或烷基)进行Suzuki偶联以提供1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲衍生物30。

[0345] 流程7

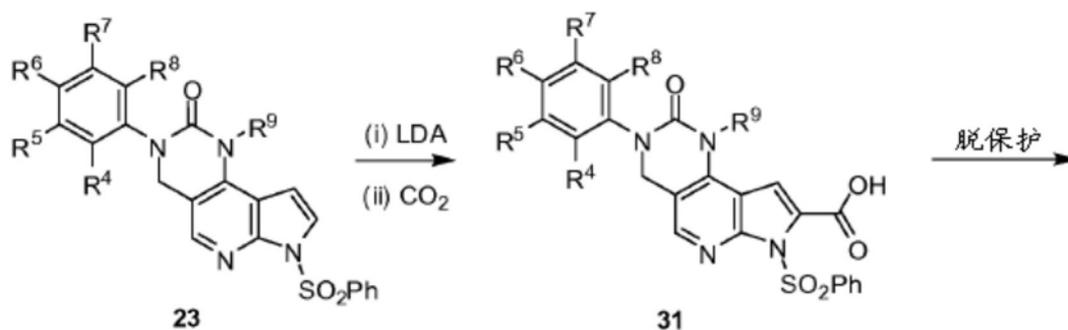


[0346]

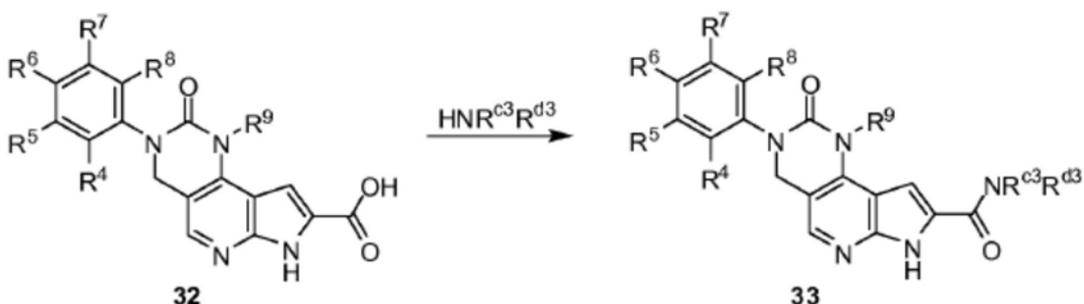


[0347] 一系列酰胺衍生物33可根据流程8中概述的方法来制备。羧酸31可通过在低温下用如但不限于LDA、LiHMDS、NaHMDS或丁基锂的强碱在如THF、乙醚或HMPA的惰性溶剂中处理保护的脲23,且随后向反应混合物中添加干冰来获得。将羧酸31脱保护产生相应酸32,其可通过与适当胺(例如 $\text{NHR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ )在如但不限于HATU、HBTU、BOP、EDCI/HOBT、EDCI/HOAT、或CDI的适合酰胺偶联试剂存在下偶联来转化成酰胺33。或者,酰胺33可通过用乙二酰氯或亚硫酸酰氯处理使酸32转化成相应氯化物,随后与适当胺反应来获得。

[0348] 流程8

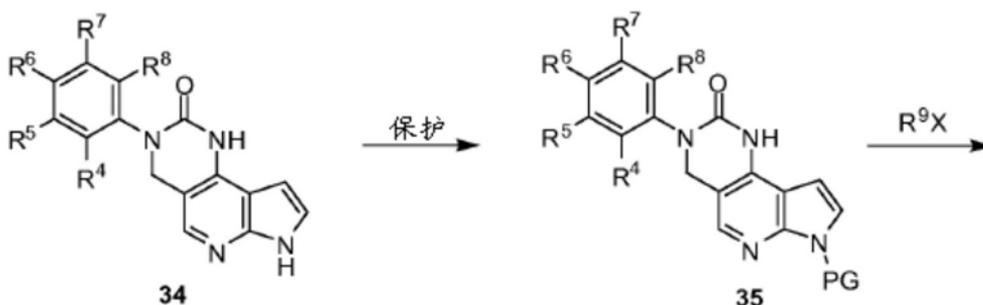


[0349]

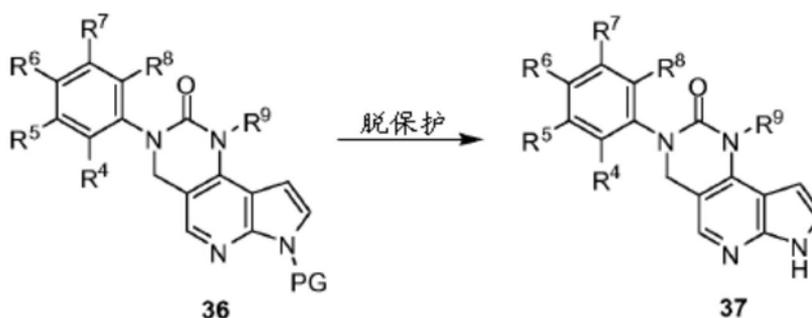


[0350] 一系列脲衍生物37可根据流程9中概述的程序来制备。保护1H-吡咯并[2,3-b]吡啶脲34可通过在碱性条件下与适合保护试剂(PG)反应以提供脲35来达成。在碱性条件下用烷基卤化物(例如 $\text{R}^9$ -卤化物)使脲35烷基化可产生相应取代的脲36,随后在本领域中的标准条件下移除保护基PG以提供最终化合物37。

[0351] 流程9

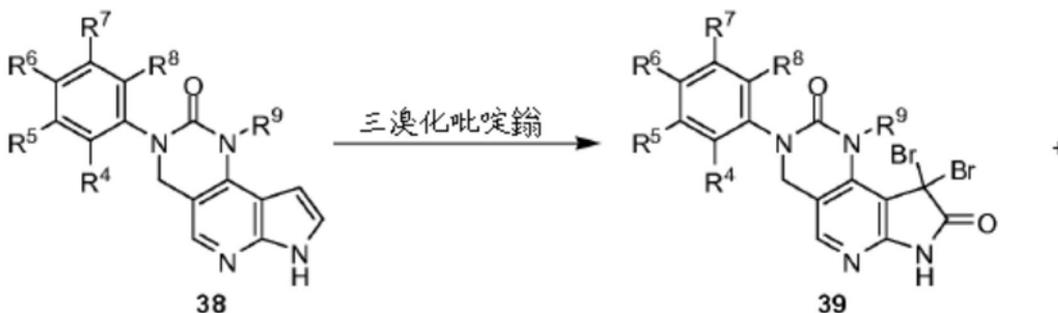


[0352]

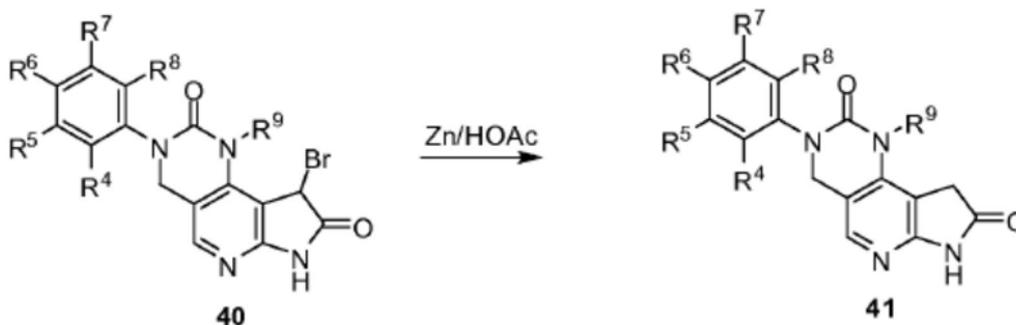


[0353] 一系列脲衍生物41可根据流程10中概述的程序来制备。脲38可用三溴化吡啶鎓或溴处理以分别得到二溴和/或单溴中间体39和40,其可接着经受Zn/乙酸介导的还原以提供脲衍生物41。

[0354] 流程10



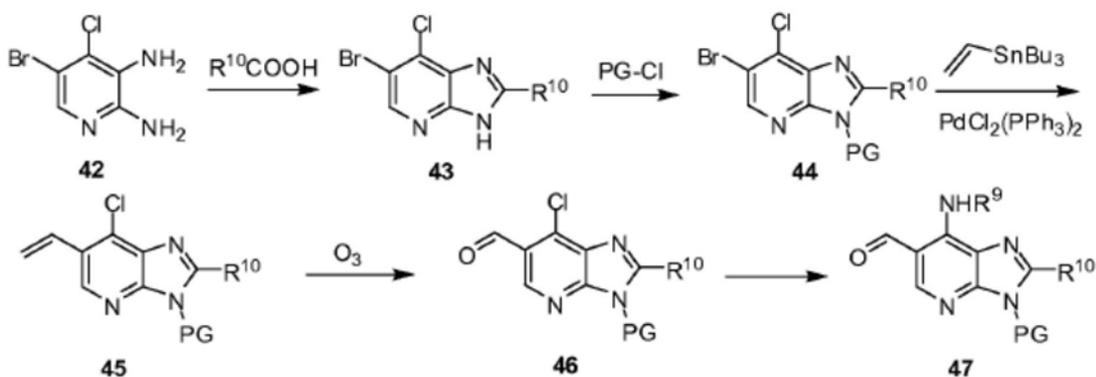
[0355]



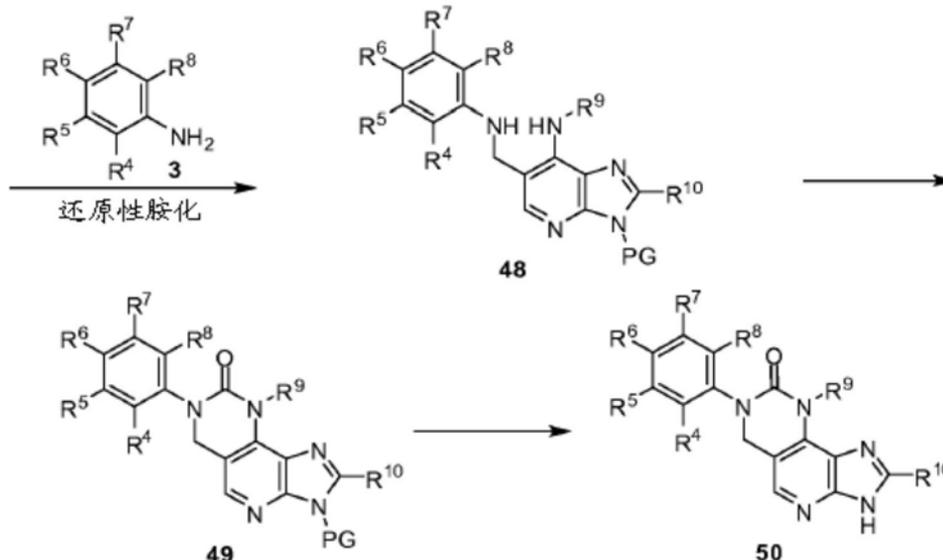
[0356] 一系列3H-咪唑并[4,5-b]吡啶脲衍生物50可根据流程11中概述的程序来制备。在高温下在如 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 或多聚磷酸(PPA)的酸性条件下吡啶基二胺42(CAS号1131604-99-3)与适当酸 $\text{R}^{10}\text{COOH}$ 缩合可产生3H-咪唑并[4,5-b]吡啶43。化合物43的游离NH官能团可通过在碱性条件下用如(但不限于) $\text{MeOCH}_2\text{Cl}$ 或 $\text{SEMCl}$ 的PG-Cl处理它来保护。钯催化的化合物44与三丁基(乙烯基)锡烷的偶联可提供化合物45,其可接着经受臭氧分解以得到相应醛46。化合物46中的氯可用适当胺 $\text{R}^9\text{NH}_2$ 置换以产生相应氨基醛47。二氨基衍生物48可通过使用适合还原

剂(如但不限于氰基硼氢化钠或硼氢化钠),用苯胺3使氨基醛47进行还原性胺化来获得。用三光气使二氨基化合物48环化可提供脲衍生物49。移除49中的保护基PG可得到脲衍生物50。

[0357] 流程11



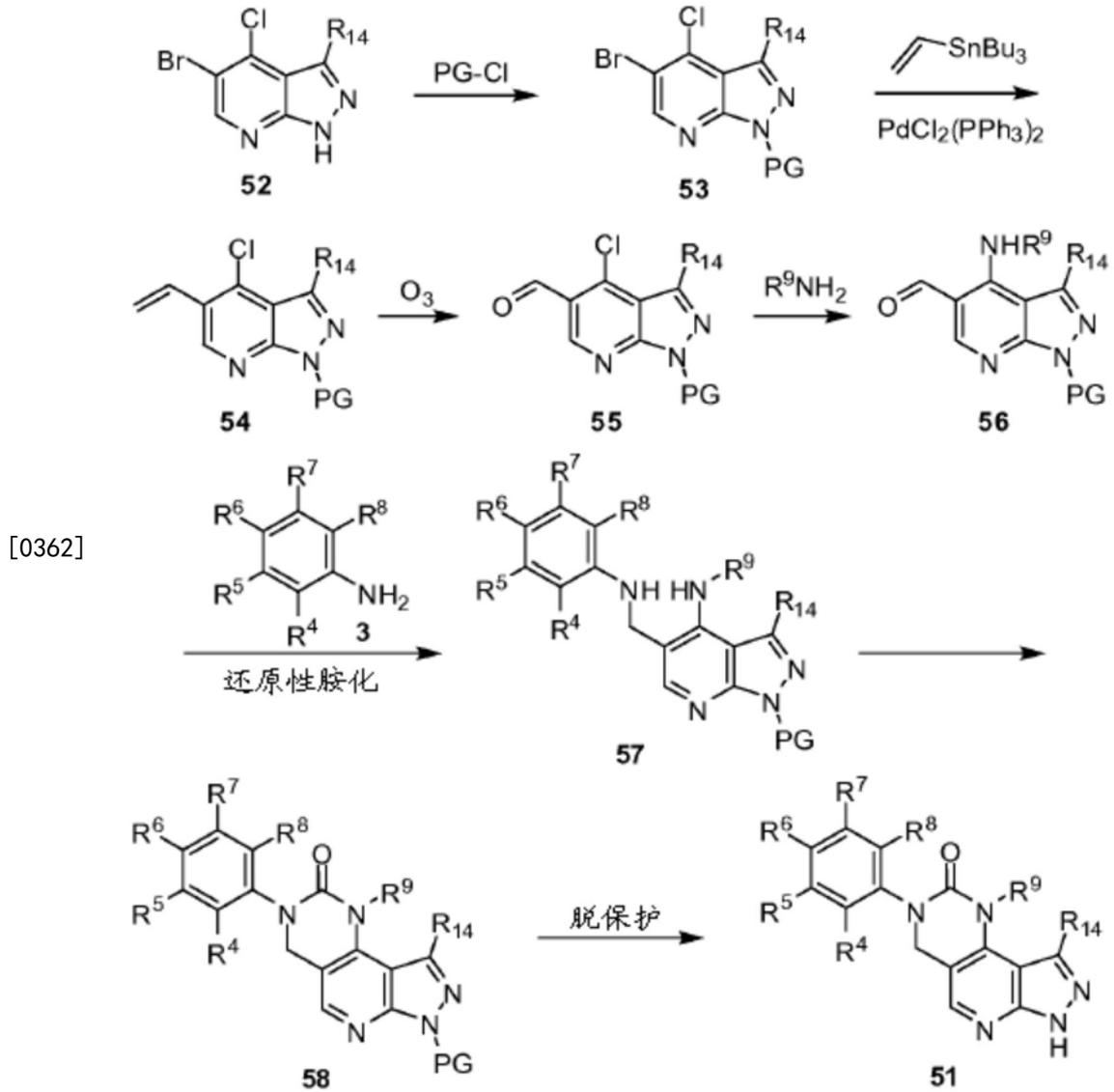
[0358]



[0359] 一系列脲衍生物51可根据流程12中概述的程序来制备。化合物52 ( $R^{14} = H$ , CAS号1034769-88-4)的游离NH官能团可通过适合保护基来保护以提供保护的产物53。钯催化的化合物53与三丁基(乙烯基)锡烷的偶联可提供化合物54,其可接着经受臭氧分解以得到相应醛55。55的氯基团可用适当胺 $R^9NH_2$ 置换以产生相应氨基醛56。二氨基衍生物57可通过使用适合还原剂(如但不限于氰基硼氢化钠或硼氢化钠),用苯胺3使氨基醛56进行还原性胺化来获得。用三光气或等效物使二氨基化合物57环化可提供脲衍生物58。移除保护基58可提供脲衍生物51。

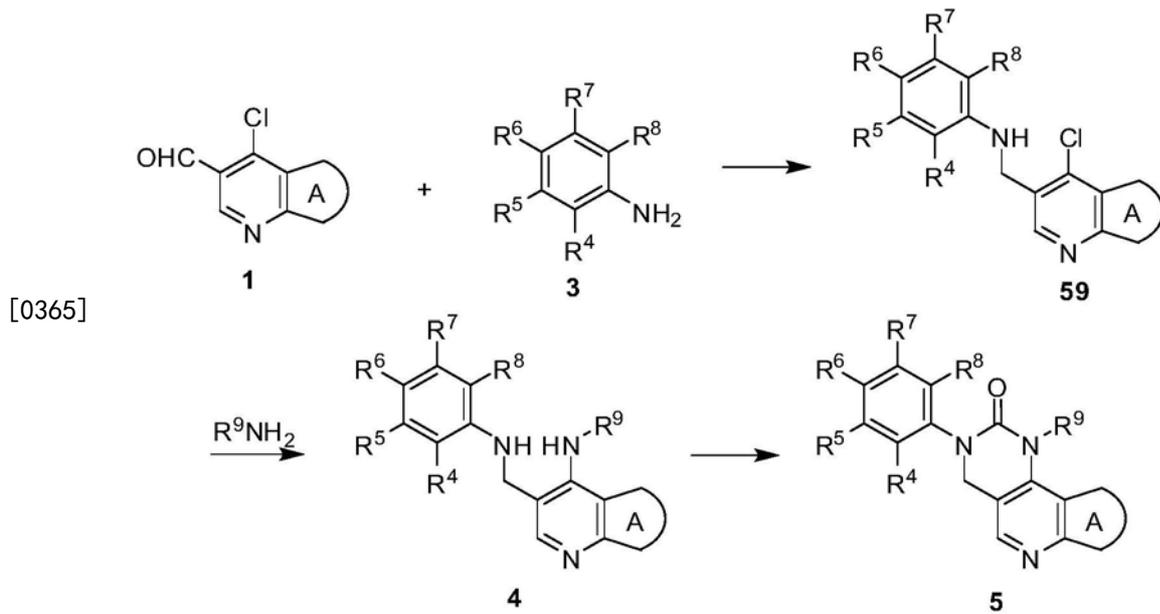
[0360] 具有噻吩并[3,2-b]吡啶核心的本发明化合物也可根据流程12,以6-溴-7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶(CAS号875340-63-9)替代52起始来制备。

[0361] 流程12



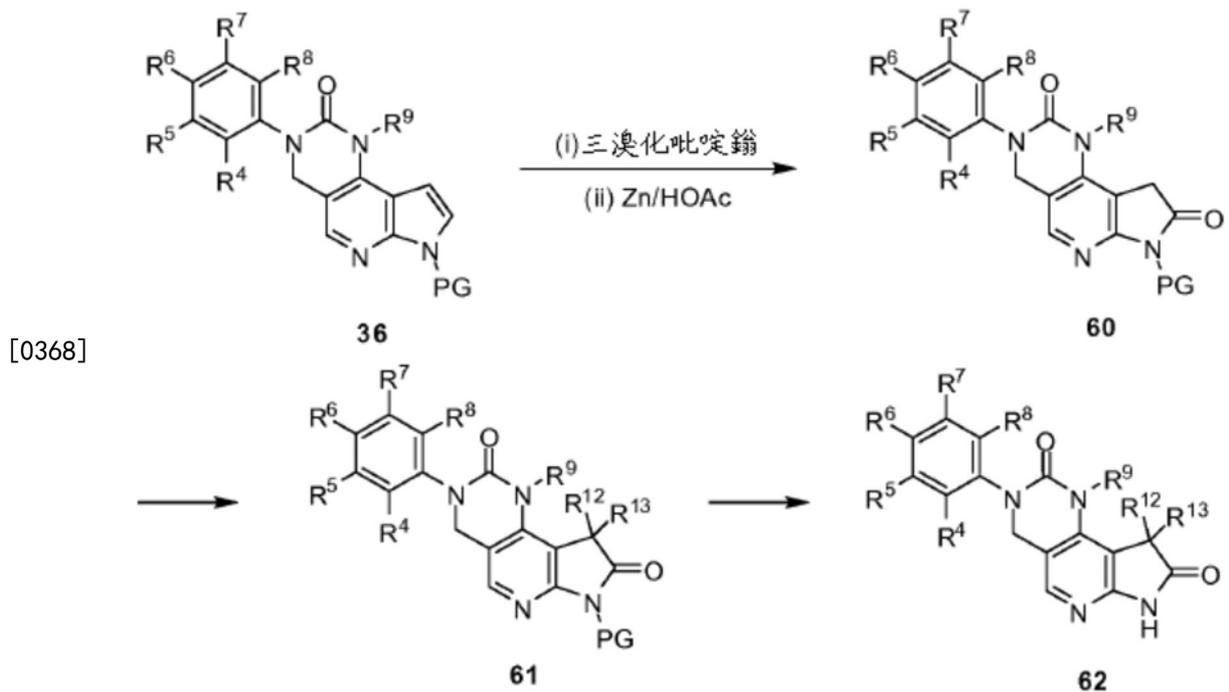
[0363] 一系列式5脲衍生物可或者通过流程13中概述的程序来制备。用苯胺3使醛衍生物1进行还原性胺化可产生氯-化合物59。钯催化的化合物59的胺化可提供二氨基-化合物4。脲衍生物5可通过用三光气或等效物使化合物4分子内环化来获得。

[0364] 流程13



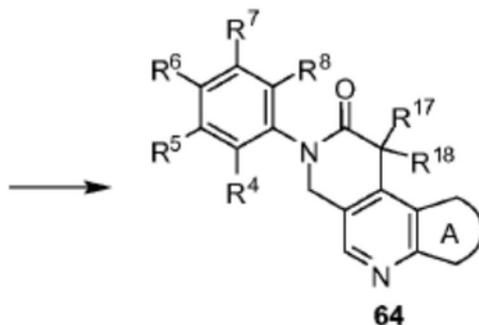
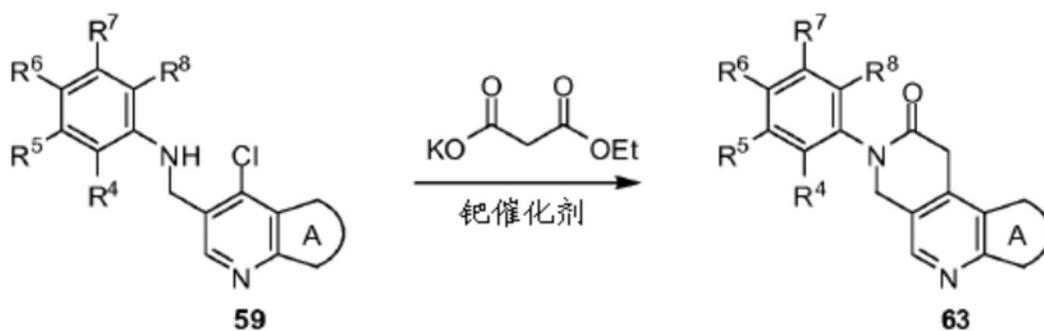
[0366] 一系列氮杂-羟吡啶衍生物62可根据流程14中概述的程序来制备。使可在如但不限于Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaH等的碱性条件下,使用如流程10中所述的类似条件自化合物36制备的化合物60烷基化可产生化合物61。移除保护基可提供氮杂-羟吡啶衍生物62。

[0367] 流程14



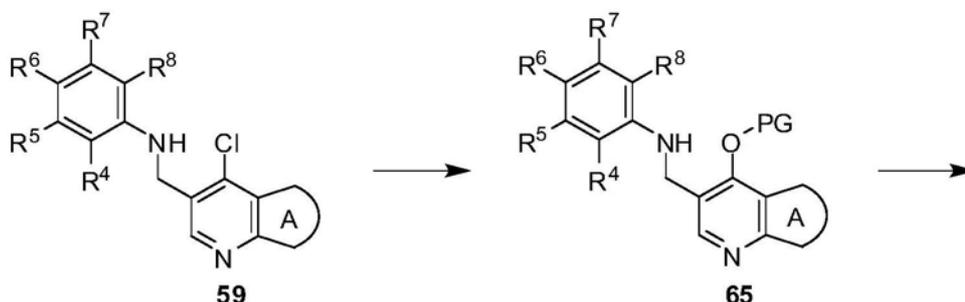
[0369] 一系列内酰胺衍生物64可根据流程15中概述的程序来制备。钯催化的氯-化合物59与乙基丙二酸钾或等效物偶联,随后原位分子内环化可产生内酰胺63,其可接着烷基化以提供内酰胺衍生物64。

[0370] 流程15

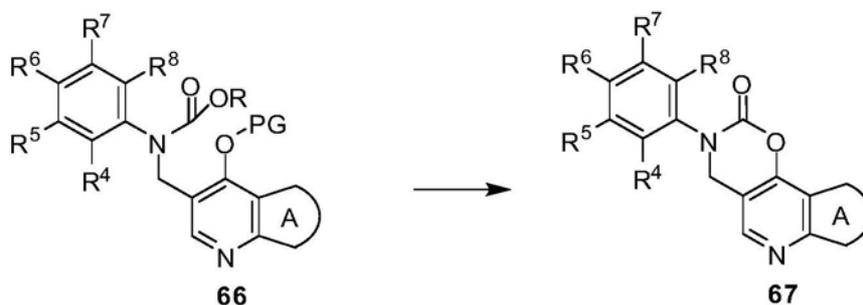


一系列环状氨基甲酸酯衍生物67可根据流程16中概述的程序来制备。在碱性条件下由烷氧化物置换化合物59中的氯化物可形成化合物65,其可与氯甲酸酯或等效物反应以得到氨基甲酸酯化合物66。移除保护基,随后使化合物66原位环化可提供环状氨基甲酸酯衍生物67。

[0373] 流程16

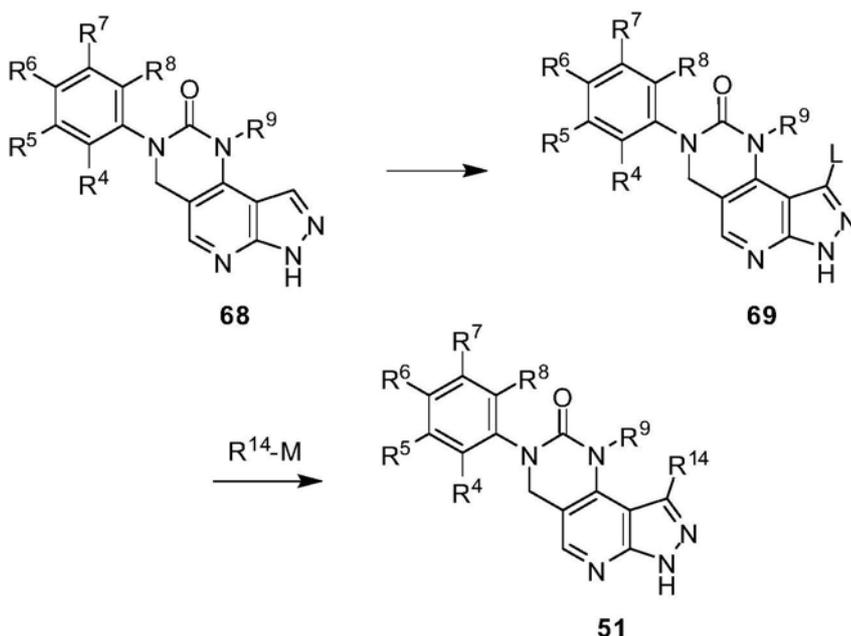


[0374]



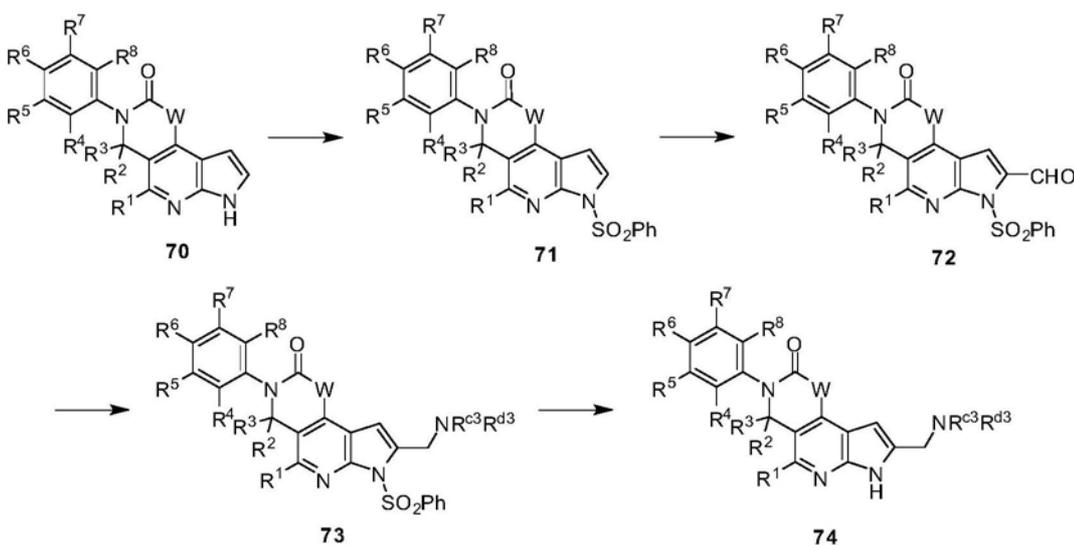
一系列吡唑并[3,4-b]吡啶衍生物51可或者根据流程17中概述的程序来制备。使可通过使用如流程12或流程13中所述的程序,用如但不限于NCS、NBS或NIS的适合试剂产生的化合物68卤化可得到相应卤化物69(L=Cl、Br或I)。在标准Suzuki、斯蒂尔(Stille)或Negishi偶联条件下卤化物69与R<sup>14</sup>-M(其中M是硼酸、硼酸酯或适当取代的金属试剂(例如M是B(OR)<sub>2</sub>、SnBu<sub>3</sub>或ZnBr))偶联可得到化合物51。

[0376] 流程17



[0378] 一系列三环氨基衍生物74可根据流程18中概述的程序来制备。在碱性条件下用例如像PhSO<sub>2</sub>Cl的适合保护试剂保护1H-吡咯并[2,3-b]吡啶衍生物70可提供相应保护的化合物71。在低温下用例如像二异丙基酰胺锂(LDA)、丁基锂或双(三甲基硅烷基)酰胺锂(LiHMDS)的强碱在如THF的惰性溶剂中处理化合物71可提供金属化中间体,其可用例如像二甲基甲酰胺(DMF)的适合甲酰基试剂淬灭以提供醛衍生物72。氨基衍生物74可通过用适当胺(例如NHR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>)使醛72进行还原性胺化以得到化合物73,随后在例如像K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOH、K<sup>t</sup>Bu或氟化四正丁铵(TBAF)的适合碱存在下移除PhSO<sub>2</sub>保护基来制备。

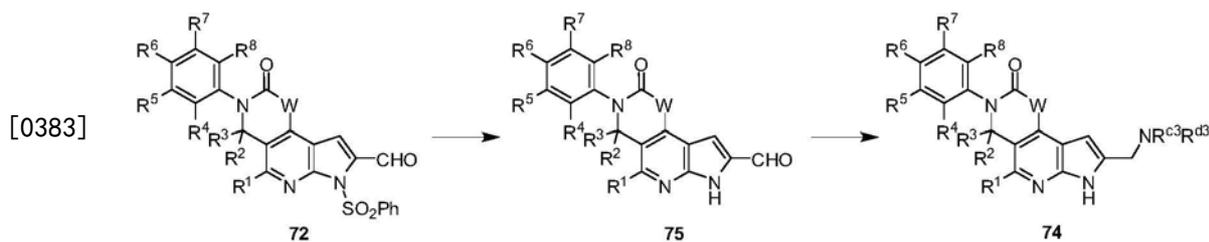
[0379] 流程18



[0380]

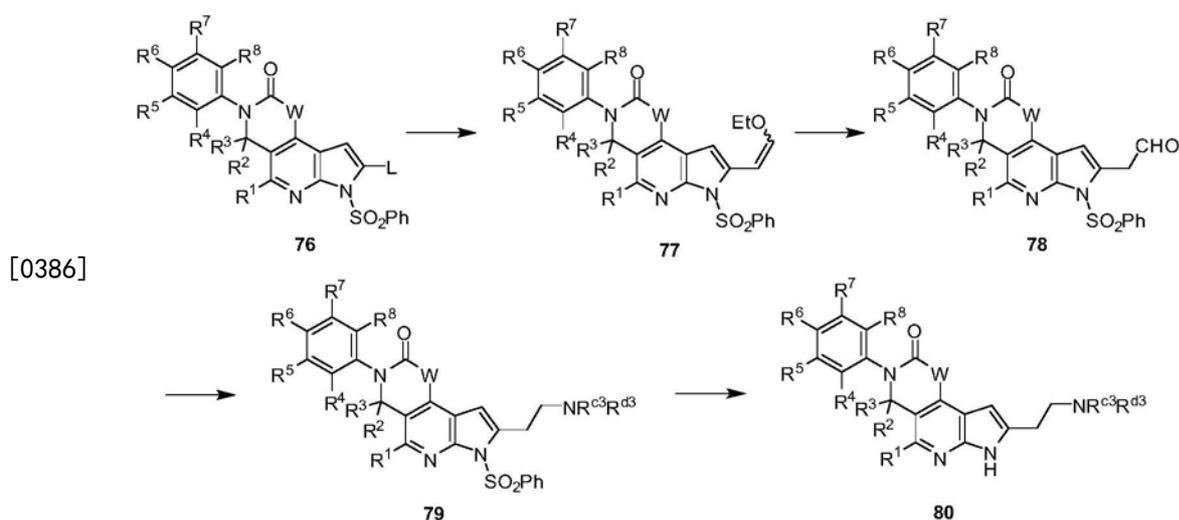
[0381] 或者,化合物74可根据流程19中概述的程序来制备。在例如像K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KOH、K<sup>t</sup>Bu或氟化四正丁铵(TBAF)的适合碱存在下移除化合物72中的PhSO<sub>2</sub>保护基可产生化合物75。用适当胺(例如NHR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>)使醛75进行还原性胺化可得到化合物74。

[0382] 流程19



[0384] 一系列三环氨基衍生物80可根据流程20中概述的程序来制备。可使用如流程6中所述的类似程序制备的化合物76 (L=卤素) 与适当硼酸或酯的Suzuki偶联可提供乙烯基醚衍生物77,其接着可在水性酸性条件下水解以得到醛衍生物78。用适当胺(例如 $\text{NHR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$ )使醛78进行还原性胺化可得到化合物79,随后在例如像 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{KOH}$ 、 $\text{KO}^t\text{Bu}$ 或氟化四正丁铵(TBAF)的适合碱存在下移除 $\text{PhSO}_2$ 保护基以提供氨基衍生物80。

[0385] 流程20



[0387] 使用方法

[0388] 本发明化合物可抑制一种或多种FGFR酶的活性。举例来说,本发明化合物可用于通过向需要抑制FGFR酶的细胞、个体或患者施用抑制量的本发明化合物来抑制所述细胞、个体或患者中的所述酶的活性。

[0389] 在一些实施方案中,本发明化合物是FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4的一者或多者的抑制剂。在一些实施方案中,本发明化合物抑制FGFR1、FGFR2和FGFR3的各者。在一些实施方案中,本发明化合物对一种或多种FGFR酶具有选择性。在一些实施方案中,本发明化合物对一种或多种FGFR酶的选择性超过对VEGFR2的选择性。在一些实施方案中,选择性是2倍或2倍以上、3倍或3倍以上、5倍或5倍以上、10倍或10倍以上、50倍或50倍以上、或100倍或100倍以上。

[0390] 作为FGFR抑制剂,本发明化合物适用于治疗与FGFR酶或FGFR配体的异常表达或活性相关的各种疾病。

[0391] 举例来说,本发明化合物适用于治疗癌症。示例性癌症包括膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、肺癌(例如腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胆囊癌、胰腺癌(例如外分泌胰腺癌)、胃癌、甲状腺癌、皮肤癌(例如鳞状细胞癌)。

[0392] 其它示例性癌症包括造血性恶性肿瘤,如白血病、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性赘瘤(例如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、毛细细胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤(Burkett's lymphoma)。

[0393] 可用本发明化合物治疗的其它癌症包括成胶质细胞瘤、黑素瘤和横纹肌肉瘤。

[0394] 可用本发明化合物治疗的其它癌症包括胃肠基质肿瘤。

[0395] 除致癌性赘瘤之外,本发明化合物也可适用于治疗骨骼和软骨细胞病症,包括但不限于软骨发育不全、软骨发育不良、侏儒症、致死性骨发育不良(TD)(临床形式TD I和TD II)、亚伯特综合征(Apert syndrome)、克鲁宗综合征(Crouzon syndrome)、杰克逊-韦斯综合征(Jackson-Weiss syndrome)、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、普法伊弗综合征(Pfeiffer syndrome)和颅缝早闭综合征。

[0396] 本发明化合物可进一步适用于治疗纤维化疾病,如其中疾病症状或病症的特征在于纤维化。示例性纤维化疾病包括肝硬化、肾小球性肾炎、肺纤维化、全身性纤维化、类风湿性关节炎和伤口愈合。

[0397] 在一些实施方案中,本发明化合物可用于治疗低磷酸盐血症病症,例如像X连锁低磷酸盐血症性佝偻病、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病和常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病、或肿瘤诱发的软骨病。

[0398] 如本文所用,术语“细胞”意指体外、离体或体内细胞。在一些实施方案中,离体细胞可为自如哺乳动物的生物体切除的组织样本的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可为细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞是生活在如哺乳动物的生物体中的细胞。

[0399] 如本文所用,术语“接触”是指使指示的部分在体外系统或体内系统中集合在一起。举例来说,使FGFR酶与本发明化合物“接触”包括向具有FGFR的个体或患者(如人)施用本发明化合物,以及例如将本发明化合物引入含有具有FGFR酶的细胞制备物或纯化制备物的样本中。

[0400] 如本文所用,可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选是小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选是人。

[0401] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指活性化合物或医药剂引发由研究人员、兽医、医学医生或其它临床医师在组织、系统、动物、个体或人中所寻求的生物或医学反应的量。

[0402] 如本文所用,术语“治疗”是指1) 预防疾病;例如预防可能易患疾病、病状或病症但尚未经历或显示疾病的病变或症状的个体的疾病、病状或病症;2) 抑制疾病;例如抑制正经历或显示疾病、病状或病症的病变或症状的个体的疾病、病状或病症(即遏止病变和/或症状进一步发展);或3) 改善疾病;例如改善正经历或显示疾病、病状或病症的病变或症状的个体的疾病、病状或病症(即逆转病变和/或症状)。

[0403] 组合疗法

[0404] 一种或多种其它医药剂或治疗方法(例如像化学治疗剂或其它抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、免疫疗法、放射、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如IL2、GM-CSF等)和/或激酶(酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸)、表观遗传或信号转导抑制剂)可与本发明化合物组合用于治疗与FGF配体、受体或路径活化相关的疾病、病症或病状。所述剂可与本发明化合

物组合成单一剂型,或所述剂可以单独剂型同时或依序施用。

[0405] 适用于与本发明化合物组合的用于治疗癌症的剂包括化学治疗剂、靶向的癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。本发明化合物可与抗激素剂组合有效用于治疗乳癌和其它肿瘤。适合实例是抗雌激素剂,包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)和托瑞米芬(toremifene);芳香酶抑制剂,包括但不限于来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和依西美坦(exemestane);肾上腺类固醇(例如泼尼松(prednisone));孕酮(例如乙酸甲地孕酮(megastrol acetate))和雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群(fulvestrant))。适用于治疗前列腺癌和其它癌症的抗激素剂也可与本发明化合物组合。这些包括抗雄激素剂,包括但不限于氟他胺(flutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)和尼鲁米特(nilutamide);促黄体生成激素释放激素(LHRH)类似物,包括亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)和组胺瑞林(histrelin);LHRH拮抗剂(例如地加瑞克(degarelix));雄激素受体阻断剂(例如恩杂鲁胺(enzalutamide))和抑制雄激素产生的剂(例如阿比特龙(abiraterone))。

[0406] 本发明化合物可与针对膜受体激酶的其他剂组合或依序,尤其对于已显现原发性或获得性靶向疗法抗性的患者而言。这些治疗剂包括针对EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1或Flt-3以及针对癌症相关的融合蛋白激酶(如Bcr-Abl和EML4-Alk)的抑制剂或抗体。针对EGFR的抑制剂包括吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib),且针对EGFR/Her2的抑制剂包括但不限于达可替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼(lapatinib)和来那替尼(neratinib)。针对EGFR的抗体包括但不限于西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)和雷莫芦单抗(necitumumab)。c-Met的抑制剂可与FGFR抑制剂组合使用。这些包括(奥拉珠单抗(onartumzumab)、替伐替尼(tivantinib)、INC-280)。针对Abl(或Bcr-Abl)的剂包括伊马替尼(imatinib)、达沙替尼(dasatinib)、尼罗替尼(nilotinib)和泊那替尼(ponatinib),且针对Alk(或EML4-ALK)的那些剂包括克唑替尼(crizotinib)。

[0407] 在一些肿瘤中,血管生成抑制剂与FGFR抑制剂组合可为有效的。这些包括针对VEGF或VEGFR的抗体或VEGFR的激酶抑制剂。针对VEGF的抗体或其它治疗性蛋白质包括贝伐单抗(bevacizumab)和阿柏西普(aflibercept)。VEGFR激酶的抑制剂和其它抗血管生成抑制剂包括但不限于舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(cediranib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、布立尼布(brivanib)和凡德他尼(vandetanib)。

[0408] 细胞内信号传导路径的活化常见于癌症中,且靶向这些路径的组分的剂已与受体靶向剂组合来增强功效和降低抗性。可与本发明化合物组合的剂的实例包括PI3K-AKT-mTOR路径的抑制剂、Raf-MAPK路径的抑制剂、JAK-STAT路径的抑制剂、以及蛋白质伴侣蛋白和细胞周期进展的抑制剂。

[0409] 针对PI3激酶的剂包括但不限于托普拉里斯(topilralisib)、艾代拉里斯(idelalisib)、布帕里斯(buparlisib)。mTOR的抑制剂(如雷帕霉素(rapamycin)、西罗莫司(sirolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)和依维莫司(everolimus))可与FGFR抑制剂组合。其它适合实例包括但不限于威罗菲尼(vemurafenib)和达拉菲尼(Raf抑制剂)和曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)和GDC-0973(MEK抑制剂)。JAK的抑制剂(鲁索利替

尼(ruxolitinib)、Hsp90的抑制剂(坦螺旋霉素(tanespimycin))、周期素依赖性激酶的抑制剂(帕博西尼布(palbociclib))、HDAC的抑制剂(帕比司他(panobinostat))、PARP的抑制剂(奥拉帕尼(olaparib))和蛋白酶体的抑制剂(硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))也可与本发明化合物组合。

[0410] 适合化学治疗剂或其它抗癌剂包括例如烷化剂(不加限制地包括氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三氮烯),如尿嘧啶氮芥、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(Cytosan<sup>TM</sup>)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙基-蜜胺、三亚乙基硫代磷酸胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲霉素(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)和替莫唑胺(temozolomide)。

[0411] 其它适用于与本发明化合物组合的剂包括化学疗法组合,如用于肺癌中的基于铂的双重药剂(顺铂(cisplatin)或卡铂(carboplatin)加吉西他滨(gemcitabine);顺铂或卡铂加多西他赛(docetaxel);顺铂或卡铂加紫杉醇(paclitaxel);顺铂或卡铂加培美曲塞(pemetrexed)或吉西他滨加紫杉醇结合的粒子(Abraxane)。

[0412] 适合化学治疗剂或其它抗癌剂包括例如抗代谢物(不加限制地包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂),如甲氨蝶呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他丁(pentostatine)和吉西他滨。

[0413] 适合化学治疗剂或其它抗癌剂进一步包括例如某些天然产物和它们的衍生物(例如长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)),如长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、阿糖胞苷(ara-C)、紫杉醇(TA XOL<sup>TM</sup>)、光神霉素(mithramycin)、脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其IFN- $\alpha$ )、依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。

[0414] 其它细胞毒性剂包括诺维本(avelone)、CPT-11、卡培他滨(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、环磷酰胺、异环磷酰胺和卓洛昔芬(droloxafine)。

[0415] 也适合的是细胞毒性剂,如表鬼臼毒素;抗赘生酶;拓扑异构酶抑制剂;丙卡巴肼(procarbazine);米托蒽醌(mitoxantrone);铂配位络合物,如顺铂和卡铂;生物反应调节剂;生长抑制剂;甲酰四氢叶酸(leucovorin);替加氟(tegafur);和造血性生长因子。

[0416] 本发明的化合物也可与免疫疗法药物,包括细胞因子,如干扰素 $\alpha$ 、白介素2和肿瘤坏死因子(TNF)组合。

[0417] 其它抗癌剂包括针对如CTLA-4、4-1BB和PD-1的共刺激分子的抗体治疗剂或针对细胞因子(IL-10、TGF- $\beta$ 等)的抗体。

[0418] 其它抗癌剂也包括阻断免疫细胞迁移的抗癌剂,如针对包括CCR2和CCR4的趋化因子受体的拮抗剂。

[0419] 其它抗癌剂也包括加强免疫系统的抗癌剂,如佐剂或过继性T细胞转移。

[0420] 抗癌疫苗包括树突细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。

[0421] 用于安全和有效施用这些化学治疗剂中的大多数的方法为本领域技术人员所知。此外,它们的施用描述于标准文献中。举例来说,许多化学治疗剂的施用描述于“Physicians’ Desk Reference”(PDR,例如1996版,Medical Economics Company, Montvale, NJ)中,其公开内容以就如同整体阐述一般的引用的方式并入本文。

#### [0422] 医药制剂和剂型

[0423] 当用作医药时,本发明化合物可以药物组合物形式施用,所述药物组合物是指本发明化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体的组合。这些组合物可以医药领域中熟知的方式制备,且根据是否需要局部或全身性治疗以及待治疗的区域可通过多种途径来施用。施用可为表面的(包括经眼和向粘膜,包括鼻内、经阴道和经直肠递送)、经肺(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内、鼻内、表皮和经皮)、经眼、经口或胃肠外。用于经眼递送的方法可包括表面施用(滴眼剂)、结膜下、眼周或玻璃体内注射或通过以手术方式放置在结膜囊中的气囊导管或经眼插入物来引入。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内,例如鞘内或室内施用。胃肠外施用可呈单次推注剂量形式,或可例如通过连续灌注泵来达成。用于表面施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴片、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规药用载体、水性、粉末状或油性基质、增稠剂等可为必需的或合乎需要的。

[0424] 本发明也包括含有作为活性成分的一种或多种以上本发明化合物与一种或多种药学上可接受的载体组合的药物组合物。在制备本发明组合物时,活性成分通常与赋形剂混合、由赋形剂稀释或封闭在呈例如胶囊、药囊、纸或其它容器形式的所述载体内。当赋形剂充当稀释剂时,它可为充当活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体物质。因此,组合物可呈片剂、丸剂、粉末、糖锭、药囊、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如多达10重量%活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉末形式。

[0425] 在制备制剂时,活性化合物可在与其它成分组合之前被研磨以提供适当粒子尺寸。如果活性化合物实质上不可溶,那么它可被研磨成小于200目的粒子尺寸。如果活性化合物实质上可溶于水,那么粒子尺寸可通过研磨调整以提供在制剂中的实质上均一分布,例如约40目。

[0426] 适合赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶(gum acacia)、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和混悬剂;防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。本发明组合物可被配制以在通过采用本领域中已知的程序向患者施用之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0427] 组合物可以单位剂型配制,各剂量含有约5至约100mg,更通常约10至约30mg活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为用于人受试者和其它哺乳动物的单一剂量的物理个别单元,各单元含有被计算来产生所需治疗作用的预定量的活性物质以及适合的药用赋形剂。

[0428] 活性化合物可历经广泛剂量范围有效且通常是以医药有效量施用。然而,应了解实际施用的化合物的量将通常由医师根据相关情形来确定,所述情形包括待治疗的病状、

所选施用途径、施用的实际化合物、个别患者的年龄、重量和反应、患者的症状的严重性等。

[0429] 对于制备如片剂的固体组合物,使主要活性成分与药用赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当提及这些预配制组合物为均质时,活性成分通常均匀分散在整个组合物中以使组合物可易于再分成等效单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。这个固体预配制接着被再分成上述类型的单位剂型,含有例如0.1至约500mg本发明活性成分。

[0430] 本发明的片剂或丸剂可被包覆或另外混配以提供给予作用延长优势的剂型。举例来说,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者呈位于前者之上的包膜形式。两种组分可由用于抵抗胃中的崩解且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放的肠溶层分隔开。多种物质可用于所述肠溶层或包衣,所述物质包括许多聚合酸以及聚合酸与如虫胶(shellac)、十六醇和乙酸纤维素的物质的混合物。

[0431] 可并有本发明的化合物和组合物以达成经口或通过注射施用所依的液体形式包括水溶液、经适合调味的糖浆、水性或油性混悬液、以及用如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的可食用油调味的乳液以及酞剂和类似药用媒介物。

[0432] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液、以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的适合药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物是通过经口或经鼻呼吸途径施用以达成局部或全身作用。组合物可通过使用惰性气体来喷雾。喷雾溶液可直接自喷雾装置呼吸,或喷雾装置可连接于面罩(face mask tent)或间歇性正压呼吸机。溶液、混悬液或粉末组合物可经口或经鼻自以适当方式递送制剂的装置施用。

[0433] 向患者施用的化合物或组合物的量将根据所施用的物质、施用目的(如防治或治疗)、患者状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,组合物可以足以治愈或至少部分遏止疾病和其并发症的症状的量向已罹患所述疾病的患者施用。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况以及由主治临床医师依据如疾病的严重性、患者的年龄、重量和一般状况等的因素进行的判断。

[0434] 向患者施用的组合物可呈上述药物组合物形式。这些组合物可通过常规灭菌技术灭菌,或可加以无菌过滤。水溶液可被包装以按原样使用或可被冻干,其中冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常将在3与11之间、更优选是5至9且最优选是7至8。应了解使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将导致形成药用盐。

[0435] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如治疗要达成的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况、以及处方医师的判断而变化。本发明化合物在药物组合物中的比例或浓度可根据许多因素,包括剂量、化学特征(例如疏水性)和施用途径而变化。举例来说,本发明化合物可以含有约0.1至约10%w/v化合物的生理缓冲水溶液形式提供以达成胃肠外施用。一些典型剂量范围是每天每千克体重约1 $\mu$ g至约1g。在一些实施方案中,剂量范围是每天每千克体重约0.01mg至约100mg。剂量可能取决于如疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配方、和其施用途径的变量。有效剂量可自由体外或动物模型测试系统获得的剂量-反应曲线外推而来。

[0436] 本发明化合物也可与一种或多种其它活性成分组合配制,所述活性成分可包括任何医药剂,如抗病毒剂、疫苗、抗体、免疫增强剂、免疫抑制剂、消炎剂等。

[0437] 标记的化合物和测定方法

[0438] 本发明的另一方面涉及本发明的荧光染料、自旋标记、重金属或放射性标记的化合物,其将不仅适用于成像中而且也适用于用于定位和定量组织样本(包括人)中的FGFR酶以及通过抑制标记的化合物的结合来鉴定FGFR酶的体外测定与体内测定两者中。因此,本发明包括含有所述标记的化合物的FGFR酶测定。

[0439] 本发明进一步包括同位素标记的本发明化合物。“同位素”或“放射性标记”化合物是其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于在自然界中通常所见(即天然存在)的原子质量或质量数的原子置换或取代的本发明化合物。可并入本发明化合物中的适合放射性核素包括但不限于<sup>2</sup>H(对于氘,也写作D)、<sup>3</sup>H(对于氚,也写作T)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I和<sup>131</sup>I。并入本发明放射性标记化合物中的放射性核素将取决于该放射性标记化合物的特定应用。举例来说,对于体外FGFR酶标记和竞争测定,并有<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>82</sup>Br、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I或<sup>35</sup>S的化合物将通常最适用。对于放射成像应用,<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br或<sup>77</sup>Br将通常最适用。

[0440] 应了解“放射性标记”或“标记的化合物”是已并有至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自由<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>125</sup>I、<sup>35</sup>S和<sup>82</sup>Br组成的组。

[0441] 用于将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法可适用于本发明化合物且在本领域中是熟知的。

[0442] 本发明的放射性标记化合物可用于筛选测定中以鉴定/评估化合物。一般来说,可评估新合成或鉴定的化合物(即测试化合物)降低本发明放射性标记化合物与FGFR酶结合的能力。因此,测试化合物与放射性标记化合物竞争结合FGFR酶的能力与它的结合亲和力直接相关。

[0443] 试剂盒

[0444] 本发明也包括例如适用于治疗或预防FGFR相关的疾病或病症、肥胖症、糖尿病和在本文中提及的其它疾病的医药试剂盒,其包括一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物。所述试剂盒必要时可进一步包括各种常规医药试剂盒组分,例如像具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、其它容器等的一者或多者,如将易于为本领域技术人员显而易见。呈插页或标签形式的指示待施用的组分的量、施用指导方针、和/或用于混合组分的指导方针的说明书也可包括在试剂盒中。

[0445] 本发明将通过具体实施例的方式更详细描述。下列实施例是出于说明性目的而提供,且不意图以任何方式限制本发明。本领域技术人员将易于认识到可被改变或修改以产生基本上相同结果的多种非关键参数。如下所述,发现实施例的化合物是一种或多种FGFR的抑制剂。

## 实施例

[0446] 以下提供本发明化合物的实验程序。在Waters质量定向的分级分离系统上对制备的一些化合物进行制备型LC-MS纯化。用于操作这些系统的基本设备设置、方案和控制软体已在文献中详述。参见例如“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”,K.Blom,J.Combi.Chem.,4,295(2002);“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”,K.Blom,

R.Sparks, J.Doughty, G.Everlof, T.Haque, A.Combs, J.Combi.Chem., 5, 670 (2003); 以及“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Combi.Chem., 6, 874-883 (2004)。分离的化合物通常在以下条件下经受分析型液相色谱质谱 (LCMS) 以用于纯度检验: 仪器: Agilent 1100 系列, LC/MSD, 柱: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5μm, 2.1×5.0mm, 缓冲液: 流动相A: 含0.025% TFA的水以及流动相B: 含0.025% TFA的乙腈; 在3分钟内梯度2%至80%的B, 流速1.5mL/分钟。

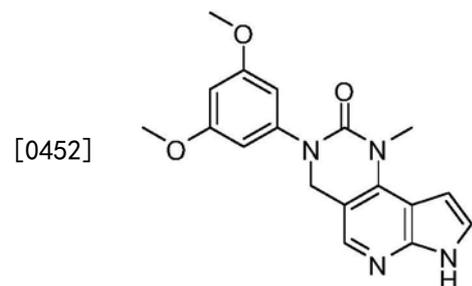
[0447] 也在制备规模上通过如实施例中指示的具有MS检测器的逆相高效液相色谱 (RP-HPLC) 或快速色谱 (硅胶) 分离制备的一些化合物。典型制备性逆相高效液相色谱 (RP-HPLC) 柱条件如下:

[0448] pH=2纯化: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5μm, 19x100mm柱, 用流动相A: 含0.1% TFA (三氟乙酸) 的水以及流动相B: 含0.1% TFA的乙腈洗脱; 流速是30mL/分钟, 使用如文献[参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)]中所述的化合物特异性方法优化方案来优化各化合物的分离梯度。通常, 与30x 100mm柱一起使用的流速是60mL/分钟。

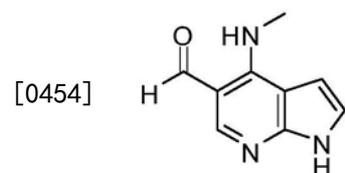
[0449] pH=10纯化: Waters XBridge C<sub>18</sub> 5μm, 19x100mm柱, 用流动相A: 含0.15% NH<sub>4</sub>OH的水以及流动相B: 含0.15% NH<sub>4</sub>OH的乙腈洗脱; 流速是30mL/分钟, 使用如文献[参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)]中所述的化合物特异性方法优化方案来优化各化合物的分离梯度。通常, 与30x 100mm柱一起使用的流速是60mL/分钟。

[0450] 实施例1

[0451] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



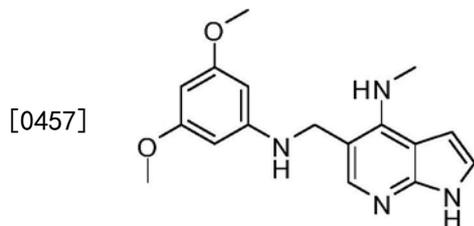
[0453] 步骤1: 4-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



[0455] 加热4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛 (CAS号958230-19-8) (来自Adesis, 目录号4-263; Synnovator, 目录号PBN2011188: 2.71g, 15mmol) 和甲胺 (33wt.%于乙醇中, 24mL, 200mmol) 于2-甲氧基乙醇 (6mL) 中的混合物至110℃且在密封压力烧瓶中搅拌过夜。

接着冷却反应混合物至室温且浓缩。将残余物溶解于HCl溶液(1N, 25mL)中且加热至50℃。在搅拌2小时之后,冷却反应混合物至室温且用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中中和。通过过滤收集淡黄色沉淀,用水和己烷洗涤,接着真空干燥以提供呈淡黄色固体状的所需产物(2.54g, 97%)。C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:176.1;实测值:176.1。

[0456] 步骤2:5-[[ (3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基]-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



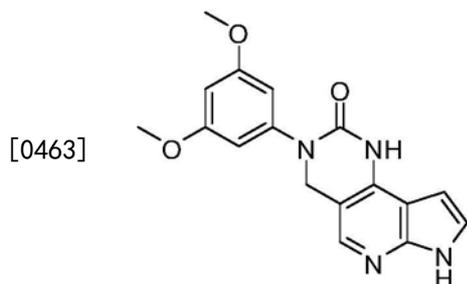
[0458] 向4-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(1.75g, 10mmol)和3,5-二甲氧基-苯胺(2.30g, 15.0mmol)于乙醇(50mL)中的混合物中添加乙酸(8.5mL, 150mmol)。加热所得淡黄色混悬液至回流。在搅拌3小时之后,冷却所得红色溶液至室温且添加氰基硼氢化钠(1.9g, 30mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,接着用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液中和。混合物用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。有机层用水和盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂。残余物通过用0至10%MeOH/DCM洗脱的柱(Biotage®):40g硅胶柱纯化以提供呈淡黄色固体状的所需产物(2.33g, 75%)。C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:313.2;实测值:313.1。

[0459] 步骤3:3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0460] 在0℃下向5-[[ (3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基]-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(16mg, 0.05mmol)和三乙胺(21μL, 0.15mmol)于四氢呋喃(1.5mL)中的搅拌溶液中添加含三光气(18mg, 0.06mmol)的四氢呋喃(0.5mL)。在0℃下搅拌所得黄色混悬液30分钟,接着添加NaOH溶液(1N, 1mL)。所有沉淀都溶解以提供两层溶液且在0℃下再搅拌反应混合物30分钟。含有所需产物的有机层通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:339.1;实测值:339.1。

[0461] 实施例2

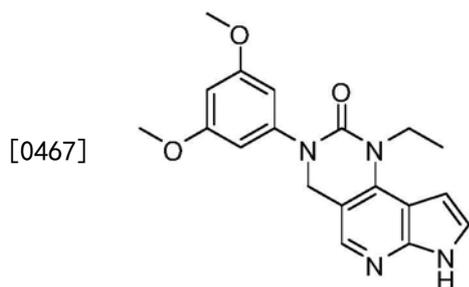
[0462] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0464] 使用与对于实施例1所述的程序类似的程序,用氢氧化铵溶液替代甲胺且使步骤1中的反应温度上升至130℃来制备该化合物。C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:325.1;实测值:325.1。

[0465] 实施例3

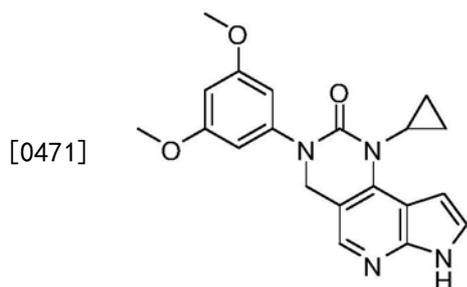
[0466] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0468] 使用与对于实施例1所述的程序类似的程序,用乙胺(2M于THF中)替代甲胺且使步骤1中的反应温度上升至130℃来制备该化合物。 $C_{19}H_{21}N_4O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ : 353.2;实测值:353.1。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 12.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 6.75 (d,  $J=2.9$ Hz, 1H), 6.56 (d,  $J=2.2$ Hz, 2H), 6.42 (t,  $J=2.2$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.21 (q,  $J=6.9$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.38 (t,  $J=6.9$ Hz, 3H)。

[0469] 实施例4

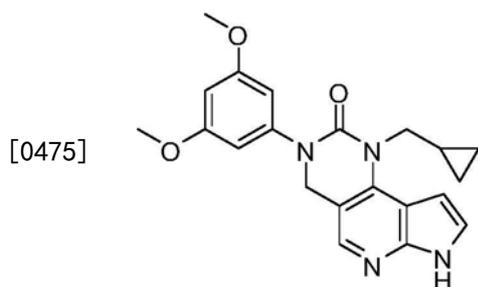
[0470] 1-环丙基-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0472] 使用与对于实施例1所述的程序类似的程序,用环丙胺替代甲胺且使步骤1中的反应温度上升至130℃来制备该化合物。 $C_{20}H_{21}N_4O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ : 365.2;实测值: 365.2。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 12.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.03 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 6.54 (d,  $J=2.2$ Hz, 2H), 6.39 (t,  $J=2.2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.39-3.33 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.76-0.66 (m, 2H)。

[0473] 实施例5

[0474] 1-(环丙基甲基)-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

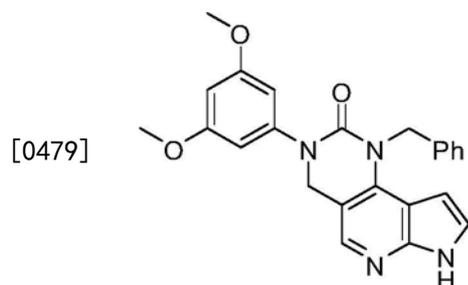


[0476] 使用与对于实施例1所述的程序类似的程序,用环丙基甲胺替代甲胺且使步骤1中

的反应温度上升至130℃来制备该化合物。 $C_{21}H_{23}N_4O_3$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :379.2；实测值：379.1。

[0477] 实施例6

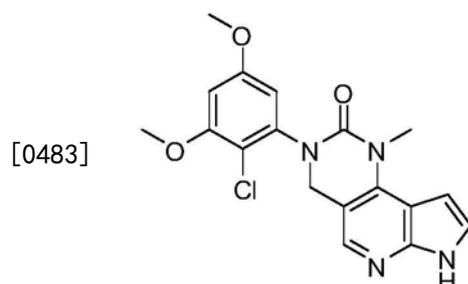
[0478] 1-苯甲基-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



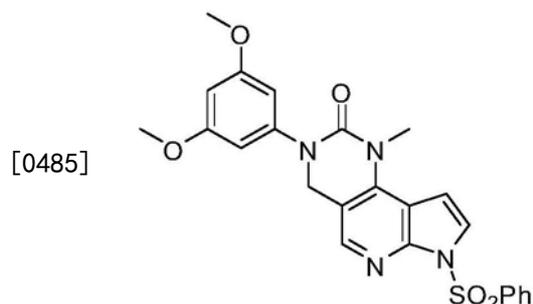
[0480] 使用与对于实施例1所述的程序类似的程序，用苯甲胺替代甲胺且使步骤1中的反应温度上升至130℃来制备该化合物。 $C_{24}H_{23}N_4O_3$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :415.2；实测值：415.2。

[0481] 实施例7

[0482] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0484] 步骤1:3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0486] 在0℃下向5-[[ (3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基]-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(实施例1,步骤2:2.33g,7.46mmol)和三乙胺(3.1mL,22mmol)于四氢呋喃(50mL)中的搅拌溶液中添加含三光气(2.66g,8.95mmol)的四氢呋喃(20mL)。在0℃下搅拌所得黄色混悬液30分钟,接着添加NaOH溶液(1N,20mL)。所有沉淀都溶解以得到两层溶液且在0℃下再搅拌反应混合物30分钟。混合物用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。合并有机层且用水、盐水洗涤,接着经 $Na_2SO_4$ 干燥。减压移除溶剂。将残余物溶解于四氢呋喃(50mL)中且冷却至0℃,接着分

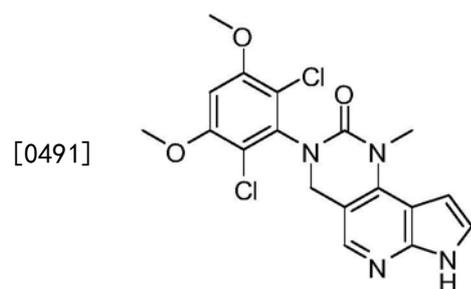
三份添加氢氧化钠(于矿物油中的60wt.%分散液,600mg,15mmol)。在0℃下搅拌所得棕色溶液30分钟,接着逐滴添加苯磺酰氯(1.4mL,11mmol)。在0℃下搅拌30分钟之后,反应用水淬灭且混合物用EtOAc萃取。合并有机层且用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂且残余物通过用20至50%EtOAc/己烷洗脱的柱(Biotage®):40g硅胶柱纯化,以得到淡黄色固体,其用乙醚研磨以得到呈白色固体状的纯产物(2.75g,77%)。C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+1]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:479.1;实测值:479.1。

[0487] 步骤2:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0488] 在0℃下历经5分钟向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(29mg,0.06mmol)于乙腈(3mL,60mmol)中的搅拌溶液中逐滴添加含磺酰氯(7.36μL,0.09mmol)的二氯甲烷(0.2mL)。在0℃下搅拌所得淡黄色溶液10分钟,此时LC-MS指示起始物质完全消耗。在0℃下用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭反应,接着用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂。将残余物和碳酸钾(50mg,0.36mmol)溶解于甲醇(9.5mL)和水(0.5mL)中。加热所得溶液至65℃且搅拌2小时。混合物通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:373.1;实测值:373.2。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ12.05(s,1H),8.07(s,1H),7.53-7.48(m,1H),6.85(d,J=2.1Hz,1H),6.79(d,J=2.7Hz,1H),6.73(d,J=2.7Hz,1H),4.89(d,J=13.4Hz,1H),4.66(d,J=13.4Hz,1H),3.87(s,3H),3.80(s,3H),3.66(s,3H)。

[0489] 实施例8

[0490] 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

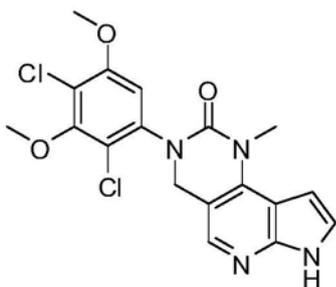


[0492] 在与对于实施例7,步骤2所述相同的反应中形成该化合物。通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的纯产物。C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:407.1;实测值:407.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ12.07(s,1H),8.06(s,1H),7.53-7.48(m,1H),7.00(s,1H),6.86(d,J=2.6Hz,2H),4.73(s,2H),3.96(s,6H),3.66(s,3H)。

[0493] 实施例9

[0494] 3-(2,4-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0495]

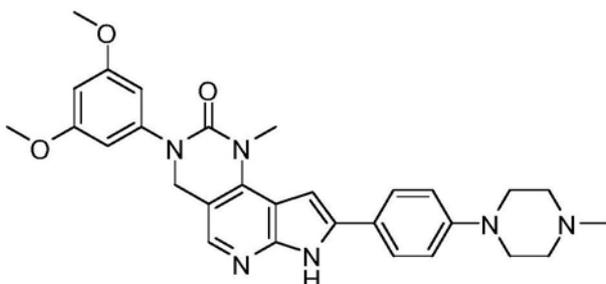


[0496] 在与对于实施例7,步骤2所述相同的反应中形成作为次要产物的该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的纯化合物。 $C_{18}H_{17}Cl_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+$   $m/z$ : 407.1; 实测值: 407.0。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  11.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 4.95 (d,  $J=12.9$ Hz, 1H), 4.69 (d,  $J=12.9$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

[0497] 实施例10

[0498] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0499]

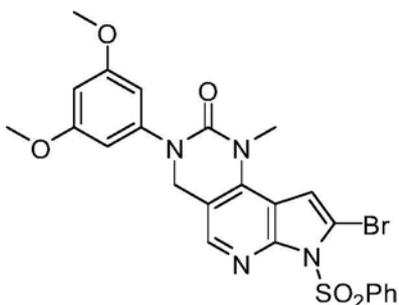


[0500] 步骤1: 制备二异丙基酰胺锂 (LDA) 溶液 (1M于THF中)

[0501] 向N,N-二异丙胺 (0.14mL, 1.0mmol) 于四氢呋喃 (0.46mL) 中的冷却 (-78°C) 溶液中逐滴添加正丁基锂 (2.5M于己烷中, 0.40mL, 1.0mmol)。在-78°C下搅拌混合物5分钟, 接着升温至0°C且搅拌20分钟以提供1mL 1M LDA的THF溶液。

[0502] 步骤2: 8-溴-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

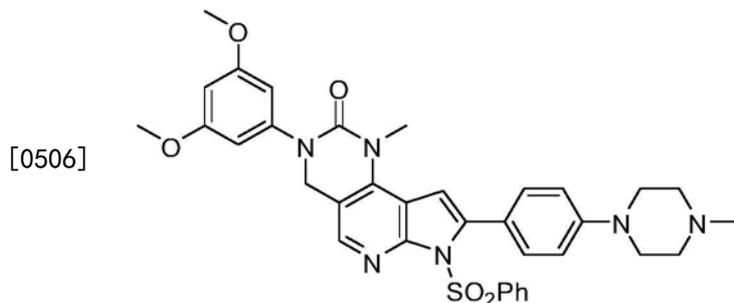
[0503]



[0504] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (实施例7,步骤1; 49mg, 0.10mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的冷却 (-78°C) 溶液中逐滴添加新鲜制备的二异丙基酰胺锂 (LDA) 溶液 (1M于THF中, 0.30mL)。在-78°C下搅拌所得溶液30分钟, 接着添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷 (37mg, 0.11mmol) 于四氢呋喃 (0.2mL) 中的溶液。在-78°C下搅拌1小时之后, 在-78°C下用饱和

NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭反应,接着升温至室温。混合物用EtOAc萃取。合并有机层,接着用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:557.0;实测值:557.1。

[0505] 步骤3:3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0507] 将8-溴-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(12mg,0.022mmol)、1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌嗪(来自Alfa Aesar,目录号H51659,13mg,0.043mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯-铯(II)(1:1)(4mg,0.004mmol)和碳酸钾(6.0mg,0.043mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(3mL)中,接着添加水(0.3mL)。将混合物脱气,接着用氮气回填。重复这个过程三次。加热反应混合物至90℃且搅拌1小时,此时LC-MS指示反应完成。冷却混合物至室温且浓缩。残余物通过用0至10%MeOH/DCM洗脱的柱(Biotage®):12g硅胶柱纯化,以提供呈黄色固体状的所需产物(12mg,86%)。C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:653.3;实测值:653.3。

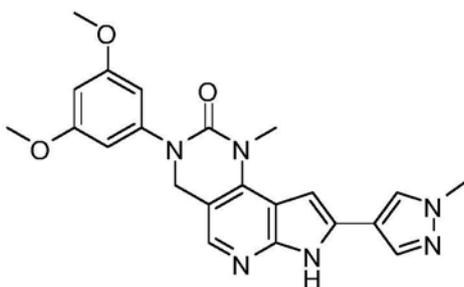
[0508] 步骤4:3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0509] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(12mg,0.02mmol)于四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(1M于THF中,0.2mL)。在室温下搅拌所得黄色溶液15分钟,接着用甲醇稀释且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈黄色固体状的所需产物。C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:513.3;实测值:513.3。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ 12.27(s,1H),8.00(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.15(s,1H),7.11(d,J=8.9Hz,2H),6.55(d,J=2.1Hz,2H),6.40(t,J=2.1Hz,1H),4.83(s,2H),3.98(br,2H),3.75(s,6H),3.70(s,3H),3.54(br,2H),3.18(br,2H),3.05(br,2H),2.88(s,3H)。

[0510] 实施例11

[0511] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0512]

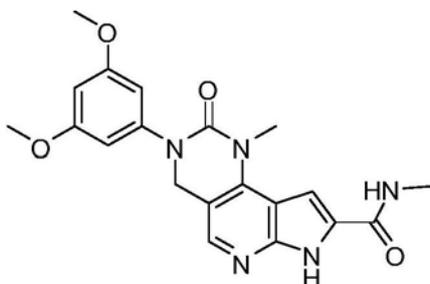


[0513] 使用与对于实施例10所述的程序类似的程序,用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑替代1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌嗪来制备该化合物。 $C_{22}H_{23}N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :419.2;实测值:419.2。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 12.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=1.6$ Hz, 2H), 7.02 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 6.55 (d,  $J=2.2$ Hz, 2H), 6.40 (t,  $J=2.2$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (s, 3H)。

[0514] 实施例12

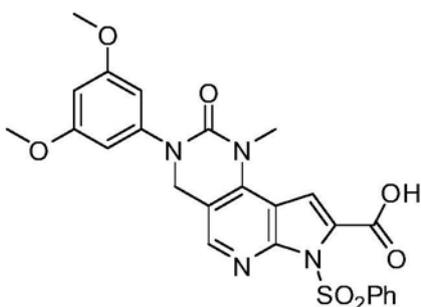
[0515] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0516]



[0517] 步骤1:3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸

[0518]

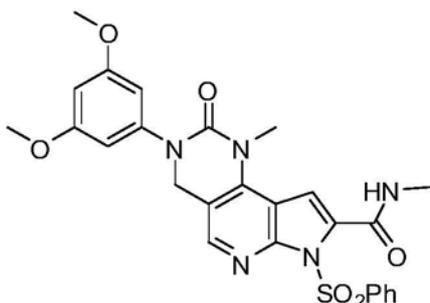


[0519] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(44mg, 0.092mmol)于四氢呋喃(3mL)中的冷却(-78℃)溶液中逐滴添加LDA溶液(新鲜制备, 1M于THF中, 0.30mL, 0.3mmol)。在-78℃下搅拌所得溶液30分钟,接着将干燥 $CO_2$ 气体(由干冰穿过干燥管而制得)鼓泡至反应混合物中,持续30分钟。使混合物缓慢升温至室温且用1N HCl酸化,接着用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗,接着经 $Na_2SO_4$ 干燥。减压移除溶剂。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{25}H_{23}N_4O_7S$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :523.1;实测值:523.2。

[0520] 步骤2:3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-

四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0521]



[0522] 将来自步骤1的粗产物和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)-磷鎓(41mg, 0.092mmol)溶解于四氢呋喃(5mL)中,接着添加三乙胺(38μL, 0.28mmol)。在室温下搅拌混合物5分钟,接着添加甲胺(2M于THF中, 140μL, 0.28mmol)。在室温下搅拌30分钟之后,反应混合物用EtOAc稀释,接着用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂且残余物通过用30至100%EtOAc/己烷洗脱的柱(Biotage®): 12g硅胶柱纯化,以提供所需产物(21mg, 43%)。C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z: 536.2;实测值: 536.1。

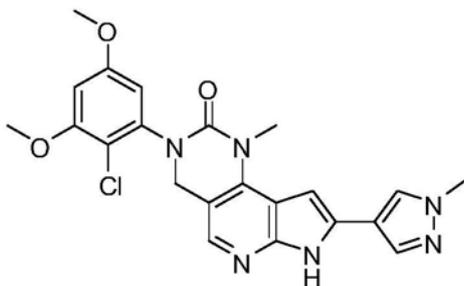
[0523] 步骤3: 3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0524] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺(21mg, 0.039mmol)于四氢呋喃(3mL)中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(1M于THF中, 0.4mL, 0.4mmol)。在室温下搅拌所得黄色溶液15分钟,接着用MeOH稀释且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z: 396.2;实测值: 396.2。

[0525] 实施例13

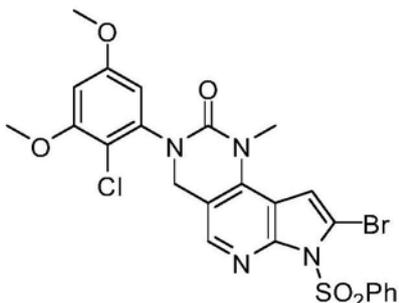
[0526] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0527]



[0528] 步骤1: 8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0529]



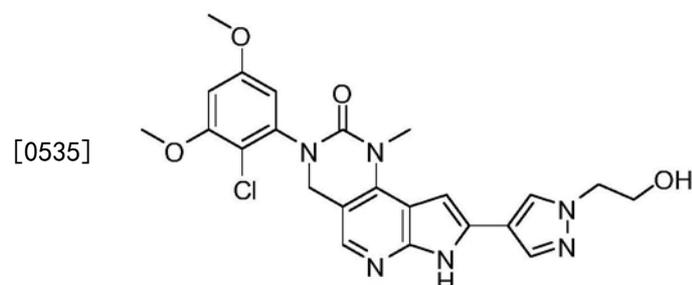
[0530] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(96mg,0.20mmol)于乙腈(3mL)中的冷却(0℃)溶液中逐滴添加磺酰氯(16μL,0.20mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液。在0℃下搅拌5分钟之后,反应用水淬灭,接着用EtOAc萃取。有机层接着用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂。将残余物溶解于四氢呋喃(3mL,40mmol)中且冷却至-78℃,接着添加LDA溶液(新鲜制备,1M于THF中,0.70mL,0.70mmol)。在-78℃下搅拌所得黄色溶液30分钟,接着添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(72mg,0.22mmol)于0.5mL THF中的溶液。在-78℃下搅拌所得棕色溶液1小时,此时LC-MS指示反应完成。在-78℃下用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭反应,接着升温至室温。混合物用EtOAc萃取且有机层用水、盐水洗,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂且残余物通过用0至5%EtOAc/DCM洗脱的Biotage®:12g硅胶柱纯化,以提供呈黄色固体状的所需产物(45mg,38%)。

[0531] 步骤2:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0532] 将8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(15mg,0.025mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(10mg,0.051mmol)、与二氯甲烷(1:1)络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(II)(2mg,0.002mmol)和碳酸钾(10.mg,0.076mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(3mL,40mmol)中,接着添加水(0.3mL,20mmol)。将混合物脱气,接着用氮气回填三次。加热所得红色溶液90℃且搅拌30分钟,此时LC-MS指示反应完成。冷却反应混合物至室温且用EtOAc稀释,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压移除溶剂。将残余物溶解于四氢呋喃(3mL)中,接着添加叔丁醇钾(1M于THF中,0.2mL,0.2mmol)。在室温下搅拌所得黄色溶液30分钟,接着用MeOH稀释且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:453.1;实测值:453.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ12.25(s,1H),8.20(s,1H),8.00(s,1H),7.96(s,1H),7.00(d,J=1.8Hz,1H),6.78(d,J=2.7Hz,1H),6.73(d,J=2.7Hz,1H),4.87(d,J=13.4Hz,1H),4.64(d,J=13.4Hz,1H),3.90(s,3H),3.87(s,3H),3.80(s,3H),3.67(s,3H)。

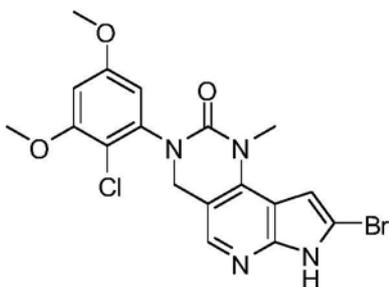
[0533] 实施例14

[0534] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0536] 步骤1:8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0537]



[0538] 向8-溴-3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(15mg,0.025mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(1M于THF中,0.1mL,0.1mmol)。在室温下搅拌20分钟之后,反应用水淬灭,接着用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:451.0;实测值:451.0。

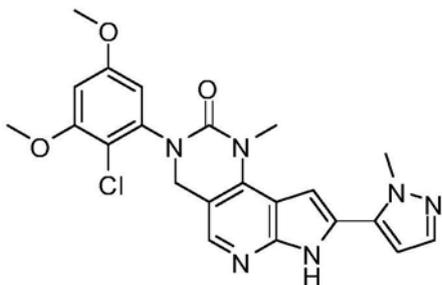
[0539] 步骤2:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0540] 将来自步骤1的粗产物、2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙醇(12mg,0.051mmol)、与二氯甲烷(1:1)络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)(2mg,0.002mmol)和碳酸钾(10mg,0.076mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(3mL)和水(0.3mL)中。将反应混合物脱气,接着用氮气回填三次。加热所得溶液至90℃。在搅拌7小时之后,冷却反应混合物至室温且用MeOH稀释,接着过滤并通过RP-HPLC(pH=10)纯化以提供呈黄色固体状的产物。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:483.2;实测值:483.2。

[0541] 实施例15

[0542] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

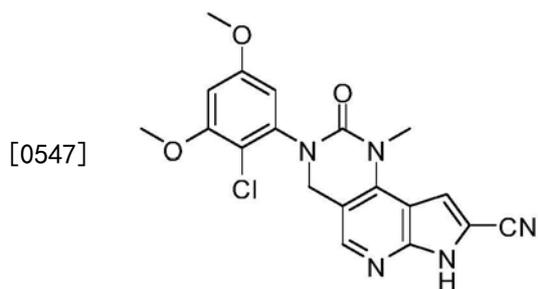
[0543]



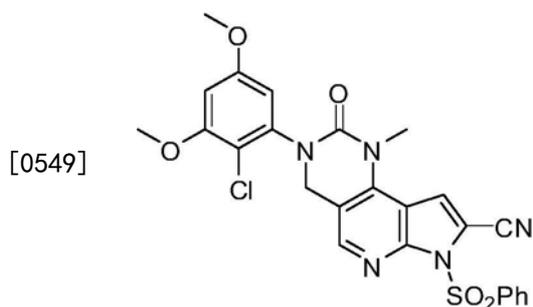
[0544] 使用与对于实施例14,步骤2所述的程序类似的程序,用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑替代2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙醇且反应时间2小时来制备该化合物。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:453.1;实测值:453.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ12.31(s,1H),8.06(s,1H),7.52(d,J=1.9Hz,1H),7.07(s,1H),6.79(d,J=2.7Hz,1H),6.76(d,J=1.9Hz,1H),6.73(d,J=2.7Hz,1H),4.90(d,J=13.4Hz,1H),4.65(d,J=13.4Hz,1H),4.07(s,3H),3.87(s,3H),3.81(s,3H),3.70(s,3H)。

[0545] 实施例16

[0546] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



[0548] 步骤1:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



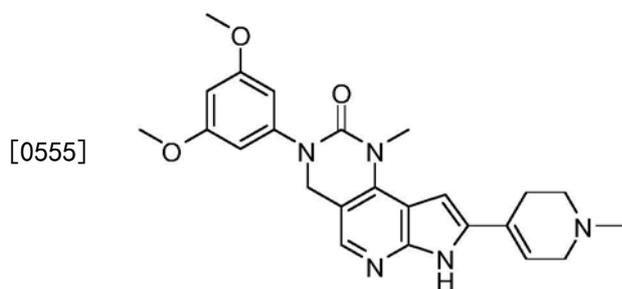
[0550] 使用与对于实施例13,步骤1所述的程序类似的程序,用4-甲基苯磺酰基氰化物替代1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷来制备该化合物。反应混合物通过RP-HPLC (pH=10) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。

[0551] 步骤2:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

[0552] 使用与实施例10,步骤4中所述类似的条件移除苯基磺酰基保护基。产物通过RP-HPLC (pH=10) 纯化以提供白色固体。 $C_{19}H_{17}ClN_5O_3$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ :398.1;实测值:398.0。

[0553] 实施例17

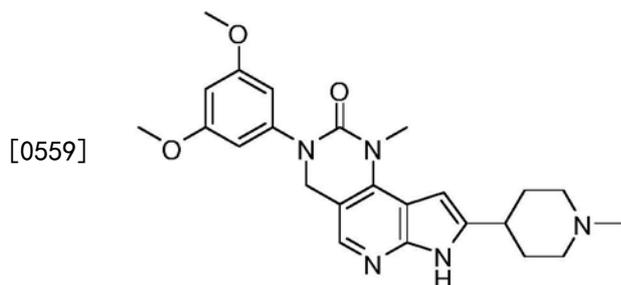
[0554] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0556] 使用与对于实施例10所述的程序类似的程序,用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢-吡啶替代1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]-哌嗪来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的纯产物。 $C_{24}H_{28}N_5O_3$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ :434.2;实测值:434.2。

[0557] 实施例18

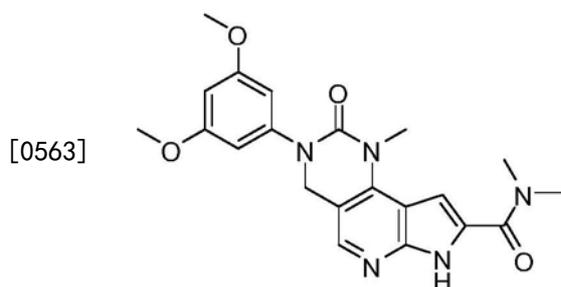
[0558] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



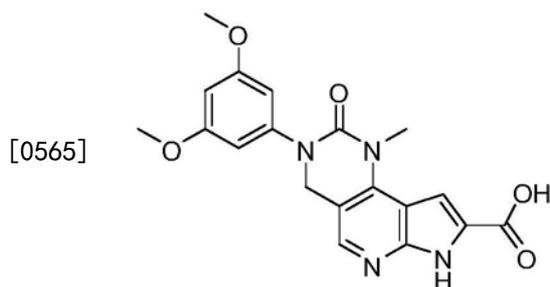
[0560] 将3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(8mg,0.02mmol)和钯(10wt.%于碳上,10mg,0.009mmol)的混合物溶解于甲醇(5mL)中。在室温下在氢气气球下搅拌反应混合物2小时,此时LC-MS指示反应完成。过滤混合物且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的产物。 $C_{24}H_{30}N_5O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :436.2;实测值:436.2。

[0561] 实施例19

[0562] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺



[0564] 步骤1:3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



[0566] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(如实施例12,步骤1中所述制备;1当量)于THF中的搅拌溶液中添加叔丁醇钾(1M于THF中,5当量)。在室温下搅拌所得混合物20分钟,接着用1N HCl酸化。混合物用水稀释,接着用二氯甲烷/异丙醇(2:1)萃取。合并有机层且经 $Na_2SO_4$ 干燥。减压移除溶剂且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{19}H_{19}N_4O_5$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :383.1;实测值:383.1。

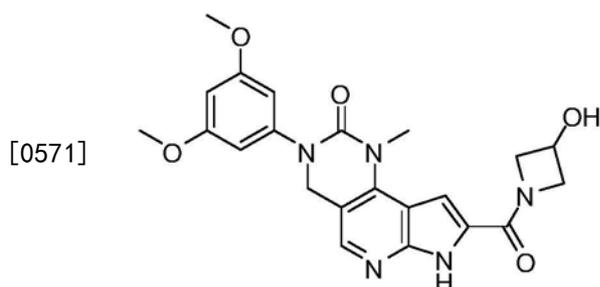
[0567] 步骤2:3-(3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并

[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0568] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(13mg,0.034mmol)和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓(16mg,0.037mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中添加三乙胺(50μL,0.3mmol)和二甲胺(2M于THF中,80μL,0.2mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟,此时LC-MS指示反应完成。混合物用MeOH稀释,接着通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{21}H_{24}N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :410.2;实测值:410.2。

[0569] 实施例20

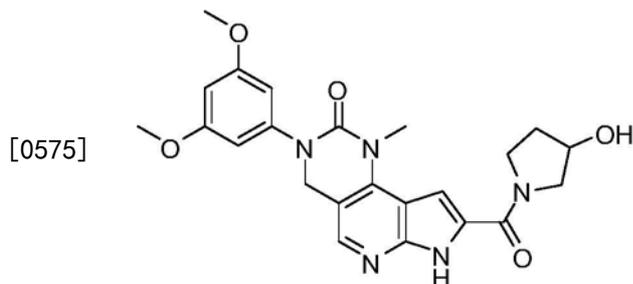
[0570] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0572] 使用与实施例19,步骤2的程序类似的程序,用氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐替代二甲胺来制备该化合物。通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{22}H_{24}N_5O_5$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :438.2;实测值:438.2。

[0573] 实施例21

[0574] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

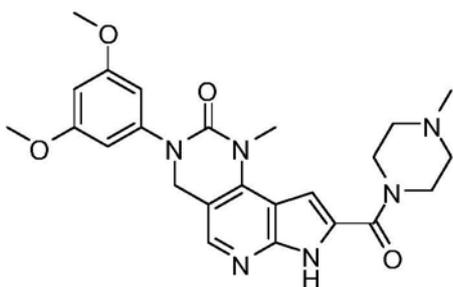


[0576] 使用与实施例19,步骤2的程序类似的程序,用3-吡咯烷醇替代二甲胺来制备该化合物。通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{23}H_{26}N_5O_5$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :452.2;实测值:452.2。

[0577] 实施例22

[0578] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0579]

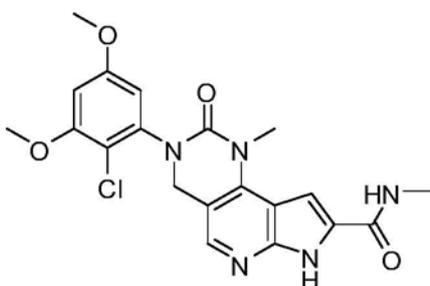


[0580] 使用与实施例19,步骤2的程序类似的程序,用1-甲基-哌嗪替代二甲胺来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{24}H_{29}N_6O_4$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ :465.2;实测值:465.2。

[0581] 实施例23

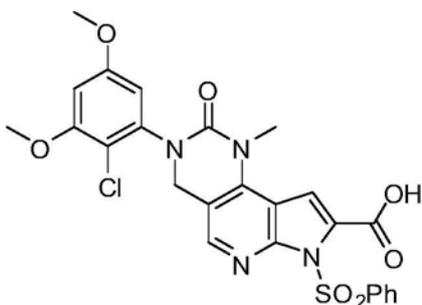
[0582] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0583]



[0584] 步骤1:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸

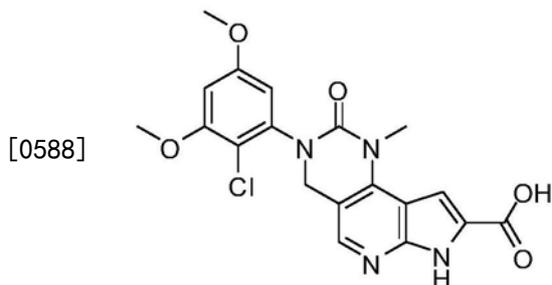
[0585]



[0586] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(107mg,0.224mmol)于乙腈(3mL)中的冷却(0℃)溶液中逐滴添加磺酰氯(18μL,0.224mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液。在0℃下搅拌5分钟之后,反应用水淬灭,接着用EtOAc萃取。有机层接着用水、盐水洗涤且经 $Na_2SO_4$ 干燥。减压移除溶剂且将残余物溶解于四氢呋喃(3mL)中并冷却至-78℃,接着添加LDA溶液(新鲜制备,1M于THF中,0.78mL,0.78mmol)。在-78℃下搅拌所得黄色溶液30分钟,接着将干燥 $CO_2$ 气体(由干冰穿过干燥管而制得)鼓泡至反应混合物中,持续30分钟。使混合物缓慢升温至室温且用1N HCl酸化,接着用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗,接着经 $Na_2SO_4$ 干燥。减压移除溶剂。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{25}H_{22}ClN_4O_7S$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ :557.1;实测值:557.1。

[0587] 步骤2:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并

[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



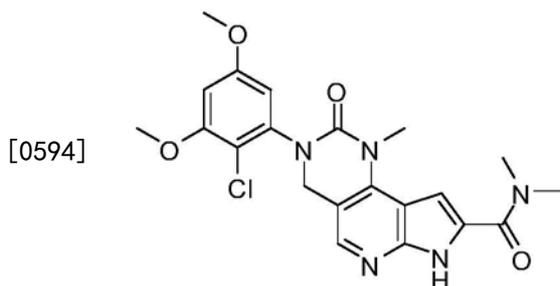
[0589] 向3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(20mg,0.04mmol)于四氢呋喃(3mL,40mmol)中的溶液中添加叔丁醇钾(1M于THF中,0.2mL,0.2mmol)。在室温下搅拌所得黄色溶液30分钟,接着用水淬灭且用1N HCl酸化。混合物用EtOAc萃取。合并有机层,接着用盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂以提供粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:417.1;实测值:417.1。

[0590] 步骤3:3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-N,1-二甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0591] 向来自步骤2的粗产物和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓(17mg,0.039mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中添加三乙胺(25μL,0.18mmol)和甲胺(2M于THF中,54μL,0.11mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟,此时LC-MS指示反应完成。混合物用MeOH稀释,接着通过RP-HPLC(pH=10)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:430.1;实测值:430.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ12.11(s,1H),8.46(d,J=4.6Hz,1H),8.06(s,1H),7.46(s,1H),6.78(d,J=2.7Hz,1H),6.72(d,J=2.7Hz,1H),4.86(d,J=13.4Hz,1H),4.64(d,J=13.4Hz,1H),3.87(s,3H),3.80(s,3H),3.66(s,3H),2.83(d,J=4.6Hz,3H)。

[0592] 实施例24

[0593] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

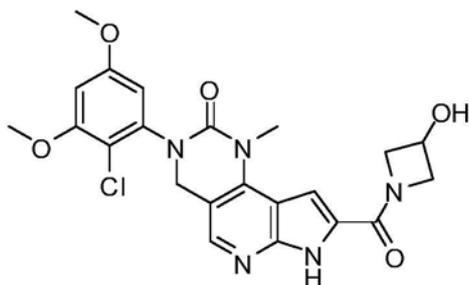


[0595] 使用与实施例23,步骤3的程序类似的程序,用二甲胺(2M于THF中)替代甲胺来制备该化合物。通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:444.1;实测值:444.1。

[0596] 实施例25

[0597] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0598]

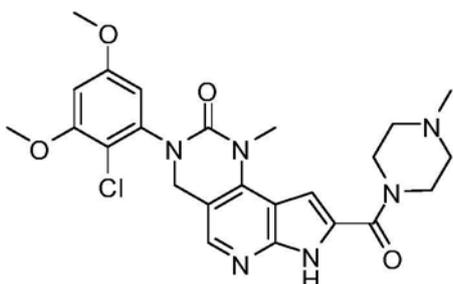


[0599] 使用与实施例23,步骤3的程序类似的程序,用氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐替代甲胺来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{22}H_{23}ClN_5O_5$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+m/z$ :472.1;实测值:472.2。

[0600] 实施例26

[0601] 3-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0602]

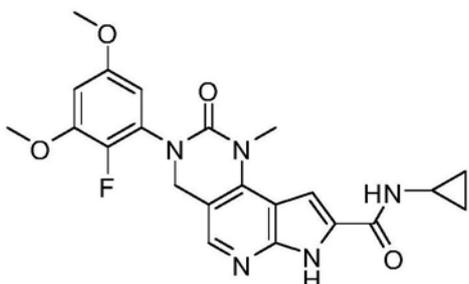


[0603] 使用与实施例23,步骤3的程序类似的程序,用1-甲基-哌嗪替代甲胺来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{24}H_{28}ClN_6O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+m/z$ :499.2;实测值:499.2。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 11.50 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.7Hz, 1H), 4.95 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.73 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 3.13 (br, 2H), 2.87 (s, 3H)。

[0604] 实施例27

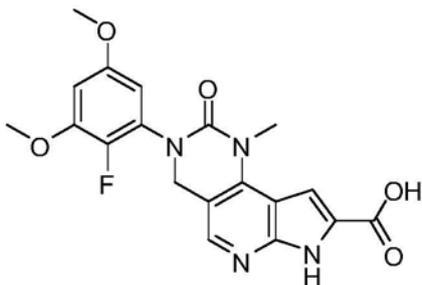
[0605] N-环丙基-3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0606]



[0607] 步骤1:3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸

[0608]



[0609] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(125mg,0.239mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷二四氟硼酸盐(来自Aldrich,目录号439479,102mg,0.287mmol)。在室温下搅拌所得黄色溶液2小时,此时LCMS指示反应完全生成所需产物。反应混合物用EtOAc稀释,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(5mL)中,接着添加叔丁醇钾(1M于THF中,1.2mL,1.2mmol)。在室温下搅拌混合物20分钟,接着用1N HCl酸化。混合物用DCM/IPA(2:1)萃取且有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:401.1;实测值:401.1。

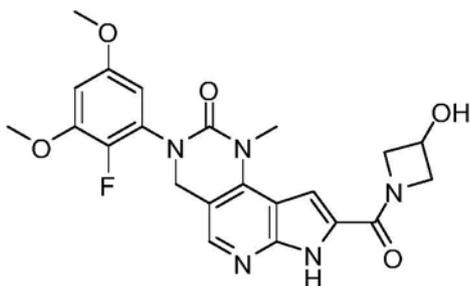
[0610] 步骤2:N-环丙基-3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0611] 向3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(6mg,0.015mmol)和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓(8mg,0.018mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中添加三乙胺(20μL,0.1mmol)和环丙胺(5.2μL,0.075mmol)。在室温下搅拌所得黄色溶液30分钟,此时LC-MS指示反应完成。混合物用MeOH稀释,接着通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:440.2;实测值:440.1。

[0612] 实施例28

[0613] 3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0614]

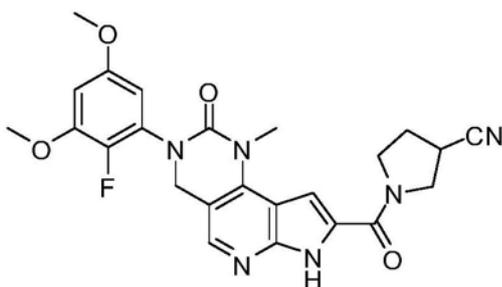


[0615] 使用与实施例27,步骤2的程序类似的程序,用氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐替代环丙胺来制备该化合物。通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:456.2;实测值:456.2。

[0616] 实施例29

[0617] 1-[[3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]羰基]吡咯烷-3-甲腈

[0618]

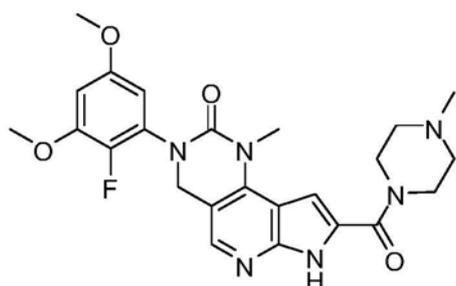


[0619] 使用与实施例27,步骤2的程序类似的程序,用吡咯烷-3-甲腈盐酸盐替代环丙胺来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{24}H_{24}FN_6O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+m/z$ :479.2;实测值:479.2。

[0620] 实施例30

[0621] 3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0622]

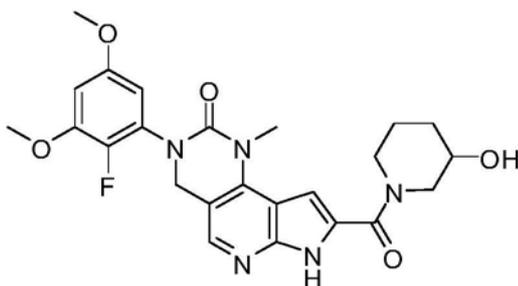


[0623] 使用与实施例27,步骤2的程序类似的程序,用1-甲基-哌嗪替代环丙胺来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+m/z$ :483.2;实测值:483.2。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 12.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (dd, J=6.7, 2.9Hz, 1H), 6.62 (dd, J=6.7, 2.9Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (br, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.39 (br, 2H), 3.14 (br, 2H), 2.86 (s, 3H)。

[0624] 实施例31

[0625] 3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3-羟基哌啶-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0626]



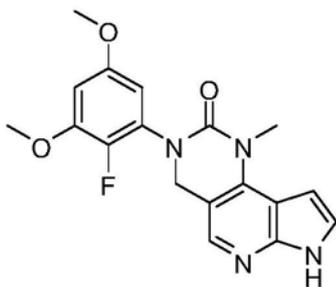
[0627] 使用与实施例27,步骤2的程序类似的程序,用哌啶-3-醇替代环丙胺来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{24}H_{27}FN_5O_5$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+m/z$ :484.2;实测值:484.2。

[0628] 实施例32

[0629] 3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡

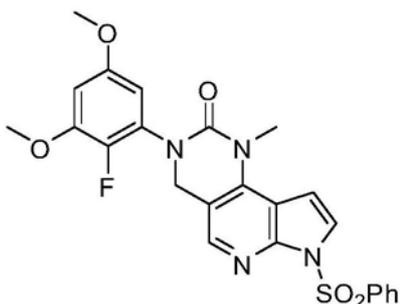
啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0630]



[0631] 步骤1:3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

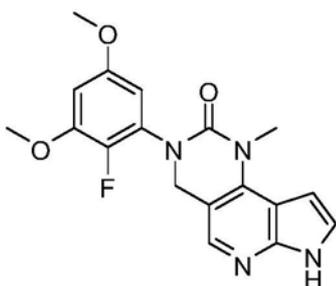
[0632]



[0633] 向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例7,步骤1:63.0mg,0.132mmol)于乙腈(9mL)中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷二四氟硼酸盐(95.6mg,0.270mmol)。将混悬液在室温下搅拌过夜。接着浓缩所得溶液以移除溶剂。将残余物溶解于AcOEt中,且用NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水洗涤,接着经MgSO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂以提供所需化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:497.1;实测值:497.1。

[0634] 步骤2:3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

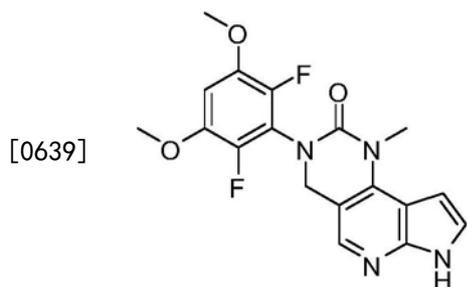
[0635]



[0636] 向以上步骤1中的残余物于THF(2mL)中的溶液中添加含1.0M叔丁醇钾的THF(390μL,0.39mmol)。在室温下搅拌溶液30分钟,接着浓缩以移除溶剂。将残余物溶解于MeOH中且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供所需产物。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:357.1;实测值:357.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ12.10(s,1H),8.08(s,1H),7.53-7.49(m,1H),6.85(d,J=2.3Hz,1H),6.70(dd,J=6.7,2.9Hz,1H),6.63(dd,J=5.2,2.9Hz,1H),4.82(s,2H),3.84(s,3H),3.76(s,3H),3.65(s,3H)。

[0637] 实施例33

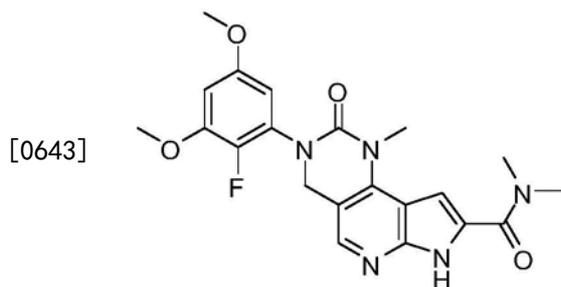
[0638] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



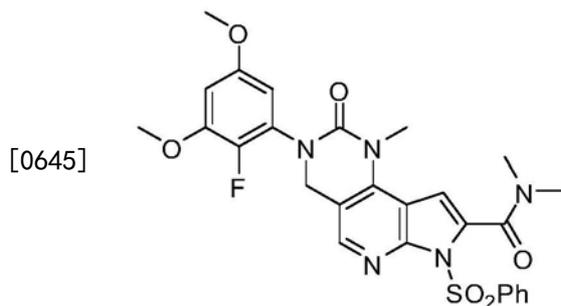
[0640] 在与对于实施例32所述相同的反应中形成该化合物。 $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :375.1;实测值:375.2。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 11.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.04 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H)。

[0641] 实施例34

[0642] 3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺



[0644] 步骤1:3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺



[0646] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下向N,N-二异丙胺(1.0E2 $\mu\text{L}$ , 0.76mmol)于THF(0.5mL)中的溶液中逐滴添加含2.5M正丁基锂的己烷(0.30mL, 0.76mmol)。在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物5分钟,接着升温至 $0^\circ\text{C}$ 且搅拌20分钟,接着再次冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。

[0647] 在 $-78^\circ\text{C}$ 下向3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(75.0mg, 0.151mmol)(与3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮混合,实施例32,步骤1)于四氢呋喃(1.0mL)中的溶液中逐滴添加制备的LDA溶液。在 $-78^\circ\text{C}$ 下搅拌所得黄色混悬液50分钟,接着逐滴添加N,N-二甲基氨基甲

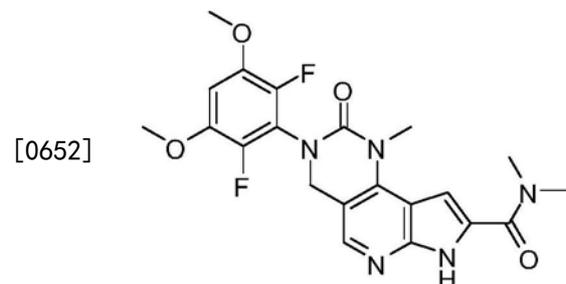
酰氯 (70 $\mu$ L, 0.76mmol) 于四氢呋喃 (1.0mL) 中的溶液。在 -20 $^{\circ}$ C 下搅拌反应混合物 1 小时, 接着用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液淬灭, 且接着用 AcOEt 萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤且经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压移除溶剂以提供所需化合物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 的 LC-MS 计算值: [M+H]<sup>+</sup>m/z: 568.2; 实测值: 568.2。

[0648] 步骤2: 3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

[0649] 向以上在步骤1中制备的残余物于 THF (2mL) 中的溶液中添加含 1.0M 叔丁醇钾的 THF (450 $\mu$ L, 0.45mmol)。在室温下搅拌溶液 30 分钟, 接着浓缩以移除溶剂。将残余物溶解于 MeOH 中且通过 RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供所需产物。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 的 LC-MS 计算值: [M+H]<sup>+</sup>m/z: 428.2; 实测值: 428.2。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  12.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.35-2.95 (m, 6H)。

[0650] 实施例35

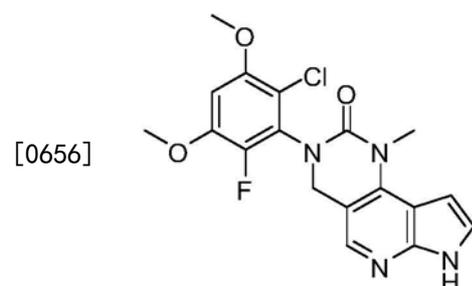
[0651] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N,N,1-三甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酰胺



[0653] 在与对于实施例34所述相同的反应中形成该化合物, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 的 LC-MS 计算值: [M+H]<sup>+</sup>m/z: 446.2; 实测值: 446.2。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  12.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.36-2.92 (m, 6H)。

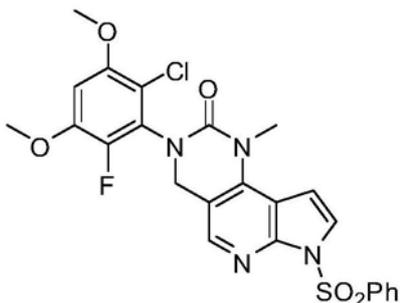
[0654] 实施例36

[0655] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0657] 步骤1: 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0658]



[0659] 在0℃下向3-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(290.0mg,0.5841mmol)于乙腈(8mL)中的溶液中逐滴添加磺酰氯(49.6μL,0.613mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液。在0℃下搅拌所得溶液10分钟。反应用水淬灭,接着用EtOAc萃取。有机层接着用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂以提供所需化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:531.1;实测值:531.1。

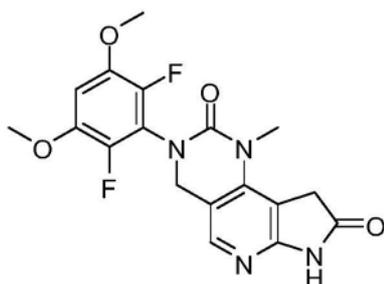
[0660] 步骤2:3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0661] 向以上在步骤2中形成的残余物于THF(3mL)中的溶液中添加含1.0M叔丁醇钾的THF(1.8mL,1.8mmol)。在室温下搅拌溶液30分钟,接着浓缩以移除溶剂。将残余物溶解于MeOH中且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供所需产物。C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:391.1;实测值:391.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ12.10(s,1H),8.07(s,1H),7.52(s,1H),7.03(d,J=7.7Hz,1H),6.86(d,J=3.2Hz,1H),4.79-4.71(m,2H),3.94(s,3H),3.91(s,3H),3.66(s,3H)。

[0662] 实施例37

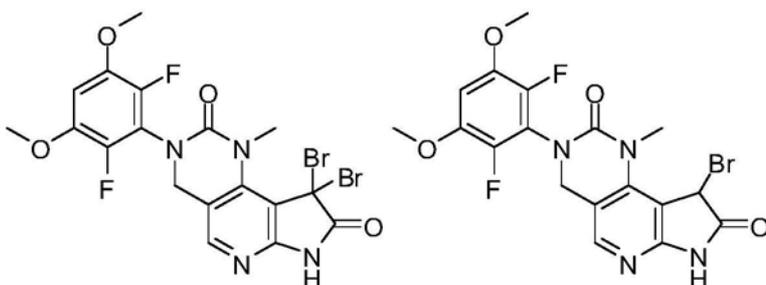
[0663] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0664]



[0665] 步骤1:9,9-二溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮和9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0666]



[0667] 添加三溴化吡啶鎓 (120mg, 0.37mmol) 至 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (40.0mg, 0.107mmol) 于叔丁醇 (1.2mL) 中的混合物中且接着将反应在 30°C 下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、水、盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 且接着浓缩以提供呈以上两种产物的混合物形式的粗产物, 其直接用于下一步骤中。LCMS (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 549.0, 471.0。

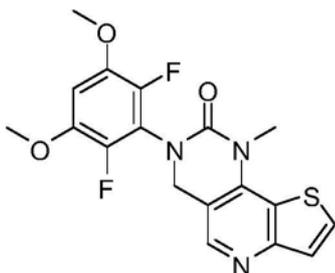
[0668] 步骤 2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0669] 添加锌 (10mg, 0.2mmol) 至 9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮 (10.0mg, 0.0213mmol) 和 9,9-二溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮 (10.0mg, 0.0182mmol) 于甲醇 (0.3mL) / 乙酸 (0.3mL) 中的混合物中, 接着在室温下搅拌混合物 3 小时。过滤反应混合物且接着通过 RP-HPLC (pH=2) 纯化产物。C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 的 LC-MS 计算值: [M+H]<sup>+</sup> m/z: 391.1; 实测值: 391.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.39 (s, 3H)。

[0670] 实施例 38

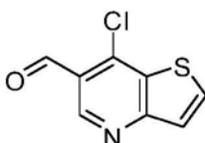
[0671] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0672]



[0673] 步骤 1: 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛

[0674]

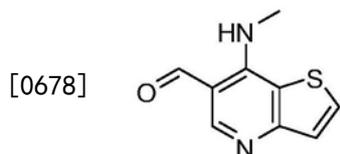


[0675] 在 0°C 下向自 SynthoNix, Inc 购买的 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯 (CAS 号 90690-94-1) (目录号 E4282, 409mg, 1.69mmol) 于四氢呋喃 (5.0mL) 中的溶液中添加氢化二异丁铝 (1.0M 于己烷中, 5.1mL, 5.1mmol)。在该温度下搅拌所得混合物 2 小时, 随后用 MeOH (5mL) 和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10mL) 将它淬灭。水相用 EtOAc (3 × 10mL) 萃取, 且它经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并真

空浓缩。粗醇不经进一步纯化即使用。 $C_8H_7ONSCl$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :200.1；实测值：200.1。

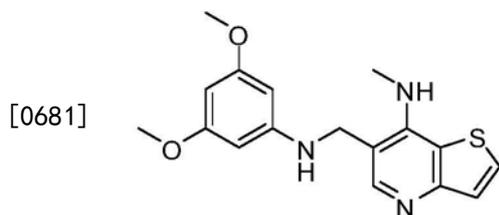
[0676] 向以上获得的醇于二氯甲烷(5.0mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(710mg,8.5mmol)和戴斯-马丁(Dess-Martin)高碘烷(860mg,2.0mmol)。搅拌所得混合物1小时,随后用 $Na_2S_2O_3$ 溶液(5mL)和 $NaHCO_3$ 溶液(5mL)将它淬灭。水相用二氯甲烷( $3 \times 10$ mL)萃取,经 $Na_2SO_4$ 干燥,且真空浓缩。粗混合物通过快速柱(MeOH/DCM,3%~20%)纯化以提供呈白色固体状的醛(237mg,72%(对于两步而言))。 $C_8H_5ONSCl$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :198.1；实测值：198.1。

[0677] 步骤2:7-(甲基氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛



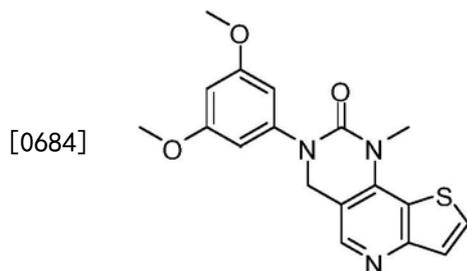
[0679] 加热7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛(237mg,1.20mmol)于甲胺(33%于乙醇中,2.0mL,16.0mmol)中的溶液至110℃,持续3小时。在冷却至室温之后,真空浓缩溶液。将粗亚胺溶解于氯化氢(1.0M于水中,3.6mL,3.6mmol)中,且在60℃下搅拌所得混合物3小时。溶液用NaOH(2.0M,1.7mL,3.4mmol)和 $NaHCO_3$ 饱和溶液中和。在将它过滤且经高真空干燥之后,获得呈黄色固体状的纯7-(甲基氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛(150mg,65%)。 $C_9H_9ON_2S$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :193.2；实测值:193.2。

[0680] 步骤3:6-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基-N-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺



[0682] 向7-(甲基氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲醛(75mg,0.39mmol)于乙醇(3.0mL)中的溶液中添加3,5-二甲氧基苯胺(120mg,0.78mmol)和乙酸(0.223mL,3.92mmol)。在90℃下搅拌所得混合物2小时,随后将它冷却至室温。添加氰基硼氢化钠(120mg,2.0mmol)至溶液中且再搅拌混合物2小时。反应混合物用MeOH稀释且通过RF-HPLC(pH 10)纯化以提供呈白色固体状的6-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基-N-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(96mg,74%)。 $C_{17}H_{20}O_2N_3S$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :330.1；实测值:330.1。

[0683] 步骤4:3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



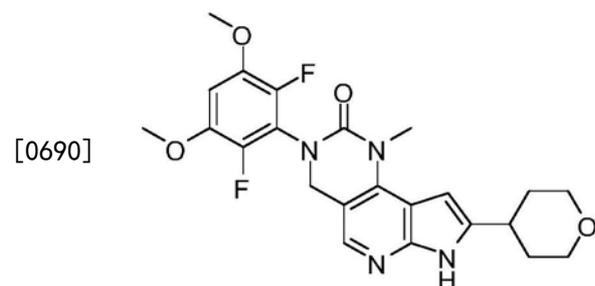
[0685] 向6-{[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基}-N-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(96mg, 0.13mmol)于CH<sub>3</sub>CN(3.0mL)中的溶液中添加1,1'-硫羰基二咪唑(210mg, 1.2mmol)。在110℃下搅拌所得混合物12小时,随后将它真空浓缩。粗混合物通过快速柱(MeOH/DCM 5%~20%)纯化以提供呈黄色固体状的3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(120mg, 86%)。C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:356.1;实测值:356.1。

[0686] 步骤5:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

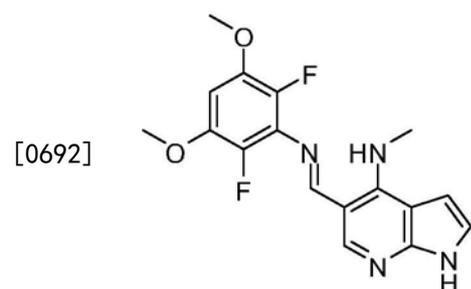
[0687] 在室温下向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(10.0mg, 0.0281mmol)于CH<sub>3</sub>CN(1.0mL)中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷二四氟硼酸盐(Selectfluor®)(24.9mg, 0.0703mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时,随后将它用MeOH(9mL)稀释。化合物通过RF-HPLC(pH=10)纯化以提供呈白色固体状的3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)(3.0mg, 27%)。C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:392.1;实测值:392.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ8.40(s, 1H), 8.15(d, J=5.6Hz, 1H), 7.55(d, J=5.6Hz, 1H), 7.05(t, J=8.2Hz, 1H), 4.85(s, 2H), 3.89(s, 6H), 3.71(s, 3H)。

[0688] 实施例39

[0689] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



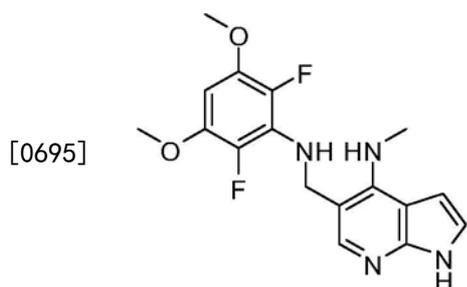
[0691] 步骤1:5-{(E)-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)亚氨基]甲基}-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



[0693] 加热4-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(1.98g, 11.3mmol, 如实施例1, 步骤1中所述制备)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(2.6g, 14mmol)和D-(+)-10-樟脑磺酸(Aldrich, 目录号21360:0.72g, 3.1mmol)于甲苯(200mL)中的混合物至回流, 其中通过迪安-斯达克分水器(Dean-stark trap)持续48小时共沸移除水。浓缩反应混合物且残余物不

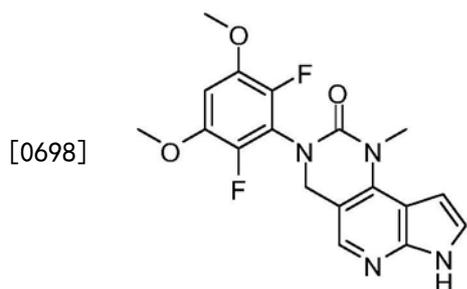
经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{17}H_{17}F_2N_4O_2$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :347.1；实测值：347.1。

[0694] 步骤2:5-[[ (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基]-N-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



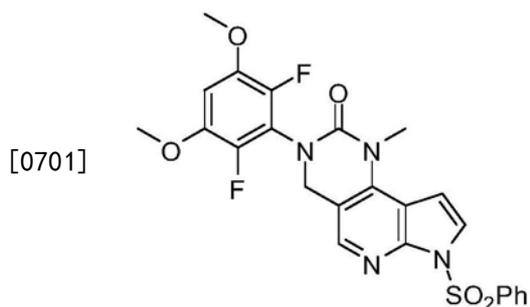
[0696] 将来自步骤1的粗产物溶解于四氢呋喃(200mL)中且冷却至 $0^{\circ}C$ ，接着添加 $LiAlH_4$ (0.86g, 23mmol)。使反应混合物升温至 $50^{\circ}C$ 且搅拌过夜。反应通过在 $0^{\circ}C$ 下添加最小量的水加以淬灭，接着经硅藻土过滤且用THF洗涤。减压浓缩滤液。残余物通过用含0-5%甲醇的二氯甲烷洗脱的硅胶柱快速色谱纯化，以提供呈黄色固体状的所需产物(2.00, 51%)。 $C_{17}H_{19}F_2N_4O_2$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :349.1；实测值：349.1。

[0697] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0699] 在 $0^{\circ}C$ 下添加三光气(2.0g, 6.8mmol)至来自步骤2的产物和三乙胺(7.9mL, 56mmol)于四氢呋喃(160mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时，接着添加1M NaOH(50mL)。在室温下搅拌30分钟之后，添加饱和 $NH_4Cl$ 水溶液(10mL)。混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤且减压浓缩。混合物不经进一步纯化即用于下一步骤。 $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值： $[M+H]^+_{m/z}$ :375.1；实测值：375.0。

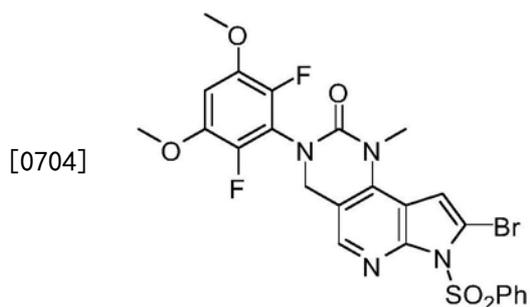
[0700] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0702] 在 $0^{\circ}C$ 下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并

[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (2.30g, 6.14mmol) 于四氢呋喃 (30mL) 中的搅拌溶液中添加NaH (60%于矿物油中, 0.344g, 8.60mmol)。在0℃下搅拌反应混合物30分钟, 接着添加苯磺酰氯 (0.94mL, 7.4mmol)。在0℃下搅拌1小时之后, 反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 接着用乙酸乙酯 (3x 40mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 接着过滤且减压浓缩。残余物通过用含乙酸乙酯的DCM (0-30%) 洗脱的硅胶柱快速色谱纯化, 以提供所需产物 (1.89g, 68.8%)。C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值: [M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>: 515.1; 实测值: 515.0。

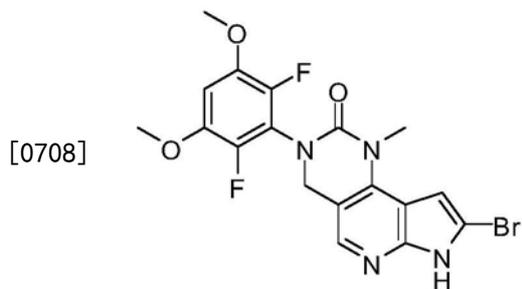
[0703] 步骤5: 8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0705] (1) 制备LDA溶液: 在-78℃下向N,N-二异丙胺 (0.632mL, 4.51mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加含2.5M正丁基锂的己烷 (1.6mL, 4.0mmol)。在白色沉淀形成之后, 使混合物升温至0℃且搅拌10分钟。

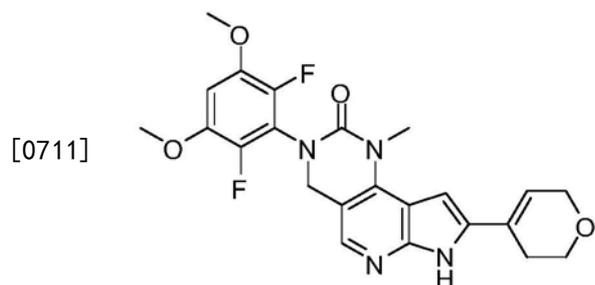
[0706] (2) 在-78℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (1.60g, 3.11mmol) 于四氢呋喃 (100mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加新鲜制备的LDA溶液。在30分钟之后, 逐滴添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷 (1.06g, 3.26mmol) 于四氢呋喃 (6mL) 中的溶液。在-78℃下搅拌所得澄清黄色溶液1小时。反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭, 接着用乙酸乙酯 (3x 40mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩。残余物通过用含EtOAc的DCM (0-10%) 的硅胶柱快速色谱纯化以提供所需产物 (1.50g, 81.3%)。C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值: [M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>: 593.0; 实测值: 592.9。

[0707] 步骤6: 8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0709] 向8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (1.50g) 于四氢呋喃 (10mL) 中的搅拌溶液中添加含5.0M甲醇钠的甲醇 (1.9mL, 9.3mmol)。在室温下搅拌1小时之后, 混合物用水稀释且用1N HCl调整至pH=8, 接着浓缩以移除THF。过滤固体, 用水洗涤且真空干燥以提供所需产物 (0.83g)。C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值: [M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>: 453.0; 实测值: 453.0。

[0710] 步骤7:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



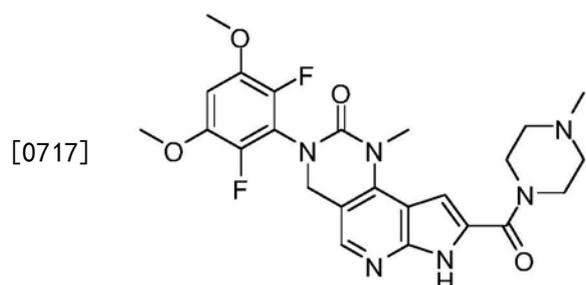
[0712] 将8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(10.0mg,0.0221mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃(6.0mg,0.029mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1:1)(2mg,0.003mmol)和碳酸钾(9.1mg,0.066mmol)于1,4-二噁烷(0.80mL)和水(0.20mL)中的混合物脱气且用氮气填充。在95℃下搅拌3小时之后,反应混合物用MeOH稀释,且过滤。溶液用于下一步骤中。 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :457.2;实测值:457.1。

[0713] 步骤8:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

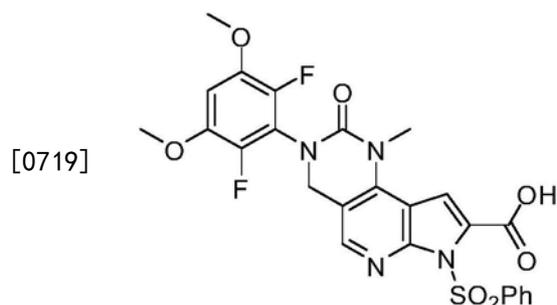
[0714] 添加钯/活性碳(10重量%,10mg)至来自步骤7的产物于甲醇(5mL)中的溶液中,且在室温下在 $H_2$ 气球下搅拌反应混合物2小时。过滤混合物且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供所需产物。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :459.2;实测值:459.1。

[0715] 实施例40

[0716] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

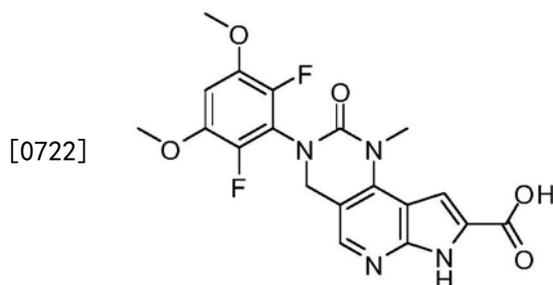


[0718] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



[0720] 在-78℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(700mg,1.36mmol)于四氢呋喃(20mL)中的搅拌溶液中添加新鲜制备的LDA溶液(1M于THF中,1.95mL,1.4当量)。在-78℃下搅拌混合物30分钟,接着将干燥CO<sub>2</sub>气体(由干冰穿过干燥管而制得)鼓泡至反应混合物中,持续30分钟。接着在-78℃下用1N HCl淬灭反应。在升温至室温之后,反应混合物用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过柱:0至5%MeOH/DCM纯化以得到所需产物(519mg,68%)。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:559.1;实测值:559.1。

[0721] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸



[0723] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(762mg,1.36mmol)于四氢呋喃(23mL)中的溶液中添加含1.0M叔丁醇钾的THF(6.0mL,6.0mmol)。在室温下搅拌所得淡黄色混悬液30分钟,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。反应用水淬灭,接着用EtOAc萃取。水层用1N HCl酸化且通过过滤收集白色沉淀并干燥以提供呈白色固体状的纯产物(528mg,93%)。C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:419.1;实测值:419.1。

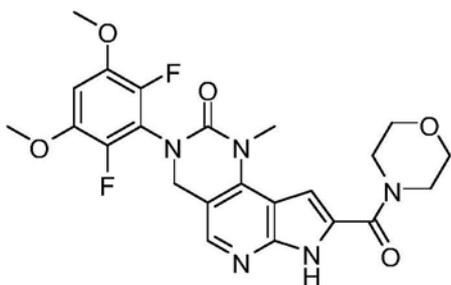
[0724] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0725] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸(207mg,0.495mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的搅拌溶液中依次添加三乙胺(210μL,1.5mmol)和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓(230mg,0.52mmol)。在室温下搅拌混合物5分钟,接着添加1-甲基哌嗪(160μL,1.5mmol)。在室温下搅拌30分钟之后,反应混合物用MeOH稀释,接着通过RP-HPLC(pH=2)纯化以得到呈白色固体状的所需产物(200mg,81%)。C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:501.2;实测值:501.1。

[0726] 实施例41

[0727] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(吗啉-4-基羰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0728]

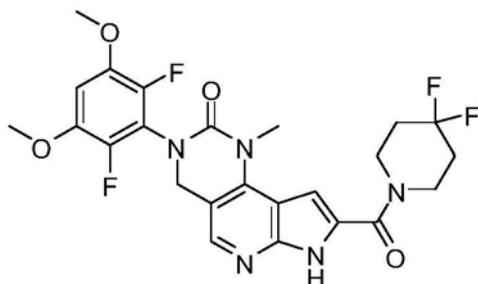


[0729] 使用与实施例40,步骤3的程序类似的程序,用吗啉替代1-甲基哌嗪来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_5$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ : 488.2; 实测值: 488.2。

[0730] 实施例42

[0731] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0732]

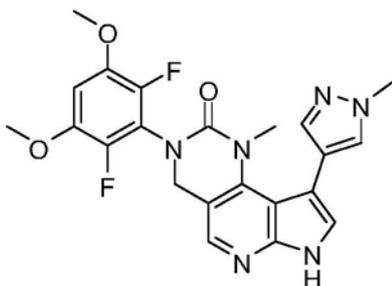


[0733] 使用与实施例40,步骤3的程序类似的程序,用4,4-二氟哌啶盐酸盐替代1-甲基哌嗪来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{24}H_{24}F_4N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ : 522.2; 实测值: 522.1。

[0734] 实施例43

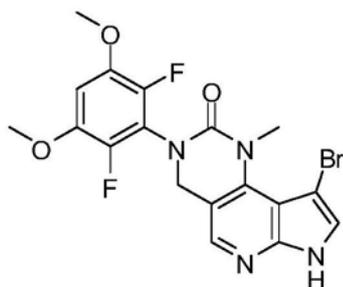
[0735] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0736]



[0737] 步骤1: 9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

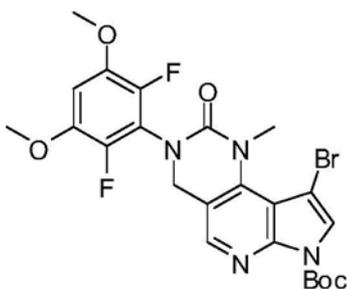
[0738]



[0739] 在0℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(168.0mg,0.4488mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中逐滴添加N-溴丁二酰亚胺(88mg,0.49mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.56mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液2小时。反应用水淬灭且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压移除溶剂以提供所需化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:453.0;实测值:453.1。

[0740] 步骤2:9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

[0741]



[0742] 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(200mg,0.4mmol)于二氯甲烷(3mL)中的搅拌溶液中添加碳酸二-叔丁酯(180mg,1.0mmol)和4-二甲基氨基吡啶(10.8mg,0.088mmol)。在室温下搅拌所得溶液2小时,此时LC-MS分析显示反应完成。浓缩反应混合物且残余物通过用含10%AcOEt的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供所需化合物(170mg,70%)。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:553.1;实测值:553.0。

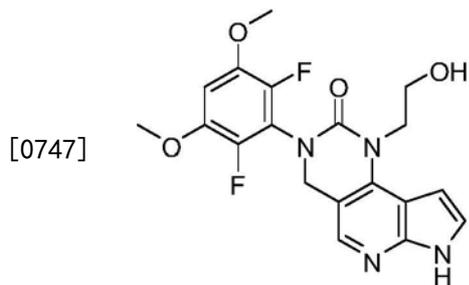
[0743] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0744] 将9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(35.0mg,0.063mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(26mg,0.13mmol)、双(三-叔丁基膦)钯(6mg,0.01mmol)和N,N-二异丙基乙胺(33μL,0.19mmol)于1,4-二噁烷(1.7mL)和水(0.2mL)中的混合物脱气,接着用氮气填充。在120℃下搅拌2小时之后,过滤反应混合物且浓缩至干燥。将残余物溶解于TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:1,1mL)中且在室温下搅拌1小时。浓缩反应混合物且将残余物溶解于MeOH中并通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:455.2;实测值:455.1。

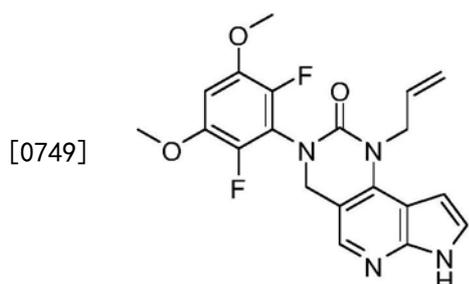
[0745] 实施例44

[0746] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并

[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

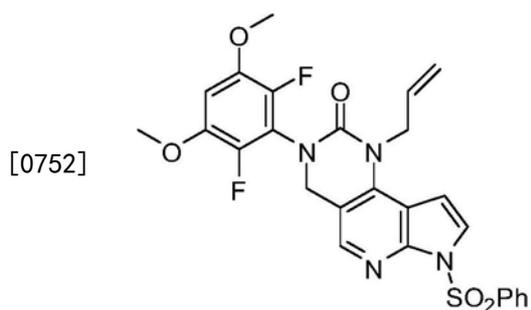


[0748] 步骤1:1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



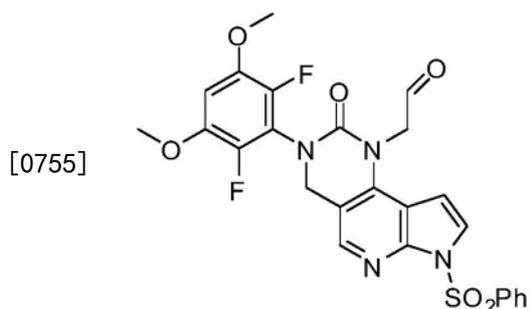
[0750] 通过使用与对于实施例39,步骤1-3的合成所述的程序类似的程序,用4-(烯丙基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(根据实施例1,步骤1制备)替代4-(甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛来制备该化合物。 $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:401.1;实测值:401.1。

[0751] 步骤2:1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



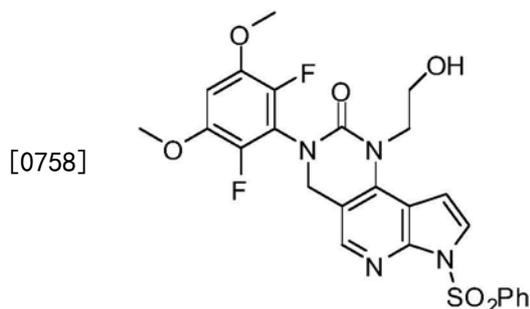
[0753] 在0℃下向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(0.35g,0.89mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加氢氧化钠(于矿物油中的60%分散液,0.053g,1.3mmol)。搅拌混合物20分钟,接着添加苯磺酰氯(0.14mL,1.1mmol)且在0℃下再搅拌反应1小时。混合物用水稀释且通过过滤收集形成的沉淀,接着用水洗涤并干燥以提供所需产物。 $C_{26}H_{23}F_2N_4O_5S$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:541.1;实测值:541.1。

[0754] 步骤3.[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙醛



[0756] 向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(120mg,0.22mmol)于叔丁醇(2mL)中的溶液中添加N-甲基吗啉N-氧化物(28.6mg,0.244mmol)和水(0.70mL,39mmol)。接着向该溶液中添加四氧化钨水溶液(0.070mL,0.011mmol,4%)。在3小时之后添加另一份N-甲基吗啉N-氧化物(28.6mg,0.244mmol)。在室温下搅拌反应混合物3天。溶液用水稀释,用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,接着浓缩。将残余物溶解于THF(1.7mL)/水(0.83mL)中,且接着在0℃下依次添加过碘酸钠(0.14g,0.66mmol)和乙酸(0.0032mL,0.055mmol)。在搅拌2小时之后,反应混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过用EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0至20%)洗脱的硅胶柱快速色谱纯化。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:543.1;实测值:543.1。

[0757] 步骤4.3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0759] 向[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙醛(50.0mg,0.0922mmol)于甲醇(1.5mL)中的溶液中添加四氢硼酸钠(7.0mg,0.18mmol)。在室温下搅拌30分钟之后,混合物用二氯甲烷稀释,接着用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水和盐水洗涤,且接着混合物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供产物,将其直接用于下一步骤中。C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:545.1;实测值:545.1。

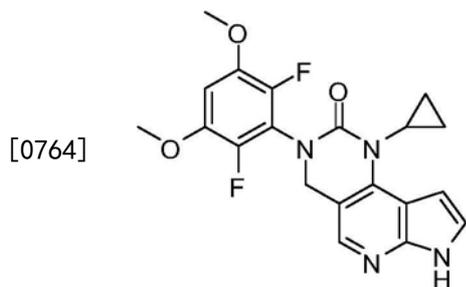
[0760] 步骤5.3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0761] 添加含6.0M氢氧化钾的水(0.1mL,0.6mmol)至3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(30.0mg,0.0551mmol)于THF(0.6mL)中的溶液中,且接着将混合物在70℃下搅拌过夜。产物通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:405.1;实测值:405.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δ12.03(s,1H),8.03(s,

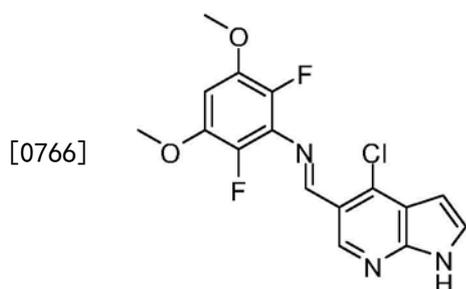
1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.0Hz, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.70 (t, J=6.8Hz, 2H)。

[0762] 实施例45

[0763] 1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

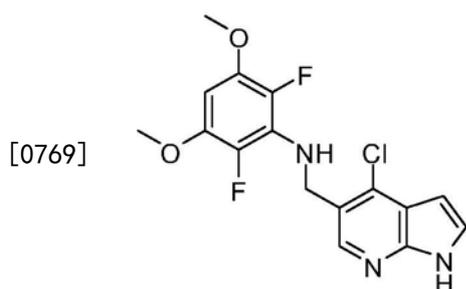


[0765] 步骤1:N-[(1E)-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)亚甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



[0767] 加热4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(5.00g, 27.7mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(6.3g, 33mmol)和对甲苯磺酸单水合物(1.1g, 5.8mmol)于甲苯(300mL)中的混合物至回流,其中通过迪安-斯达克分水器共沸移除水。在搅拌过夜之后,浓缩反应混合物且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

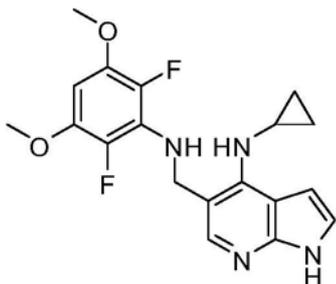
[0768] 步骤2:N-[(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



[0770] 将来自步骤1的粗产物溶解于四氢呋喃(300mL)中且冷却至0℃,接着添加LiAlH<sub>4</sub>(3.6g, 96mmol)。使反应混合物升温至50℃且搅拌过夜。反应接着用最小量的水淬灭且用乙酸乙酯稀释。混合物经硅藻土过滤且减压浓缩滤液。残余物通过用含甲醇的二氯甲烷(0-5%)洗脱硅胶柱快速色谱纯化,以提供所需产物(7.00g, 71.5%)。C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:354.1;实测值:354.0。

[0771] 步骤3:N-环丙基-5-[[2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

[0772]



[0773] 将N-[(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.25g,0.71mmol)、环丙胺(0.088mL,1.3mmol)、乙酸钡(16mg,0.071mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(44mg,0.071mmol)和碳酸铯(0.70g,2.1mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物脱气,接着用氮气填充。在160℃下搅拌过夜之后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤且减压浓缩。残余物通过用含MeOH的DCM(0-5%)洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供所需产物(0.17g,64%)。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:375.2;实测值:375.1。

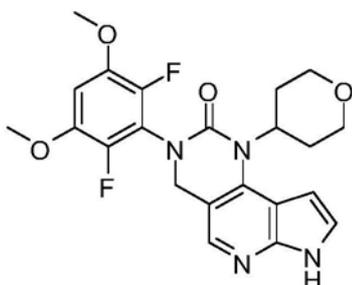
[0774] 步骤4:1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0775] 在0℃下添加三光气(0.20g,0.6mmol)至N-环丙基-5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.17g,0.44mmol)和三乙胺(590μL,4.2mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物30分钟,接着添加2N NaOH(2.0mL)。在室温下搅拌1小时之后,反应混合物用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过用含MeOH的DCM(0-5%)洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供所需产物。C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:401.1;实测值:401.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δ11.97(s,1H),8.04(s,1H),7.52-7.46(m,1H),7.03(t,J=8.2Hz,1H),6.97-6.93(m,1H),4.66(s,2H),3.88(s,6H),3.38-3.28(m,1H),1.13-1.03(m,2H),0.70-0.62(m,2H)。

[0776] 实施例46

[0777] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0778]

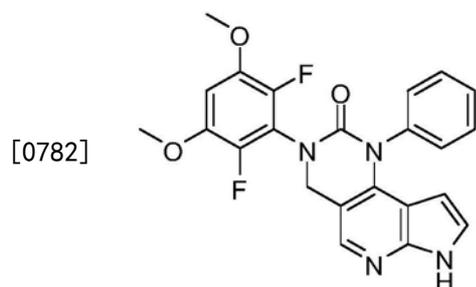


[0779] 使用与实施例45的程序类似的程序,用四氢-2H-吡喃-4-胺替代环丙胺来制备该化合物。通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:445.2;实测值:445.0。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO)δ11.95(s,1H),8.03(s,1H),7.56-7.49(m,1H),7.03(t,J=8.2Hz,1H),6.45-6.36(m,1H),4.69(s,2H),4.48-4.32(m,1H),4.03-3.92(m,2H),3.88(s,6H),3.52-3.37(m,2H),2.82-2.62(m,2H),1.94-1.83(m,

2H)。

[0780] 实施例47

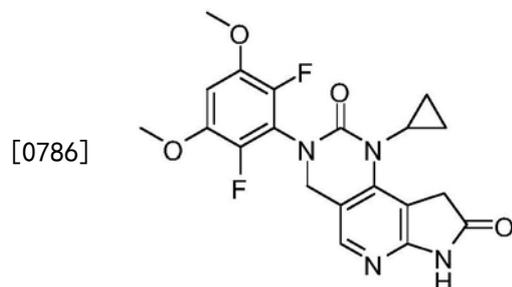
[0781] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-苯基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0783] 使用与实施例45的程序类似的程序,用苯胺替代环丙胺来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup> m/z:437.1;实测值:437.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ11.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.89 (s, 6H)。

[0784] 实施例48

[0785] 1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

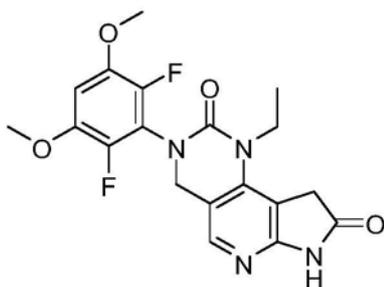


[0787] 使用与实施例37的程序类似的程序,用1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例45)替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=10) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup> m/z:417.1;实测值:417.0。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14-3.00 (m, 1H), 1.08-0.94 (m, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H)。

[0788] 实施例49

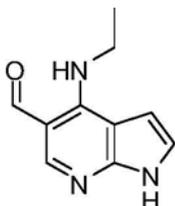
[0789] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0790]



[0791] 步骤1:4-(乙基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛

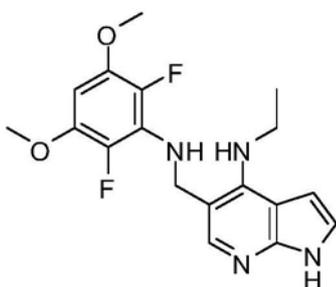
[0792]



[0793] 加热4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(CAS号958230-19-8, Lakestar Tech, 批号:124-132-29:3.0g, 17mmol)和乙胺(10M于水中, 8.3mL, 83mmol)于2-甲氧基乙醇(20mL, 200mmol)中的混合物至130℃且搅拌过夜。冷却混合物至室温,接着减压浓缩。残余物用1N HCl(30mL)处理且在室温下搅拌1小时,接着用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和。通过过滤收集沉淀,接着用水洗涤并干燥以提供所需产物(2.9g, 92%)。C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup> m/z:190.1;实测值:190.1。

[0794] 步骤2:5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基-N-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

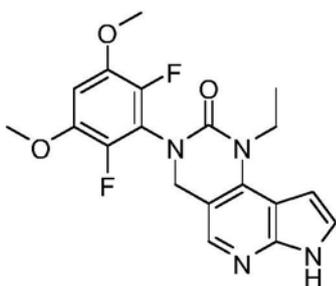
[0795]



[0796] 加热4-(乙基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(7.0g, 37mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(9.1g, 48mmol)和[(1S)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基]甲烷磺酸(Aldrich, 目录号21360:2g, 7mmol)于二甲苯(250mL)中的混合物至回流,其中使用迪安-斯达克分水器等持续2天共沸移除水,此时LC-MS显示反应完成。冷却混合物至室温且减压移除溶剂。将残余物溶解于四氢呋喃(500mL)中,且接着缓慢添加含2.0M四氢铝锂的THF(37mL, 74mmol)并在50℃下搅拌所得混合物3小时,接着冷却至室温。反应通过添加水、15% NaOH水溶液和水加以淬灭。过滤混合物且用THF洗涤。浓缩滤液且残余物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤并接着过滤以得到纯产物(11g, 82%)。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup> m/z:363.2;实测值:363.1。

[0797] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0798]



[0799] 在0℃下缓慢添加三光气(5.5g,18mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液至5-[[ (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基]-N-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(5.6g,15mmol)于四氢呋喃(100mL)中的混合物中,且接着在室温下搅拌混合物6小时。冷却混合物至0℃,且接着缓慢添加含1.0M氢氧化钠的水(100mL,100mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜且通过过滤收集形成的沉淀,用水洗涤,且接着干燥以提供第一批纯化的所需产物。分离滤液中的有机层且水层用二氯甲烷萃取。浓缩合并的有机层且残余物用二氯甲烷研磨,接着过滤并干燥以提供另一批产物(总计5.5g,92%)。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:389.1;实测值:389.1。

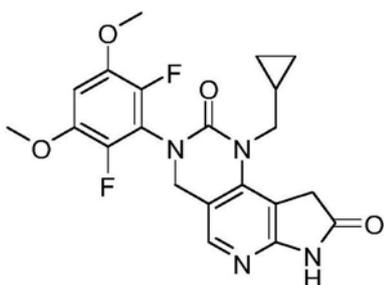
[0800] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0801] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(3.0g,7.7mmol)于异丙醇(70mL,900mmol)/水(7mL,400mmol)中的混合物中添加三溴化吡啶鎓(11g,31mmol)。接着在40℃下搅拌反应混合物3小时。冷却混合物至室温,且接着添加乙酸(10mL,200mmol)和锌(5.05g,77.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,接着过滤。浓缩滤液且残余物用水(100mL)/AcCN(10mL)研磨并搅拌30分钟。通过过滤收集固体,接着干燥。接着将固体与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(100mL/10mL)一起搅拌30分钟,然后过滤并干燥以提供纯所需产物。浓缩滤液且在40℃下将残余物与AcCN/水(40mL/5mL)一起搅拌10分钟,接着过滤并干燥以提供另一批纯产物。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:405.1;实测值:405.2。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ1.19(t,3H),3.86(m,2H),3.88(s,6H),3.90(m,2H),4.61(s,2H),7.03(m,1H),7.83(s,1H),11.01(s,1H)ppm。

[0802] 实施例50

[0803] 1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0804]



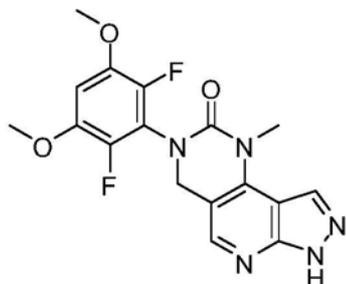
[0805] 通过使用与对于实施例49的合成所述的程序类似的程序,用4-(环丙基甲基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(根据实施例1,步骤1制备)替代4-(乙基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛来制备该化合物。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:431.2;

实测值:431.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 11.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.19-3.87 (m, 8H), 3.83 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 2H), 0.31-0.24 (m, 2H)。

[0806] 实施例51

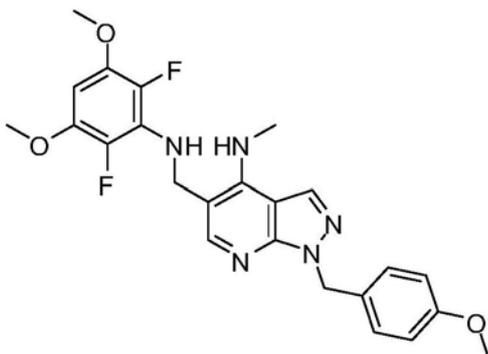
[0807] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0808]



[0809] 步骤1:5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基}-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

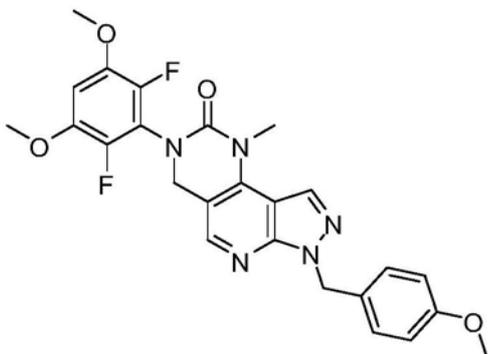
[0810]



[0811] 使用与实施例39,步骤1-2的程序类似的程序,自1-(4-甲氧基苯甲基)-4-(甲基氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛(通过与W02007/134259中所述相同的方法来制备)来制备该化合物。粗混合物通过快速柱(MeOH/DCM,3%~20%)纯化以提供呈白色固体状的苯胺。 $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:470.2;实测值:470.2。

[0812] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0813]



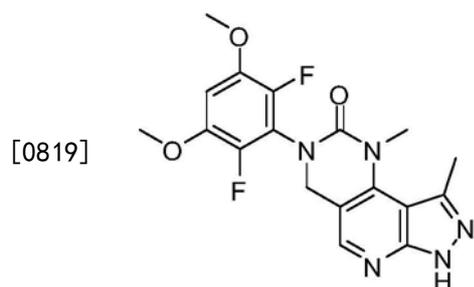
[0814] 使用与实施例39,步骤3的程序类似的程序来制备该化合物。产物通过快速柱(EtOAc/己烷,30%~80%)纯化以提供呈白色固体状的脲。 $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:496.2;实测值:496.1。

[0815] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

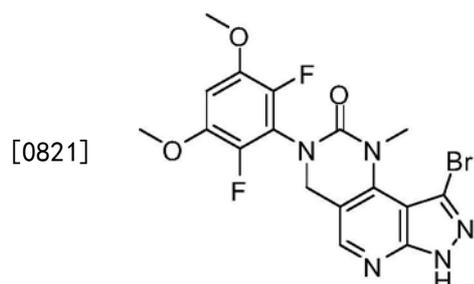
[0816] 加热3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(300mg,0.6mmol)于TFA(4.0mL)中的溶液至70℃,持续2小时。冷却溶液至室温且减压浓缩。残余物通过RP-HPLC(pH 2)纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{17}H_{16}O_3N_5F_2$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:376.1;实测值:376.1。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO)δ13.67(s,1H),8.41(s,1H),8.24(s,1H),7.06(t,J=8.2Hz,1H),4.83(s,2H),3.89(s,6H),3.66(s,3H)。

[0817] 实施例52

[0818] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0820] 步骤1:9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0822] 在0℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(250.0mg,0.6661mmol)于CH<sub>3</sub>CN(6.0mL)中的溶液中添加N-溴丁二酰亚胺(150mg,0.86mmol)。搅拌混合物2小时,随后减压浓缩。残余物通过柱(MeOH/DCM,3%~30%)纯化以提供呈白色固体状的产物(300.0mg,99%)。 $C_{17}H_{15}BrO_3N_5F_2$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:454.0;实测值:454.1。

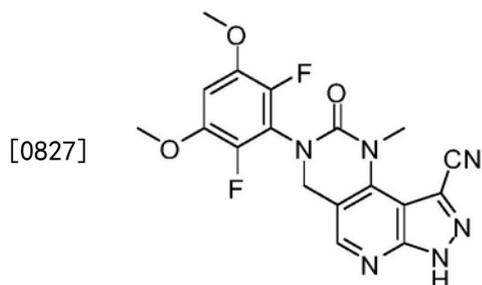
[0823] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0824] 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(80.0mg,0.176mmol)于1,4-二噁烷(2.0mL)中的溶液中添加与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(20.0mg,0.0245mmol)。向该溶液中添加ZnMe<sub>2</sub>(0.50mL,2.0M甲苯溶液,1.0mmol)。加热所得混合物至100℃,持续1小时,随后将它用MeOH稀释且通过RP-HPLC(pH 2)纯化。 $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:390.1;实测值:390.1。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO)δ8.22(s,1H),7.03(t,J=

9.0Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.55 (s, 3H), 2.67ppm (s, 3H)。

[0825] 实施例53

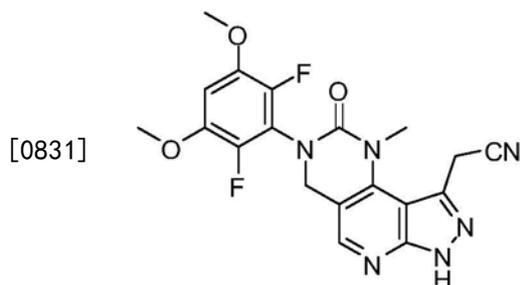
[0826] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-甲腈



[0828] 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(15.0mg,0.033mmol)于DMF(1.0mL)中的溶液中添加氰化锌(12.0mg,0.099mmol)和与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II)(5.0mg,0.007mmol)。加热所得混合物至180℃,持续1小时,随后将它用MeOH稀释且通过RP-HPLC(pH 2)纯化。 $C_{18}H_{15}O_3N_6F_2$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:401.1;实测值:401.1。

[0829] 实施例54

[0830] [3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙腈

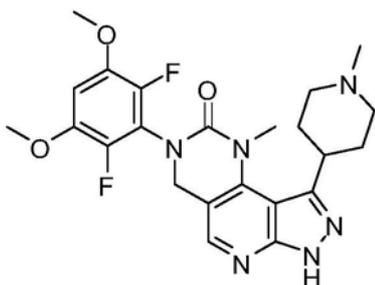


[0832] 在氮气氛围下向(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(3.3mg,0.0057mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钨(0)(2.6mg,0.0029mmol)、9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(13.0mg,0.0286mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL,13mmol)中的混合物中依次添加(三甲基硅烷基)乙腈(12μL,0.086mmol)和二氟化钨(5.9mg,0.057mmol)。在微波条件下在140℃下搅拌反应混合物4.5小时。混合物用MeOH稀释且通过RP-HPLC(pH 2)纯化以提供产物。 $C_{19}H_{17}O_3N_6F_2$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:415.1;实测值:415.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δ13.82(s,1H),8.26(s,1H),7.04(t,J=8.1Hz,1H),4.80(s,2H),4.59(s,2H),3.88(s,6H),3.52(s,3H)。

[0833] 实施例55

[0834] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0835]

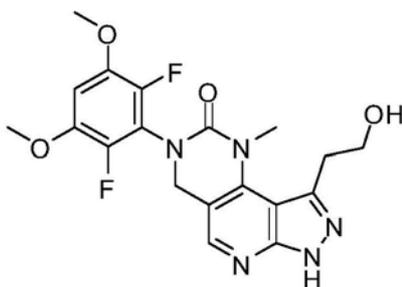


[0836] 使用与实施例39,步骤7-8的程序类似的程序,自9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢-吡啶来制备该化合物。残余物通过RP-HPLC (pH 2) 纯化以提供呈白色固体状的产物。 $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+m/z$ : 473.2; 实测值: 473.2。

[0837] 实施例56

[0838] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-(2-羟基乙基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0839]



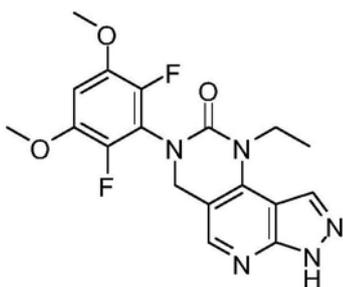
[0840] 在88℃下加热4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (13.6mg, 0.0881mmol)、9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (20.0mg, 0.0440mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II) (1:1) (5.4mg, 0.0066mmol) 和碳酸钾 (18.0mg, 0.13mmol) 于1,4-二噁烷 (0.80mL, 10.0mmol) / 水 (0.20mL, 11mmol) 中的混合物。在1.5小时之后,反应用水淬灭,用DCM萃取,经 $Na_2SO_4$ 干燥且减压浓缩。粗混合物通过快速柱色谱 (MeOH/DCM, 3%~30%) 纯化以提供3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮。

[0841] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (17.0mg, 0.036mmol) 于THF (1.0mL) 中的溶液中添加 $BH_3$ -THF (0.40mmol)。在室温下搅拌所得混合物12小时,随后将它用NaOH (2N, 0.2mL) 和 $H_2O_2$  (0.2mL) 淬灭。混合物用MeOH稀释且通过RP-HPLC (pH 2) 纯化以提供呈白色固体状的产物。 $C_{19}H_{20}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+m/z$ : 420.1; 实测值: 420.1。

[0842] 实施例57

[0843] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0844]

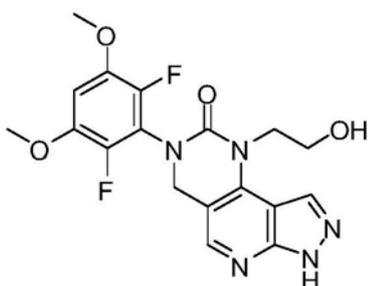


[0845] 使用与实施例51的程序类似的程序来制备该化合物。残余物通过RP-HPLC (pH 2) 纯化以提供呈白色固体状的产物。 $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ : 390.1; 实测值: 390.1。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  13.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.06 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.19 (q,  $J=6.8$ Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.32 (t,  $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0846] 实施例58

[0847] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0848]

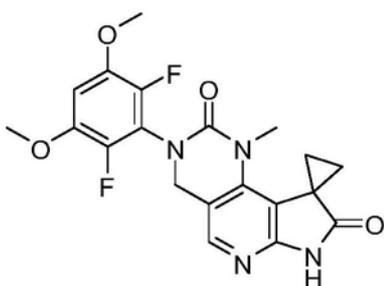


[0849] 使用与实施例44的程序类似的程序来制备该化合物。残余物通过RP-HPLC (pH 2) 纯化以提供呈白色固体状的产物。 $C_{18}H_{18}O_4N_5F_2$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ : 406.1; 实测值: 406.1。

[0850] 实施例59

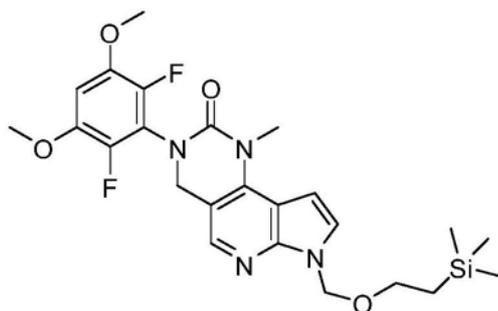
[0851] 3'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'-甲基-4',7'-二氢螺[环丙烷-1,9'-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2',8'(1'H,3'H)-二酮

[0852]



[0853] 步骤1. 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

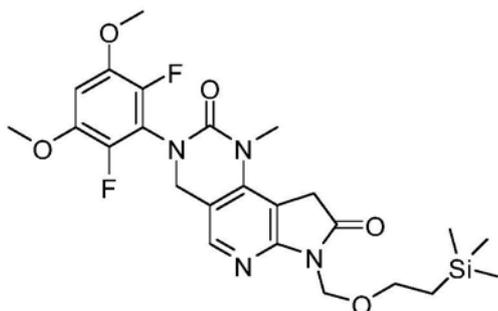
[0854]



[0855] 在0℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(0.10g,0.27mmol)于DMF(0.8mL)中的溶液中添加氢氧化钠(于矿物油中的60重量%分散液,0.013g,0.32mmol)且搅拌20分钟。接着添加(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯化物(0.057mL,0.32mmol)且在0℃下搅拌反应混合物1小时。混合物用乙酸乙酯稀释且接着用水、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。产物通过用0至40%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的色谱来分离。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:505.2;实测值:505.2。

[0856] 步骤2.3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0857]



[0858] 添加三溴化吡啶鎓(0.299g,0.841mmol)至3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(0.12g,0.24mmol)于异丙醇(2mL)/水(0.12mL)中的混合物中,且接着在50℃下搅拌反应混合物2小时。冷却混合物至室温且接着添加乙酸(0.9mL)和锌(0.157g,2.40mmol)。搅拌混合物6小时,接着过滤且移除溶剂。残余物用二氯甲烷稀释,且接着用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着过滤且浓缩。残余物通过用0至50%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的色谱纯化。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:521.2;实测值:521.1。

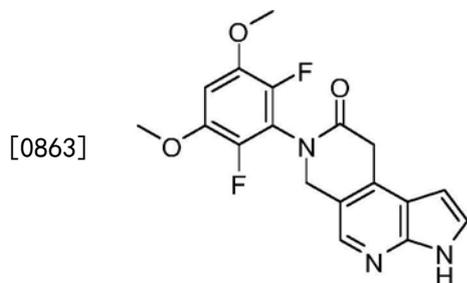
[0859] 步骤3.3'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'-甲基-4',7'-二氢螺[环丙烷-1,9'-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2',8'(1'H,3'H)-二酮

[0860] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮(100.0mg,0.192mmol)于DMF(2.0mL)中的溶液鼓泡氮气20分钟,接着在氮气下添加碳酸铯(190mg,0.58mmol)和1-溴-2-氯乙烷(48μL,0.58mmol)。在室温下搅拌过夜之后,过滤混合物且接着减压移除溶剂。将残余物溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5mL)中,且接着添加TFA(0.8mL)并搅拌反应混合物1小时。移除溶剂且将残余物溶解于甲醇(2mL)中,并接着添加乙二胺(0.15mL)且在室温下搅拌混合物2小时。通过制备型HPLC(pH 2)纯化产物。C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>

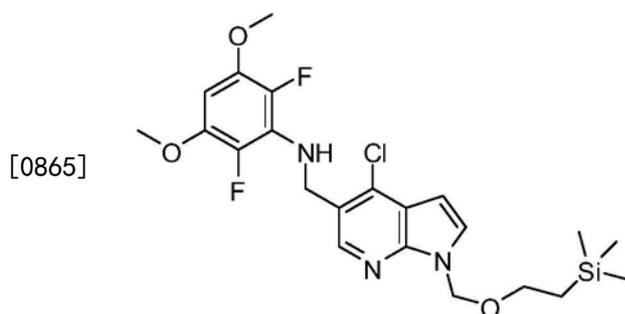
$m/z$ :417.1;实测值:417.1。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 11.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.01 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H)。

[0861] 实施例60

[0862] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啉-8-酮

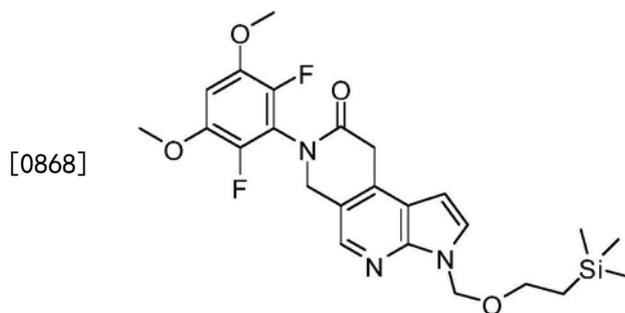


[0864] 步骤1.N-[ (4-氯-1-{ [2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基} -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



[0866] 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向N-[ (4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (0.35g, 0.99mmol) 于DMF (3.0mL) 中的溶液中添加氢化钠 (于矿物油中的60重量%分散液, 48mg, 1.19mmol)。搅拌混合物20分钟,接着添加三甲基硅烷基乙氧基甲基氯化物 (0.210mL, 1.19mmol) 且在 $0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物1小时。混合物用乙酸乙酯稀释且接着用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩。残余物通过用0至10%EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱的色谱来分离。 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 的LC-MS计算值:  $(\text{M}+\text{H})^+ m/z$ :484.2;实测值:484.2。

[0867] 步骤2.7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{ [2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啉-8-酮



[0869] 制备乙基丙二酸钾:100mL两颈圆底烧瓶以丙二酸二乙酯 (22.0mmol)、水 (20.5mmol) 和乙醇 (20mL) 装料,且接着在 $40^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物。历经30分钟逐滴添加叔丁醇钾 (2.24g, 20.0mmol) 于乙醇 (20mL) 中的溶液。在添加完成之后,在 $40^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物直至起始物质消耗。浓缩反应混合物,接着添加乙醚 (20mL)。通过过滤收集所得固体,

依序用乙醚和乙醇的1:1混合物,接着乙醚洗涤。干燥固体以得到钾盐。

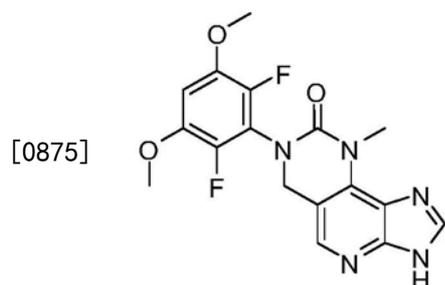
[0870] 将N-[ (4-氯-1- { [2- (三甲基硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(200.0mg, 0.4132mmol)、乙基丙二酸钾(140mg, 0.83mmol)、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦(5.8mg, 0.012mmol)和 $\pi$ -烯丙基氯化钡二聚体(14mg, 0.037mmol)于均三甲苯(2.0mL)中的混合物抽空且用氮气再填充3次。将反应混合物在160°C下搅拌过夜。冷却混合物至室温且过滤,接着用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液。残余物通过用0至40%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的色谱纯化。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:490.2;实测值:490.2。

[0871] 步骤3.7-(26-二氟-35-二甲氧基苯基)-3679-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

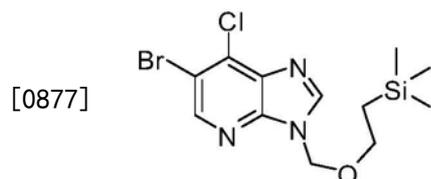
[0872] 添加三氟乙酸(1.0mL)至7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{ [2- (三甲基硅烷基) 乙氧基] 甲基}-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(60.0mg, 0.122mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中。在室温下搅拌混合物2小时,接着浓缩。将残余物溶解于甲醇(1.0mL)中,接着添加乙二胺(0.2mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC(pH 2)纯化产物。C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:360.1;实测值:360.2。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO)  $\delta$ 11.77(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.05(t, J=8.2Hz, 1H), 6.64-6.60(m, 1H), 4.90(s, 2H), 4.06(s, 2H), 3.89(s, 6H)。

[0873] 实施例61

[0874] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-3,6,7,9-四氢-8H-咪唑并[4',5':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-酮

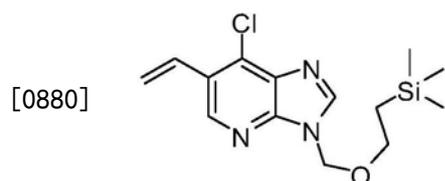


[0876] 步骤1:6-溴-7-氯-3-{ [2- (三甲基硅烷基) 乙氧基] 甲基}-3H咪唑并[4,5-b]吡啶



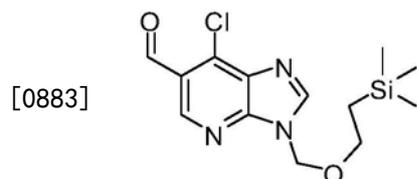
[0878] 在0°C下向6-溴-7-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(560mg, 2.4mmol, PharmaBlock Inc., 目录号PB02862)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中逐份添加氢化钠(于矿物油中的60%NaH分散液, 125mg, 3.13mmol)。在0°C下搅拌所得混合物30分钟。接着添加[ $\beta$ -(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基氯化物(0.51mL, 2.89mmol)且在0°C下搅拌反应混合物2小时。反应应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,接着用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至10%EtOAc/DCM洗脱的硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色油状的所需产物(615mg, 70%)。C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>BrClN<sub>3</sub>OSi的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:362.0;实测值:362.0。

[0879] 步骤2:7-氯-3-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-6-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



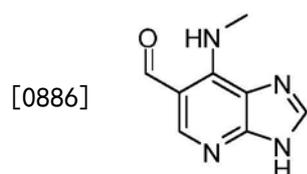
[0881] 将6-溴-7-氯-3-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(615mg, 1.70mmol)、4-甲基-2,6-二氧化-8-乙烯基四氢[1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊二烯并[2,3-b][1,3,2]氧杂氮杂硼杂环戊二烯-4-正离子-8-负离子(326mg, 1.78mmol)、碳酸钾(470mg, 3.4mmol)和双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钨(II)(Aldrich, 目录号678740; 36mg, 0.05mmol)于1,4-二噁烷(9mL, 100mmol)和水(1mL, 60mmol)中的溶液抽空,接着用氮气填充三次。加热所得混合物至95℃且搅拌5小时,此时LC-MS指示反应完成。冷却混合物至室温,用EtOAc稀释,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至10%EtOAc/DCM洗脱的硅胶柱色谱纯化,以提供呈黄色油状的所需产物(454mg, 86%)。C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:310.1;实测值:310.0。

[0882] 步骤3:7-氯-3-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛



[0884] 向7-氯-3-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-6-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(454mg, 1.46mmol)于叔丁醇(10mL, 100mmol)和水(2mL, 100mmol)中的溶液中依次添加N-甲基吗啉N-氧化物(257mg, 2.20mmol)和四氧化锇(4重量%于水中, 0.46mL, 0.073mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物接着用水稀释且用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(11mL, 140mmol)和水(5.5mL, 3.0E2mmol)中,接着冷却至0℃。向溶液中添加过碘酸钠(940mg, 4.4mmol)和乙酸(21μL, 0.37mmol)。在0℃下搅拌2小时之后,反应混合物用水稀释,接着用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至20%EtOAc/DCM洗脱的硅胶柱色谱纯化,以提供呈白色固体状的所需产物(290mg, 63%)。C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:312.1;实测值:312.0。

[0885] 步骤4:7-(甲基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛

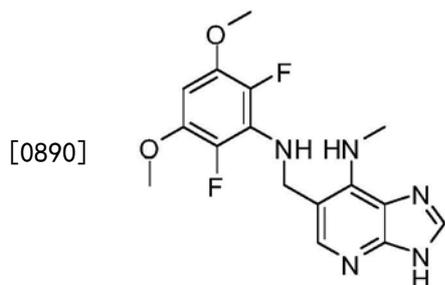


[0887] 向7-氯-3-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛(225mg, 0.722mmol)于2-甲氧基乙醇(2mL)中的溶液中添加甲胺(33重量%于EtOH中, 2mL, 16mmol)。将混合物在密封管中在110℃下搅拌过夜。浓缩混合物且将残余物溶解于10mL

0.5N HCl中并在室温下搅拌1小时。混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中中和。通过过滤收集所得白色沉淀,接着干燥。

[0888] 将以上固体溶解于3mL DCM中且添加3mL TFA。在室温下搅拌所得澄清溶液1小时。浓缩反应混合物,接着真空干燥。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:177.1;实测值:177.1。

[0889] 步骤5:6-[[ (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基]-N-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺



[0891] 加热7-(甲基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛(100mg,0.6mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(160mg,0.85mmol)和D-(+)-10-樟脑磺酸(40mg,0.2mmol)于甲苯(20mL,200mmol)中的混合物至回流,其中用迪安-斯达克分水器等共沸移除水。使混合物回流24小时,接着冷却至室温且浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(15mL,180mmol)中且冷却至0℃,接着逐份添加四氢铝锂(75mg,2.0mmol)。使反应混合物升温至45℃且搅拌1小时。反应通过添加0.1mL水,接着0.1mL 15%NaOH溶液,随后0.3mL水加以淬灭。搅拌混合物10分钟,接着过滤。浓缩滤液且残余物通过用0至10%MeOH/DCM洗脱的柱纯化,以提供呈黄色固体状的所需产物(155mg,80%)。C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:350.1;实测值:350.0。

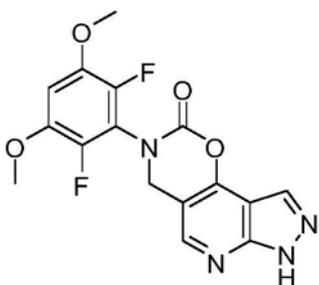
[0892] 步骤6:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-3,6,7,9-四氢-8H-咪唑并[4',5':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-酮

[0893] 向6-[[ (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基]-N-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-胺(155mg,0.44mmol)于四氢呋喃(5mL,60mmol)中的溶液中依次添加三乙胺(0.31mL,2.2mmol)和三光气(140mg,0.49mmol)。在室温下搅拌所得黄色混悬液1小时,接着添加5mL 1N NaOH水溶液。在室温下搅拌30分钟之后,混合物用EtOAc稀释。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。将残余物溶解于MeOH中且通过制备型HPLC(pH 2,ACN/水)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:376.1;实测值:376.1。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO) δ8.41(s,1H),8.10(s,1H),7.05(t,J=8.2Hz,1H),4.83(s,2H),3.89(s,6H),3.85(s,3H)。

[0894] 实施例62

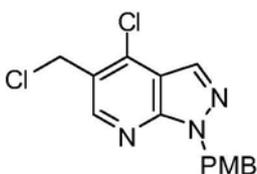
[0895] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,7-二氢吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[3,4-e][1,3]噁嗪-2(3H)-酮

[0896]



[0897] 步骤1:4-氯-5-(氯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

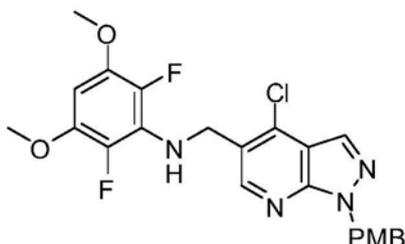
[0898]



[0899] 在0℃下向[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲醇(2.70g,8.9mmol)(Lakestar Tech:批号123-017-22)于二氯甲烷(30mL,500mmol)中的搅拌溶液中依序添加N,N-二异丙基乙胺(3.10mL,17.8mmol)和甲烷磺酰氯(820μL,11mmol)。在15分钟之后,使反应混合物升温至室温。在又2小时之后,反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭,接着用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,且接着浓缩。残余物(2.50g)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>:m/z=322.1;实测值:322.1。

[0900] 步骤2:N-[[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺

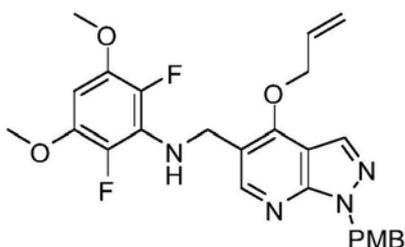
[0901]



[0902] 加热2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.88g,4.6mmol)和4-氯-5-(氯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.00g,3.10mmol)于N,N-二异丙基乙胺(15mL)中的搅拌浆液至90℃。在8小时之后,减压移除挥发物且残余物在快速柱(用含0-45%EtOAc的己烷洗脱)上纯化以提供呈白色固体状的所需产物(1.02g,71%)。C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>:m/z=475.1;实测值:475.1。

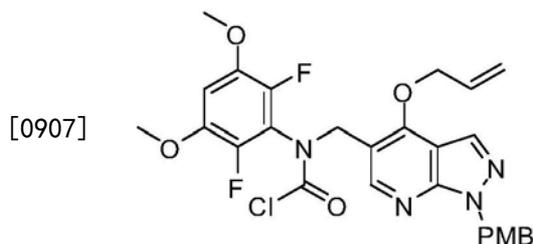
[0903] 步骤3:N-[[4-(烯丙基氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺

[0904]



[0905] 在0℃下向2-丙烯-1-醇(43μL,0.63mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(9mL,100mmol)中的搅拌溶液中添加氢化钠(60重量%于矿物油中,34mg,0.84mmol)。在15分钟之后,添加N-[[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(200mg,0.4mmol)且加热所得混合物至100℃。在100℃下搅拌30分钟之后,冷却反应混合物至室温且用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,接着用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,且接着浓缩。残余物(0.2g,96%)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>:m/z=497.2;实测值:497.1

[0906] 步骤4: {[4-(烯丙基氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰氯



[0908] 在室温下向N-[[4-(烯丙基氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(150mg,0.30mmol)于THF(6mL)中的搅拌溶液中依序添加三乙胺(84.2μL,0.604mmol)和三光气(134mg,0.453mmol)。在3小时之后,反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,接着用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,且接着浓缩。残余物(0.16g,95%)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>:m/z=559.2;实测值:559.2。

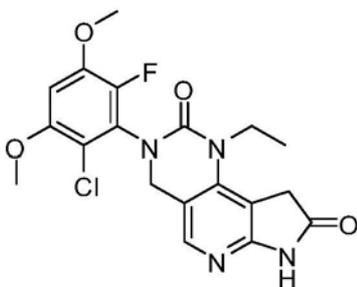
[0909] 步骤5:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,7-二氢吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[3,4-e][1,3]噁嗪-2(3H)-酮

[0910] 向粗[[4-(烯丙基氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰氯(0.16g,0.287mmol)于THF(0.5mL)/1-丙醇(3mL,40mmol)中的搅拌溶液中添加氯化铯三水合物(7.95mg,0.0302mmol)。接着使混合物升温至90℃。在2小时之后,反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭,接着用二氯甲烷萃取。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,且接着浓缩。将残余物溶解于三氟乙酸(2mL,20mmol)中且加热至75℃,持续1小时。接着减压移除挥发物且残余物在RP-HPLC(XBridge C18柱,用乙腈/含有0.05% TFA的水的梯度在流速60mL/min下洗脱)上纯化以得到呈其TFA盐形式的所需产物(50mg,46%)。C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>:m/z=363.1;实测值:363.1;<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.41(s,1H),8.26(s,1H),7.14(t,J=10.0Hz,1H),4.99(s,2H),3.92(s,6H) ppm。

[0911] 实施例63

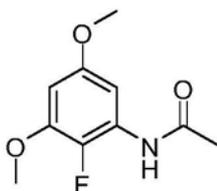
[0912] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0913]



[0914] 步骤1:N-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺

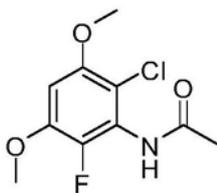
[0915]



[0916] 向N-(3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺(14.8g,75.8mmol)于乙腈(200mL)中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷二四氟硼酸盐(Alfa Aesar,目录号L17003;29g,81mmol)。将所得混悬液在室温下搅拌过夜,接着减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(AcOEt)中,接着用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着过滤且浓缩。残余物通过用含0至50%AcOEt的己烷洗脱的色谱纯化,以得到所需产物(7.8g,48%)。C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:214.1;实测值:214.0。

[0917] 步骤2:N-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺

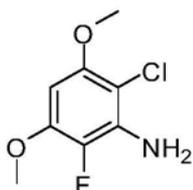
[0918]



[0919] 在0℃下向N-(2-氟-3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺(3.50g,16.4mmol)于乙腈(40mL)中的溶液中逐滴添加磺酰氯(1.3mL,16mmol)。使所得黄色溶液升温至室温且搅拌30分钟。反应接着通过逐滴添加饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(25mL)加以淬灭。通过过滤收集沉淀,接着用水洗涤,且干燥以提供所需产物(3.0g,77%)。C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:248.0;实测值:248.0。

[0920] 步骤3:2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺

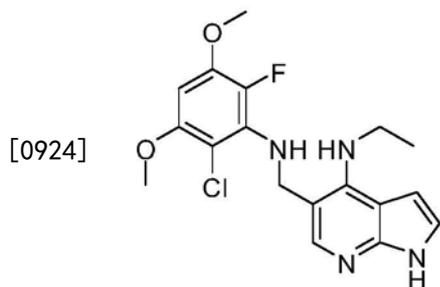
[0921]



[0922] 向N-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺(3.0g,12mmol)于乙醇(120mL)中的溶液中添加含2.0M氢氧化钾的水(60mL)。使所得溶液回流过夜,接着冷却至室温且浓缩以移除乙醇。通过过滤收集沉淀,接着用水和己烷洗涤,然后干燥以得到产物(1.44g,58%)。C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:206.0;实测值:206.1。

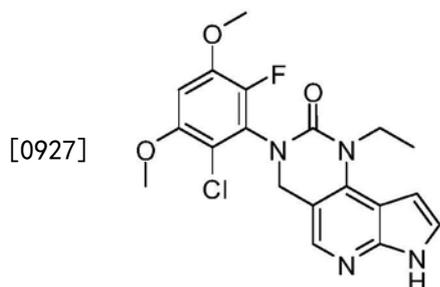
[0923] 步骤4:5-{[(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基}-N-乙基-1H-吡咯并[2,

## 3-b]吡啶-4-胺



[0925] 加热4-(乙基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(实施例49,步骤1:1.6g, 8.3mmol)、2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺(1.7g,8.3mmol)和[(1S)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基]甲烷磺酸(Aldrich,目录号21360:0.6g,2mmol)于甲苯(200mL, 2000mmol)中的混合物至回流,其中使用迪安-斯达克分水器持续4天共沸移除水。冷却反应混合物至室温且浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(40mL)中且接着逐滴添加四氢铝锂(0.78g,21mmol)。在50℃下搅拌混合物3小时,接着冷却至室温。反应通过依次添加水(0.8mL)、15%NaOH水溶液(0.8mL)和水(2.4mL)加以淬灭。过滤混合物且用THF洗涤。浓缩滤液且残余物通过用含0至5%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的色谱纯化,以得到所需产物(1.1g,35%)。C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:379.1;实测值:379.1。

[0926] 步骤5:3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0928] 在0℃下向5-[[ (2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基]-N-乙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(1.55g,4.09mmol)于四氢呋喃(30mL)中的混合物中依次添加三乙胺(2.8mL,20mmol)和三光气(1.8g,6.1mmol)于四氢呋喃(8mL)中的溶液。在室温下搅拌所得混合物3小时,接着冷却至0℃,且接着缓慢添加含1.0M氢氧化钠的水(30mL)。在室温下搅拌过夜之后,反应混合物接着用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有机层用盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至5%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的色谱纯化,以得到所需产物(1.1g,66%)。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:405.1;实测值:405.1。

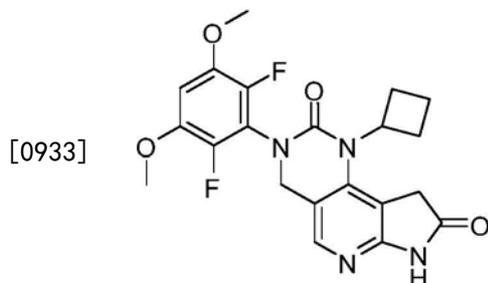
[0929] 步骤6:3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0930] 向3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.14g,2.82mmol)于异丙醇(10mL,100mmol)和水(0.8mL,40mmol)中的混合物中添加三溴化吡啶鎓(3.5g,9.8mmol)。将所得混合物在30℃下搅拌过夜,接着冷却至室温且添加乙酸(10mL,200mmol)和锌(1.84g,28.2mmol)。在室温下搅拌2小时之后,过滤混合物且浓缩滤液。残余物用水研磨且通过过滤收集沉淀,接着用水洗涤。固

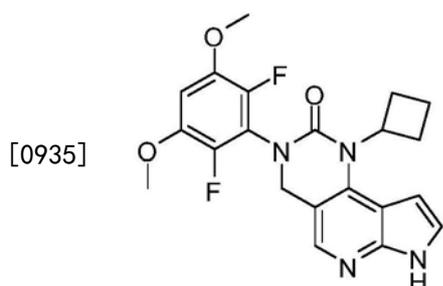
体通过用含0至5%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的色谱纯化,以得到所需产物。C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:421.1;实测值:421.0。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ11.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94-3.85 (m, 10H), 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0931] 实施例64

[0932] 1-环丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



[0934] 步骤1:1-环丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0936] 使用与实施例45的程序类似的程序,用环丁胺替代环丙胺来制备该化合物。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:415.2;实测值:415.1。

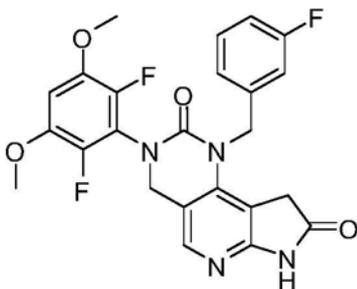
[0937] 步骤2:1-环丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0938] 使用与实施例63,步骤6的程序类似的程序,用1-环丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮替代3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:431.2;实测值:431.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ11.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H)。

[0939] 实施例65

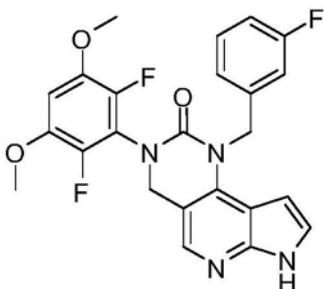
[0940] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯甲基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0941]



[0942] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0943]



[0944] 使用与实施例45的程序类似的程序,用1-(3-氟苯基)甲胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{24}H_{20}F_3N_4O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :469.1;实测值:469.1。

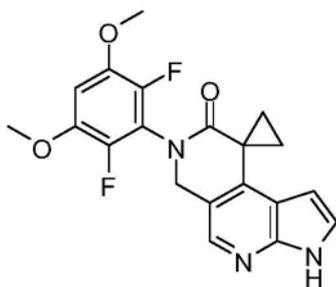
[0945] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯甲基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0946] 使用与实施例63,步骤6的程序类似的程序,用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮替代3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{24}H_{20}F_3N_4O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :485.1;实测值:485.0。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 10.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.12-6.96 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.41 (s, 2H)。

[0947] 实施例66

[0948] 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮

[0949]

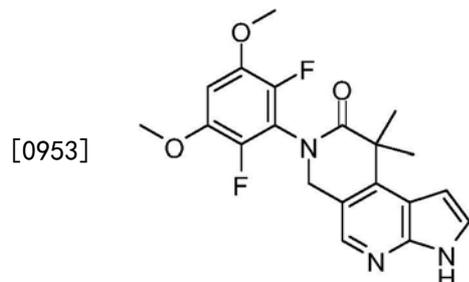


[0950] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(40mg,0.082mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.85mL,11mmol)中的溶液鼓泡氮气20分钟,且接着在氮气下添加碳酸铯(80mg,0.24mmol)和1-溴-2-氯-乙烷(20.3 $\mu$ L,0.245mmol)。在室温下搅拌过夜之后,过滤反应混合物且接着浓缩。将残余物溶解于 $CH_2Cl_2$ (1mL)中且接着添加TFA(1mL)。在室温下搅拌1小时之后,浓缩

混合物且将残余物溶解于甲醇(2mL)中并接着添加乙二胺(0.15mL)。在室温下搅拌混合物2小时。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:386.1;实测值:386.1。

[0951] 实施例67

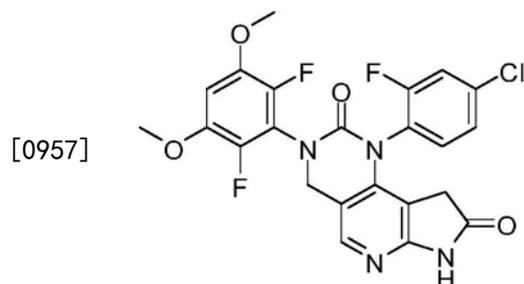
[0952] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



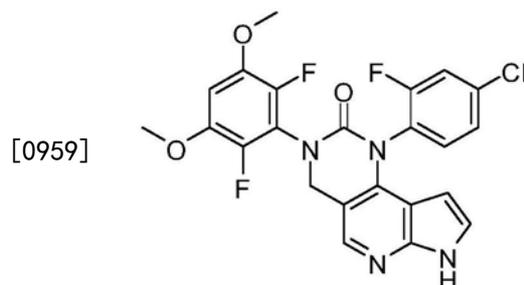
[0954] 使用与实施例66的程序类似的程序,用碘甲烷替代1-溴-2-氯乙烷来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:388.1;实测值:388.0。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO) δ11.82(s,1H),8.12(s,1H),7.56-7.46(m,1H),7.07(t,J=8.2Hz,1H),6.73-6.70(m,1H),4.90(s,2H),3.90(s,6H),1.72(s,6H)。

[0955] 实施例68

[0956] 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



[0958] 步骤1:1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0960] 使用与实施例45的程序类似的程序,用4-氯-2-氟苯胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:489.1;实测值:489.0。

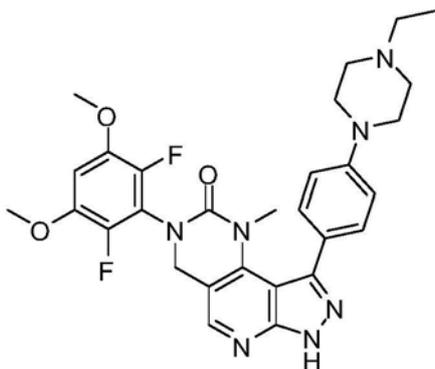
[0961] 步骤2:1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[0962] 使用与实施例63,步骤6的程序类似的程序,用1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮替代3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :505.1;实测值:505.0。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$ 11.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.06 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=14.0$ Hz, 1H), 4.76 (d,  $J=14.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.58-2.34 (m, 2H)。

[0963] 实施例69

[0964] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0965]

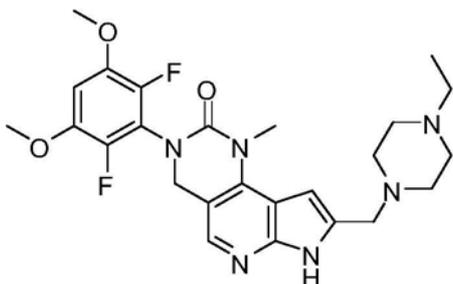


[0966] 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(30.0mg,0.066mmol)和1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌嗪(31.0mg,0.099mmol)于1,4-二噁烷(0.75mL)和水(0.25mL)中的溶液中添加碳酸钾(36.0mg,0.26mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(7.6mg,0.0066mmol)。加热所得混合物至100℃,持续12小时,随后将它用MeOH稀释且通过RP-HPLC (pH 2) 纯化。 $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :564.3;实测值:564.3。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$ 13.8 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=9.0$ Hz, 2H), 7.13 (d,  $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03 (t,  $J=6.0$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (d,  $J=9.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.59 (d,  $J=9.0$ Hz, 2H), 3.22-2.98 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.24 (t,  $J=6.0$ Hz, 3H)。

[0967] 实施例70

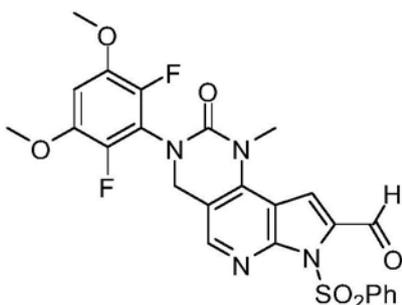
[0968] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0969]



[0970] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛

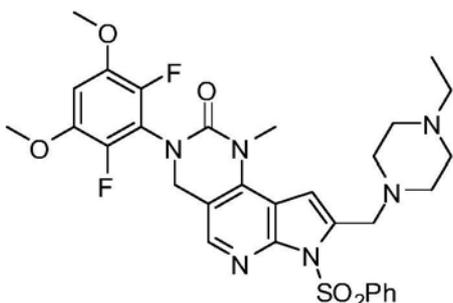
[0971]



[0972] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例39,步骤4:885mg,1.72mmol)于四氢呋喃(20mL)中的冷却至-78℃的溶液中添加新鲜制备的二异丙基酰胺锂(LDA)溶液(1M于THF中,2.6mL)。在-78℃下搅拌所得黄色混悬液30分钟,接着添加N,N-二甲基甲酰胺(2mL)。在-78℃下搅拌混合物1小时,接着用1N HCl淬灭。接着使反应混合物升温至室温且用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至10%EtOAc的DCM洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供呈白色固体状的所需产物(730mg,78%)。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:543.1;实测值:543.1。

[0973] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0974]



[0975] 向三乙酰氧基硼氢化钠(680mg,3.2mmol)于三氟乙酸(2.1mL,28mmol)中的冷却至0℃的溶液中添加3mL二氯甲烷(DCM),接着添加1-乙基哌嗪(580μL,4.6mmol)以得到黄色溶液。接着历经5分钟逐滴添加3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(500mg,0.92mmol)于DCM(10mL)中的溶液。在0℃下搅拌混合物2小时,接着升温至室温且搅拌过夜。将混合物倾入饱和NaHCO<sub>3</sub>中,接着用DCM萃取。有机层接着用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物通过用含0至10%MeOH的DCM洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供呈白色固体状的所需产物(590mg,100%)。C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:641.2;实测值:641.2。

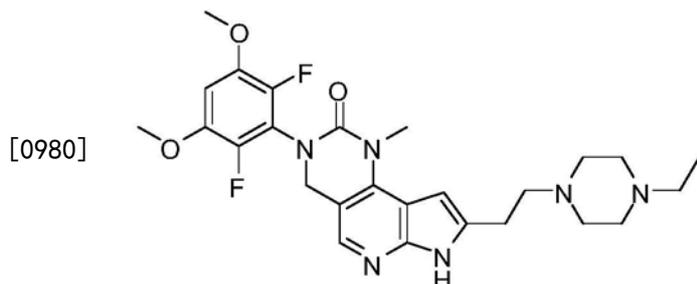
[0976] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[0977] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(590mg,0.92mmol)于25mL THF中的溶液中添加叔丁醇钾(1M于THF中,4.6mL)。在室温下搅拌混合物1小时,接着反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭且用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经

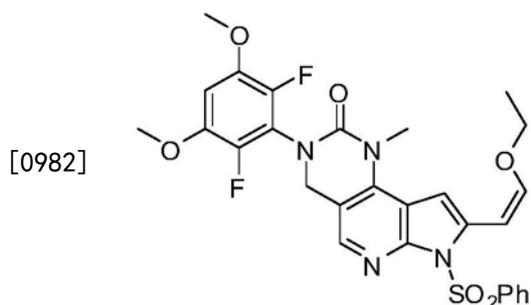
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过制备型HPLC (pH=2, ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值: [M+H]<sup>+</sup>m/z: 501.2; 实测值: 501.2。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ12.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.21-2.91 (m, 6H), 2.57 (br, 2H), 1.19 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0978] 实施例71

[0979] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

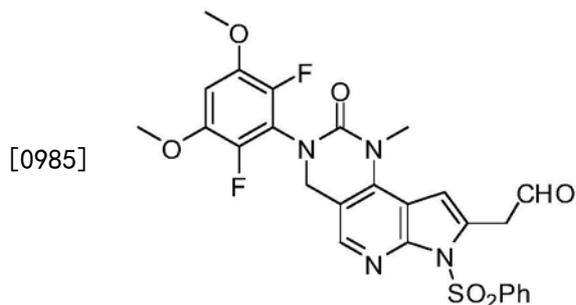


[0981] 步骤1: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



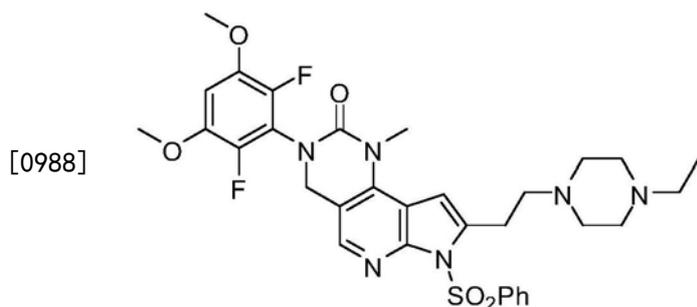
[0983] 将含有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例39, 步骤5: 120mg, 0.20mmol)、2-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(Synthonix, 目录号E2791: 79mg, 0.40mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钡(II) (1:1) (Aldrich, 目录号379670: 20mg, 0.02mmol) 和碳酸钾(83mg, 0.60mmol) 于1,4-二噁烷(5mL, 60mmol) 和水(0.5mL, 30mmol) 中的混合物的烧瓶抽空, 接着用氮气填充三次。在95℃下搅拌反应混合物1小时, 接着冷却至室温且浓缩。残余物通过用含0至20% EtOAc的己烷洗脱的硅胶柱快速色谱纯化, 以提供所需产物(106mg, 91%)。C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值: [M+H]<sup>+</sup>m/z: 585.2; 实测值: 585.1。

[0984] 步骤2: [3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]乙醛



[0986] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]咪啶-2-酮(97mg, 0.16mmol)于四氢呋喃(10mL, 100mmol)中的溶液中添加含1.0M氯化氢的水(1.6mL, 1.6mmol)。在60℃下搅拌混合物2小时,接着冷却至室温且用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中中和。混合物用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:557.1;实测值:557.1。

[0987] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]咪啶-2-酮



[0989] 向[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]咪啶-8-基]乙醛(30mg, 0.054mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加1-乙基哌嗪(21μL, 0.16mmol)和乙酸(100μL)。在室温下搅拌所得黄色溶液2小时,接着添加三乙氧基硼氢化钠(35mg, 0.16mmol)且将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和,接着用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:655.3;实测值:655.2。

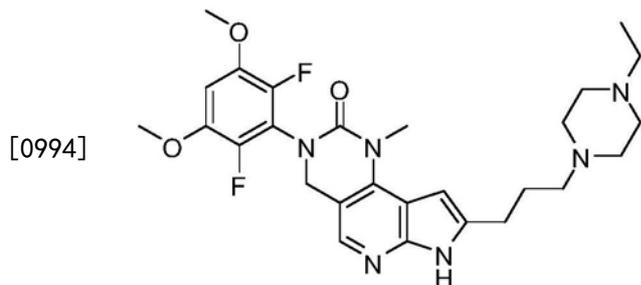
[0990] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]咪啶-2-酮

[0991] 将来自步骤3的粗产物溶解于四氢呋喃(3mL)中,接着添加含1.0M叔丁醇钾的THF(0.20mL, 0.20mmol)。在室温下搅拌所得黄色混悬液30分钟,接着用MeOH稀释且通过制备型HPLC(pH 2, ACN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:515.3;实测值:515.2。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ11.43(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.00(t, J=8.2Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.74(s, 2H), 3.89(s, 6H), 3.65(s, 3H), 3.18(br, 4H), 3.07(q, J=7.3Hz, 2H), 3.02-2.93(m, 4H), 2.88(br, 4H), 1.22(t, J=7.3Hz, 3H)。

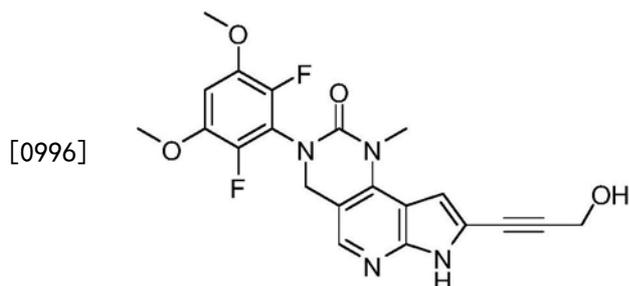
[0992] 实施例72

[0993] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基]-1-甲基-1,3,

4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

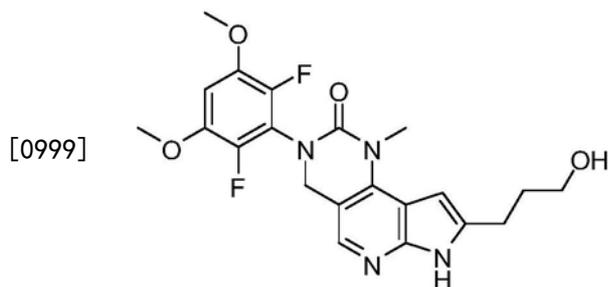


[0995] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[0997] 将含有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(40mg,0.088mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(10mg,0.009mmol)和碘化铜(I)(3mg,0.02mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL,20mmol)中的混合物的烧瓶抽空,接着用氮气填充。接着添加2-丙炔-1-醇(26 $\mu$ L,0.44mmol)和N,N-二异丙基乙胺(77 $\mu$ L,0.44mmol)。加热所得溶液至80 $^{\circ}$ C且搅拌1小时。冷却混合物至室温且过滤,接着通过制备型HPLC(pH 2,ACN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈黄色固体状的所需产物。C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:429.1;实测值:429.1。

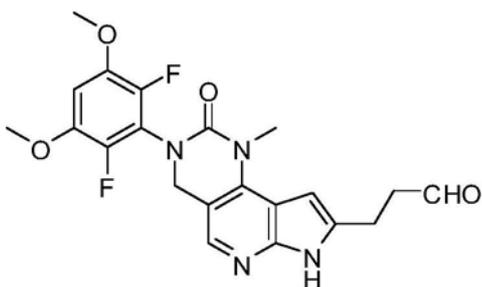
[0998] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-羟基丙基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1000] 将来自步骤1的产物溶解于四氢呋喃(3mL,60mmol)和甲醇(3mL,100mmol)中,接着添加钯(10wt%于碳上,20mg)。在室温下在氢气气球下搅拌混合物2小时,接着经硅藻土过滤且浓缩以得到粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:433.2;实测值:433.2。

[1001] 步骤3:3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]丙醛

[1002]



[1003] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-羟基丙基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(40.mg,0.092mmol)于二氯甲烷(5mL,80mmol)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(59mg,0.14mmol)。在室温下搅拌混合物2小时,接着反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭且用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:431.2;实测值:431.1。

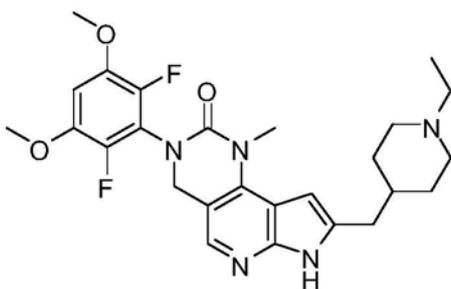
[1004] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1005] 将来自步骤3的粗产物溶解于甲醇(10mL)中,接着添加1-乙基哌嗪(59μL,0.46mmol)和乙酸(100μL,2mmol)。在室温下搅拌混合物1小时,然后添加氰基硼氢化钠(29mg,0.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,接着反应用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液淬灭且用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。将残余物溶解于MeOH中,接着通过制备型HPLC(pH 2,ACN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:529.3;实测值:529.3。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ11.37(s,1H),7.89(s,1H),7.00(t,J=8.2Hz,1H),6.49(s,1H),4.73(s,2H),3.89(s,6H),3.64(s,3H),3.09(br,4H),3.03-2.94(m,2H),2.87(br,4H),2.80(t,J=7.4Hz,2H),2.73-2.64(m,2H),2.02-1.92(m,2H),1.19(t,J=7.3Hz,3H)。

[1006] 实施例73

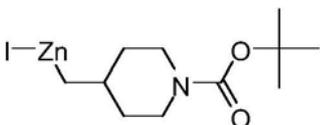
[1007] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(1-乙基哌嗪-4-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1008]



[1009] 步骤1: {[1-(叔丁氧基羰基)哌嗪-4-基]甲基} (碘) 锌

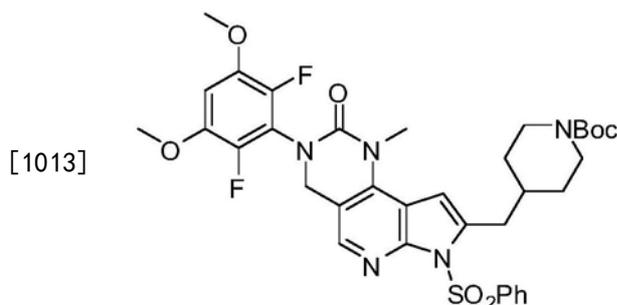
[1010]



[1011] 历经五分钟向锌(255mg,3.90mmol)和硅藻土P65(50mg)于N,N-二甲基甲酰胺(0.6mL,8mmol)中的浆液中逐滴添加氯三甲基硅烷:1,2-二溴乙烷的7:5V/V混合物(81μL)。

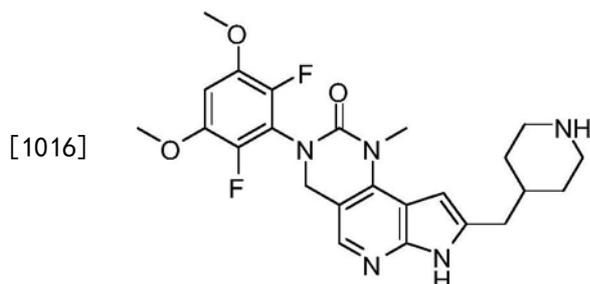
在室温下搅拌浆液15分钟,接着逐滴添加4-(碘甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(使用如WO 2007/030366中所述的报道程序制备:976mg,3.00mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL,19mmol)中的溶液。在添加完成之后,在65℃下加热反应混合物5分钟,接着冷却至室温且搅拌30分钟。过滤混合物且滤液直接用于下一步骤中。

[1012] 步骤2:4-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1014] 将含有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(163mg,0.275mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(1:1)(22mg,0.027mmol)和碘化铜(I)(16mg,0.082mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物的烧瓶抽空,接着用氮气填充。添加来自步骤1的溶液(0.82mL),接着将反应混合物再次抽空且用氮气填充。加热所得混合物至85℃,且搅拌过夜。冷却混合物至室温,接着经硅藻土过滤且用EtOAc洗涤。滤液接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至30%EtOAc的DCM洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供呈淡黄色固体状的所需产物(148mg,76%)。C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:712.3;实测值:712.1。

[1015] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(哌啶-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1017] 向4-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.20mmol)于四氢呋喃(5mL,60mmol)中的溶液中添加含1.0M叔丁醇钾的THF(1.0mL)。在室温下搅拌混合物1小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭,接着用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。将残余物溶解于2mL DCM中,接着添加2mL TFA。在室温下搅拌所得混合物1小时且浓缩。将残余物溶解于EtOAc中,接着用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。有机层用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩以得到呈黄色固体状的所需产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:472.2;实

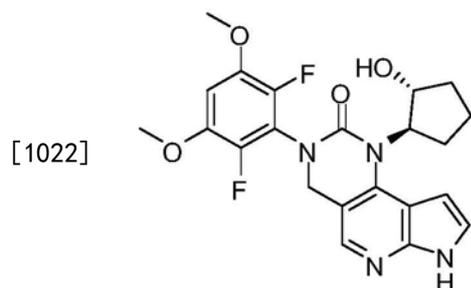
测值:472.1。

[1018] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

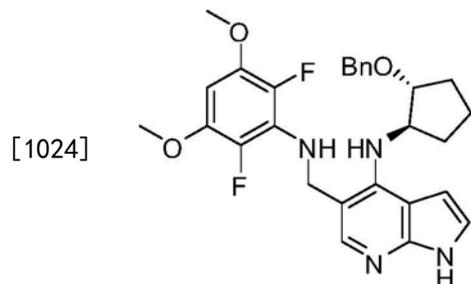
[1019] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(哌啶-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(17mg,0.035mmol)于MeOH(2mL)和THF(2mL)中的搅拌溶液中添加含5.0M乙醛的THF(35 $\mu$ L)。在室温下搅拌混合物30分钟,接着添加氰基硼氢化钠(11mg,0.18mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时,接着通过制备型HPLC(pH 2,ACN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C26H32F2N5O3的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:500.2;实测值:500.2。

[1020] 实施例74

[1021] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



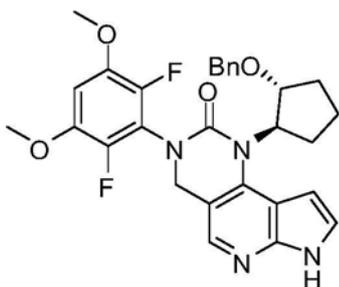
[1023] 步骤1:N-[(1R,2R)-2-(苯甲基氧基)环戊基]-5-[[2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



[1025] 将N-[(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如实施例45,步骤1-2中所述制备:100.mg,0.283mmol)、(1R,2R)-2-(苯甲基氧基)环戊胺(Aldrich,目录号671533:81.1mg,0.424mmol)、乙酸铯(6mg,0.03mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(20mg,0.03mmol)和碳酸铯(280mg,0.85mmol)于1,4-二噁烷(3mL,40mmol)中的混合物抽空,接着用氮气填充。加热混合物至160 $^{\circ}$ C且搅拌过夜。在冷却至室温之后,混合物用EtOAc稀释且过滤,接着减压浓缩。残余物通过用含0至5%MeOH的DCM洗脱的快速色谱纯化,以得到呈黄色固体状的所需产物(63mg,44%)。C28H31F2N4O3的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:509.2;实测值:509.3。

[1026] 步骤2:1-[(1R,2R)-2-(苯甲基氧基)环戊基]-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1027]



[1028] 向来自步骤1的产物于四氢呋喃(3mL,40mmol)中的溶液中添加三乙胺(90 $\mu$ L,0.65mmol)和三光气(56mg,0.19mmol)。在室温下搅拌所得黄色混悬液1小时,接着添加3mL 1N NaOH。在室温下再搅拌混合物1小时,接着用EtOAc稀释。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且减压浓缩。残余物通过用含0至5%MeOH的DCM洗脱的快速色谱纯化以得到呈黄色固体状的所需产物。C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:535.2;实测值:535.1。

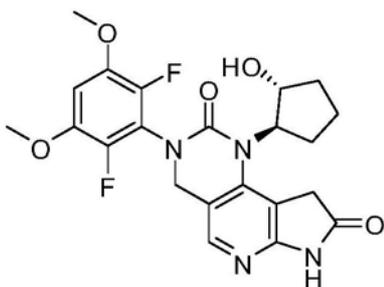
[1029] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1030] 向来自步骤2的产物于甲醇(5mL)和四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加钯(10重量%于活性碳上,20mg)和几滴浓HCl。在室温下在氢气气球下搅拌混合物6小时,接着经硅藻土过滤且浓缩。残余物通过制备型HPLC(pH 2,ACN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:445.2;实测值:445.2。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)  $\delta$  11.93(s,1H),8.04(s,1H),7.54-7.47(m,1H),7.03(t,J=8.1Hz,1H),6.86-6.81(m,1H),4.83(d,J=13.2Hz,1H),4.63(d,J=13.2Hz,1H),4.61-4.55(m,1H),4.54-4.47(m,1H),3.90(s,3H),3.87(s,3H),2.29-2.12(m,2H),2.06-1.96(m,1H),1.86-1.66(m,2H),1.56-1.44(m,1H)。

[1031] 实施例75

[1032] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

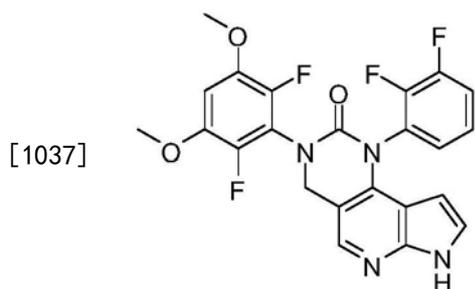
[1033]



[1034] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例74:8mg,0.02mmol)于异丙醇(5mL)和水(0.25mL)中的溶液中添加三溴化吡啶鎓(29mg,0.09mmol)。使所得黄色溶液升温至30 $^{\circ}$ C且搅拌过夜。冷却反应混合物至室温,接着添加锌(24mg,0.37mmol)和乙酸(0.2mL4mmol)。在室温下搅拌混合物2小时接着过滤且浓缩。将残余物溶解于MeOH中,接着通过制备型HPLC(pH 2,ACN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:461.2;实测值:461.2。

[1035] 实施例76

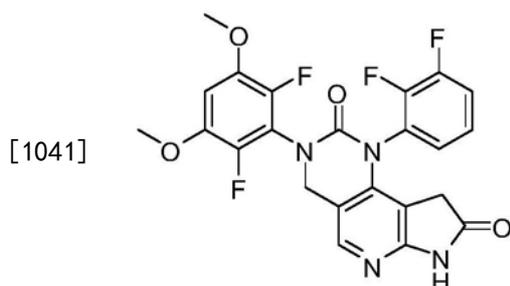
[1036] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1038] 使用与实施例45的程序类似的程序,用2,3-二氟苯胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}F_4N_4O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :473.1;实测值:473.0。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.07 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H), 5.15-4.85 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.90 (s, 6H)。

[1039] 实施例77

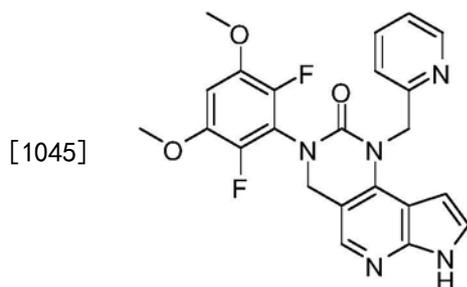
[1040] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



[1042] 使用与实施例75的程序类似的程序,用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例76)替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}F_4N_4O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :489.1;实测值:489.0。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  11.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (q,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.48 (t,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (q,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 4.95 (d,  $J=14.0$ Hz, 1H), 4.77 (d,  $J=14.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 2.55 (d,  $J=21.7$ Hz, 1H), 2.35 (d,  $J=21.7$ Hz, 1H)。

[1043] 实施例78

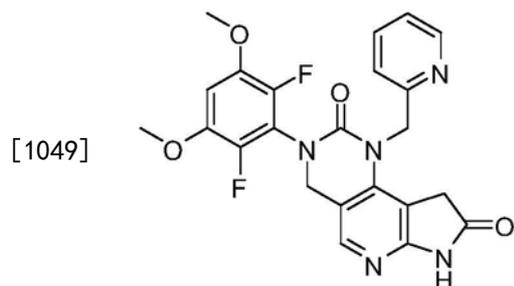
[1044] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1046] 使用与实施例45的程序类似的程序,用2-吡啶甲胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :452.2;实测值:452.1。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 11.65 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=4.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (td,  $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.17 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.04 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.89 (s, 6H)。

[1047] 实施例79

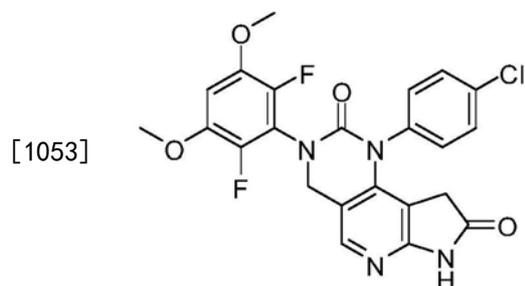
[1048] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



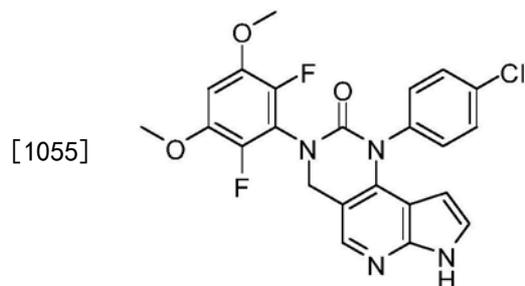
[1050] 使用与实施例75的程序类似的程序,用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例78)替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{23}H_{20}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :468.1;实测值:468.1。

[1051] 实施例80

[1052] 1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



[1054] 步骤1:1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



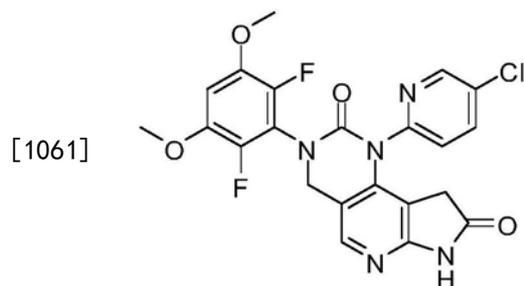
[1056] 使用与实施例45的程序类似的程序,用对氯苯胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :471.1;实测值:471.0。

[1057] 步骤2:1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

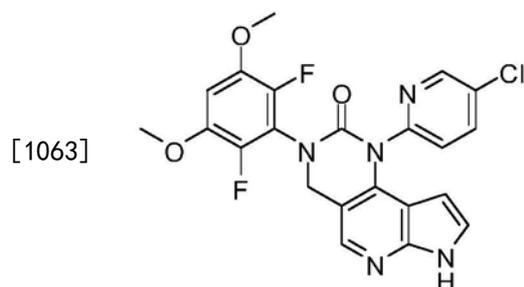
[1058] 使用与实施例75的程序类似的程序,用1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:487.1;实测值:487.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$ 10.97(s,1H),7.93(s,1H),7.60-7.54(m,2H),7.52-7.46(m,2H),7.05(t,J=8.2Hz,1H),4.83(s,2H),3.88(s,6H),2.36(s,2H)。

[1059] 实施例81

[1060] 1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



[1062] 步骤1:1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1064] 使用与实施例45的程序类似的程序,用2-氨基-5-氯吡啶替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:472.1;实测值:472.0。

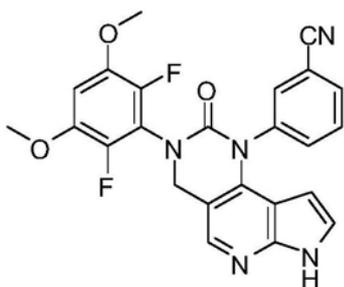
[1065] 步骤2:1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[1066] 使用与实施例75的程序类似的程序,用1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:488.1;实测值:488.1。

[1067] 实施例82

[1068] 3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈

[1069]

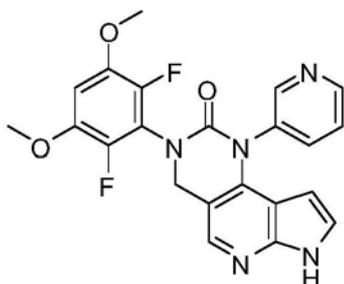


[1070] 使用与实施例45的程序类似的程序,用3-氨基-苯甲腈替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :462.1;实测值:462.1。

[1071] 实施例83

[1072] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-吡啶-3-基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1073]

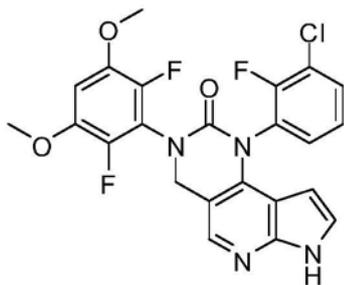


[1074] 使用与实施例45的程序类似的程序,用3-吡啶胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :438.1;实测值:438.1。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 11.84 (s, 1H), 8.75-8.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07 (t, J=8.2Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 6H)。

[1075] 实施例84

[1076] 1-(3-氯-2-氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1077]

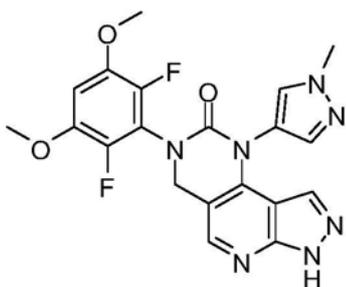


[1078] 使用与实施例45的程序类似的程序,用3-氯-2-氟苯胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :489.1;实测值:489.0。

[1079] 实施例85

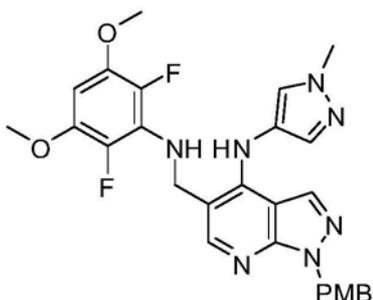
[1080] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1081]



[1082] 步骤1:5-[[ (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基]-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-胺

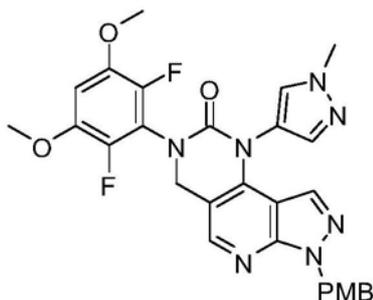
[1083]



[1084] 将具有N-[[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如实施例62,步骤2中所述制备;100mg,0.2mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(Astatech,目录号CL4553:31mg,0.32mmol)、碳酸铯(380mg,1.2mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(24mg,0.042mmol)和乙酸钡(9.4mg,0.042mmol)于甲苯(3mL)中的混合物的容器抽空,接着用氮气填充。在150℃下搅拌混合物1小时,接着冷却至室温且用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:536.2;实测值:536.2。

[1085] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1086]



[1087] 将来自步骤1的粗产物溶解于四氢呋喃(3mL,40mmol)中且冷却至0℃,接着添加三光气(75mg,0.25mmol)和三乙胺(150μL,1.0mmol)。在室温下搅拌混合物1小时,接着浓缩。残余物通过快速色谱纯化以得到所需产物。C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:562.2;实测值:562.2。

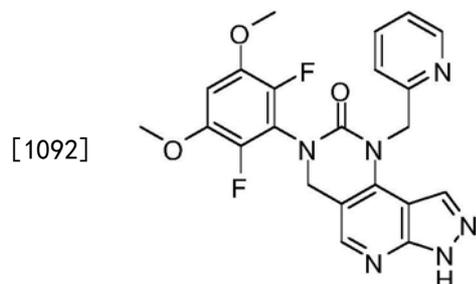
[1088] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1089] 将来自步骤2的产物溶解于三氟乙酸(2mL,20mmol)中且在70℃下搅拌所得溶液1小时。接着将它浓缩且残余物通过制备型HPLC(pH 2,ACN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的

所需产物。 $C_{20}H_{18}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值： $(M+H)^+_{m/z}$ :442.1；实测值：442.1。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 6H)。

[1090] 实施例86

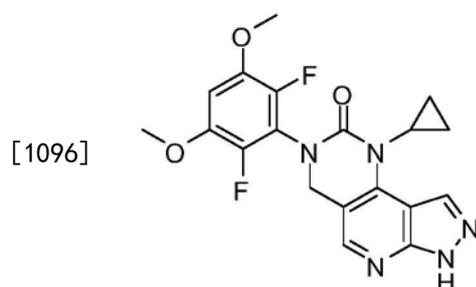
[1091] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1093] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-吡啶甲胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{22}H_{19}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值： $(M+H)^+_{m/z}$ :453.1；实测值：453.1。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 8.61-8.55 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (td,  $J=7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.06 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (s, 6H)。

[1094] 实施例87

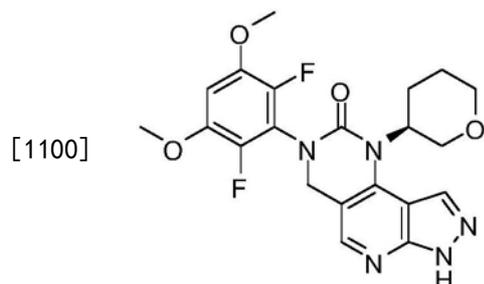
[1095] 1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1097] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用环丙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{19}H_{18}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值： $(M+H)^+_{m/z}$ :402.1；实测值：402.1。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.58 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.38-3.29 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H)。

[1098] 实施例88

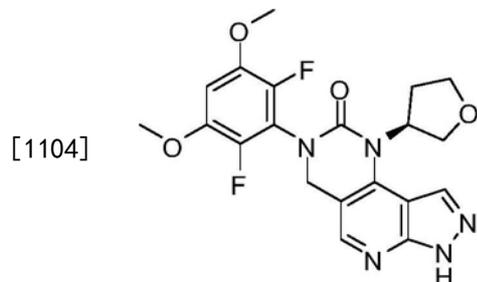
[1099] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1101] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用(3S)-四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐(J&W PharmLab,目录号20-1041S)替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:446.2;实测值:446.1。

[1102] 实施例89

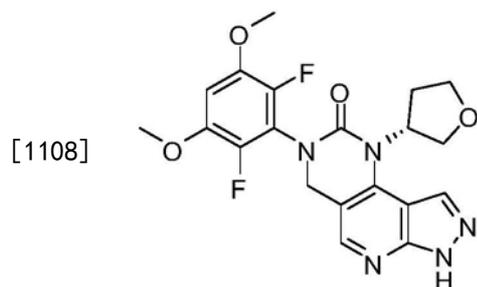
[1103] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3S)-四氢吡喃-3-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1105] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用(3S)-四氢吡喃-3-胺盐酸盐(Advanced ChemBlocks,目录号F4071)替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:432.1;实测值:432.2。

[1106] 实施例90

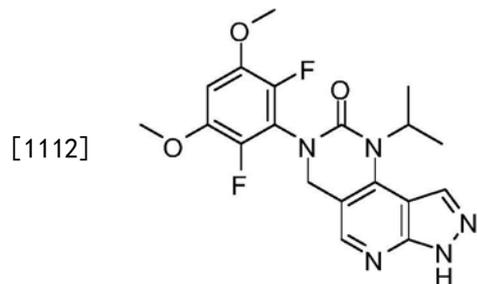
[1107] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3R)-四氢吡喃-3-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1109] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用(3R)-四氢吡喃-3-胺盐酸盐(Advanced ChemBlocks,目录号F4072)替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:432.1;实测值:432.1。

[1110] 实施例91

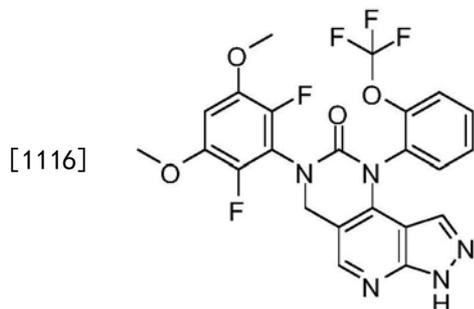
[1111] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-异丙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1113] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-丙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:404.2;实测值:404.1。

[1114] 实施例92

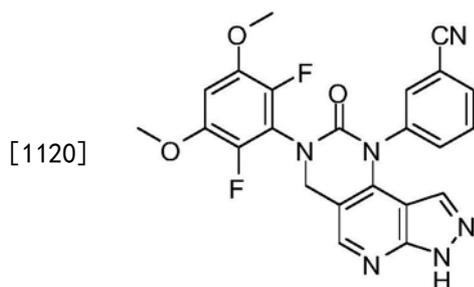
[1115] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1117] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-(三氟甲氧基)苯胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}F_5N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :522.1;实测值:522.1。

[1118] 实施例93

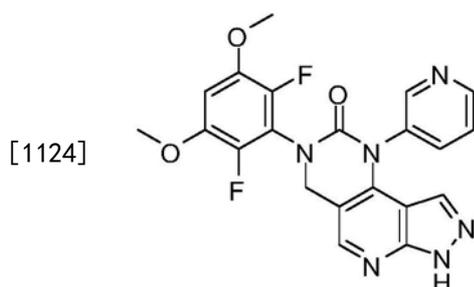
[1119] 3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈



[1121] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用3-氨基苯甲腈替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :463.1;实测值:463.0。

[1122] 实施例94

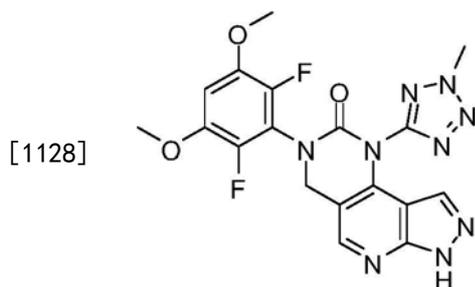
[1123] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-吡啶-3-基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1125] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用3-吡啶胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :439.1;实测值:439.2。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.68 (s, 1H), 8.80 (dd,  $J=4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.76 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (s, 6H)。

[1126] 实施例95

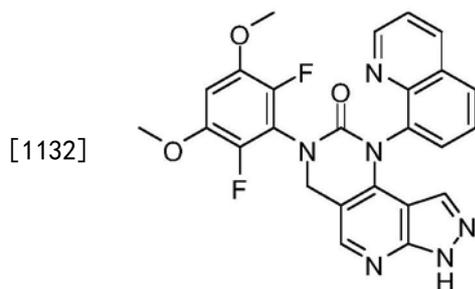
[1127] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1129] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-甲基-2H-四唑-5-胺(Ark Pharm,目录号AK-25219)替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{18}H_{16}F_2N_9O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:444.1;实测值:444.1。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO)  $\delta$ 13.84(s,1H),8.39(s,1H),7.11(t,J=8.2Hz,1H),6.07(s,1H),5.12(s,2H),4.59(s,3H),3.91(s,6H)。

[1130] 实施例96

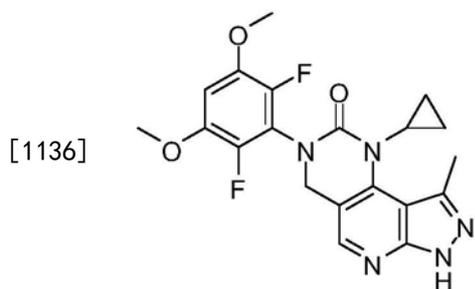
[1131] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-喹啉-8-基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1133] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用8-喹啉胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{25}H_{19}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:489.1;实测值:489.2。

[1134] 实施例97

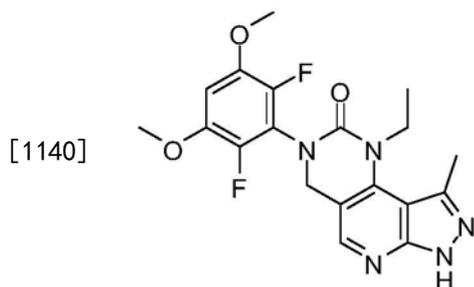
[1135] 1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1137] 使用与实施例52的程序类似的程序,在步骤1中用1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例87)替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:416.2;实测值:416.1。

[1138] 实施例98

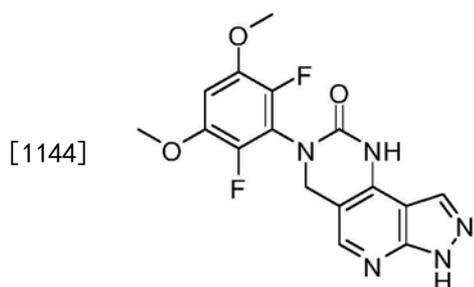
[1139] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-9-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



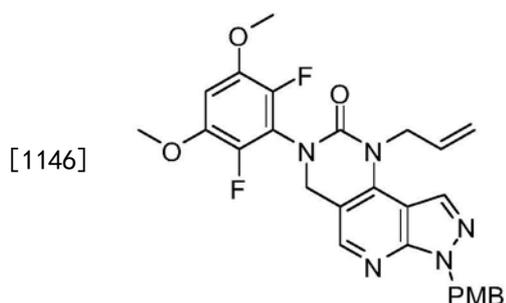
[1141] 使用与实施例52的程序类似的程序,在步骤1中用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例57)替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :404.2;实测值:404.2。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 13.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t,  $J=8.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (q,  $J=6.9$ Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 1.21 (t,  $J=6.9$ Hz, 3H)。

[1142] 实施例99

[1143] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

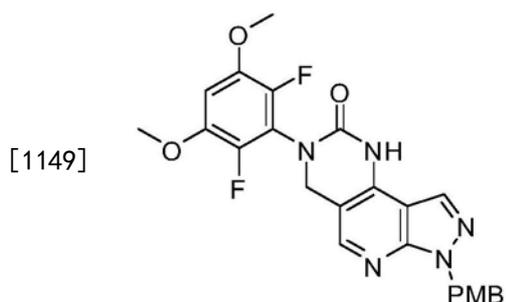


[1145] 步骤1:1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1147] 使用与实施例51,步骤1-2的程序类似的程序,来制备该化合物。 $C_{27}H_{26}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :522.2;实测值:522.2。

[1148] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



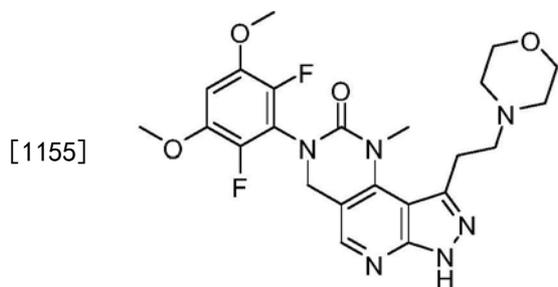
[1150] 在氮气下向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(30.0mg,0.0575mmol)于乙醇(1.0mL,17mmol)和N-乙基乙胺(1.0mL,9.7mmol)中的溶液中添加1,4-双(二苯基膦基)丁烷(7.6mg,0.017mmol)和三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(16mg,0.017mmol)。加热所得混合物至90℃且搅拌6小时,接着浓缩。残余物通过用含1至10%MeOH的DCM洗脱的柱纯化,以提供所需产物。 $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:482.2;实测值:482.2。

[1151] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

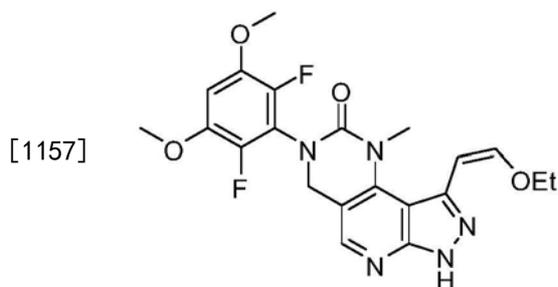
[1152] 将来自步骤2的产物溶解于TFA(1mL)中,接着加热至75℃且搅拌1小时。冷却混合物至室温且浓缩。残余物通过制备型HPLC(pH 2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{16}H_{14}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:362.1;实测值:362.2。

[1153] 实施例100

[1154] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



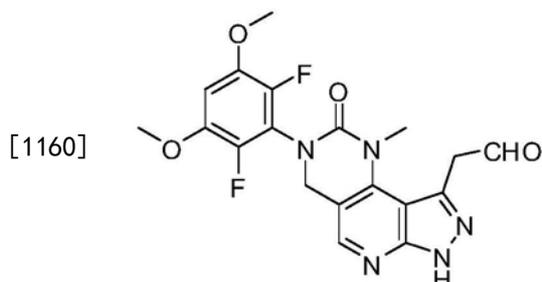
[1156] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1158] 在88℃下加热2-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(157mg,0.792mmol)、9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(180.0mg,0.3963mmol)、与二氯甲烷络合

的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钾(II) (1:1) (48mg, 0.059mmol) 和碳酸钾(160mg, 1.2mmol) 于1,4-二噁烷(3.0mL)/水(1.0mL) 中的混合物1.5小时。冷却混合物至室温,接着用水稀释,用DCM萃取。有机层用盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。通过快速柱纯化残余物以提供所需产物。C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:446.2;实测值:446.1。

[1159] 步骤2:[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙醛



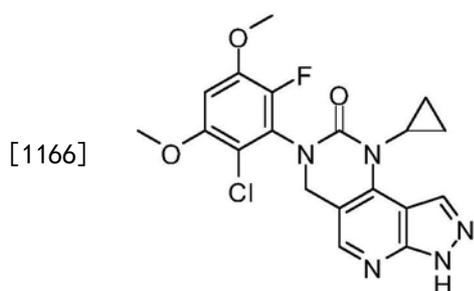
[1161] 将来自步骤2的产物溶解于丙酮(2mL) 中且添加十滴浓HCl。在室温下搅拌所得混合物5小时,接着用EtOAc稀释且用饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1162] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1163] 向来自步骤1的产物于MeOH中的溶液中添加吗啉(3当量)和氰基硼氢化钠(3当量)。在室温下搅拌所得混合物1小时,接着通过制备型HPLC(pH 2,乙腈/水) 纯化以得到所需产物。C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:489.2;实测值:489.2。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO) δ13.67(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.04(t, J=8.2Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 4.07-3.97(m, 2H), 3.88(s, 6H), 3.77-3.46(m, 11H), 3.30-3.13(m, 2H)。

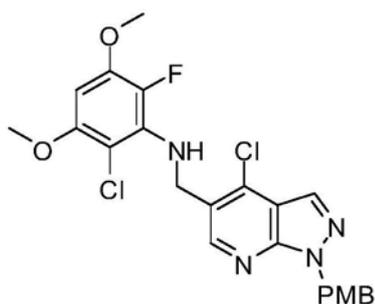
[1164] 实施例101

[1165] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-环丙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1167] 步骤1:2-氯-N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺

[1168]



[1169] 使用与实施例62,步骤2的程序类似的程序,用2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺替代2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{22}Cl_2FN_4O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ : 491.1;实测值:491.1。

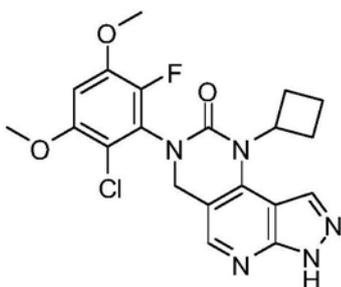
[1170] 步骤2:3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-环丙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1171] 使用与实施例85的程序类似的程序,用2-氯-N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺替代N-{[4-氯-1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺且用环丙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺二盐酸盐来制备该化合物。 $C_{19}H_{18}ClFN_5O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ : 418.1;实测值:418.0。

[1172] 实施例102

[1173] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-环丁基-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1174]

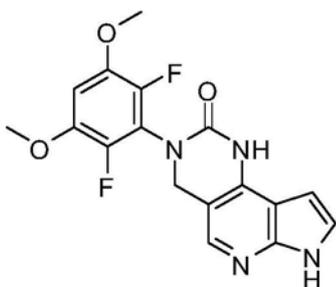


[1175] 使用与实施例101的程序类似的程序,用环丁胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{20}H_{20}ClFN_5O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ : 432.1;实测值:432.1。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  13.63 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.01 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H)。

[1176] 实施例103

[1177] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1178]

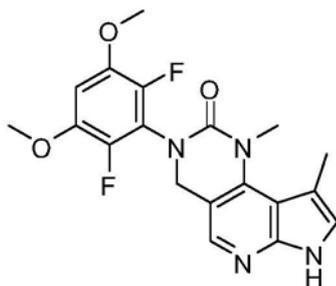


[1179] 在室温下搅拌3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例44,步骤4:52mg,0.095mmol)和含1.0M叔丁醇钾的THF(1.0mL,1.0mmol)的混合物1小时。混合物用二氯甲烷稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。将残余物溶解于甲醇中,且添加Pd/C(10%,10mg)并在氢气气球下搅拌反应混合物3小时。过滤混合物且滤液通过制备型HPLC(pH 2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:361.1;实测值:361.1。

[1180] 实施例104

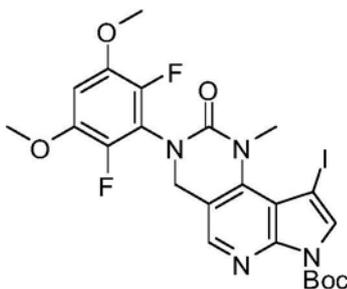
[1181] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1182]



[1183] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-碘-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯

[1184]



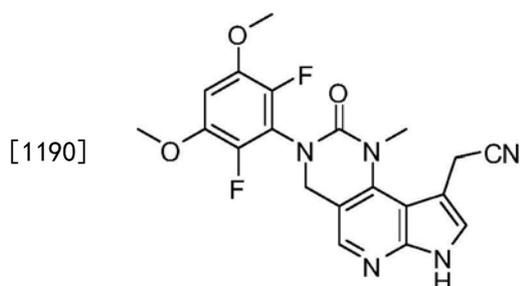
[1185] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例33:0.99g,2.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL,200mmol)中的溶液中添加氢氧化钾(160mg,2.9mmol)。在室温下搅拌混合物15分钟,接着添加碘(1.0g,4.0mmol)。在室温下搅拌所得溶液1小时,接着添加二碳酸二-叔丁酯(860mg,4.0mmol)和4-二甲基氨基吡啶(60mg,0.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时。混合物用EtOAc稀释,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至10% AcOEt的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的柱纯化。C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:601.1;实测值:601.0。

[1186] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,9-二甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

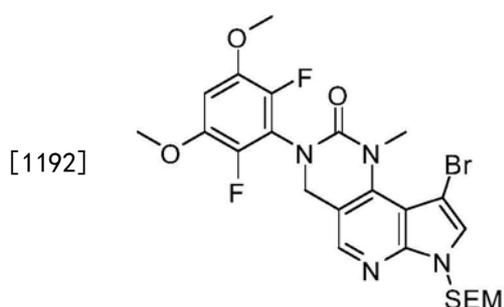
[1187] 将3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9-碘-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢-7H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁酯(100.0mg,0.1666mmol)、含2.0M二甲基锌的甲苯(0.17mL,0.33mmol)、双(三-叔丁基膦)钯(5mg,0.01mmol)于四氢呋喃(5mL,60mmol)中的混合物抽空,且用氮气填充。在65℃下搅拌反应混合物2.5小时,接着冷却至室温且过滤。滤液用甲醇稀释且用制备型HPLC(pH 2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:389.1;实测值:389.0。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ11.78(s,1H),8.02(s,1H),7.35(s,1H),7.02(t,J=8.1Hz,1H),4.76(s,2H),3.88(s,6H),3.51(s,3H),2.42(s,3H)。

[1188] 实施例105

[1189] [3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙腈



[1191] 步骤1:9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



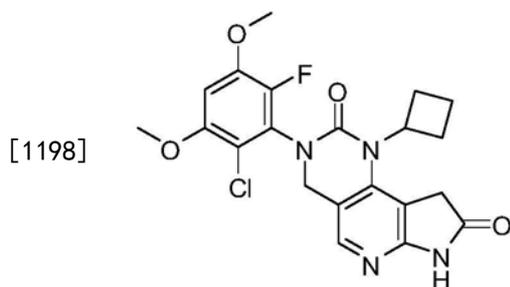
[1193] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例33:400mg,1.07mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加N-溴丁二酰亚胺(210mg,1.2mmol)。在室温下搅拌所得红色溶液2小时。反应用水淬灭且用DCM萃取。有机层用盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。将残余物溶解于DMF(5mL)中且冷却至0℃,接着添加含NaH的矿物油(60wt%,0.13g,3.2mmol)。在0℃下搅拌混合物30分钟,接着添加[β-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基氯化物(0.36g,2.1mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时,接着用水稀释且用DCM萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至10%AcOEt的DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物。 $C_{24}H_{30}BrF_2N_4O_4Si$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:583.1;实测值:583.0。

[1194] 步骤2:[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-9-基]乙腈

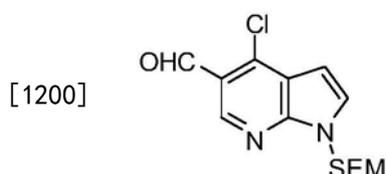
[1195] 向9-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(60mg, 0.10mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(1.2mg,0.002mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(1.9mg,0.002mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中依次添加(三甲基硅烷基)乙腈(17.6 $\mu$ L,0.128mmol)和二氟化锌(8.50mg,0.0823mmol)。将混合物抽空,接着用氮气填充。将反应混合物在110 $^{\circ}$ C下搅拌过夜,接着冷却至室温且用水稀释。混合物用EtOAc萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。将残余物溶解于DCM(2mL)中且添加TFA(2mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时,接着浓缩。将残余物溶解于MeOH中,接着添加乙二胺。在室温下搅拌混合物1小时,接着通过制备型HPLC(pH 2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:414.1;实测值:414.1。

[1196] 实施例106

[1197] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-环丁基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



[1199] 步骤1:4-氯-1-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



[1201] 在0 $^{\circ}$ C下向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(2.0g,11mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中逐份添加氢氧化钠(60重量%于矿物油中,580mg,14mmol)。在0 $^{\circ}$ C下搅拌混合物30分钟,接着逐滴添加[ $\beta$ -(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基氯化物(2.4mL,13mmol)。在0 $^{\circ}$ C下搅拌反应混合物1.5小时,接着用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭。混合物接着用EtOAc萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至20%EtOAc的己烷洗脱的柱纯化,以得到呈白色固体状的所需产物(2.3g,67%)。C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:311.1;实测值:311.0。

[1202] 步骤2:2-氯-N-[4-氯-1-[[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基]-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺

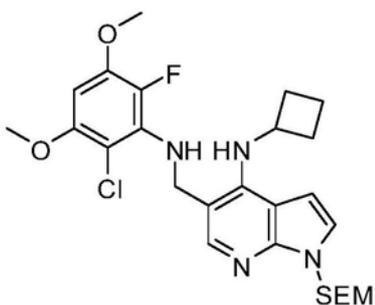
[1203]



[1204] 在0℃下向三乙酰氧基硼氢化钠(1.8g,8.8mmol)于三氟乙酸(4mL)中的溶液中逐滴添加4-氯-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(600mg,1.9mmol)和2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺(400.0mg,1.945mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物1小时,接着倾入冰水中且用NaHCO<sub>3</sub>中和。混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至5%AcOEt的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱的柱纯化,以得到所需产物(0.6g,60%)。C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:500.1;实测值:500.0。

[1205] 步骤3:5-{[(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基}-N-环丁基-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺

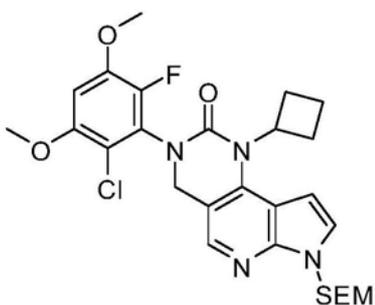
[1206]



[1207] 将2-氯-N-[(4-氯-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.10g,0.20mmol)、环丁胺(34μL,0.40mmol)、乙酸钼(4.5mg,0.020mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(10mg,0.02mmol)和碳酸铯(2.0x10<sup>2</sup>mg,0.60mmol)于1,4-二噁烷(2mL,20mmol)中的混合物抽空,接着用氮气填充。将混合物在160℃下搅拌过夜。冷却反应混合物至室温,接着用乙酸乙酯(20mL)稀释,过滤且减压浓缩。残余物通过用含MeOH的DCM(0-5%)洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供所需产物。C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:535.2;实测值:535.1。

[1208] 步骤4:3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-环丁基-7-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1209]



[1210] 在0℃下向5-{[(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基}-N-环丁基-1-{[2-

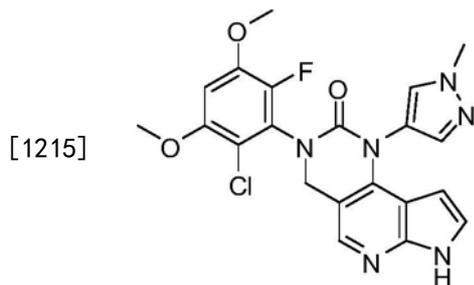
(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(82mg,0.15mmol)于THF(5mL)中的溶液中依次添加三乙胺(110 $\mu$ L,0.76mmol)和三光气(68mg,0.23mmol)。在0 $^{\circ}$ C下搅拌所得混合物30分钟,接着添加1N NaOH(2mL)。在0 $^{\circ}$ C下搅拌混合物10分钟,接着用水稀释且用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{27}H_{35}ClFN_4O_4Si$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:561.2;实测值:561.1。

[1211] 步骤5:3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-环丁基-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮

[1212] 向3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-环丁基-7-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(82mg,0.15mmol)于异丙醇(0.6mL)和水(0.04mL)中的混合物中添加三溴化吡啶鎓(180mg,0.51mmol)。在30 $^{\circ}$ C下搅拌所得溶液2小时,接着冷却至室温且添加乙酸(0.5mL,9mmol)和锌(95mg,1.5mmol)。在室温下搅拌混合物2小时,接着过滤且浓缩滤液。将残余物溶解于DCM(1mL)中且添加TFA(1mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时,接着浓缩。将残余物溶解于MeOH(2mL)中,接着添加乙二胺(0.2mL)。在室温下搅拌混合物1小时,接着通过制备型HPLC(pH 2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{21}H_{21}ClFN_4O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:447.1;实测值:447.0。

[1213] 实施例107

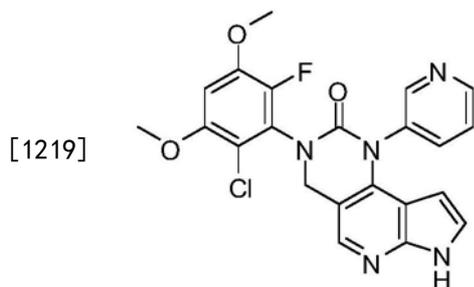
[1214] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1216] 使用与实施例45的程序类似的程序,在步骤1中用2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯胺替代2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺,且在步骤3中用1-甲基-1H-吡啶-4-胺二盐酸盐替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{21}H_{19}ClFN_6O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:457.1;实测值:457.0。

[1217] 实施例108

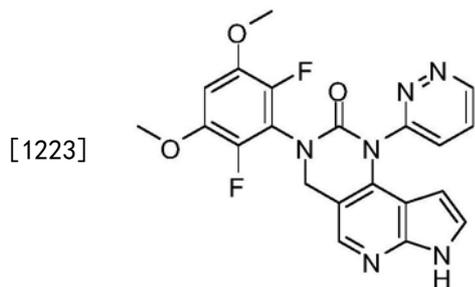
[1218] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-吡啶-3-基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1220] 使用与实施例107的程序类似的程序,用3-吡啶胺替代1-甲基-1H-吡啶-4-胺二盐酸盐来制备该化合物。 $C_{22}H_{18}ClFN_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:454.1;实测值:454.1。

[1221] 实施例109

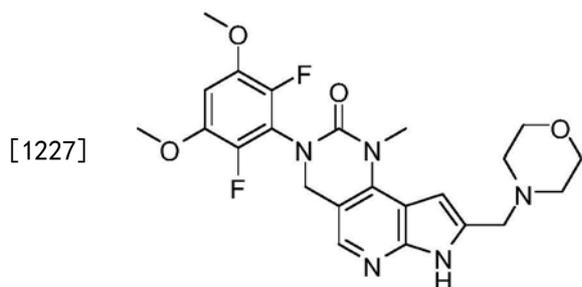
[1222] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-吡嗪-3-基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



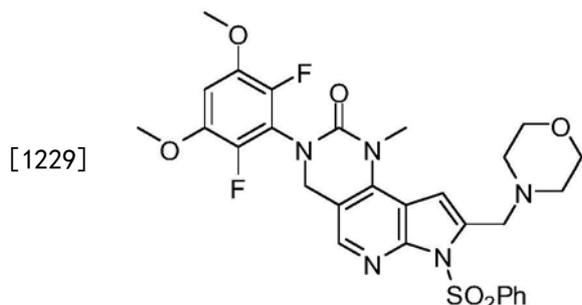
[1224] 使用与实施例45的程序类似的程序,在步骤3中用吡嗪-3-胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:439.1;实测值:439.2。

[1225] 实施例110

[1226] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1228] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1230] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(实施例70,步骤1:1.09g, 2.01mmol)于二氯甲烷(30mL)中的溶液中依次添加吗啉(880μL,10.0mmol)和乙酸(1.0mL, 18mmol)。将所得黄色溶液在室温下搅拌过夜,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.3g, 6.0mmol)。在室温下搅拌混合物4小时,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭,接着用DCM萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。残余物通过用0至40%EtOAc/DCM洗脱的柱纯化,以得到呈白色固体状的所需产物(930mg,75%)。 $C_{29}H_{30}F_2N_5O_6S$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:614.2;实测值:614.0。

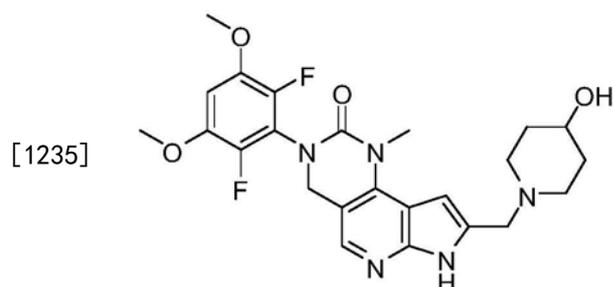
[1231] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-

四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1232] 将来自步骤1的产物溶解于四氢呋喃(65mL)中,接着添加含1.0M氟化四正丁铵的THF(4.5mL,4.5mmol)。加热混合物至60℃且搅拌1.5小时,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。冷却混合物至室温,接着用水淬灭且用DCM萃取。合并所合并的萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至10%MeOH/DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物(649mg,68%),其进一步通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:474.2;实测值:474.2。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO) δ11.75(s,1H),8.04(s,1H),7.03(t,J=8.2Hz,1H),6.95(s,1H),4.77(s,2H),4.39(s,2H),3.89(s,6H),3.81(br,4H),3.67(s,3H),3.18(br,4H)。

[1233] 实施例111

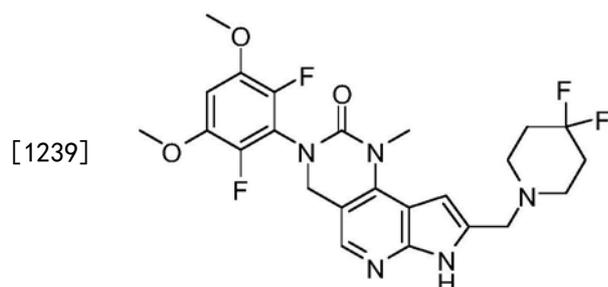
[1234] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-羟基哌啶-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1236] 使用与实施例70的程序类似的程序,在步骤2中用4-羟基哌啶替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:488.2;实测值:488.1。

[1237] 实施例112

[1238] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

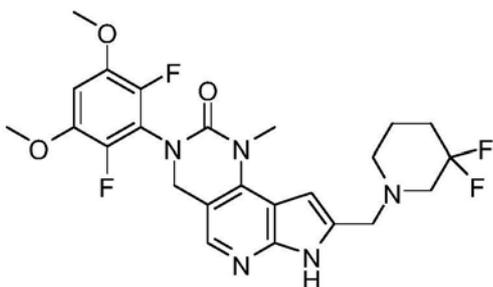


[1240] 使用与实施例70的程序类似的程序,在步骤2中用4,4-二氟哌啶盐酸盐替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:508.2;实测值:508.2。

[1241] 实施例113

[1242] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3,3-二氟哌啶-1-基)甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1243]

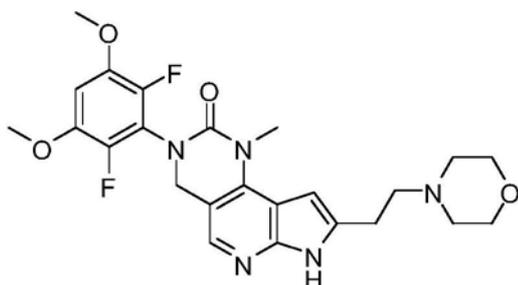


[1244] 使用与实施例70的程序类似的程序,在步骤2中用3,3-二氟哌啶盐酸盐替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。 $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :508.2;实测值:508.2。

[1245] 实施例114

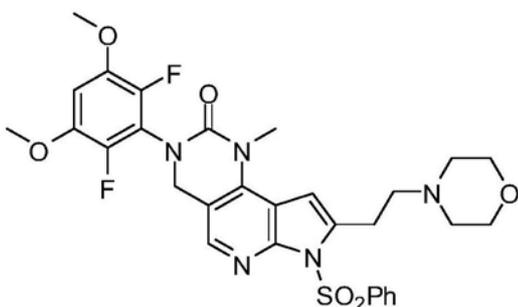
[1246] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1247]



[1248] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吗啉-4-基乙基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1249]



[1250] 向[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]乙醛(实施例71,步骤2:522mg,0.938mmol)于二氯甲烷(25mL,390mmol)中的溶液中依次添加吗啉(0.41mL,4.7mmol)和乙酸(0.32mL,5.6mmol)。在室温下搅拌混合物1小时,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(696mg,3.28mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。混合物用饱和 $NaHCO_3$ 中和,接着用DCM萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,接着经 $Na_2SO_4$ 干燥且浓缩。残余物通过依次用0至50%EtOAc/DCM和0至10%MeOH/DCM洗脱的柱纯化,以得到呈黄色固体状的所需产物(483mg,82%)。 $C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :628.2;实测值:628.0。

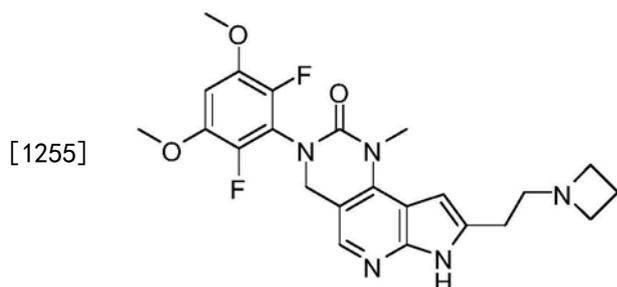
[1251] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1252] 将来自步骤1的产物溶解于四氢呋喃(25mL)中,接着添加含1.0M叔丁醇钾的THF

(2.3mL, 2.3mmol)。在室温下搅拌所得混合物30分钟,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭,接着用EtOAc萃取。合并的萃取物用水和盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至10%MeOH/DCM洗脱的柱纯化,以得到呈白色固体状的所需产物(258mg, 56%),其进一步通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:488.2;实测值:488.2。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ11.88 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 4H), 3.22-3.09 (m, 4H)。

[1253] 实施例115

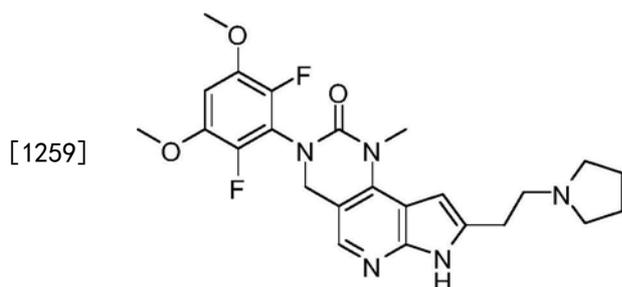
[1254] 8-(2-氮杂环丁烷-1-基乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1256] 使用与实施例71的程序类似的程序,在步骤3中用氮杂环丁烷盐酸盐替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:458.2;实测值:458.3。

[1257] 实施例116

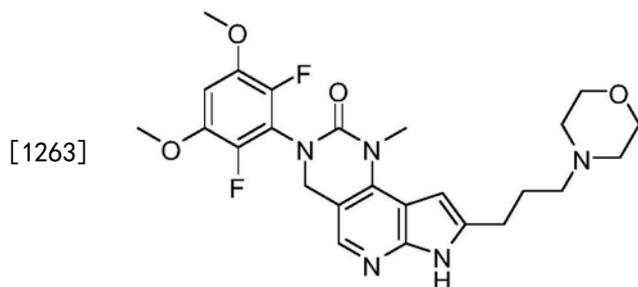
[1258] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1260] 使用与实施例71的程序类似的程序,在步骤3中用吡咯烷替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:472.2;实测值:472.3。

[1261] 实施例117

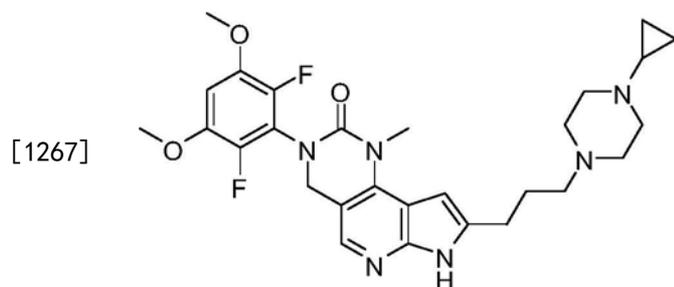
[1262] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(3-吗啉-4-基丙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1264] 使用与实施例72的程序类似的程序,在步骤4中用吗啉替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :502.2;实测值:502.2。

[1265] 实施例118

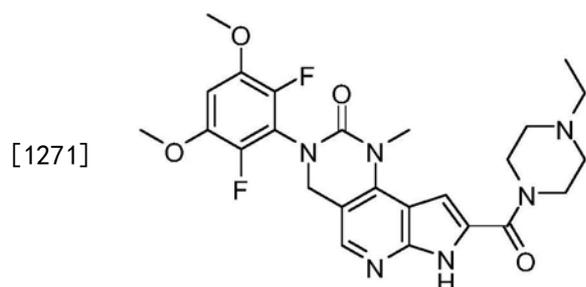
[1266] 8-[3-(4-环丙基哌嗪-1-基)丙基]-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1268] 使用与实施例72的程序类似的程序,在步骤4中用1-环丙基哌嗪二盐酸盐(Oakwood,目录号029229)替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。 $C_{28}H_{35}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :541.3;实测值:541.2。

[1269] 实施例119

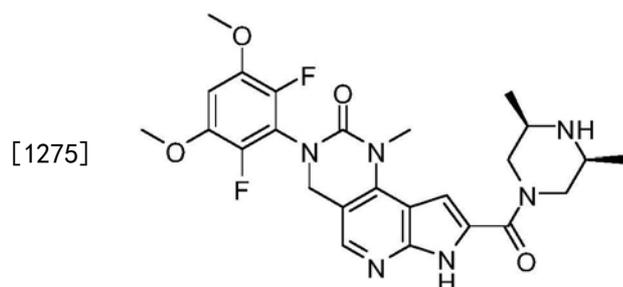
[1270] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1272] 使用与实施例40,步骤3的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代1-甲基哌嗪来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :515.2;实测值:515.2。

[1273] 实施例120

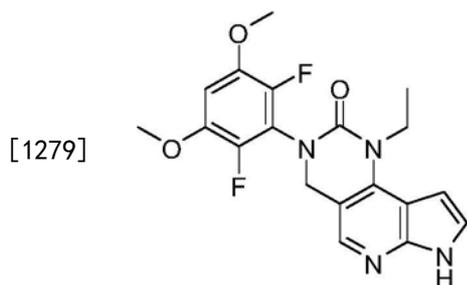
[1274] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1276] 使用与实施例40,步骤3的程序类似的程序,用顺-2,6-二甲基哌嗪(Aldrich,目录号D179809)替代1-甲基哌嗪来制备该化合物。通过RP-HPLC (pH=2) 纯化以提供呈白色固体状的所需产物。 $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :515.2;实测值:515.1。

[1277] 实施例121

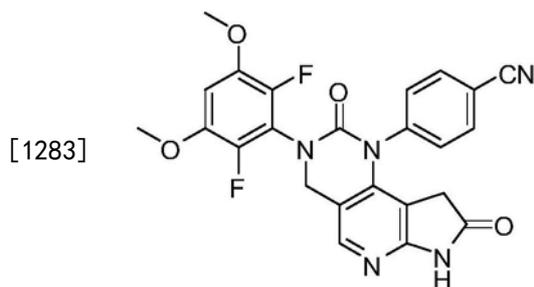
[1278] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



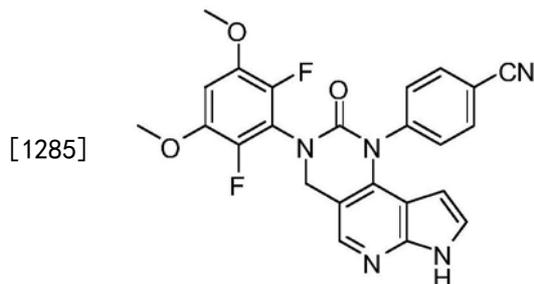
[1280] 如实施例49,步骤1-3中所述来制备该化合物。 $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+$   $m/z$ :389.1;实测值:389.1。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$ 11.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.04 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (q,  $J=6.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.34 (t,  $J=6.9$ Hz, 3H)。

[1281] 实施例122

[1282] 4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二氧代-2,3,4,7,8,9-六氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈



[1284] 步骤1:4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈



[1286] 使用与实施例45的程序类似的程序,用4-氨基苯甲腈替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :462.1;实测值:462.0。

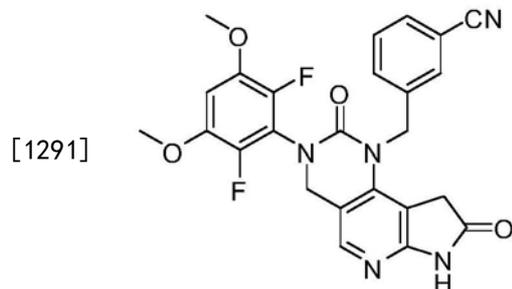
[1287] 步骤2:4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二氧代-2,3,4,7,8,9-六氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈

[1288] 使用与实施例75的程序类似的程序,用4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯甲腈(在步骤1中制备)替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1R,2R)-2-羟基环戊基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。 $C_{24}H_{18}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计

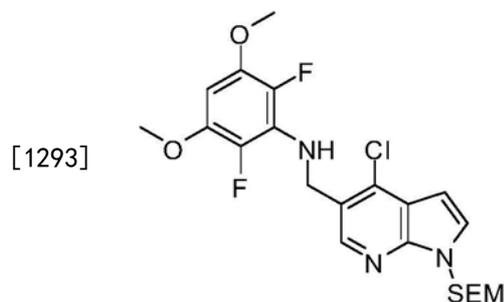
算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :478.1;实测值:478.0。

[1289] 实施例123

[1290] 3-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二氧代-2,3,4,7,8,9-六氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]甲基}苯甲腈

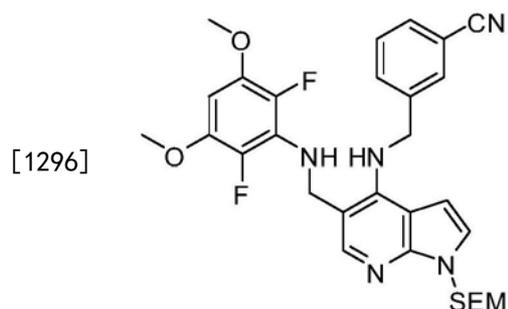


[1292] 步骤1:N-[4-氯-1-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



[1294] 在0℃下,向三乙酰氧基硼氢化钠(6.2g,29mmol)于三氟乙酸(10.0mL,1.30E2mmol)中的溶液中添加2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(1.52g,8.03mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液,随后添加4-氯-1-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(实施例106,步骤1:2.27g,7.30mmol)于二氯甲烷(40mL,700mmol)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物1小时,接着倾入冷NaHCO<sub>3</sub>水溶液中且接着用二氯甲烷萃取。有机相用盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至40%EtOAc的DCM洗脱的快速色谱纯化,以得到呈黄色油状的所需产物,其在静置时固化(3.32g,94%)。C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :484.2;实测值:484.1。

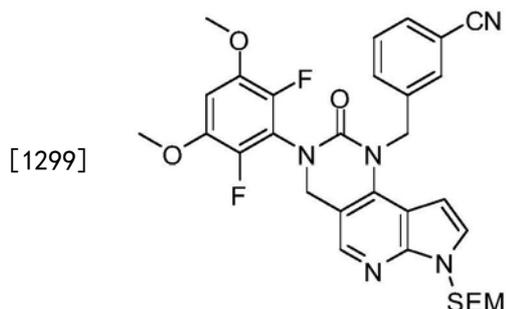
[1295] 步骤2:3-{[(5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基}-1-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基]甲基}苯甲腈



[1297] 将N-[4-氯-1-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(110mg,0.23mmol)、3-(氨基甲基)苯甲腈(45.0mg,0.341mmol)、乙酸钨(5.1mg,0.023mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘

(14mg, 0.023mmol) 和碳酸铯 (220mg, 0.68mmol) 于 1,4-二噁烷 (3mL, 40mmol) 中的混合物抽空,接着用氮气填充。在 150℃ 下搅拌所得混合物 2 小时,接着冷却至室温且用水稀释并用 EtOAc 萃取。有机层用水、盐水洗涤,接着经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si 的 LC-MS 计算值: (M+H)<sup>+</sup>m/z: 580.3; 实测值: 580.2。

[1298] 步骤 3: 3-[ (3- (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) -2-氧代-7- { [2- (三甲基硅烷基) 乙氧基] 甲基} -2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并 [3',2':5,6] 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-1-基) 甲基] 苯甲腈



[1300] 将来自步骤 2 的粗产物溶解于四氢呋喃 (5mL, 60mmol) 中,接着依次添加三乙胺 (0.16mL, 1.1mmol) 和三光气 (74mg, 0.25mmol)。在室温下搅拌所得棕色混悬液 30 分钟,且接着反应应用 3mL 1N NaOH 溶液淬灭。在室温下搅拌混合物 20 分钟,接着用 EtOAc 萃取。有机层接着用水、盐水洗涤且经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥且浓缩。残余物通过用含 0 至 50% EtOAc 的己烷洗脱的柱纯化,以得到所需产物。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si 的 LC-MS 计算值: (M+H)<sup>+</sup>m/z: 606.2; 实测值: 606.3。

[1301] 步骤 4: 3- { [3- (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) -2,8-二氧代-2,3,4,7,8,9-六氢-1H-吡咯并 [3',2':5,6] 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-1-基] 甲基} 苯甲腈

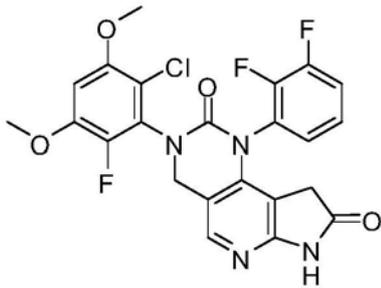
[1302] 向 3-[ (3- (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) -2-氧代-7- { [2- (三甲基硅烷基) 乙氧基] 甲基} -2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并 [3',2':5,6] 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-1-基) 甲基] 苯甲腈 (60. mg, 0.099mmol) 于异丙醇 (5mL, 60mmol) 和水 (0.5mL, 30mmol) 中的溶液中添加三溴化吡啶鎓 (160mg, 0.50mmol)。在 35℃ 下搅拌所得黄色溶液 1 小时,接着冷却至室温且添加锌 (130mg, 2.0mmol) 和乙酸 (0.11mL, 2.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时,接着过滤且用 MeOH/DCM 洗涤。浓缩滤液且残余物用水研磨,并通过过滤收集白色固体,接着用水洗涤且干燥。

[1303] 将以上固体溶解于 2mL DCM 中,接着添加 2mL TFA。在室温下搅拌所得黄色溶液 2 小时,接着浓缩。将残余物溶解于 5mL MeOH 中,接着添加乙二胺 (0.33mL, 5.0mmol)。在室温下搅拌所得黄色溶液 2 小时,接着通过制备型 HPLC (pH 2, 乙腈/水) 纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 的 LC-MS 计算值: (M+H)<sup>+</sup>m/z: 492.1; 实测值: 492.1。

[1304] 实施例 124

[1305] 3- (2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基) -1- (2,3-二氟苯基) -3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并 [3',2':5,6] 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-2,8-二酮

[1306]

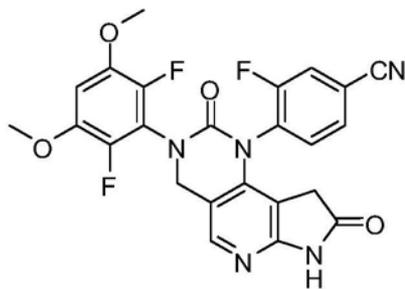


[1307] 使用与实施例106的程序类似的程序,在步骤3中用2,3-二氟苯胺替代环丁胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :505.1;实测值:505.0。

[1308] 实施例125

[1309] 4-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,8-二氧化-2,3,4,7,8,9-六氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-3-氟苯甲腈

[1310]

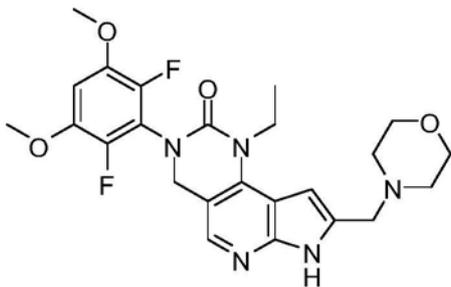


[1311] 使用与实施例123的程序类似的程序,在步骤2中用4-氨基-3-氟苯甲腈替代3-(氨基甲基)苯甲腈来制备该化合物。 $C_{24}H_{17}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :496.1;实测值:496.0。

[1312] 实施例126

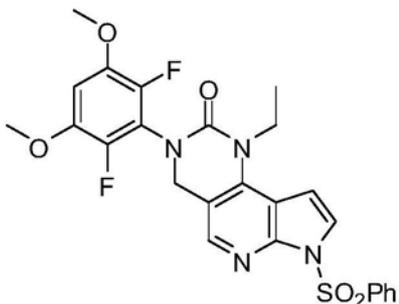
[1313] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1314]



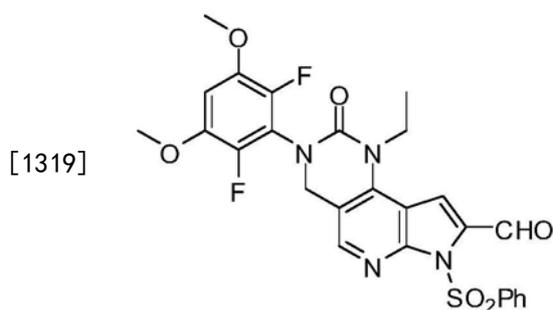
[1315] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1316]



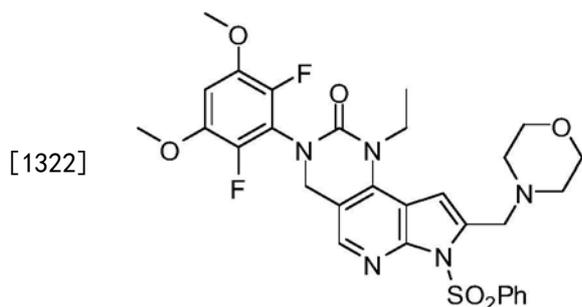
[1317] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例49,步骤3:900mg,2.32mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的冷却至0℃的溶液中添加氢氧化钠(185mg,4.63mmol,60wt%于矿物油中)。在0℃下搅拌所得混合物30分钟,接着添加苯磺酰氯(0.444mL,3.48mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1.5小时,此时LC-MS显示反应完全生成所需产物。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭且用水稀释。通过过滤收集白色沉淀,接着用水和己烷洗涤,干燥以提供呈白色固体状的所需产物(1.2g,98%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{25}H_{23}F_2N_4O_5S$ 的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:529.1;实测值:529.1。

[1318] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛



[1320] 在-78℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.75g,3.31mmol)于四氢呋喃(80mL)中的溶液中添加新鲜制备的二异丙基酰胺锂(1M于四氢呋喃(THF)中,3.48mL,3.48mmol)。在-78℃下搅拌所得混合物30分钟,接着缓慢添加N,N-二甲基甲酰胺(1.4mL,18mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物30分钟,接着用水淬灭且用EtOAc萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用含0至20%EtOAc的DCM洗脱的快速色谱纯化,以得到呈白色固体状的所需产物(1.68g,91%)。 $C_{26}H_{23}F_2N_4O_6S$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:557.1;实测值:556.9。

[1321] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1323] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(1.73g,3.11mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液中依次添加吗啉(0.95mL,11mmol)和乙酸(2mL,30mmol)。将所得黄色溶液在室温下搅拌过夜,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.3g,11mmol)。在室温下搅拌混合物3小时,此时LC-MS显示反应完全生成所需产物。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭,接着用乙酸乙酯

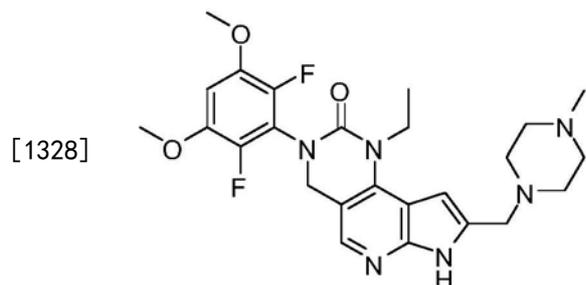
(EtOAc) 萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩。残余物通过用含0至40%EtOAc的DCM洗脱的快速色谱纯化,以得到呈黄色固体状的所需产物(1.85g,95%)。 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 的LC-MS计算值:( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+_{\text{m/z}}$ :628.2;实测值:628.0。

[1324] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1325] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(1.5g,2.4mmol)于四氢呋喃(40mL)中的溶液中添加氟化四正丁铵(1M于THF中,7.2mL,7.2mmol)。在50°C下搅拌所得溶液1.5小时,接着冷却至室温且用水淬灭。混合物用二氯甲烷(DCM)萃取且合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩。残余物通过用含0至10%MeOH的DCM洗脱的快速色谱纯化,以得到呈白色固体状的所需产物,其进一步通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/ $\text{H}_2\text{O}$ )纯化。 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ 的LC-MS计算值:( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+_{\text{m/z}}$ :488.2;实测值:488.0。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO)  $\delta$ 12.09(s,1H),8.06(s,1H),7.05(t,J=8.1Hz,1H),6.87(s,1H),4.78(s,2H),4.50(s,2H),4.17(q,J=6.8Hz,2H),3.97(br,2H),3.89(s,6H),3.65(br,2H),3.37(br,2H),3.15(br,2H),1.37(t,J=6.8Hz,3H)。

[1326] 实施例127

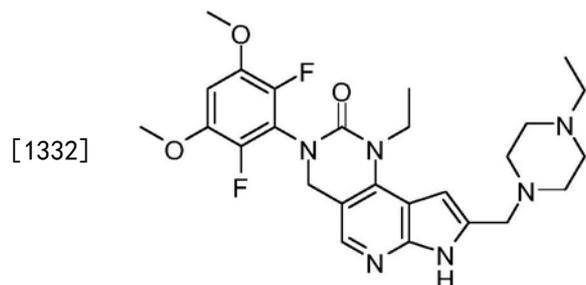
[1327] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1329] 使用与实施例126的程序类似的程序,在步骤3中用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/ $\text{H}_2\text{O}$ )纯化。 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 的LC-MS计算值:( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+_{\text{m/z}}$ :501.2;实测值:501.1。

[1330] 实施例128

[1331] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

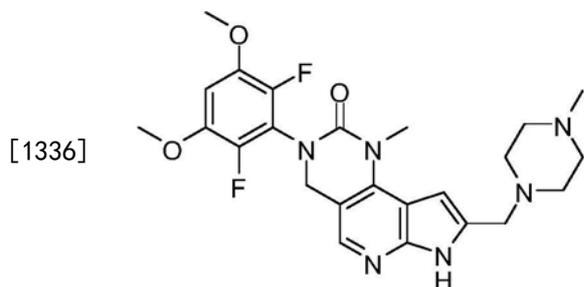


[1333] 使用与实施例126的程序类似的程序,在步骤3中用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/ $\text{H}_2\text{O}$ )纯化。 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ 的LC-MS计算值:( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+_{\text{m/z}}$ :

z:515.3;实测值:515.1。

[1334] 实施例129

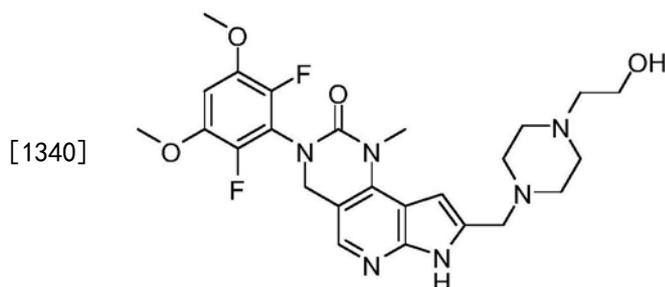
[1335] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



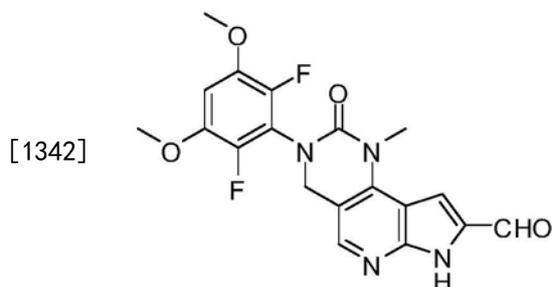
[1337] 使用与实施例126的程序类似的程序,以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(实施例70,步骤1)和1-甲基哌嗪起始来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O)纯化。 $C_{24}H_{29}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:487.2;实测值:487.1。

[1338] 实施例130

[1339] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1341] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛



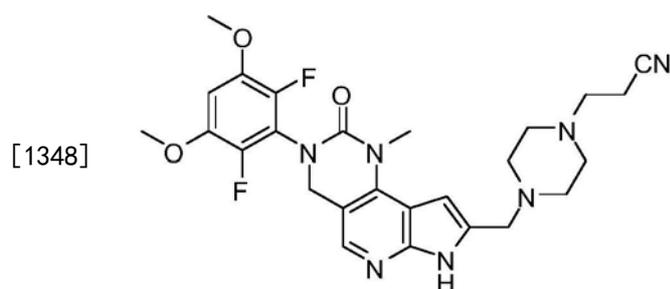
[1343] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(实施例70,步骤1:500mg,0.9mmol)于四氢呋喃(25mL)、异丙醇(2.5mL)和水(2.5mL)的混合物中的溶液中添加含6.0M氢氧化钾的水(1.54mL,9.24mmol)。将所得黄色溶液在室温下搅拌过夜,接着升温至40℃且搅拌1小时。冷却反应混合物至室温且用1N HCl中和,接着添加饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液。通过过滤收集所得淡黄色沉淀且干燥以得到呈淡黄色固体状的产物(350mg,90%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{19}H_{17}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:403.1;实测值:402.9。

[1344] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]甲基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1345] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(13mg,0.032mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中依次添加1-哌嗪-乙醇(20 $\mu$ L,0.16mmol)和乙酸(55 $\mu$ L,0.97mmol)。在室温下搅拌所得黄色混悬液3小时,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(40.mg,0.19mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭,接着用二氯甲烷萃取。合并有机萃取物,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:517.2;实测值:517.1。

[1346] 实施例131

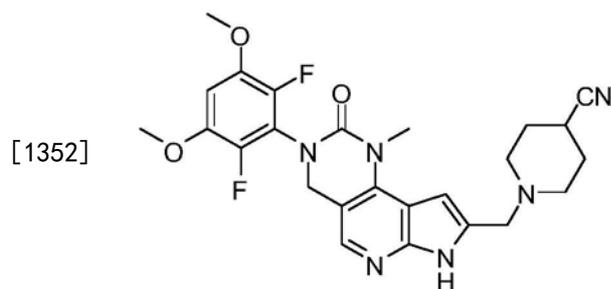
[1347] 3-(4-[[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基]哌嗪-1-基)丙腈



[1349] 使用与实施例130的程序类似的程序,在步骤2中用3-哌嗪-1-基丙腈替代1-哌嗪-乙醇来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O)纯化。C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:526.2;实测值:526.1。

[1350] 实施例132

[1351] 1-[[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基]哌啶-4-甲腈

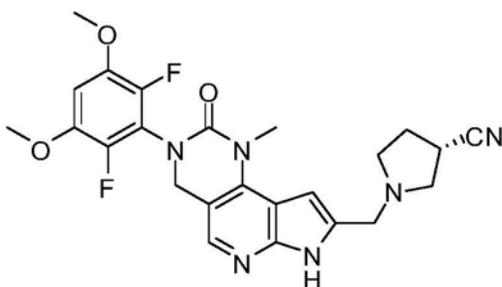


[1353] 使用与实施例130的程序类似的程序,在步骤2中用哌啶-4-甲腈替代1-哌嗪-乙醇来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O)纯化。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:497.2;实测值:496.9。

[1354] 实施例133

[1355] (3S)-1-[[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基]吡咯烷-3-甲腈

[1356]

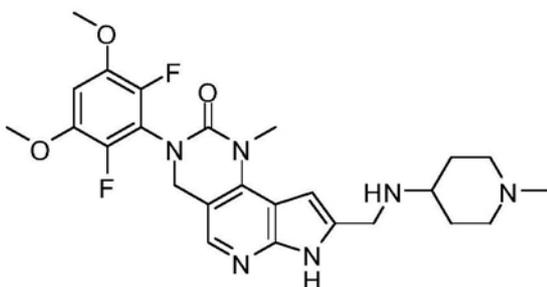


[1357] 使用与实施例130的程序类似的程序,在步骤2中用(3S)-吡咯烷-3-甲腈盐酸盐替代1-哌嗪乙醇来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/H<sub>2</sub>O) 纯化。 $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 483.2; 实测值: 483.2。

[1358] 实施例134

[1359] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-{[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]甲基}-1,3,4,7-四氢-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1360]

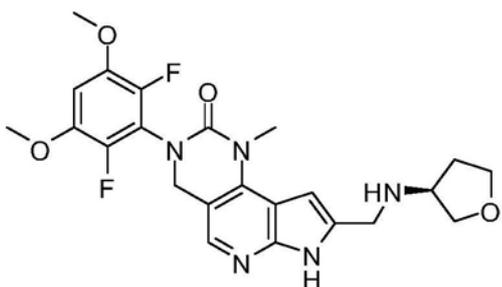


[1361] 使用与实施例130的程序类似的程序,在步骤2中用1-甲基哌啶-4-胺替代1-哌嗪-乙醇来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/H<sub>2</sub>O) 纯化。 $C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 501.2; 实测值: 501.0。

[1362] 实施例135

[1363] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-{[(3S)-四氢呋喃-3-基氨基]甲基}-1,3,4,7-四氢-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1364]

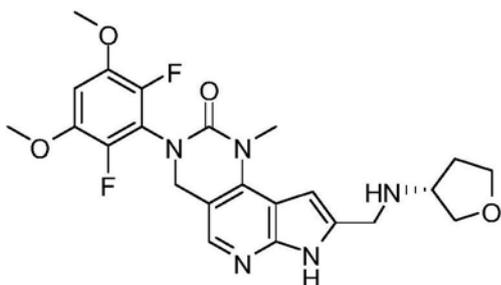


[1365] 使用与实施例130的程序类似的程序,在步骤2中用(3S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐替代1-哌嗪-乙醇来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/H<sub>2</sub>O) 纯化。 $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 474.2; 实测值: 474.0。

[1366] 实施例136

[1367] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-{[(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]甲基}-1,3,4,7-四氢-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1368]

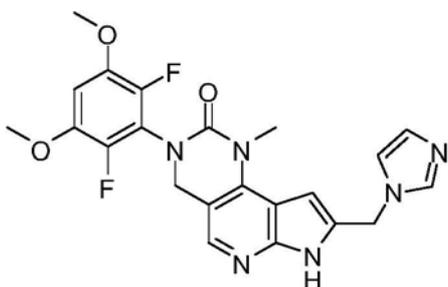


[1369] 使用与实施例130的程序类似的程序,在步骤2中用(3R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐替代1-哌嗪-乙醇来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O) 纯化。C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:474.2;实测值:474.2。

[1370] 实施例137

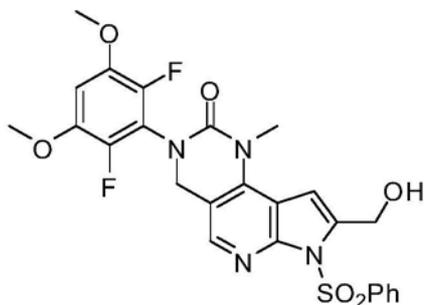
[1371] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1372]



[1373] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(羟基甲基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

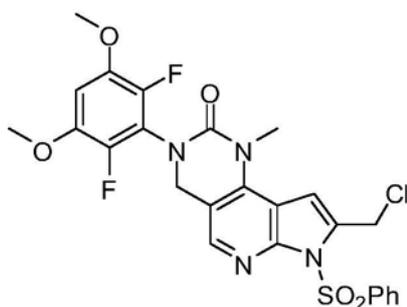
[1374]



[1375] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(实施例70,步骤1:101mg,0.186mmol)于四氢呋喃(5mL)中的冷却至0℃的溶液中添加四氢硼酸钠(21mg,0.56mmol)。在0℃下搅拌所得混合物2小时,且用水淬灭,接着用EtOAc萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:545.1;实测值:545.0。

[1376] 步骤2:8-(氯甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

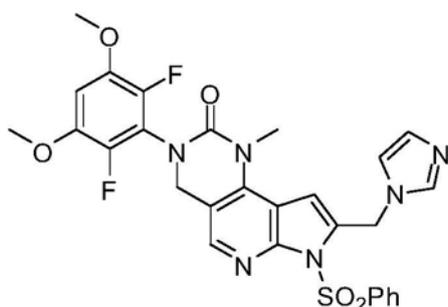
[1377]



[1378] 将来自步骤1的粗产物溶解于二氯甲烷(5mL)中且冷却至0℃,接着依次添加N,N-二异丙基乙胺(65μL,0.37mmol)和甲烷磺酰氯(19μL,0.24mmol)。使所得混合物升温至室温且搅拌过夜。反应用水淬灭,接着用EtOAc萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:563.1;实测值:562.9。

[1379] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1380]



[1381] 将8-(氯甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(30.mg,0.053mmol)、1H-咪唑(18mg,0.27mmol)和碳酸铯(87mg,0.27mmol)于乙腈(3mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。冷却混合物至室温且用二氯甲烷稀释,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:595.2;实测值:595.2。

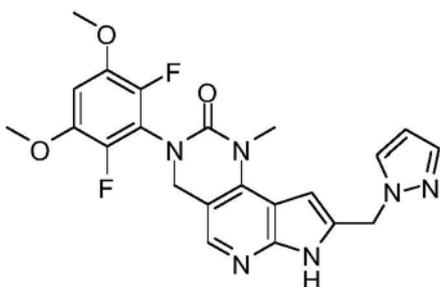
[1382] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(1H-咪唑-1-基甲基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1383] 将来自步骤3的粗产物溶解于四氢呋喃(3mL)中,接着添加含1.0M氟化四正丁铵的THF(0.27mL,0.27mmol)。在60℃下搅拌混合物30分钟,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。冷却反应混合物至室温,接着用水淬灭且用二氯甲烷萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。将残余物溶解于MeOH中,接着通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O)纯化以得到呈白色固体状的所需产物。C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:455.2;实测值:455.1。

[1384] 实施例138

[1385] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1H-吡唑-1-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1386]

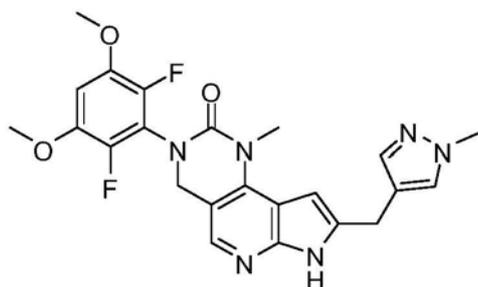


[1387] 使用与实施例137的程序类似的程序,在步骤3中用1H-吡唑替代1H-咪唑且在80℃下搅拌反应混合物来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/H<sub>2</sub>O) 纯化。  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:455.2;实测值:454.9。

[1388] 实施例139

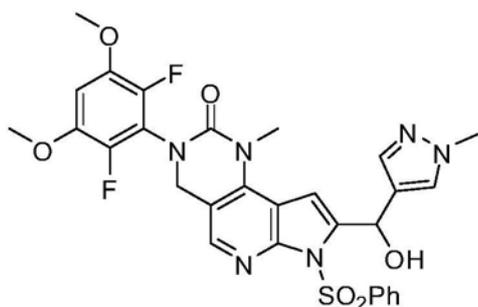
[1389] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1390]



[1391] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[羟基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

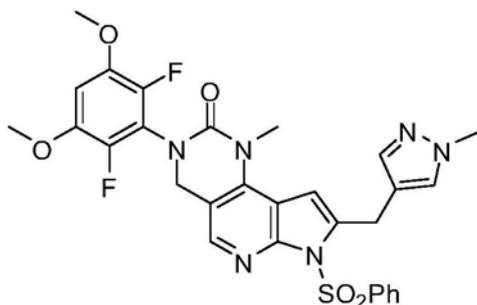
[1392]



[1393] 在-78℃下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(70.0mg,0.136mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加新鲜制备的二异丙基酰胺锂(0.5M于THF中,0.3mL,0.15mmol)。在-78℃下搅拌所得混合物30分钟,接着添加1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(45mg,0.41mmol)于THF(0.5mL)中的溶液。在-78℃下搅拌反应混合物30分钟,接着反应用水淬灭。使混合物升温至室温,接着用EtOAc萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:625.2;实测值:624.9。

[1394] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1395]



[1396] 将具有3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[羟基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤1的粗产物:50mg,0.08mmol)、2,4-双(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷(32mg,0.080mmol)和六羰基钼(6mg,0.02mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物的容器抽空,接着用氮气填充。在190℃下搅拌所得混合物2小时,接着冷却至室温且用水淬灭,接着用EtOAc萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:609.2;实测值:609.0。

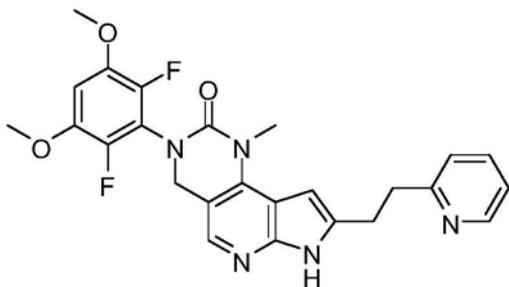
[1397] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1398] 将来自步骤2的粗产物溶解于THF(2mL)中,接着添加含1.0M叔丁醇钾的THF(0.40mL,0.40mmol)。在室温下搅拌所得混合物30分钟,接着用MeOH稀释且通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O)纯化。C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:469.2;实测值:469.0。

[1399] 实施例140

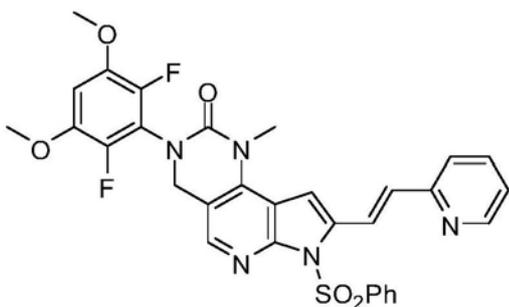
[1400] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1401]



[1402] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-8-[(E)-2-吡啶-2-基乙烯基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

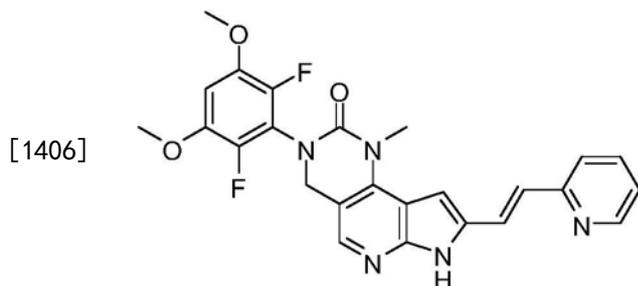
[1403]



[1404] 将具有8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,

7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(40.0mg,0.0674mmol)、2-乙烯基吡啶(21mg,0.20mmol)、与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(1:1)(3mg,0.004mmol)和氢氧化钡八水合物(42mg,0.13mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL,20mmol)和几滴水中的混合物的容器抽空,接着用氮气填充。在100℃下搅拌所得混合物5小时,接着冷却至室温。混合物用水稀释,接着用EtOAc萃取。合并有机萃取物,接着用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:618.2;实测值:617.9。

[1405] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-吡啶-2-基乙烯基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



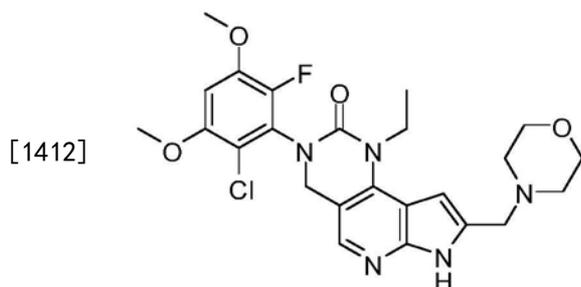
[1407] 将来自步骤1的粗产物溶解于THF(2mL)中,接着添加含1.0M氟化四正丁铵的THF(674μL,0.674mmol)。在60℃下搅拌所得混合物2小时,接着冷却至室温且用EtOAc稀释。混合物用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:478.2;实测值:478.1。

[1408] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(2-吡啶-2-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1409] 将来自步骤2的粗产物溶解于MeOH(2mL)中,接着添加钯(10wt%于活性碳上,30mg)。在室温下在氢气气球下搅拌混合物2小时,接着过滤且浓缩。将残余物溶解于MeOH中,接着通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/H<sub>2</sub>O)纯化。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:480.2;实测值:480.0。

[1410] 实施例141

[1411] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

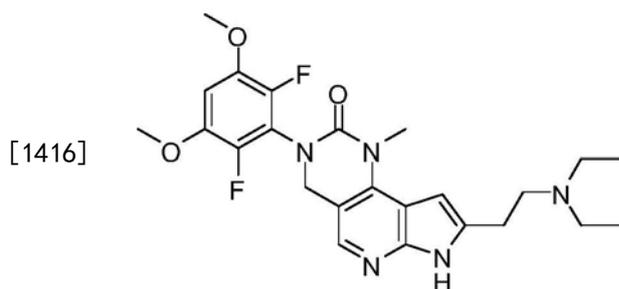


[1413] 使用与实施例126的程序类似的程序,在步骤1中用3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例63,步骤5)替代3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/

H<sub>2</sub>O) 纯化。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值：(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:504.2;实测值:504.0。

[1414] 实施例142

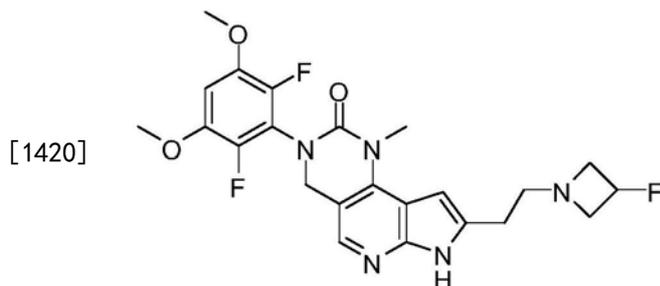
[1415] 8-[2-(二乙基氨基)乙基]-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1417] 使用与实施例71的程序类似的程序,在步骤3中用二乙胺替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值：(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:474.2;实测值:474.0。

[1418] 实施例143

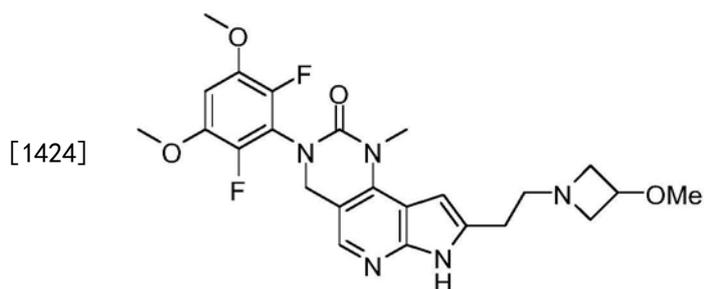
[1419] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1421] 使用与实施例71的程序类似的程序,在步骤3中用3-氟氮杂环丁烷盐酸盐替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值：(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:476.2;实测值:476.0。

[1422] 实施例144

[1423] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基]-1-甲基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

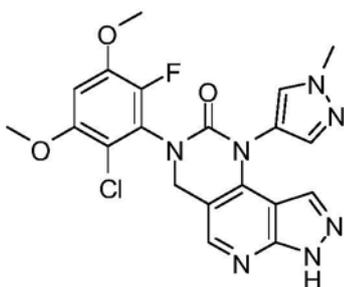


[1425] 使用与实施例71的程序类似的程序,在步骤3中用3-甲氧基-氮杂环丁烷盐酸盐替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值：(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:488.2;实测值:488.0。

[1426] 实施例145

[1427] 3-(2-氯-6-氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1428]

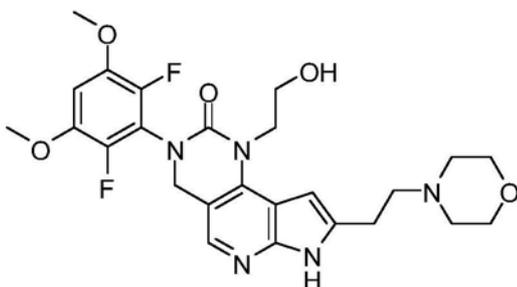


[1429] 使用与实施例101的程序类似的程序,用1-甲基-1H-吡唑-4-胺替代环丙胺来制备该化合物。 $C_{20}H_{18}ClFN_7O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+ m/z$ : 458.1; 实测值: 457.9。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  13.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91 (d,  $J=4.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)。

[1430] 实施例146

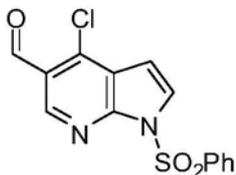
[1431] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1432]



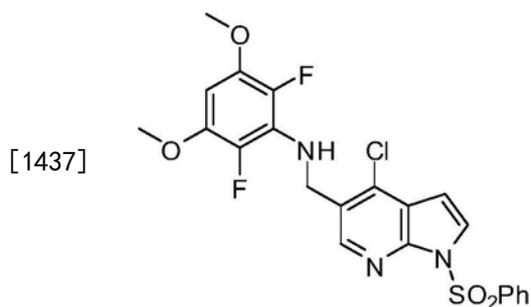
[1433] 步骤1: 4-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛

[1434]



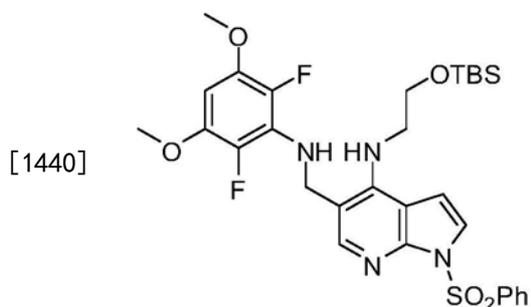
[1435] 将4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛 (1.08g, 6.00mmol) 和碳酸铯 (3.91g, 12.0mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中,从而获得淡黄色混悬液。在室温下搅拌混合物20分钟,接着逐滴添加苯磺酰氯 (1.53mL, 12.0mmol)。在添加完成之后,获得白色-带粉红色混悬液。在室温下搅拌混合物2小时,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。反应混合物用水稀释。通过过滤收集固体且用水洗涤,接着干燥以得到白色固体 (1.92g, 定量), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+ m/z$ : 321.0; 实测值: 320.9。

[1436] 步骤2: N-{[4-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



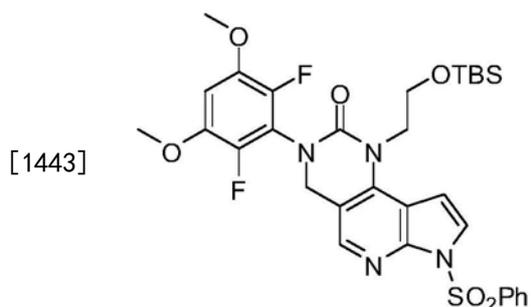
[1438] 使用与实施例123,步骤1的程序类似的程序,用4-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛替代4-氯-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛来制备该化合物。 $C_{22}H_{19}ClF_2N_3O_4S$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :494.1;实测值:494.1。

[1439] 步骤3:N-(2-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}乙基)-5-{(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基}-1-(苯基磺酰基)-1H吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



[1441] 将具有N-{[4-氯-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]甲基}-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(480mg,0.97mmol)、2-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}乙胺(337mg,1.92mmol)、乙酸钡(22mg,0.097mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(56mg,0.097mmol)和碳酸铯(630mg,1.94mmol)于甲苯(10mL)中的混合物的容器脱气,接着用氮气填充。在120℃下搅拌所得混合物2小时,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。冷却混合物至室温,接着用DCM稀释且过滤。浓缩滤液且残余物通过用0至30%EtOAc/DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物(625mg,定量)。 $C_{30}H_{39}F_2N_4O_5SSi$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :633.2;实测值:633.1。

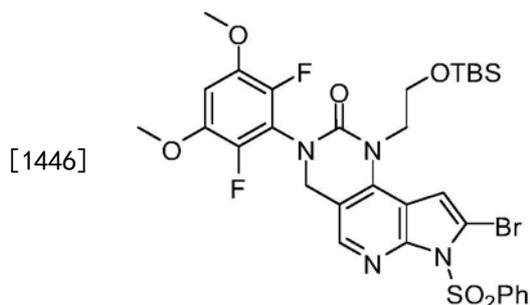
[1442] 步骤4:1-(2-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1444] 将来自步骤3的产物溶解于四氢呋喃(10mL)中,接着依次添加三乙胺(0.70mL,5.0mmol)和三光气(290mg,0.97mmol)。在室温下搅拌所得混悬液30分钟,接着反应用10mL

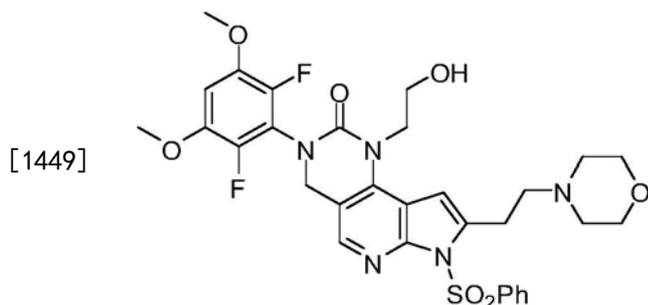
1N NaOH溶液淬灭。在室温下搅拌混合物2小时,接着用EtOAc萃取。合并的萃取物接着用水、盐水洗涤且经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至30%EtOAc/DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物(313mg,49%)。C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SSi的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:659.2;实测值:659.2。

[1445] 步骤5:8-溴-1-(2-{{叔丁基(二甲基)硅烷基}氧基}乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1447] 在-78℃下向1-(2-{{叔丁基(二甲基)硅烷基}氧基}乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(313mg,0.475mmol)于四氢呋喃(8mL)中的溶液中添加新鲜制备的二异丙胺锂溶液(1M于THF中,0.5mL,0.5mmol)。在-78℃下搅拌混合物30分钟,接着添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(155mg,0.475mmol)于1mL THF中的溶液。在-78℃下搅拌混合物1小时,接着用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭。使混合物升温至室温且用EtOAc萃取。合并的萃取物接着用水、盐水洗涤,接着经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至20%EtOAc/DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物(320mg,91%)。C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SSi的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:737.1;实测值:736.9。

[1448] 步骤6:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1450] 使用与实施例71,步骤1-3的程序类似的程序,以8-溴-1-(2-{{叔丁基(二甲基)硅烷基}氧基}乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤5的产物)和吗啉起始来制备该化合物。C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:658.2;实测值:658.2。

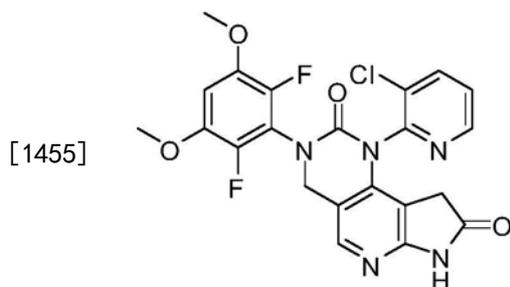
[1451] 步骤7:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1452] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(16mg,0.024mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加含1.0M氟化四正丁铵的THF(120μL,

0.12mmol)。在50℃下搅拌所得黄色溶液20分钟,此时LC-MS指示反应完全生成所需产物。冷却混合物至室温,接着用几滴TFA淬灭。混合物用MeOH稀释,接着通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水)纯化以得到呈白色固体状的产物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_5$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:518.2;实测值:518.0。

[1453] 实施例147

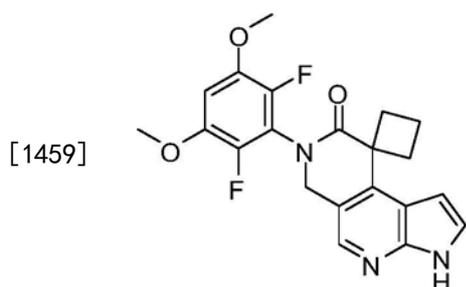
[1454] 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3,4,7,9-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,8-二酮



[1456] 使用与实施例123的程序类似的程序,在步骤2中用3-氯吡啶-2-胺替代3-(氨基甲基)苯甲腈来制备该化合物。 $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:488.1;实测值:488.1。

[1457] 实施例148

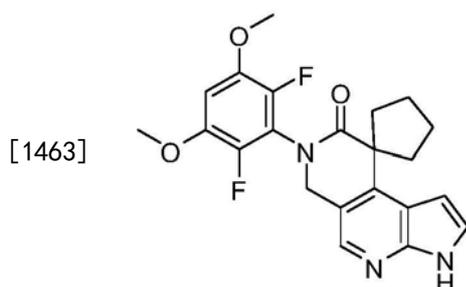
[1458] 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氢螺[环丁烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮



[1460] 使用与实施例66的程序类似的程序,用1,3-二溴丙烷替代1-溴-2-氯乙烷来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:400.1;实测值:400.0。

[1461] 实施例149

[1462] 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6',7'-二氢螺[环戊烷-1,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮

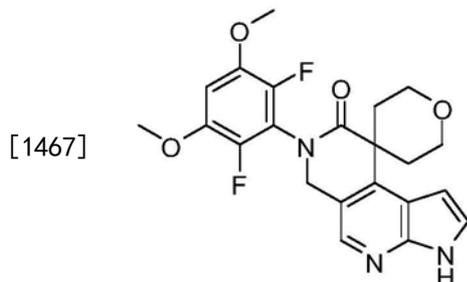


[1464] 使用与实施例66的程序类似的程序,用1,4-二溴丁烷替代1-溴-2-氯乙烷来制备

该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化以得到所需产物。 $C_{22}H_{22}F_2N_3O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+m/z$ : 414.2; 实测值: 414.1。

[1465] 实施例150

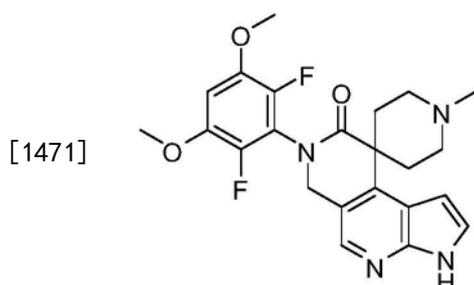
[1466] 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2,3,5,6,6',7'-六氢螺[吡喃-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮



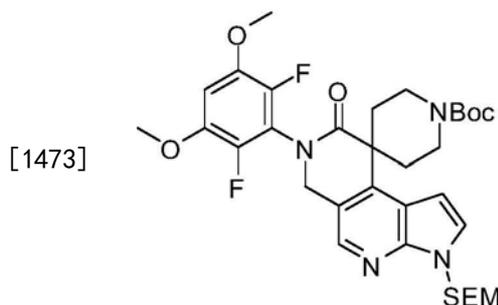
[1468] 使用与实施例66的程序类似的程序,用双(2-溴乙基)醚替代1-溴-2-氯乙烷来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化以得到所需产物。 $C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+m/z$ : 430.2; 实测值: 430.0。

[1469] 实施例151

[1470] 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-6',7'-二氢螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮



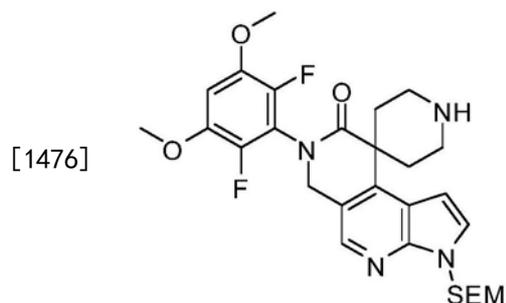
[1472] 步骤1: 7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8'-氧代-3'-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-3',6',7',8'-四氢-1H-螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-1-甲酸叔丁酯



[1474] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(实施例60,步骤2: 50.0mg, 0.102mmol)于DMF (1.1mL)中的溶液鼓泡氮气10分钟,且接着在氮气下添加碳酸铯(100.0mg, 0.31mmol)和双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.0742g, 0.306mmol),并接着将混合物在50℃下搅拌过夜。过滤混合物且接着浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{33}H_{45}F_2N_4O_6Si$ 的LC-MS计

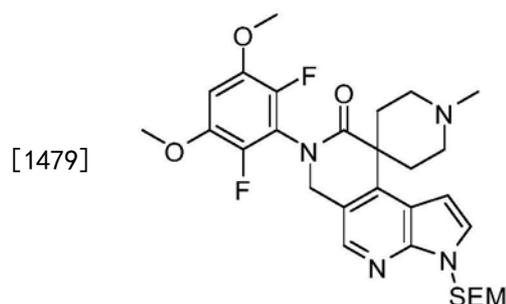
算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :659.3;实测值:659.4。

[1475] 步骤2:7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-6',7'-二氢螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮



[1477] 向7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8'-氧代-3'-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-3',6',7',8'-四氢-1H-螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-1-甲酸叔丁酯(95.5mg,0.145mmol)(来自步骤1的粗产物)于二氯甲烷(0.5mL)中的溶液中添加氯化氢(4M于1,4-二噁烷中,0.5mL,2mmol),且在室温下搅拌混合物45分钟。接着减压移除溶剂且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{28}H_{37}F_2N_4O_4Si$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :559.3;实测值:559.3。

[1478] 步骤3:7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3'-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-6',7'-二氢螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮



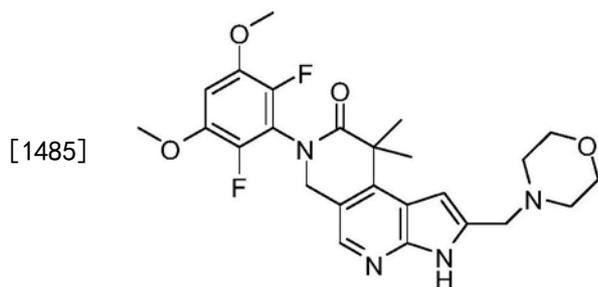
[1480] 在室温下搅拌7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-6',7'-二氢螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮(20.0mg,0.0358mmol)和甲醛(9.0M于水中,12 $\mu$ L,0.11mmol)于二氯甲烷(0.5mL)中的混合物5分钟,且接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(23mg,0.11mmol)。在室温下搅拌反应混合物30分钟,接着用二氯甲烷稀释且用1N NaOH、水和盐水洗涤。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩以得到粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{29}H_{39}F_2N_4O_4Si$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :573.3;实测值:573.3。

[1481] 步骤4:7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-6',7'-二氢螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮

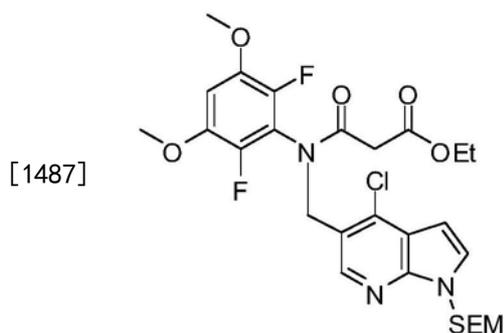
[1482] 向7'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3'-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-6',7'-二氢螺[哌啶-4,9'-吡咯并[2,3-c][2,7]萘啶]-8'(3'H)-酮(20.0mg,0.035mmol)于二氯甲烷(0.3mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL)。在室温下搅拌混合物2小时,接着浓缩。将残余物溶解于甲醇(0.3mL)中且接着添加乙二胺(0.2mL)。在50 $^{\circ}$ C下搅拌混合物1.5小时,接着冷却至室温且通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :443.2;实测值:443.2。

[1483] 实施例152

[1484] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(吗啉-4-基甲基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

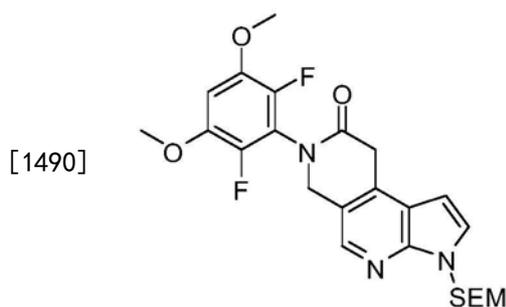


[1486] 步骤1:3-[[ (4-氯-1-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]-3-氧代丙酸乙酯



[1488] 在165℃下搅拌N-[(4-氯-1-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(实施例123,步骤1:1.45g,3.00mmol)和三乙胺(0.84mL,6.0mmol)于丙二酸乙酯(5.0mL,33mmol)中的混合物4小时,接着冷却至室温。减压浓缩混合物,接着通过用0至40%EtOAc/己烷洗脱的柱纯化,以得到所需产物(0.8g,44%)。C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:598.2;实测值:598.0。

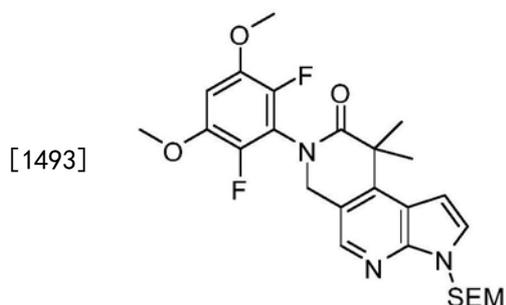
[1489] 步骤2:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1491] 向3-[[ (4-氯-1-{{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]-3-氧代丙酸乙酯(1.60g,2.68mmol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加双(三甲基硅烷基)酰胺钠(589mg,3.21mmol)且在室温下在氮气下搅拌混合物15分钟。接着添加二溴双(三-叔丁基膦基)二钯(I)(Aldrich,目录号677728:62mg,0.080mmol)且将混合物抽空,接着用氮气再填充三次。接着将反应混合物在115℃下搅拌过夜。冷却混合物至室温,接着用二氯甲烷稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。有机层

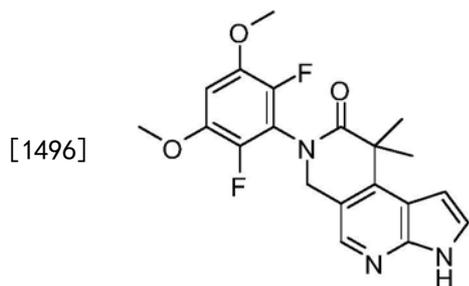
经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。残余物通过用0至40%EtOAc/己烷洗脱的柱纯化,以得到所需产物(0.81g,62%)。C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:490.2;实测值:490.1。

[1492] 步骤3:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1494] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(1.00g,2.04mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液鼓泡氮气20分钟,且接着在氮气下添加碳酸铯(2.0g,6.1mmol)和碘甲烷(509μL,8.17mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物且接着浓缩。残余物通过用0至40%EtOAc/己烷洗脱的柱纯化,以得到所需产物(0.95g,90%)。C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:518.2;实测值:518.2。

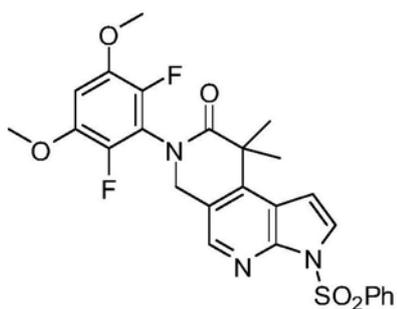
[1495] 步骤4:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1497] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(1.0g,1.9mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加三氟乙酸(4mL,50mmol)。在室温下搅拌混合物2小时,接着减压浓缩。将残余物溶解于甲醇(6mL)中且接着添加乙二胺(3mL)。在50℃下搅拌混合物2.5小时,接着冷却至室温且浓缩。残余物用水研磨且通过过滤收集沉淀,接着用水洗涤并干燥以得到所需产物(0.67g,90%)。C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:388.1;实测值:388.2。

[1498] 步骤5:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

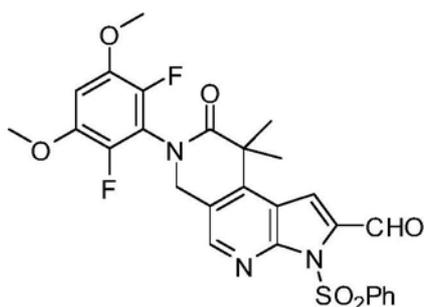
[1499]



[1500] 在0℃下向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.070g,0.18mmol)于二甲基甲酰胺(DMF)(1.0mL)中的溶液中添加氢化钠(0.0108g,0.271mmol)(于矿物油中的60%NaH分散液)且搅拌所得混合物15分钟。此时,添加苯磺酰氯(25.4μL,0.199mmol)且在0℃下搅拌反应混合物1小时。反应通过添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液加以淬灭,接着用二氯甲烷萃取。合并的萃取物接着用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过用含乙酸乙酯的DCM(0至10%)洗脱的硅胶柱快速色谱纯化,以提供所需产物。C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:528.1;实测值:528.1。

[1501] 步骤6:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-氧代-3-(苯基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-甲醛

[1502]

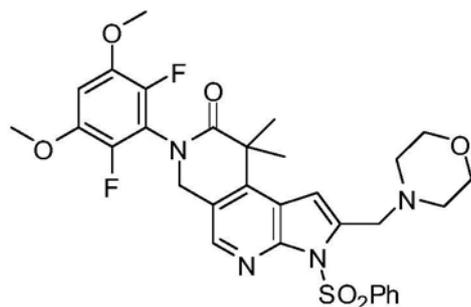


[1503] 在-78℃下向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.80g,1.5mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中添加新鲜制备的二异丙基酰胺锂(1M于THF中,2.3mL,2.3mmol)。搅拌混合物0.5小时,且接着添加N,N-二甲基甲酰胺(0.69mL,8.9mmol)。在-78℃下搅拌混合物1小时,接着用水淬灭且升温至室温。混合物用二氯甲烷稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且接着浓缩。混合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1504] C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:556.1;实测值:556.0。

[1505] 步骤7:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(吗啉-4-基甲基)-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

[1506]



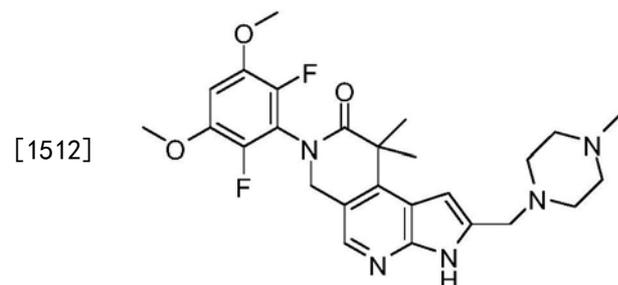
[1507] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-氧代-3-(苯基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-甲醛(0.50g,0.90mmol)于1,2-二氯乙烷(12mL)中的溶液中依次添加吗啉(0.47mL,5.4mmol)和乙酸(0.15mL,2.7mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(570mg,2.7mmol)且在室温下搅拌反应混合物1小时。混合物用二氯甲烷稀释,接着用1N NaOH、水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过用0至20%EtOAc/DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物(0.40g,71%)。C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:627.2;实测值:627.3。

[1508] 步骤8:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(吗啉-4-基甲基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

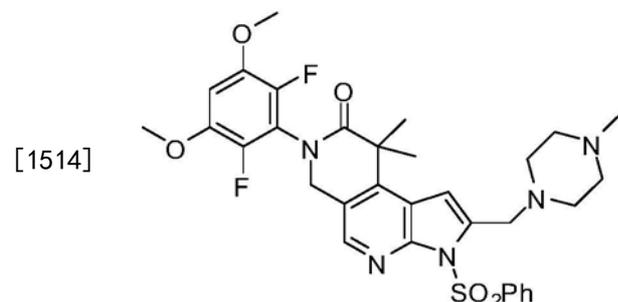
[1509] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(吗啉-4-基甲基)-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.48g,0.76mmol)于四氢呋喃(8.0mL)中的混合物中添加含1.0M氟化四正丁铵的THF(4.5mL,4.5mmol)。在60℃下搅拌反应混合物1小时,接着冷却至室温且用水淬灭。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:487.2;实测值:487.0。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ11.81(s,1H),8.19(s,1H),7.06(t,J=8.2Hz,1H),6.91(s,1H),4.91(s,2H),4.40(s,2H),3.90(s,6H),3.81(s,4H),3.17(s,4H),1.75(s,6H)。

[1510] 实施例153

[1511] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1513] 步骤1:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1515] 使用与实施例152,步骤7的程序类似的程序,用N-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:640.2;实测值:640.3。

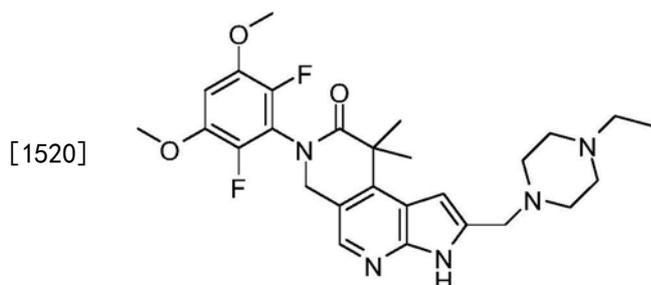
[1516] 步骤2:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

[1517] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-

3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(25.0mg)于THF(1.0mL)中的溶液中添加含1M TBAF的THF(0.1mL)。在60℃下搅拌混合物30分钟,接着冷却至室温且通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:500.2;实测值:500.0。

[1518] 实施例154

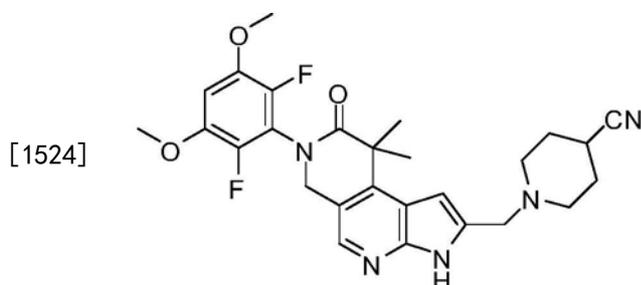
[1519] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1521] 使用与实施例153的程序类似的程序,用N-乙基哌嗪替代N-甲基哌嗪来制备该化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:514.3;实测值:514.0。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO)δ 11.92(s,1H),8.12(s,1H),7.08(t,J=8.2Hz,1H),6.69(s,1H),4.90(s,2H),3.94(s,2H),3.90(s,6H),3.51(br,2H),3.24-3.08(m,4H),3.03(br,2H),2.57(br,2H),1.71(s,6H),1.18(t,J=7.3Hz,3H)。

[1522] 实施例155

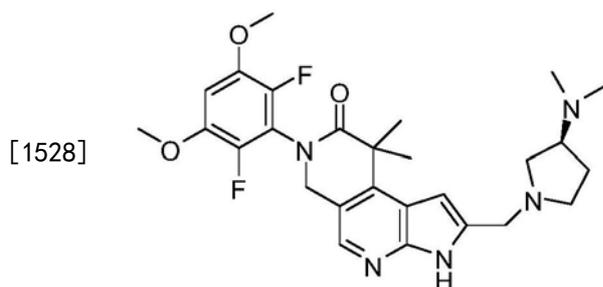
[1523] 1-{[7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-基]甲基}哌啶-4-甲腈



[1525] 使用与实施例153的程序类似的程序,用哌啶-4-甲腈替代N-甲基哌嗪来制备该化合物。 $C_{27}H_{30}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:510.2;实测值:510.0。

[1526] 实施例156

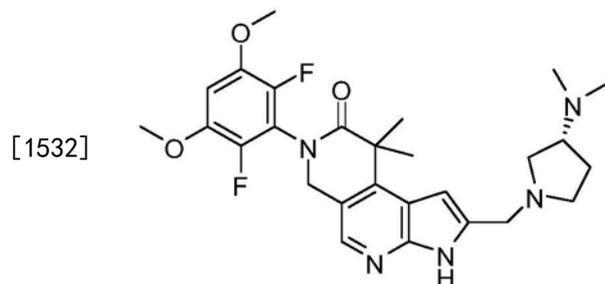
[1527] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-{[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]甲基}-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1529] 使用与实施例153的程序类似的程序,用(3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺替代N-甲基哌嗪来制备该化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:514.3;实测值:514.1。

[1530] 实施例157

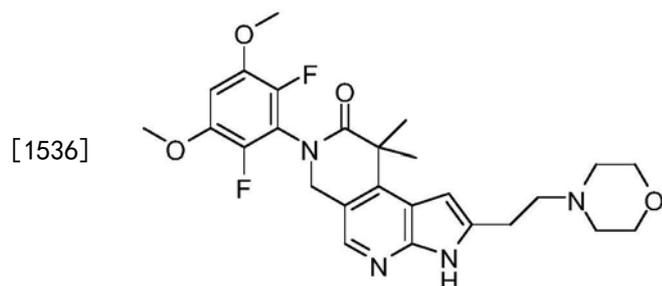
[1531] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]甲基}-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



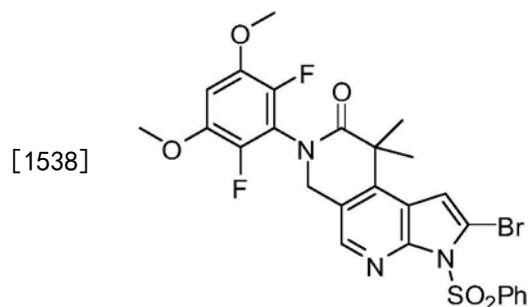
[1533] 使用与实施例153的程序类似的程序,用(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺替代N-甲基哌嗪来制备该化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:514.3;实测值:514.1。

[1534] 实施例158

[1535] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



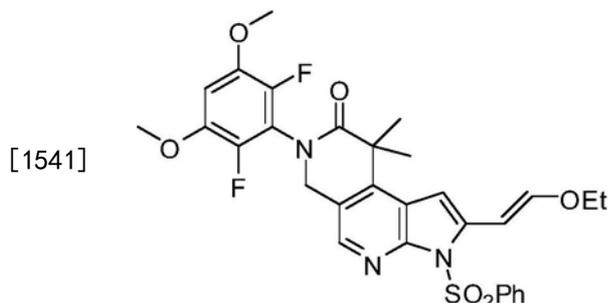
[1537] 步骤1:2-溴-7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1539] 在-78℃下向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(实施例152,步骤5:0.25g,0.47mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加新鲜制备的二异丙基酰胺锂溶液(1M于THF中,0.7mL)。在-78℃下搅拌混合物30分钟,接着添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(0.23g,0.71mmol)于THF(1mL)中的溶液。在-78℃下搅拌所得混合物1小时,接着用水淬灭且升温至室温。混合物用EtOAc萃取。合并的萃取物用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至10%EtOAc/DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物。 $C_{26}H_{23}BrF_2N_3O_5S$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:

606.1;实测值:605.8。

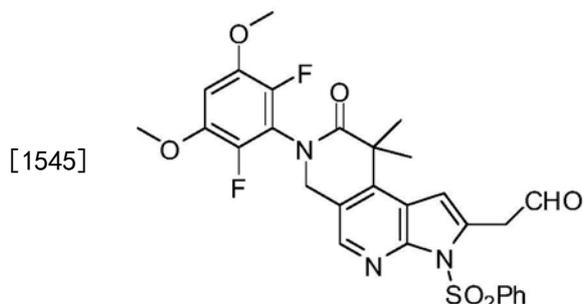
[1540] 步骤2:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-9,9-二甲基-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1542] 向2-溴-7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(0.10g,0.16mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(Aldrich,目录号731528:0.033g,0.16mmol)和碳酸钠(0.035g,0.33mmol)于1,4-二噁烷(1mL,10mmol)/水(0.2mL,10mmol)中的混合物中添加二氯(双{二-叔丁基[4-(二甲基氨基)苯基]正磷基})钯(3.5mg,0.0049mmol)。将混合物抽空,接着用N<sub>2</sub>再填充三次。接着在95℃下将反应混合物搅拌过夜,然后冷却至室温且用DCM稀释。混合物用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过用0至10% EtOAc/DCM洗脱的柱纯化,以得到所需产物。

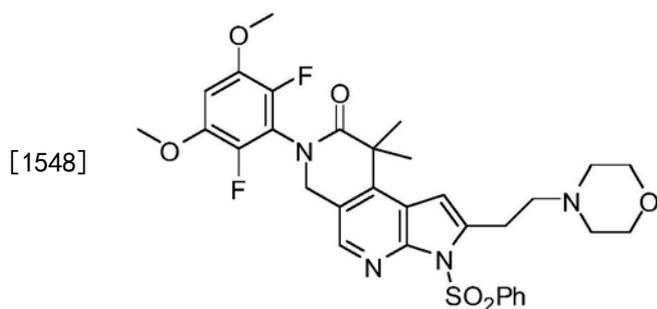
[1543] C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:598.2;实测值:598.2。

[1544] 步骤3:[7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-氧代-3-(苯基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-基]乙醛



[1546] 将来自步骤2的产物溶解于四氢呋喃(1.0mL)中,且接着添加浓HCl(0.1mL)并在室温下搅拌混合物2小时。混合物用二氯甲烷稀释,接着用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以提供产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:570.1;实测值:570.0。

[1547] 步骤4:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



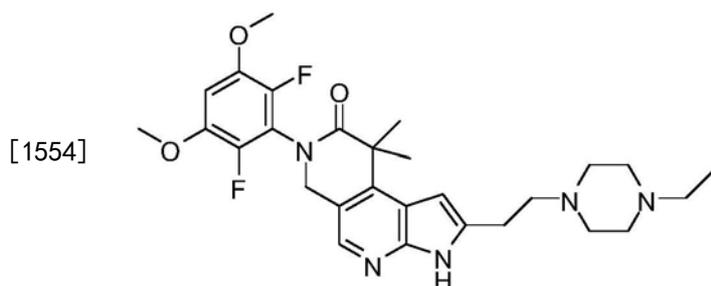
[1549] 在室温下搅拌[7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8-氧代-3-(苯基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-2-基]乙醛(30.0mg,0.0527mmol)、吗啉(0.06mL,0.7mmol)和乙酸(0.030mL)于二氯甲烷(0.8mL,10mmol)中的混合物1小时,且接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(33mg,0.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,接着用二氯甲烷稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{32}H_{35}F_2N_4O_6S$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:641.2;实测值:641.0。

[1550] 步骤5:7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

[1551] 向7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-3-(苯基磺酰基)-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮(25.0mg)于THF(0.5mL)中的溶液中添加含1M叔丁醇钾的THF(0.2mL)。在室温下搅拌混合物30分钟,接着通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化以得到所需产物。 $C_{26}H_{31}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:501.2;实测值:501.0。

[1552] 实施例159

[1553] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

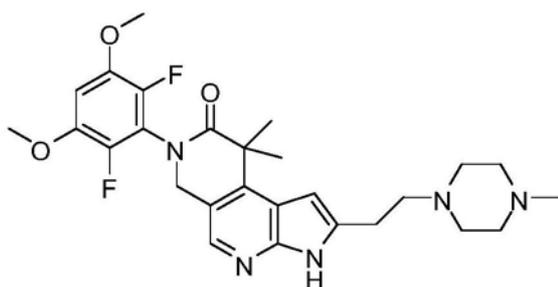


[1555] 使用与实施例158的程序类似的程序,在步骤4中用N-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。 $C_{28}H_{36}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:528.3;实测值:528.0。

[1556] 实施例160

[1557] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-9,9-二甲基-2-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮

[1558]

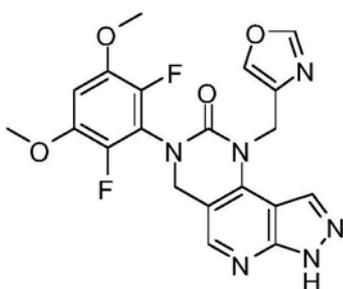


[1559] 使用与实施例158的程序类似的程序,在步骤4中用N-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。 $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :514.3;实测值:514.0。

[1560] 实施例161

[1561] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1,3-噁唑-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1562]

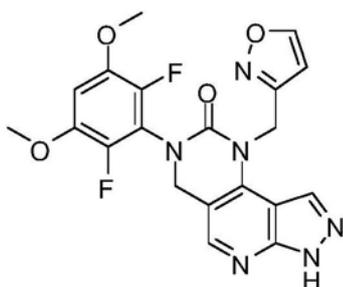


[1563] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(1,3-噁唑-4-基)甲胺盐酸盐替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :443.1;实测值:443.1。

[1564] 实施例162

[1565] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(异噁唑-3-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1566]

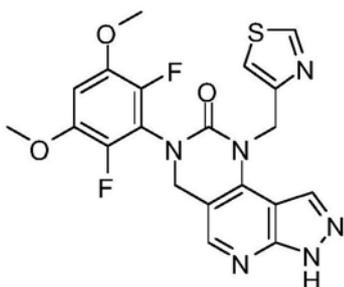


[1567] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-异噁唑-3-基甲胺盐酸盐替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :443.1;实测值:443.1。

[1568] 实施例163

[1569] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1,3-噁唑-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1570]

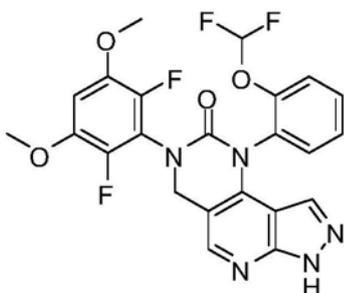


[1571] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(1,3-噻唑-4-基)甲胺盐酸盐替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{20}H_{17}F_2N_6O_3S$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:459.1;实测值:459.0。

[1572] 实施例164

[1573] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1574]

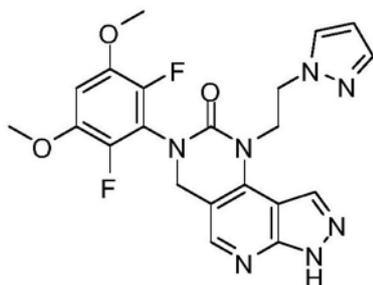


[1575] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-(二氟甲氧基)苯胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{23}H_{18}F_4N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:504.1;实测值:503.9。

[1576] 实施例165

[1577] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1578]

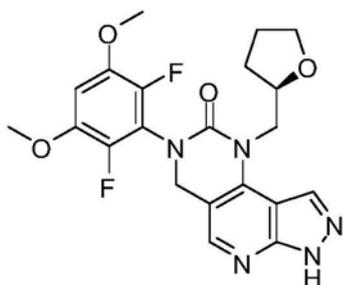


[1579] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-(1H-吡唑-1-基)乙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:456.2;实测值:456.0。

[1580] 实施例166

[1581] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1582]

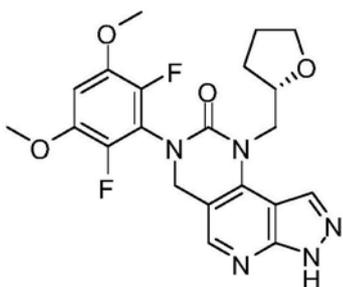


[1583] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-[(2R)-四氢咪唑-2-基]甲胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:446.2;实测值:445.9。

[1584] 实施例167

[1585] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2S)-四氢咪唑-2-基甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1586]

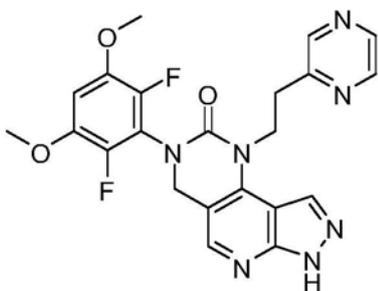


[1587] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-[(2S)-四氢咪唑-2-基]甲胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:446.2;实测值:446.0。

[1588] 实施例168

[1589] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡嗪-2-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1590]

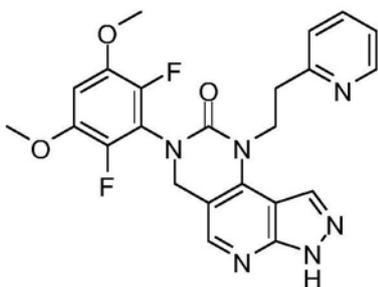


[1591] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-吡嗪-2-基乙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=10,乙腈/水) 纯化。 $C_{22}H_{20}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:468.2;实测值:468.0。

[1592] 实施例169

[1593] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡啶-2-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1594]

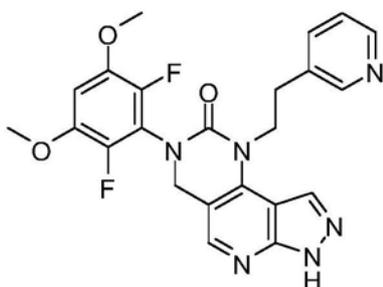


[1595] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-吡啶-乙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :467.2;实测值:467.1。

[1596] 实施例170

[1597] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡啶-3-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1598]

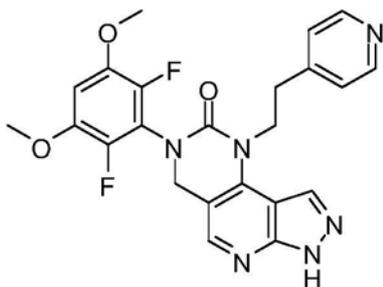


[1599] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-吡啶-3-基乙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :467.2;实测值:467.1。

[1600] 实施例171

[1601] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-吡啶-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1602]

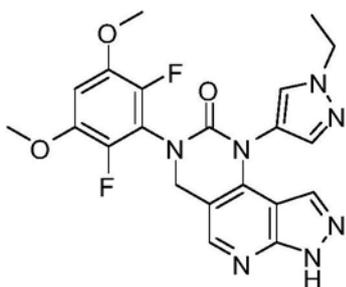


[1603] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用2-吡啶-4-基乙胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=10, 乙腈/水) 纯化。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :467.2;实测值:467.0。

[1604] 实施例172

[1605] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1606]

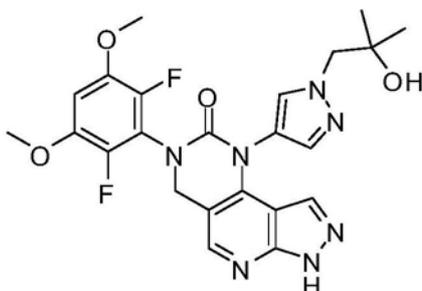


[1607] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-乙基-1H-吡唑-4-胺 (Ark Pharm, 目录号AK-43711) 替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+m/z$ : 456.2; 实测值: 456.2。

[1608] 实施例173

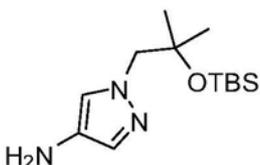
[1609] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1610]



[1611] 步骤1: 1-(2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-胺

[1612]



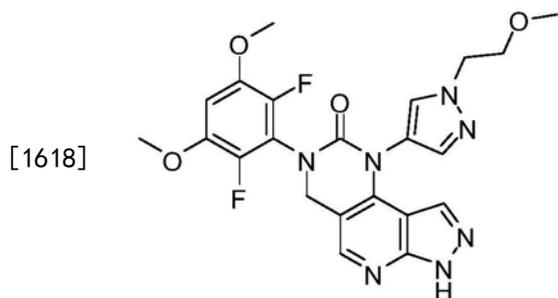
[1613] 在70℃下搅拌4-硝基-1H-吡唑 (0.50g, 4.4mmol)、2,2-二甲基-环氧乙烷 (1.1mL, 13mmol) 和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (1.3mL, 8.8mmol) 于乙腈 (5mL) 中的混合物1小时。在冷却至室温之后,混合物用水稀释且用EtOAc萃取。合并的萃取物用水和盐水洗涤。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中,接着添加叔丁基二甲基硅烷基氯化物 (0.73g, 4.9mmol)、1H-咪唑 (30mg, 0.44mmol) 和三乙胺 (2.5mL, 18mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,接着用水稀释且用EtOAc萃取。合并的萃取物用水和盐水洗涤。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,接着过滤且浓缩。将残余物溶解于甲醇 (30mL) 中,接着添加钯 (10重量%于碳上, 110mg, 0.10mmol)。将混悬液在室温下在 $H_2$ 氛围 (气球) 下搅拌过夜。过滤混合物且浓缩滤液以产生所需产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1614] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

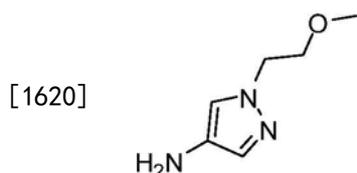
[1615] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-胺 (来自步骤1的产物) 替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{23}H_{24}F_2N_7O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+m/z$ : 500.2; 实测值: 500.0。

[1616] 实施例174

[1617] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1619] 步骤1:1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺



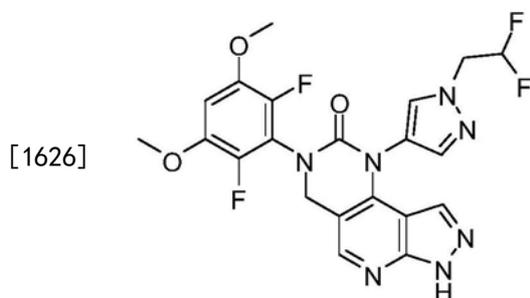
[1621] 在70℃下搅拌4-硝基-1H-吡唑(0.5g,4mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(0.84mL,8.8mmol)和碳酸钾(1.2g,8.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(8mL,100mmol)中的混合物1小时。在冷却至室温之后,混合物用水稀释,接着用EtOAc萃取。合并的萃取物用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,接着浓缩。将残余物溶解于甲醇(10mL)中,接着添加催化量的钨(10重量%于活性碳上)。在室温下在H<sub>2</sub>气球下搅拌混悬液2小时,接着过滤且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1622] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1623] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺(来自步骤1的产物)替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:486.2;实测值:486.2。

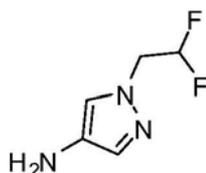
[1624] 实施例175

[1625] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1627] 步骤1:1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺

[1628]



[1629] 在70℃下搅拌4-硝基-1H-吡唑(0.25g, 2.2mmol)、1,1-二氟-2-碘乙烷(0.23mL, 2.4mmol)和碳酸钾(0.61g, 4.4mmol)于乙腈(8mL, 200mmol)中的混合物1小时。在冷却至室温之后,混合物用水稀释,接着用EtOAc萃取。合并的萃取物用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,接着浓缩。将残余物溶解于甲醇(8mL)中,接着添加钯(10重量%于活性碳上, 50mg)。在室温下在H<sub>2</sub>氛围(气球)下搅拌混悬液2小时,接着过滤且浓缩。残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

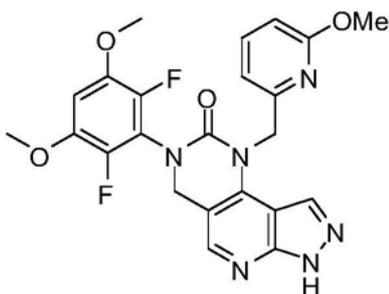
[1630] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1631] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺(来自步骤1的产物)替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:492.1;实测值:492.0。

[1632] 实施例176

[1633] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1634]

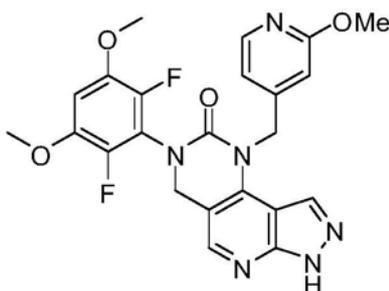


[1635] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(6-甲氧基吡啶-2-基)甲胺(Ark Pharm,目录号AK-28243)替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:483.2;实测值:483.0。

[1636] 实施例177

[1637] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1638]

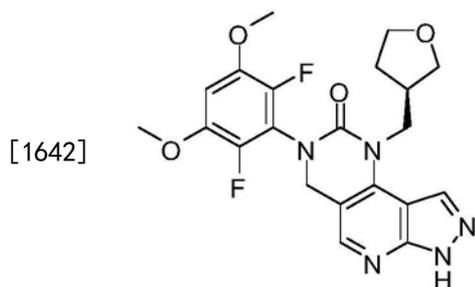


[1639] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(2-甲氧基吡啶-4-基)甲胺替

代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。  
 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 483.2; 实测值: 483.0。

[1640] 实施例178

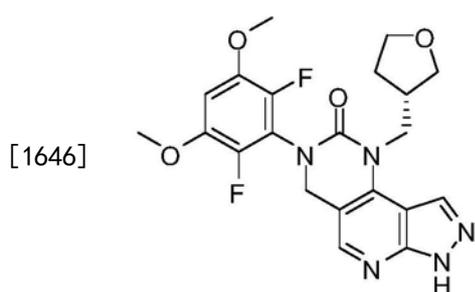
[1641] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3R)-四氢呋喃-3-基甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1643] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-[(3R)-四氢呋喃-3-基]甲胺 (AstaTech, 目录号68889) 替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 446.2; 实测值: 446.0。

[1644] 实施例179

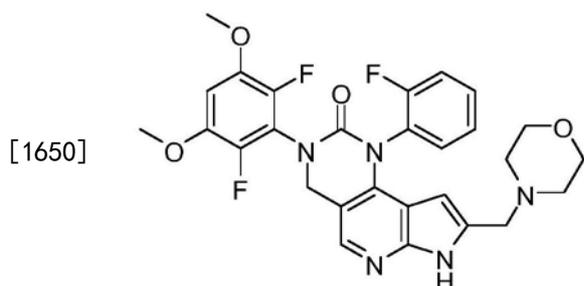
[1645] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(3S)-四氢呋喃-3-基甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1647] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-[(3S)-四氢呋喃-3-基]甲胺 (AstaTech, 目录号68891) 替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 446.2; 实测值: 446.0。

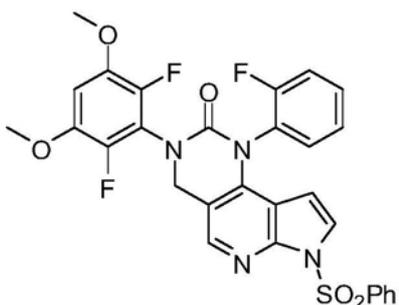
[1648] 实施例180

[1649] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1651] 步骤1: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1652]



[1653] 使用与实施例146,步骤1-4的程序类似的程序,在步骤3中用2-氟-苯胺替代2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙胺来制备该化合物。 $C_{29}H_{22}F_3N_4O_5S$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :595.1;实测值:595.1。

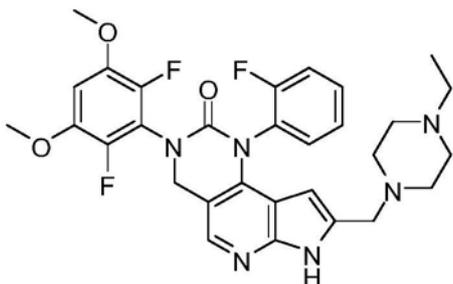
[1654] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1655] 使用与实施例126,步骤2-4的程序类似的程序,以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤1的产物)起始来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :554.2;实测值:553.9。

[1656] 实施例181

[1657] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-(2-氟苯基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1658]

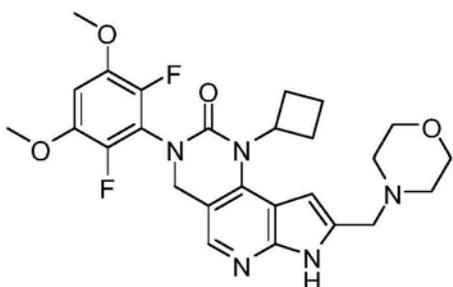


[1659] 使用与实施例180的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :581.2;实测值:581.0。

[1660] 实施例182

[1661] 1-环丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1662]

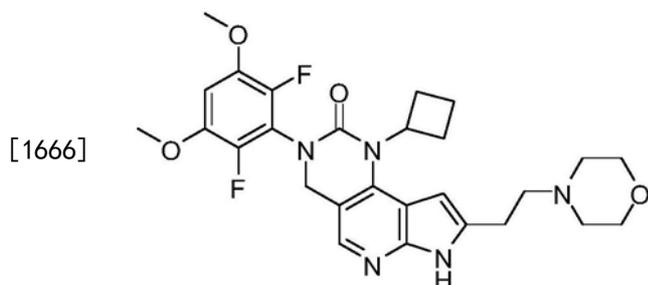


[1663] 使用与实施例180的程序类似的程序,用环丁胺替代2-氟苯胺来制备该化合物。产

物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 514.2; 实测值: 514.0。

[1664] 实施例183

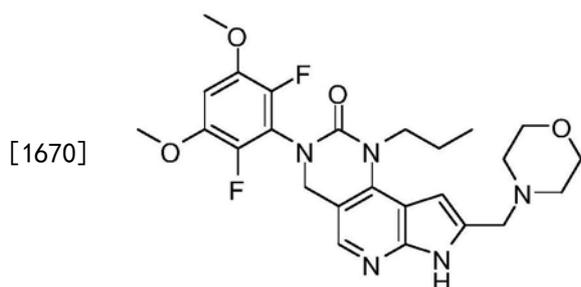
[1665] 1-环丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



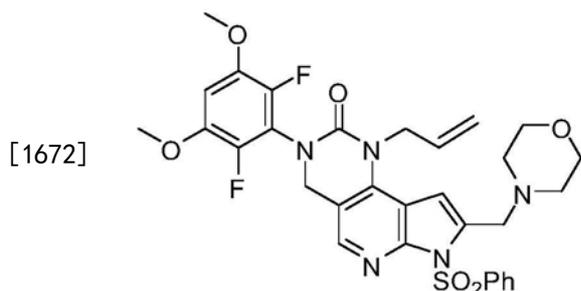
[1667] 使用与实施例146的程序类似的程序,在步骤3中用环丁胺替代2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 528.2; 实测值: 528.0。

[1668] 实施例184

[1669] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1-丙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



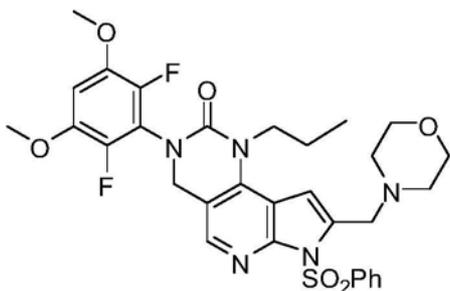
[1671] 步骤1: 1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1673] 使用与实施例126,步骤1-3的程序类似的程序,以1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自实施例44,步骤2的产物)起始来制备该化合物。 $C_{31}H_{32}F_2N_5O_6S$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ : 640.2; 实测值: 640.2。

[1674] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1-丙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1675]



[1676] 向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(20.0mg, 0.0313mmol)于甲醇(1.0mL)中的溶液中添加氢氧化钾(20wt.%于碳上,5.0mg)。在氢气氛围下搅拌所得混合物2小时,随后将它过滤且真空浓缩。粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。 $C_{31}H_{34}F_2N_5O_6S$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :642.2;实测值:642.2。

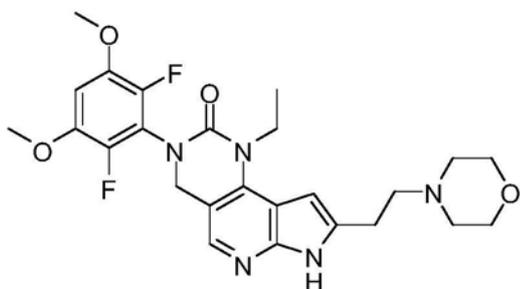
[1677] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1-丙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1678] 通过实施例126,步骤4中所述的相同方法,通过使用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1-丙基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤2的产物)作为起始物质来合成该化合物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :502.2;实测值:502.2。

[1679] 实施例185

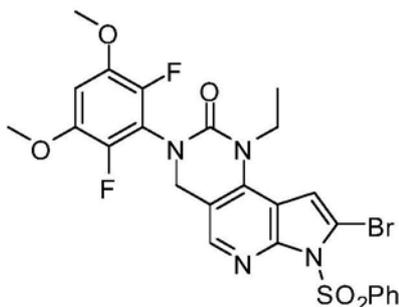
[1680] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1681]



[1682] 步骤1:8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1683]



[1684] 使用与实施例39,步骤5的程序类似的程序,以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自实施例126,步骤1的产物)起始来制备该化合物。 $C_{25}H_{22}BrF_2N_4O_5S$ 的LC-MS计算值: $[M+$

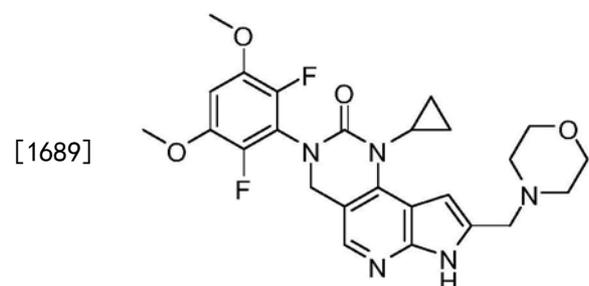
$[M+H]^+$  m/z: 607.0; 实测值: 607.0。

[1685] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1686] 使用与实施例71的程序类似的程序,以8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤1的产物)和吗啉起始来制备该化合物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+$  m/z: 502.2; 实测值: 502.0。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO)  $\delta$  12.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.16 (q, J=6.8Hz, 2H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 4H), 3.25-3.07 (m, 4H), 1.34 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[1687] 实施例186

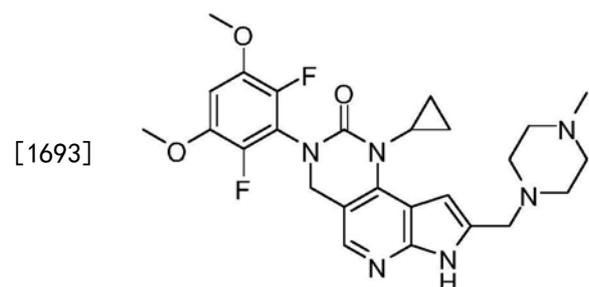
[1688] 1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1690] 使用与实施例180的程序类似的程序,用环丙胺替代2-氟苯胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{25}H_{28}F_2N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+$  m/z: 500.2; 实测值: 500.0。

[1691] 实施例187

[1692] 1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

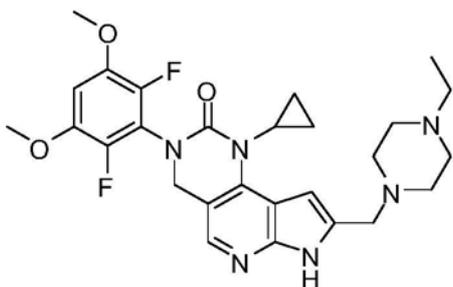


[1694] 使用与实施例186的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{26}H_{31}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+$  m/z: 513.2; 实测值: 513.0。

[1695] 实施例188

[1696] 1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1697]

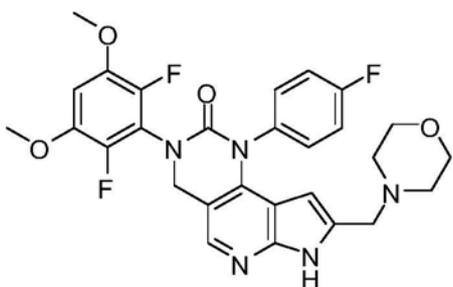


[1698] 使用与实施例186的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{27}H_{33}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :527.3;实测值:527.1。

[1699] 实施例189

[1700] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1701]

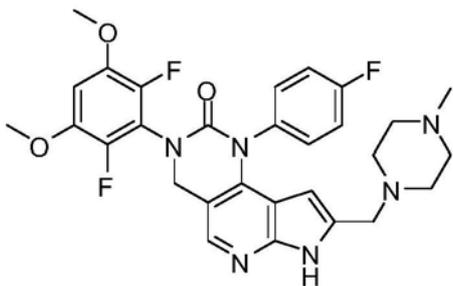


[1702] 使用与实施例180的程序类似的程序,用对氟苯胺替代2-氟苯胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :554.2;实测值:554.0。

[1703] 实施例190

[1704] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1705]

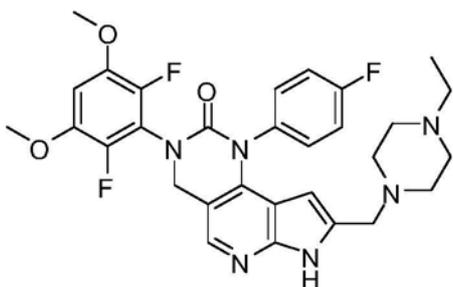


[1706] 使用与实施例189的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :567.2;实测值:567.0。

[1707] 实施例191

[1708] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1709]

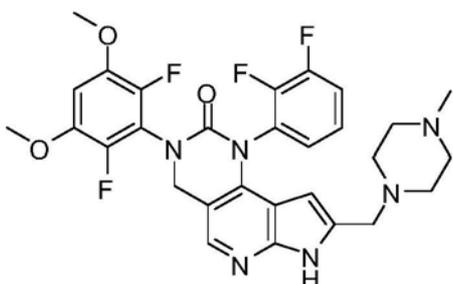


[1710] 使用与实施例189的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :581.2;实测值:581.1。

[1711] 实施例192

[1712] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1713]

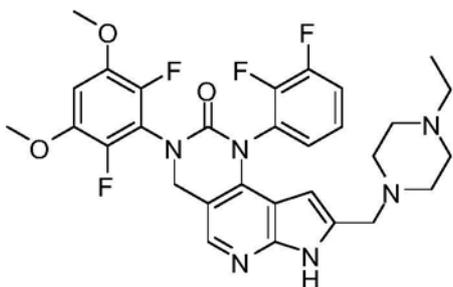


[1714] 使用与实施例190的程序类似的程序,用2,3-二氟苯胺替代4-氟苯胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{29}H_{29}F_4N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :585.2;实测值:585.0。

[1715] 实施例193

[1716] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1717]

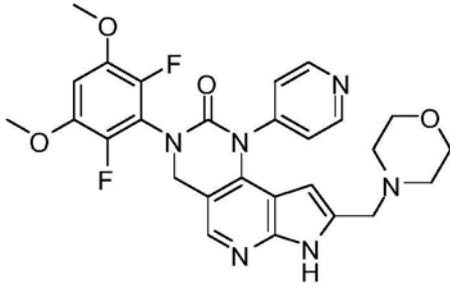


[1718] 使用与实施例192的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代1-甲基哌嗪来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :599.2;实测值:599.0。

[1719] 实施例194

[1720] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1-吡啶-4-基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1721]

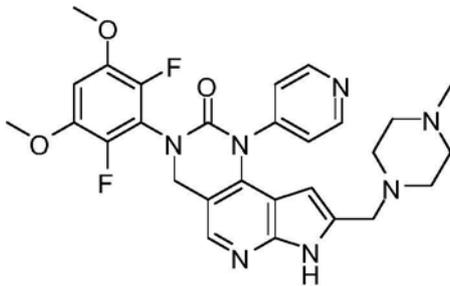


[1722] 使用与实施例180的程序类似的程序,用4-吡啶胺替代2-氟苯胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :537.2; 实测值:537.0。

[1723] 实施例195

[1724] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-吡啶-4-基-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1725]

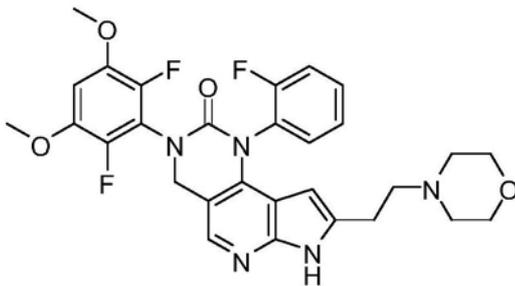


[1726] 使用与实施例194的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :550.2; 实测值:550.1。

[1727] 实施例196

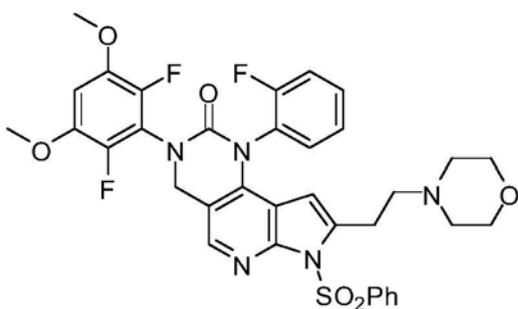
[1728] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1729]



[1730] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1731]



[1732] 使用与实施例146,步骤1-6的程序类似的程序,在步骤3中用2-氟-苯胺替代2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙胺来制备该化合物。 $C_{35}H_{33}F_3N_5O_6S$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :708.2;实测值:708.2。

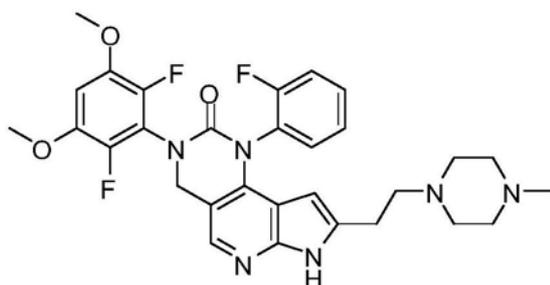
[1733] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1734] 将来自步骤1的产物溶解于四氢呋喃中,接着添加叔丁醇钾(1M于THF中,5当量)。在室温下搅拌所得混合物30分钟,接着用几滴TFA淬灭且通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :568.2;实测值:568.2。

[1735] 实施例197

[1736] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1737]

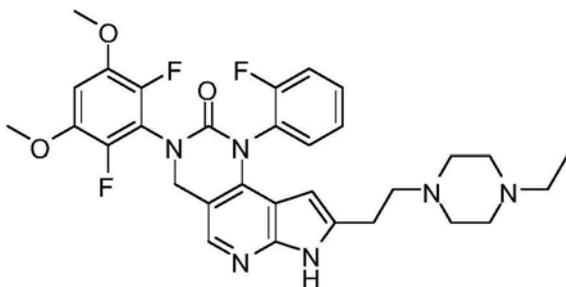


[1738] 使用与实施例196的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :581.2;实测值:581.2。

[1739] 实施例198

[1740] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1741]

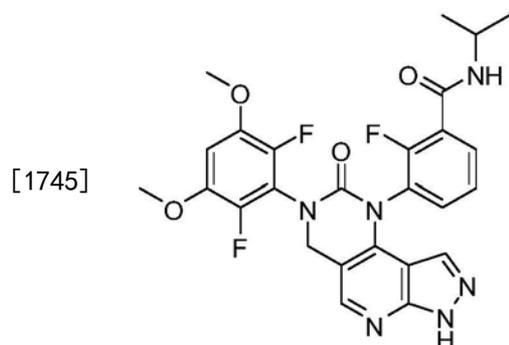


[1742] 使用与实施例196的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+$   $m/z$ :595.3;实测值:595.3。

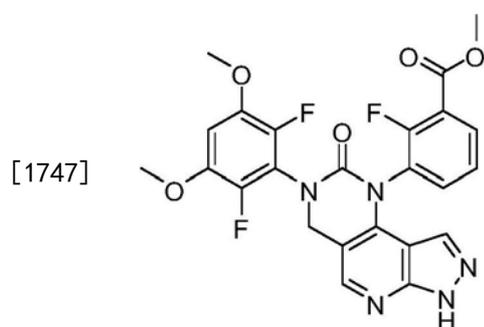
测值:595.2。

[1743] 实施例199

[1744] 3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟-N-异丙基苯甲酰胺

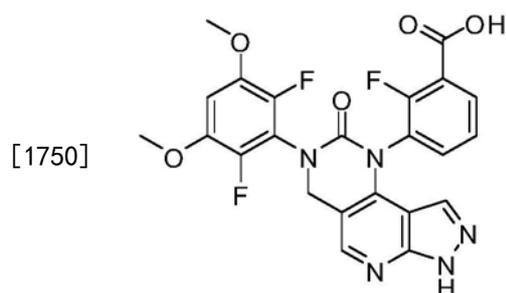


[1746] 步骤1:3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲酸甲酯



[1748] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{24}H_{19}F_3N_5O_5$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:514.1;实测值:514.0。

[1749] 步骤2:3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲酸



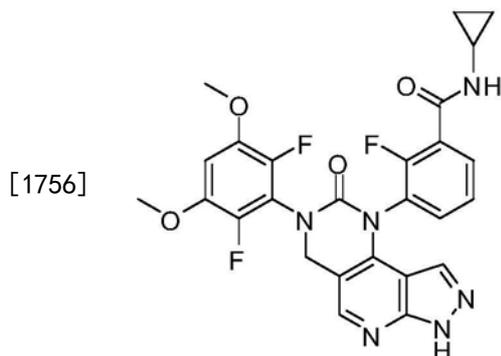
[1751] 将来自步骤1的产物溶解于四氢呋喃(10mL)和水(5mL)中,接着添加氢氧化锂单水合物(0.11g,2.5mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜,接着冷却至室温且用2N HCl水溶液调整至pH=5。混合物用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩以提供所需产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{23}H_{17}F_3N_5O_5$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:500.1;实测值:499.9。

[1752] 步骤3:3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟-N-异丙基苯甲酰胺

[1753] 向3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲酸(8.9mg,0.018mmol)、2-丙胺(1.6mg,0.027mmol)和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓(8.7mg,0.020mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(9.3 $\mu$ L,0.054mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时,且接着通过制备型HPLC(pH=10,乙腈/水)纯化以提供所需产物。 $C_{26}H_{24}F_3N_6O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:541.2;实测值:541.0。

[1754] 实施例200

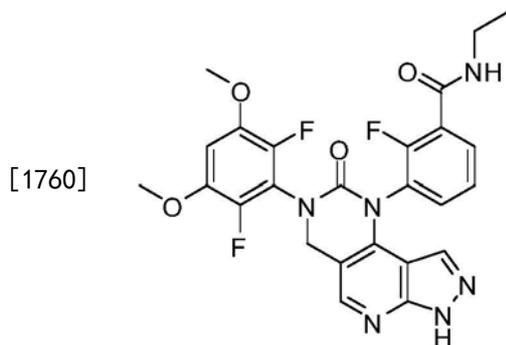
[1755] N-环丙基-3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-2-氟苯甲酰胺



[1757] 使用与实施例199的程序类似的程序,在步骤3中用环丙胺替代2-丙胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=10,乙腈/水)纯化。 $C_{26}H_{22}F_3N_6O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:539.2;实测值:539.0。

[1758] 实施例201

[1759] 3-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]-N-乙基-2-氟苯甲酰胺

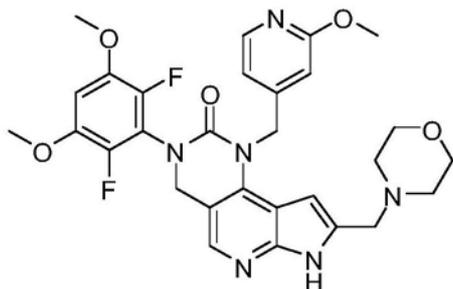


[1761] 使用与实施例199的程序类似的程序,在步骤3中用乙胺(2.0M于THF中)替代2-丙胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=10,乙腈/水)纯化。 $C_{25}H_{22}F_3N_6O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup><sub>m/z</sub>:527.2;实测值:527.0。

[1762] 实施例202

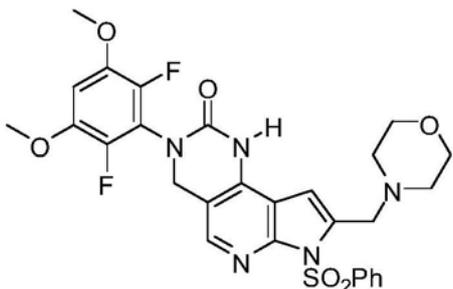
[1763] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1764]



[1765] 步骤1: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

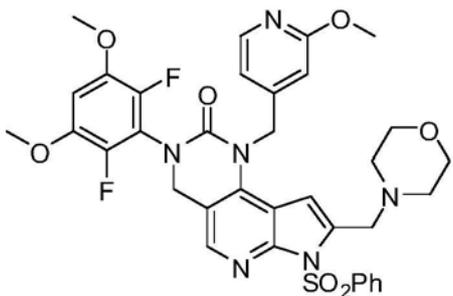
[1766]



[1767] 向1-烯丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(18.0mg, 0.028mmol, 来自实施例184, 步骤1)于四氢呋喃(0.6mL)和二甲胺(0.6mL)中的溶液中添加1,4-双(二苯基膦)丁烷(10.0mg, 0.0227mmol)和三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(10.0mg, 0.0109mmol)。将反应在90℃下搅拌过夜, 随后将它真空浓缩且通过柱纯化以提供产物。 $C_{28}H_{28}F_2N_5O_6S$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ : 600.2; 实测值: 600.1。

[1768] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1769]



[1770] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(10.0mg, 0.0167mmol, 来自步骤1)、(2-甲氧基吡啶-4-基)甲醇(23.2mg, 0.167mmol, 购自Ark Pharma, 目录号: AK-28607)于四氢呋喃(1.0mL, 12mmol)中的溶液中添加三苯基膦(26.0mg, 0.0991mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(16μL, 0.10mmol)。在60℃下搅拌所得混合物12小时。反应用MeOH(4.0mL)稀释且通过RP-HPLC(pH 10)纯化以提供产物。 $C_{35}H_{35}F_2N_6O_7S$ 的LC-MS计算值:  $[M+H]^+_{m/z}$ : 721.2; 实测值: 721.0。

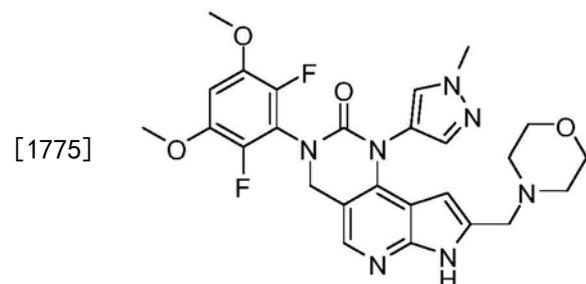
[1771] 步骤3: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(吗

啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1772] 通过实施例126,步骤4中所述的相同方法,通过使用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤2的产物)作为起始物质来合成该化合物。 $C_{29}H_{31}F_2N_6O_5$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :581.2;实测值:581.1。

[1773] 实施例203

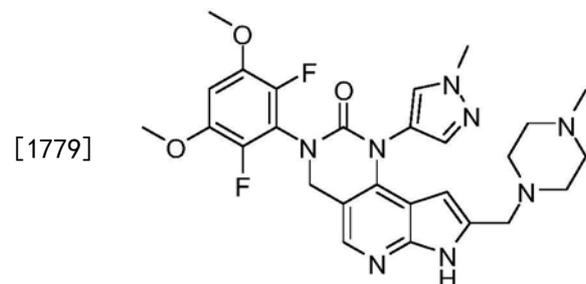
[1774] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1776] 使用与实施例180的程序类似的程序,用1-甲基-1H-吡啶-4-胺(Astatech Inc,目录号CL4553)替代2-氟苯胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{26}H_{28}F_2N_7O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :540.2;实测值:540.1。

[1777] 实施例204

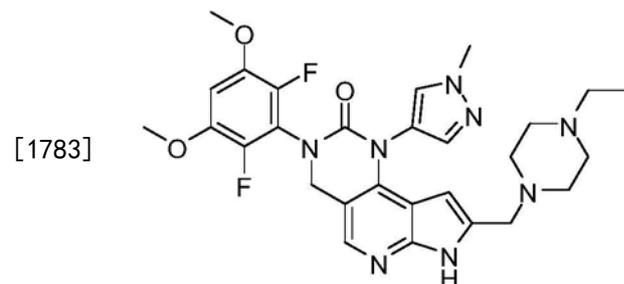
[1778] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1780] 使用与实施例203的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{27}H_{31}F_2N_8O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :553.2;实测值:553.2。

[1781] 实施例205

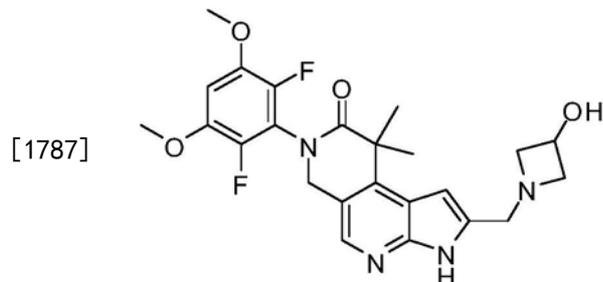
[1782] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1784] 使用与实施例203的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{28}H_{33}F_2N_8O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :567.3;实测值:567.0。

[1785] 实施例206

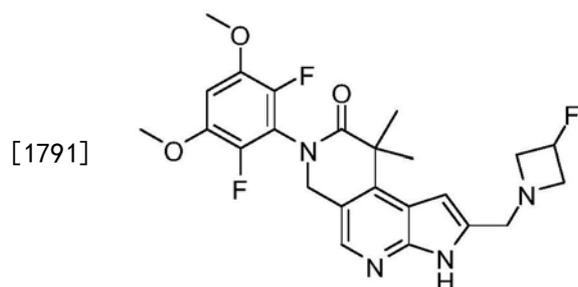
[1786] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1788] 使用与实施例152的程序类似的程序,在步骤7中用氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐替代吗啉来制备该化合物。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :473.2;实测值:473.1。

[1789] 实施例207

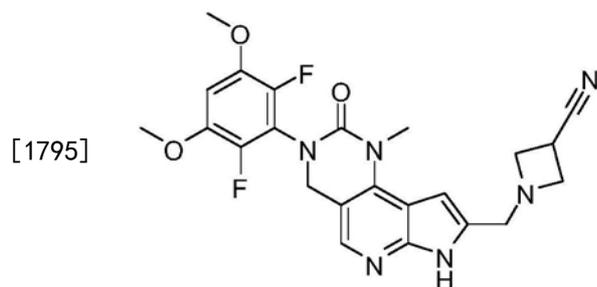
[1790] 7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-[(3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基]-9,9-二甲基-3,6,7,9-四氢-8H-吡咯并[2,3-c]-2,7-萘啶-8-酮



[1792] 使用与实施例152的程序类似的程序,在步骤7中用3-氟氮杂环丁烷盐酸盐替代吗啉来制备该化合物。 $C_{24}H_{26}F_3N_4O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :475.2;实测值:475.0。

[1793] 实施例208

[1794] 1-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基}氮杂环丁烷-3-甲腈

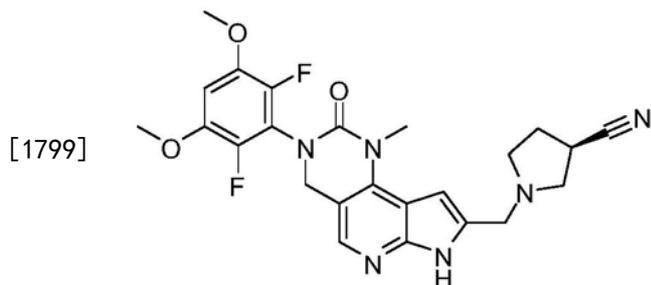


[1796] 使用与实施例70的程序类似的程序,在步骤2中用氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。 $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :469.2;实测值:469.0。

[1797] 实施例209

[1798] (3R)-1-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-

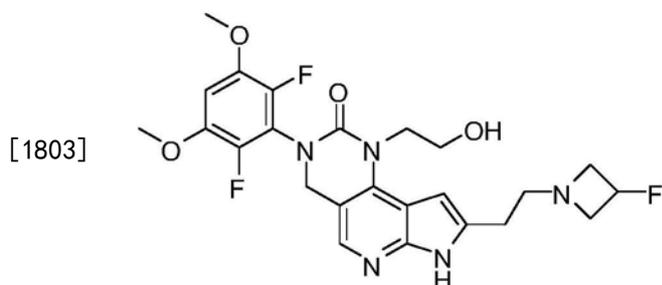
吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]甲基]吡咯烷-3-甲腈



[1800] 使用与实施例70的程序类似的程序,在步骤2中用(3R)-吡咯烷-3-甲腈盐酸盐替代1-乙基哌嗪来制备该化合物。 $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :483.2;实测值:483.0。

[1801] 实施例210

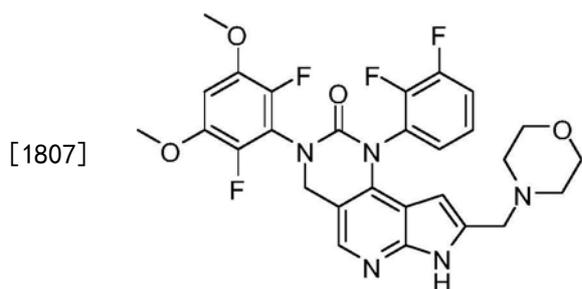
[1802] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基]-1-(2-羟基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1804] 使用与实施例146的程序类似的程序,在步骤6中用3-氟氮杂环丁烷盐酸盐替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :506.2;实测值:506.0。

[1805] 实施例211

[1806] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

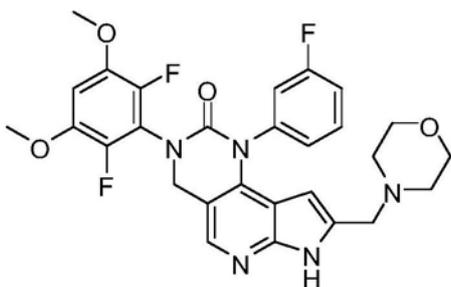


[1808] 使用与实施例192的程序类似的程序,用吗啉替代1-甲基哌嗪来制备该化合物。产物通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{28}H_{26}F_4N_5O_4$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+m/z$ :572.2;实测值:571.9。

[1809] 实施例212

[1810] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1811]

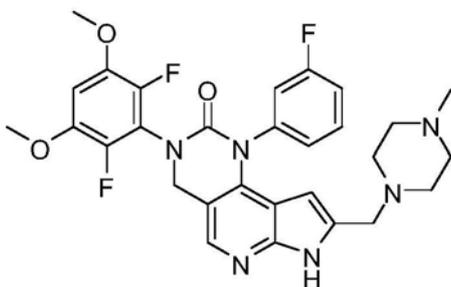


[1812] 通过使用与实施例180的程序类似的程序,用3-氟苯胺替代2-氟苯胺来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 554.2; 实测值: 554.2。

[1813] 实施例213

[1814] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1815]

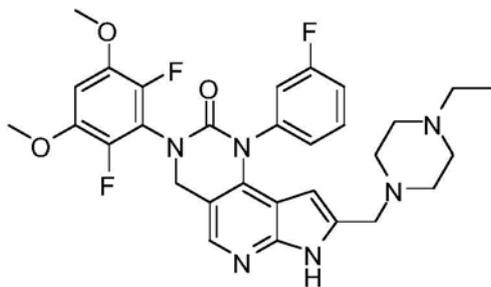


[1816] 使用与实施例212的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 567.2; 实测值: 567.2。

[1817] 实施例214

[1818] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1819]

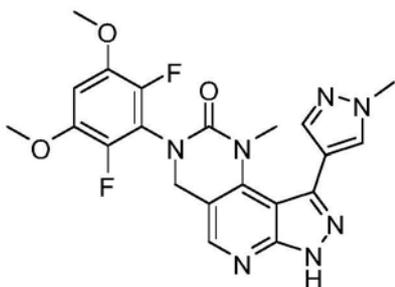


[1820] 使用与实施例212的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 567.2; 实测值: 567.2。

[1821] 实施例215

[1822] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1823]

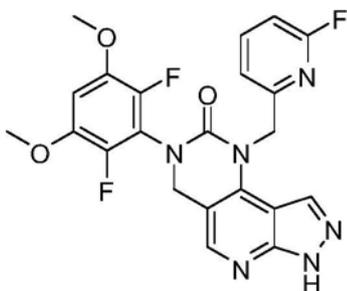


[1824] 使用与实施例69的程序类似的程序,用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑替代1-乙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌嗪来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水) 纯化。 $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 456.2; 实测值: 456.1。

[1825] 实施例216

[1826] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(6-氟吡啶-2-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1827]

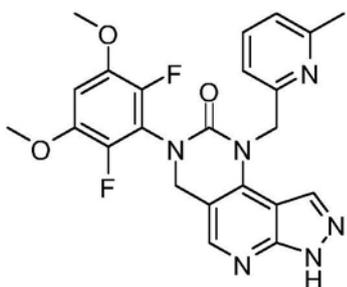


[1828] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(6-氟吡啶-2-基)甲胺盐酸盐替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{22}H_{18}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 471.1; 实测值: 471.0。

[1829] 实施例217

[1830] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(6-甲基吡啶-2-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1831]

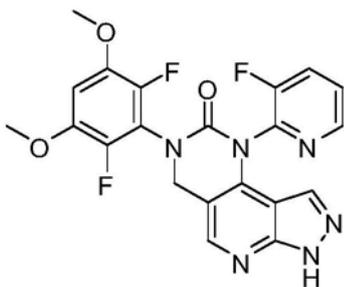


[1832] 使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用1-(6-甲基吡啶-2-基)甲胺替代1-甲基-1H-吡唑-4-胺来制备该化合物。 $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ : 467.2; 实测值: 466.9。

[1833] 实施例218

[1834] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟吡啶-2-基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡唑并[4',3':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1835]

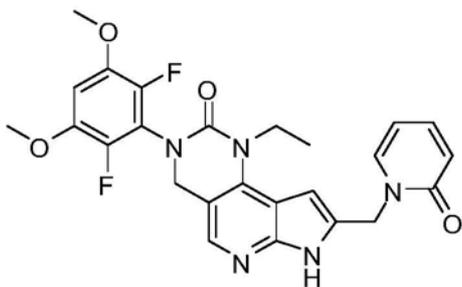


[1836] 通过使用与实施例85的程序类似的程序,在步骤1中用3-氟吡啶-2-胺替代1-甲基-1H-吡啶-4-胺来制备该化合物。 $C_{21}H_{16}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :457.1;实测值:457.1。

[1837] 实施例219

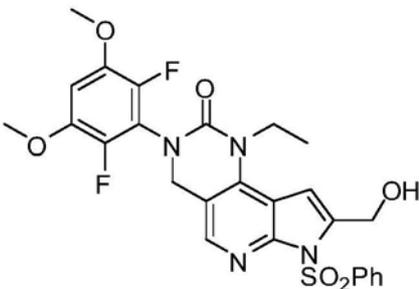
[1838] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1839]



[1840] 步骤1:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(羟基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1841]



[1842] 向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(0.60g,1.1mmol,来自实施例126,步骤2)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.80g,3.8mmol)。在室温下搅拌混合物3小时。反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭,且用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过在硅胶柱上用含MeOH的DCM(0-5%)进行快速色谱加以纯化以提供所需产物(0.40g,66%)。 $C_{26}H_{25}F_2N_4O_6S$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :559.1;实测值:558.9。

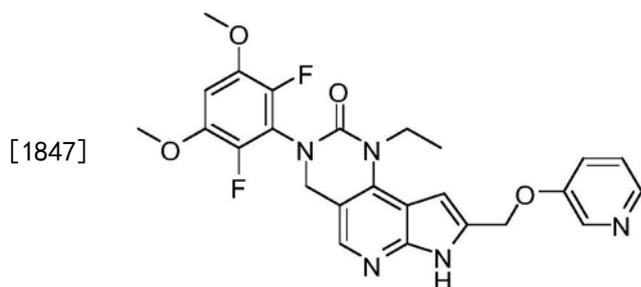
[1843] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1844] 在室温下添加三苯基膦(21mg,0.079mmol)至3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-(羟基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,

3-d]嘧啶-2-酮 (22mg, 0.039mmol) 和 2-羟基吡啶 (7.4mg, 0.078mmol) 于四氢呋喃 (0.5mL) 中的溶液中。添加偶氮二甲酸二乙酯 (12μL, 0.079mmol) 于四氢呋喃 (0.3mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加 NaOMe 于 MeOH 中的溶液 (25 重量%, 0.1mL)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。混合物通过 RP-HPLC (pH=10) 纯化以提供所需产物。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 的 LC-MS 计算值: (M+H)<sup>+</sup>m/z: 496.2; 实测值: 496.0。

[1845] 实施例 220

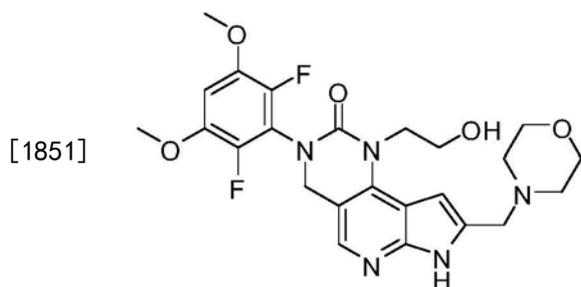
[1846] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[(吡啶-3-基氧基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1848] 通过使用与实施例 219 的程序类似的程序, 在步骤 2 中用 3-吡啶醇替代 2-羟基吡啶来制备该化合物。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 的 LC-MS 计算值: (M+H)<sup>+</sup>m/z: 496.2; 实测值: 496.0。

[1849] 实施例 221

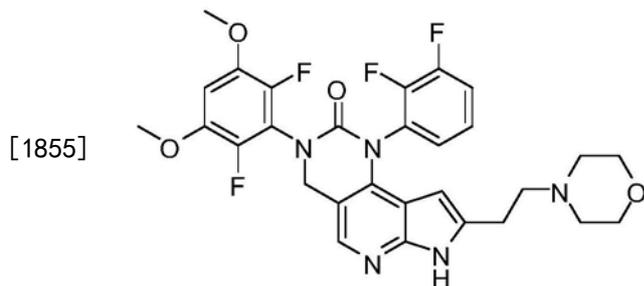
[1850] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1852] 通过使用与实施例 126 (步骤 2-4) 的程序类似的程序, 以 1-(2-([叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基)乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮 (来自实施例 146, 步骤 4) 作为起始物质来制备该化合物。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 的 LC-MS 计算值: (M+H)<sup>+</sup>m/z: 504.2; 实测值: 504.0。

[1853] 实施例 222

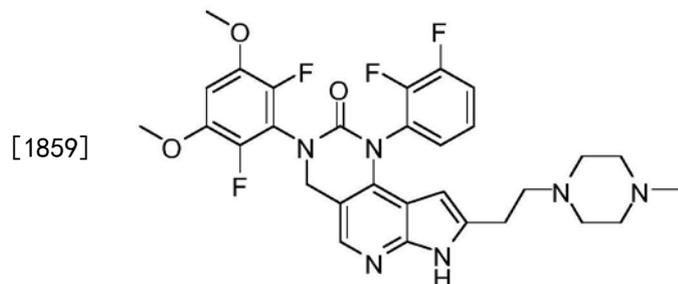
[1854] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1856] 使用与实施例196,步骤1-2的程序类似的程序,在步骤1中用2,3-二氟苯胺替代2-氟-苯胺来制备该化合物。 $C_{29}H_{28}F_4N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:586.2;实测值:586.0。

[1857] 实施例223

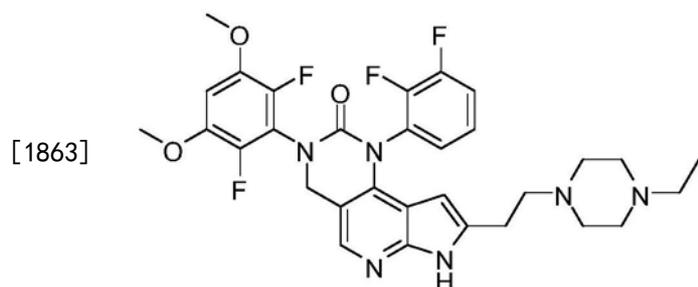
[1858] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1860] 使用与实施例222的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:599.2;实测值:599.0。

[1861] 实施例224

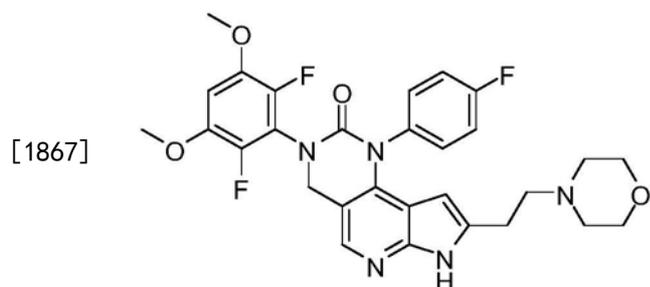
[1862] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,3-二氟苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1864] 使用与实施例222的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水)纯化。 $C_{31}H_{33}F_4N_6O_3$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:613.2;实测值:613.0。

[1865] 实施例225

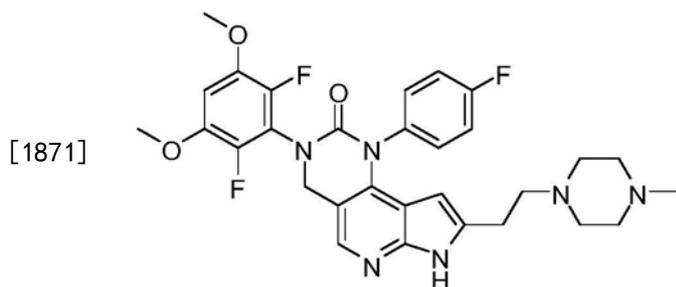
[1866] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1868] 使用与实施例196,步骤1-2的程序类似的程序,在步骤1中用4-氟-苯胺替代2-氟-苯胺来制备该化合物。 $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值:(M+H)<sup>+</sup>m/z:568.2;实测值:568.0。

[1869] 实施例226

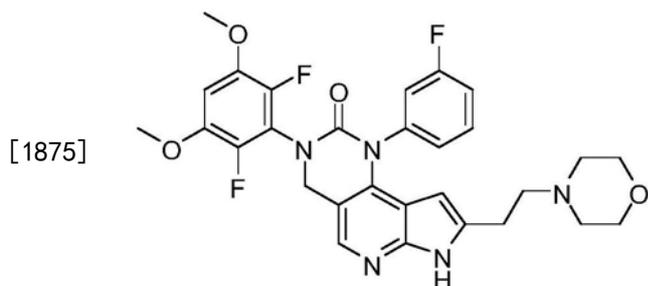
[1870] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1872] 使用与实施例225的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :581.2;实测值:581.0。

[1873] 实施例227

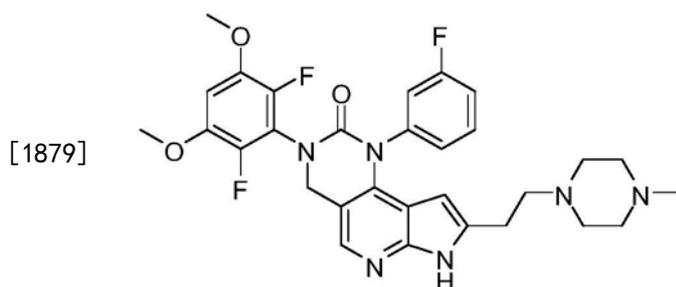
[1874] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-(2-吗啉-4-基乙基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1876] 使用与实施例196,步骤1-2的程序类似的程序,在步骤1中用3-氟-苯胺替代2-氟-苯胺来制备该化合物。 $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :568.2;实测值:568.0。

[1877] 实施例228

[1878] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

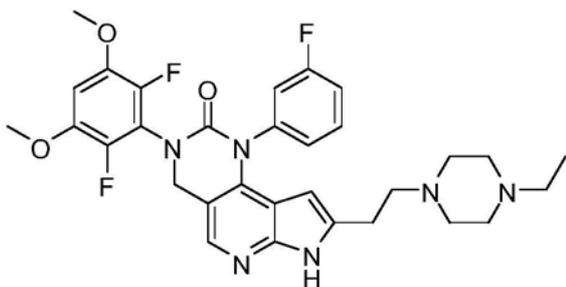


[1880] 使用与实施例227的程序类似的程序,用1-甲基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值:  $(M+H)^+_{m/z}$ :581.2;实测值:581.0。

[1881] 实施例229

[1882] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苯基)-8-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1883]

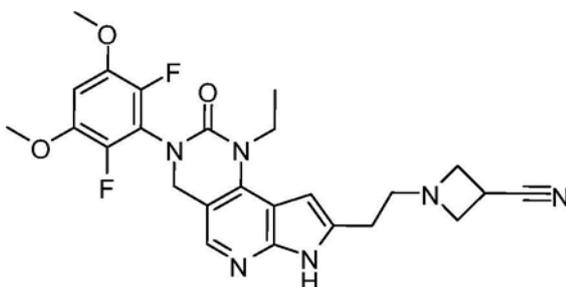


[1884] 使用与实施例227的程序类似的程序,用1-乙基哌嗪替代吗啉来制备该化合物。产物通过制备型HPLC (pH=2,乙腈/水) 纯化。 $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $(M+H)^+_{m/z}$ :595.3;实测值:595.0。

[1885] 实施例230

[1886] 1-{2-[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基]乙基}氮杂环丁烷-3-甲腈

[1887]

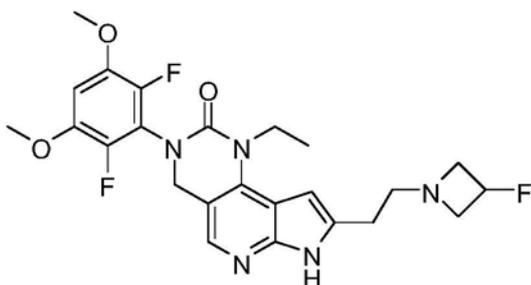


[1888] 使用与实施例71的程序类似的程序,以8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例185,步骤1)和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐起始来制备该化合物。 $C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :497.2;实测值:496.9。

[1889] 实施例231

[1890] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-8-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1891]

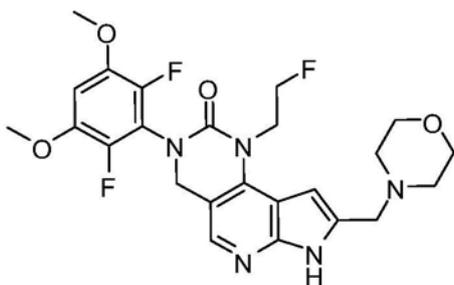


[1892] 使用与实施例71的程序类似的程序,以8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(实施例185,步骤1)和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐起始来制备该化合物。 $C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+_{m/z}$ :490.2;实测值:489.9。

[1893] 实施例232

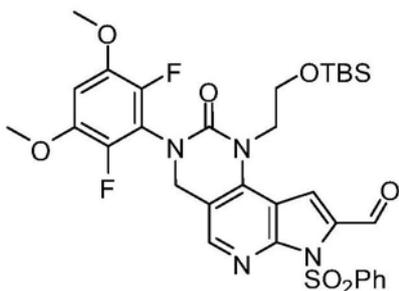
[1894] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟乙基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1895]



[1896] 步骤1: 1-(2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛

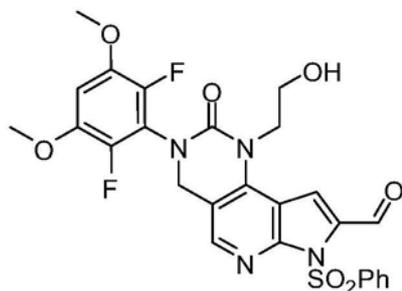
[1897]



[1898] 在-78℃下向1-(2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(456mg, 0.69mmol)(实施例146, 步骤4)于四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加LDA(新鲜制备, 1M于THF中, 1.44mL)。在-78℃下搅拌混合物30分钟, 接着添加N,N-二甲基甲酰胺(0.77mL)。在-78℃下搅拌混合物1小时, 且接着在-78℃下用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭。使混合物升温至室温且用EtOAc萃取。合并的萃取物用水和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩以得到呈黄色固体状的所需产物(452mg), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。  
C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>SSi的LC-MS计算值: [M+H]<sup>+</sup>m/z: 687.2; 实测值: 687.2。

[1899] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛

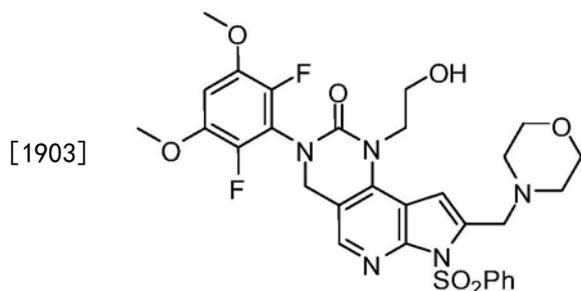
[1900]



[1901] 向1-(2-[[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基]乙基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(430mg, 0.63mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(2mL)中的溶液中添加含12.0M氯化氢的水(1.04mL)。在室温下搅拌所得黄色溶液1.5小时。反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中和, 且用EtOAc萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且减压浓缩。残余物通过用含EtOAc的DCM(梯度: 0至60%)洗脱的硅胶柱纯化, 以提供呈淡黄色固体状的所需产物

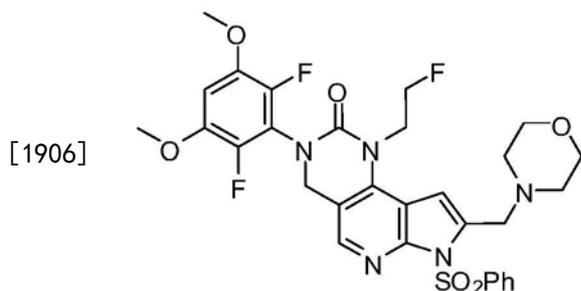
(265mg)。C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:573.1;实测值:572.9。

[1902] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1904] 使用与实施例110,步骤1的程序类似的程序,以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛和吗啉起始来制备该化合物。C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:644.2;实测值:644.0。

[1905] 步骤4:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟乙基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮



[1907] 将3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤3)溶解于DCM(3mL)中。向溶液中添加二乙基氨基三氟化硫(40.0μL,0.303mmol)。在室温下搅拌混合物2小时,用水淬灭,且用DCM萃取。有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且减压浓缩。残余物通过在硅胶柱上用含甲醇的DCM(0-10%)进行快速色谱加以纯化以得到所需产物。C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:646.2;实测值:646.0。

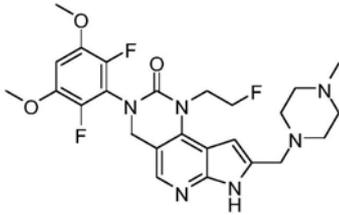
[1908] 步骤5:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟乙基)-8-(吗啉-4-基甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1909] 将3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟乙基)-8-(吗啉-4-基甲基)-7-(苯基磺酰基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮(来自步骤4)溶解于THF(2.0mL)中,接着添加1.0M TBAF的THF溶液(0.40mL)。在60℃下搅拌所得溶液1小时。在冷却之后,溶液用几滴TFA淬灭,用甲醇稀释,且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以提供呈TFA盐形式的所需产物。C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的LC-MS计算值:[M+H]<sup>+</sup>m/z:506.2;实测值:506.0。

[1910] 实施例233

[1911] 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟乙基)-8-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-酮

[1912]



[1913] 使用与实施例232的程序类似的程序,在步骤3中以3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代-7-(苯基磺酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲醛(实施例232,步骤2)和1-甲基-哌嗪替代吗啉起始来制备该化合物。 $C_{25}H_{30}F_3N_6O_3$ 的LC-MS计算值: $[M+H]^+m/z$ :519.2;实测值:519.0。

[1914] 实施例A

[1915] FGFR酶促测定

[1916] 在使用用以检测产物形成的FRET测量来测量肽磷酸化的酶测定中测量例示的化合物的抑制剂效能。在DMSO中连续稀释抑制剂且将0.5 $\mu$ L体积转移至384孔板的各孔中。对于FGFR3,添加10 $\mu$ L体积的于测定缓冲液(50mM HEPES、10mM  $MgCl_2$ 、1mM EGTA、0.01%吐温-20、5mM DTT,pH 7.5)中稀释的FGFR3酶(Millipore)至板中,且预孵育5-10分钟。在板上包括适当对照(酶空白和无抑制剂的酶)。通过向各孔中添加10 $\mu$ L在测定缓冲液中含有生物素化EQEDEPEGDYFEWLE肽底物(SEQ ID NO:1)和ATP(最终浓度分别是500nM和140 $\mu$ M)的溶液来起始测定。将板在25 $^{\circ}$ C下孵育1小时。反应以添加10 $\mu$ L/孔的淬灭溶液(50mM Tris、150mM NaCl、0.5mg/mL BSA,pH 7.8;30mM EDTA以及Perkin Elmer Lance试剂:3.75nM Eu-抗体PY20和180nM APC-抗生蛋白链菌素)来结束。使板平衡约1小时,随后在PheraStar板读取器(BMG Labtech)上扫描各孔。

[1917] 在同等条件下测量FGFR1和FGFR2,其中使用以下酶和ATP浓度变化:FGFR1,分别0.02nM和210 $\mu$ M;以及FGFR2,分别0.01nM和100 $\mu$ M。酶购自Millipore或Invitrogen。

[1918] GraphPad prism3用于分析数据。通过相对于s形剂量-反应的等式,以可变斜率拟合数据来得出 $IC_{50}$ 值。 $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{希尔斜率}))}$ ,其中X是浓度的对数且Y是反应。 $IC_{50}$ 是1 $\mu$ M或小于1 $\mu$ M的化合物被视为具有活性。

[1919] 根据上述测定,发现本发明化合物是FGFR1、FGFR2和FGFR3的一者或多者的抑制剂。 $IC_{50}$ 数据以下提供于表1中。符号“+”指示 $IC_{50}$ 小于100nM且符号“++”指示 $IC_{50}$ 是100至500nM。

[1920] 表1

实施例编号	FGFR1 $IC_{50}$ (nM)	FGFR2 $IC_{50}$ (nM)	FGFR3 $IC_{50}$ (nM)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	++
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+

[1921]

[1922]

21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+
30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	+	+
46	+	+	+
47	+	+	+
48	+	+	+
49	+	+	+
50	+	+	+
51	+	+	+
52	+	+	+
53	+	+	+
54	+	+	+
55	+	+	+
56	+	+	+
57	+	+	+
58	+	+	+
59	+	+	+
60	+	+	+
61	+	+	+
62	++	++	+
63	+	+	+
64	+	+	+
65	+	+	+
66	+	+	+
67	+	+	+
68	+	+	+

[1923]

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	+	+	+

[1924]

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	+	+	+

[1925]

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	+	+	+
[1926]	223	+	+	+
	224	+	+	+
	225	+	+	+
	226	+	+	+
	227	+	+	+
	228	+	+	+
	229	+	+	+
	230	+	+	+
	231	+	+	+
	232	+	+	+
	233	+	+	+

[1927] 实施例B

[1928] FGFR细胞增殖/存活测定

[1929] 使用活力测定来测量示例性化合物抑制依赖于FGFR存活信号传导的细胞生长的能力。通过用编码全长人FGFR3的质粒稳定转染小鼠Ba/F3原B细胞(自Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen获得)来产生过度表达人FGFR3的重组细胞系。依序选择具有嘌呤霉素抗性的细胞和在肝素和FGF1存在下增殖的细胞。分离单细胞克隆且表征功能性FGFR3表达。这个Ba/F3-FGFR3克隆用于细胞增殖测定中,且筛选能够抑制细胞增殖/存活的化合物。将Ba/F3-FGFR3细胞于含有2%FBS、20 $\mu$ g/mL肝素和5ng/mL FGF1的RPMI1640培养基中在3500个细胞/孔下接种至96孔黑色细胞培养板中。细胞用10 $\mu$ L 10X浓度的连续稀释化合物(自5mM DMSO点用缺乏血清的培养基稀释)处理以达到最终体积100 $\mu$ L/孔。在孵育72小时之后,添加100 $\mu$ L测量细胞ATP水平的Cell Titer Glo®试剂(Promega Corporation)至各孔中。在振荡下孵育20分钟之后,在板读取器上读取发光。相对于DMSO处理的对照孔将发光读数转换成抑制百分比,且使用GraphPad Prism软件,通过相对于s形剂量-反应的等式,以可变斜率拟合数据来计算IC<sub>50</sub>值。IC<sub>50</sub>是10 $\mu$ M或小于10 $\mu$ M的化合物被视为具有活性。在类似增殖测定中使用代表多种肿瘤类型的细胞系,包括KMS-11(多发性骨髓瘤,FGFR3易位)、RT112(膀胱癌,FGFR3过度表达)、KatoIII(胃癌,FGFR2基因扩增)和H-1581(肺,FGFR1基因扩增)。在一些实验中,替代Cell Titer Glo添加MTS试剂Cell Titer 96® Aqueous One Solution试剂(Promega Corporation)以达到最终浓度333 $\mu$ g/mL,且在板读取器上在490/650nm下读取。IC<sub>50</sub>是5 $\mu$ M或小于5 $\mu$ M的化合物被视为具有活性。

[1930] 实施例C

[1931] 基于细胞的FGFR磷酸化测定

[1932] 可使用FGFR磷酸化特异性免疫测定来评估化合物对相关细胞系(Ba/F3-FGFR3、

KMS-11、RT112、KatoIII、H-1581癌细胞系和HUVEC细胞系)中的FGFR磷酸化的抑制作用。根据接着用各种浓度的个别抑制剂处理1-4小时的细胞系,使细胞在血清降低(0.5%)以及无FGF1的培养基中饥饿4至18小时。对于如Ba/F3-FGFR3和KMS-11的一些细胞系,细胞用肝素(20 $\mu$ g/mL)和FGF1(10ng/mL)刺激10分钟。通过在4 $^{\circ}$ C下在具有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的溶解缓冲液[50mM HEPES(pH 7.5)、150mM NaCl、1.5mM MgCl<sub>2</sub>、10%甘油、1%Triton X-100、1mM原钒酸钠、1mM氟化钠、抑蛋白酶肽(aprotinin)(2 $\mu$ g/mL)、亮肽素(leupeptin)(2 $\mu$ g/mL)、抑肽素A(pepstatin A)(2 $\mu$ g/mL)和苯基甲基磺酰氟(1mM)]中孵育来制备全细胞蛋白质提取物。通过在14,000x g下离心10分钟来使蛋白质提取物清除细胞碎片,且使用BCA(二喹啉甲酸)微板测定试剂(Thermo Scientific)定量。

[1933] 使用包括蛋白质印迹、酶联免疫测定(ELISA)或基于珠粒的免疫测定(Luminex)的免疫测定来测定蛋白质提取物中FGFR受体的磷酸化。对于检测磷酸化FGFR2,可使用商业ELISA试剂盒DuoSet IC人磷酸-FGF R2 $\alpha$ ELISA测定(R&D Systems,Minneapolis,MN)。对于测定,在存在或不存在一定浓度范围的测试化合物下,将KatoIII细胞于补充有0.2%FBS的伊斯科夫氏培养基(Iscove's medium)中接种(50,000个细胞/孔/100 $\mu$ L)至96孔平底组织培养经处理板(Corning,Corning,NY)中,且在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下孵育4小时。以添加200 $\mu$ L冷PBS并离心来终止测定。在湿冰上在具有蛋白酶抑制剂(Calbiochem,#535140)和PMSF(Sigma,#P7626)的细胞溶解缓冲液(Cell Signaling,#9803)中溶解洗涤细胞30分钟。将细胞溶解产物冷冻在-80 $^{\circ}$ C下,随后用DuoSet IC人磷酸-FGF R2 $\alpha$ ELISA测定试剂盒测试等分试样。GraphPad prism3用于分析数据。通过将数据拟合至具有可变斜率的s形剂量-反应的方程来得出IC<sub>50</sub>值。

[1934] 对于检测磷酸化FGFR3,开发基于珠粒的免疫测定。使抗人FGFR3小鼠mAb(R&D Systems,目录号MAB7661)缀合于Luminex MAGplex微球体(珠粒区域20)且用作捕集抗体。将RT-112细胞接种至多孔组织培养板中且培养直至70%汇合。细胞用PBS洗涤且在RPMI+0.5%FBS中饥饿18小时。细胞在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下用10 $\mu$ L10X浓度的连续稀释化合物处理1小时,随后用10ng/mL人FGF1和20 $\mu$ g/mL肝素刺激10分钟。细胞用冷PBS洗涤且用细胞提取缓冲液(Invitrogen)溶解并离心。将澄清上清液冷冻在-80 $^{\circ}$ C下直至分析。

[1935] 对于测定,将细胞溶解产物在测定稀释剂中1:10稀释且在室温下在板振荡器上于96孔过滤板中与捕集抗体结合的珠粒一起孵育2小时。使用真空歧管将各板洗涤三次且在室温下在振荡下与抗磷酸-FGF R1-4(Y653/Y654)兔多克隆抗体(R&D Systems目录号AF3285)一起孵育1小时。将各板洗涤三次。添加稀释的报道因子抗体山羊抗兔RPE缀合的抗体(Invitrogen目录号LHB0002)且在振荡下孵育30分钟。将各板洗涤三次。在室温下在振荡下将珠粒混悬于洗涤缓冲液中5分钟,且接着在设置成每个样本计数50个事件、门控设置7500-13500的Luminex 200仪器上读取。将数据表示为平均荧光强度(MFI)。使来自化合物处理的样本的MFI除以来自DMSO对照的MFI值以确定抑制百分比,且使用GraphPad Prism软件计算IC<sub>50</sub>值。IC<sub>50</sub>是1 $\mu$ M或小于1 $\mu$ M的化合物被视为具有活性。

[1936] 实施例D

[1937] FGFR基于细胞的信号传导测定

[1938] FGFR的活化导致Erk蛋白的磷酸化。根据制造商方案,使用Cellu' Erk HTRF(均质时间分辨的荧光)测定(CisBio)来监测对pErk的检测。将KMS-11细胞于具有0.25%FBS的

RPMI培养基中在40,000个细胞/孔下接种至96孔板中且饥饿2天。吸出培养基且细胞用30 $\mu$ L 1X浓度的连续稀释化合物(自5mM DMSO点用缺乏血清的培养基稀释)处理以达到最终体积30 $\mu$ L/孔并在室温下孵育45分钟。通过向各孔中添加10 $\mu$ L肝素(100 $\mu$ g/mL)和FGF1(50ng/mL)来刺激细胞且在室温下孵育10分钟。在溶解之后,将细胞提取物的等分试样转移至384孔低体积板中,且添加4 $\mu$ L检测试剂,随后在室温下孵育3小时。在针对HTRF设置的PheraStar仪器上读取各板。相对于DMSO处理的对照孔将标准化荧光读数转换成抑制百分比,且使用GraphPad Prism软件计算IC<sub>50</sub>值。IC<sub>50</sub>是1 $\mu$ M或小于1 $\mu$ M的化合物被视为具有活性。

[1939] 实施例E

[1940] VEGFR2激酶测定

[1941] 在25 $^{\circ}$ C下在黑色384孔聚苯乙烯板中操作40 $\mu$ L酶反应1小时。各孔用0.8 $\mu$ L含测试化合物的DMSO点样。测定缓冲液含有50mM Tris (pH 7.5)、0.01%吐温-20、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTA、5mM DTT、0.5 $\mu$ M生物素标记的EQEDEPEGDYFEWLE肽底物(SEQ ID NO:1)、1mM ATP和0.1nM酶(Millipore目录号14-630)。通过添加20 $\mu$ L具有225nM LANCE 抗生蛋白链菌素 **Surelight**<sup>®</sup> APC (PerkinElmer目录号CR130-100) 和4.5nM LANCE Eu-W1024抗磷酸酪氨酸 (PY20) 抗体 (PerkinElmer目录号AD0067) 的终止缓冲液 (50mM Tris (pH=7.8)、150mM NaCl、0.5mg/mL BSA、45mM EDTA) 来终止反应。在室温下孵育20分钟之后,在PheraStar FS板读取器(BMG Labtech)上读取各板。可使用GraphPad Prism,通过将数据拟合至具有可变斜率的s形剂量-反应的方程来计算IC<sub>50</sub>值。IC<sub>50</sub>是1 $\mu$ M或小于1 $\mu$ M的化合物被视为具有活性。

[1942] 除本文所述的修改之外,本发明的各种修改也将为本领域技术人员根据以上描述所显而易见。所述修改也意图属于随附权利要求的范围。本申请中引用的各个参照文献,包括所有专利、专利申请和公布,都以引用的方式整体并入本文。

[0001]	序列表		
[0002]	<110>	因塞特控股公司	
[0003]	<120>	作为FGFR抑制剂的取代的三环化合物	
[0004]	<130>	20443-0257W01	
[0005]	<160>	1	
[0006]	<170>	用于Windows的FastSEQ 4.0版	
[0007]	<210>	1	
[0008]	<211>	15	
[0009]	<212>	PRT	
[0010]	<213>	人工序列	
[0011]	<220>		
[0012]	<223>	合成肽	
[0013]	<400>	1	
[0014]	Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu		
[0015]	1	5	10 15