

芳香杂环类化合物、药物组合物及其应用

本申请要求申请日为 2020 年 12 月 24 日的中国专利申请 2020115524787 的优先权。
本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及芳香杂环类化合物、药物组合物及其应用。

背景技术

细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)家族的成员在增殖中起着关键的调节作用。CDK7 在哺乳动物 CDK 中独一无二，具有整合激酶活性，调节细胞周期和转录。在胞质溶胶中，CDK7 作为异源三聚体复合物存在并且被认为起 CDK1/2 激活激酶(CAK)的作用，由此 CDK7 对 CDK1/2 中的保守残基的磷酸化是完全催化性 CDK 活性和细胞周期进程所必需的。在细胞核中，CDK7 形成 RNA 聚合酶(RNAP)II 一般转录因子复合物的激酶核心，并且负责磷酸化 RNAP II 的 C-末端结构域(CTD)，这是基因转录起始的必要步骤。CDK7 的两个功能(即 CAK 和 CTD 磷酸化)一起支持细胞增殖、细胞周期和转录的关键方面。

RNAPIICTD 磷酸化的破坏已被证明优先影响半衰期短的蛋白质，包括抗凋亡 BCL-2 家族的蛋白质。癌细胞已证明了通过上调 BCL-2 家族成员来规避促细胞死亡信号传导的能力。因此，抑制人 CDK7 激酶活性可能导致抗增殖活性。

CDK 家族成员激酶结构域的高序列和结构相似性阻碍了 CDK7 选择性抑制剂的发现。因此，需要发现和开发选择性 CDK7 抑制剂。这种 CKD7 抑制剂有望作为治疗 CLL 和其他癌症的治疗剂。

口服药物在生物体内发挥药理作用的前提是需要经过吸收、分布达到相应的作用部位。药物的透膜性可以反映药物在体内的吸收转运能力，药物的被动扩散与药物的生物膜通透性呈正相关，具有良好的生物膜通透性的药物更容易被胃肠道所吸收。口服药物的外排率是表征其被吸收的一个重要的参数，外排率越低，表明该药物在胃肠道内被吸收的越好。

WO2018013867A1 专利公开了一种 CDK7 抑制剂，在此基础上，本发明研究者发现，该专利文献所公开的化合物在 Caco-2 单细胞层渗透试验模型中存在透膜性较差和外排率高的问题，从而将会影响药物在胃肠道中的吸收。然而，本发明的研究者惊奇地发现，对该专利文献所公开的化合物进行创造性的结构改造后，得到的本发明的化合物在保持较

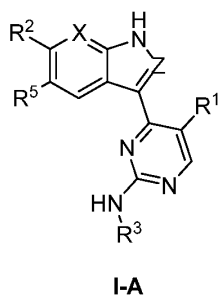
高的生物学活性的同时，还能够在 Caco-2 单细胞层渗透试验模型中具有更高的透膜性和更低外排率，将会更有利于口服吸收。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是针对现有 CDK7 抑制剂存在较低透膜性和高外排率的缺陷，提供了一种结构新颖，具有较高 CDK7 抑制活性，同时具有更好的透膜性和低外排率的 CDK7 抑制剂，本发明的化合物能够解决现有的 CDK7 抑制剂所存在的低口服利用度和低胃肠道吸收率的问题。

本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供了一种如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者（指前述如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体或其非对映异构体）的药学上可接受的盐，或前述任一者（指前述如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体或药学上可接受的盐）的晶型或溶剂合物：



R^1 为 CF_3 、 CHF_2 、F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 或 CN；

R^5 为 H、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

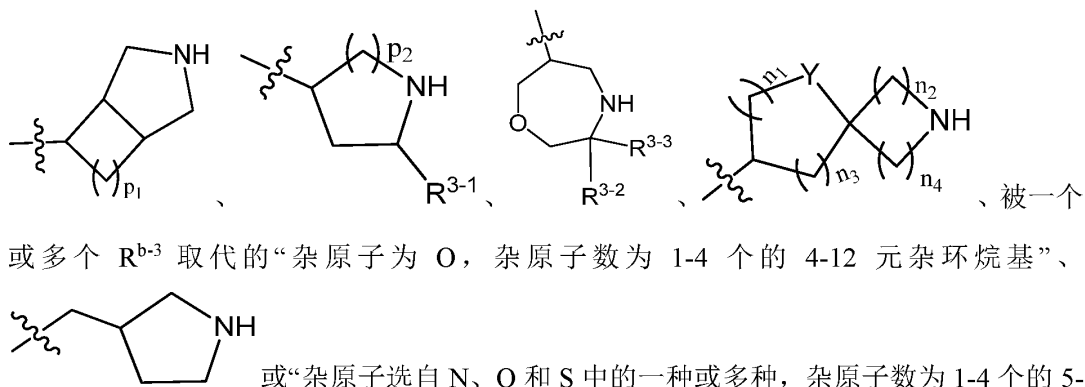
X 为 N 或 $C(R^4)$ ， R^4 为 $-P(=O)Me_2$ ；

Z 为 N 或 CH；

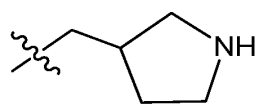
R^2 为 H、卤素、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”、被一个或多个 R^{a-3} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 CN；

R^{a-1} 、 R^{a-2} 和 R^{a-3} 独立地为 CN、氧代、被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 NH_2 、OH 或 C_1 - C_6 烷基； R^{a-1-1} 独立地为 CN、OH 或卤素；

R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、



或多个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、



或“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-

10 元杂芳基”；

R^{b-1} 独立地为卤素、OH、 $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ 、 C_1 - C_6 烷基或“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1 - C_6 烷基”；

R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^{b-1-3} 独立地为 OH 或 $NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$ ； R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^{b-2} 独立地为 OH、卤素、 C_3 - C_8 环烷基、被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基或“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”；

R^{b-2-1} 和 R^{b-2-2} 独立地为 OH、 C_1 - C_6 烷基或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”；

p_1 为 0、1、2 或 3；

p_2 为 2 或 3， R^{3-1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基或“被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基”；

Y 为 O 或 CH_2 ， n_1 为 1 或 2， n_2 、 n_3 和 n_4 独立地为 0、1、2 或 3，且 n_2 和 n_4 不同时为 0；

R^{b-3} 独立地为卤素、OH、 C_1 - C_6 烷基或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”。

在本发明某些优选实施方案中，所述如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物中的某些基团如下定义，未提及的基团同本申请任一方案所述（简称“在本发明某一方案中”），

当 R^1 为 C_1 - C_6 烷基时，所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基，例如甲基。

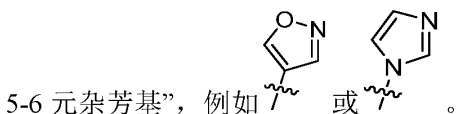
在本发明某一方案中，当 R^5 为卤素时，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I，例如 F。

在本发明某一方案中，当 R^5 为 C_1 - C_6 烷基时，所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

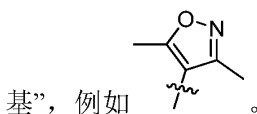
在本发明某一方案中，当 R^5 为 C_1 - C_6 烷氧基时，所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 烷氧基，优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基，例如甲氧基。

在本发明某一方案中，当 R^2 为卤素时，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I，例如 F。

在本发明某一方案中，当 R^2 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N 和 O 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的

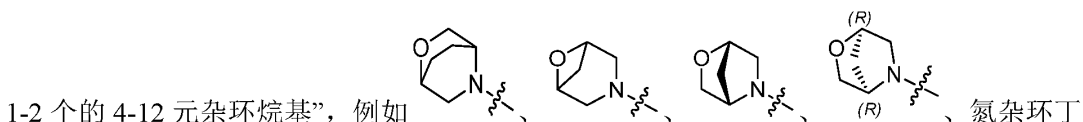


在本发明某一方案中，当 R^2 为被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”时，所述被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”为被一个或 2 个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N 和 O 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-6 元杂芳基”，例如

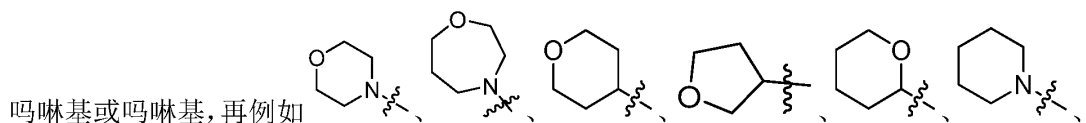


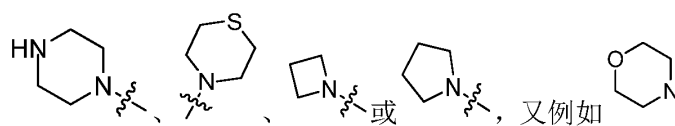
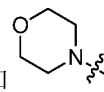
在本发明某一方案中，当 R^2 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”或“被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基””时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为单环、双环或桥环，所述双环包括螺环或稠环。

在本发明某一方案中，当 R^2 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为

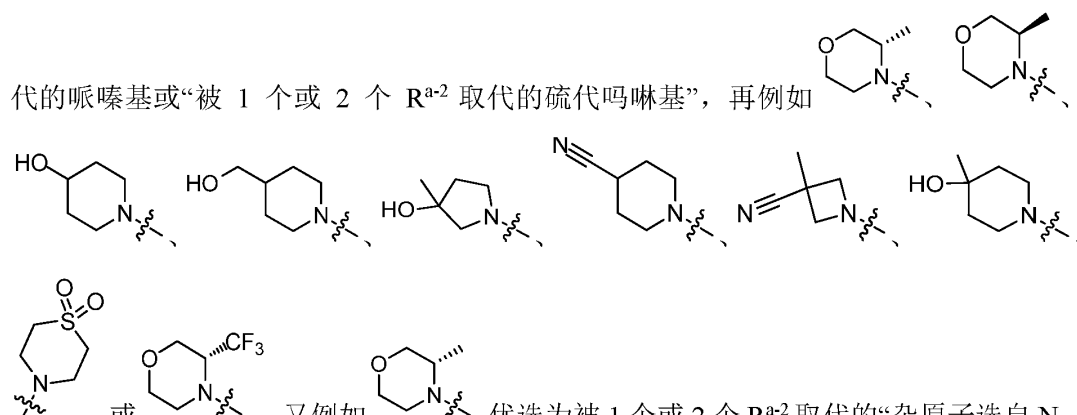
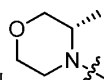


烷基、氧杂氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、硫代

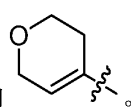


，又例如 ；优选为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 2 个的 4-12 元杂环烷基”。

在本发明某一方案中，当 R^2 为被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”时，所述被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-2 个的 4-12 元杂环烷基”，例如被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的吗啉基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的氮杂环丁烷基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的四氢呋喃基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的四氢吡喃基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的哌啶基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的吡咯烷基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取

代的哌嗪基或“被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的硫代吗啉基”，再例如 ，又例如 ；优选为被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 2 个的 4-12 元杂环烷基”。

在本发明某一方案中，当 R^2 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为

1-2 个的 4-12 元杂环烯基”，例如二氢呋喃基，再例如 。

在本发明某一方案中，当 R^{a-1} 、 R^{a-2} 和 R^{a-3} 独立地为被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基时，所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

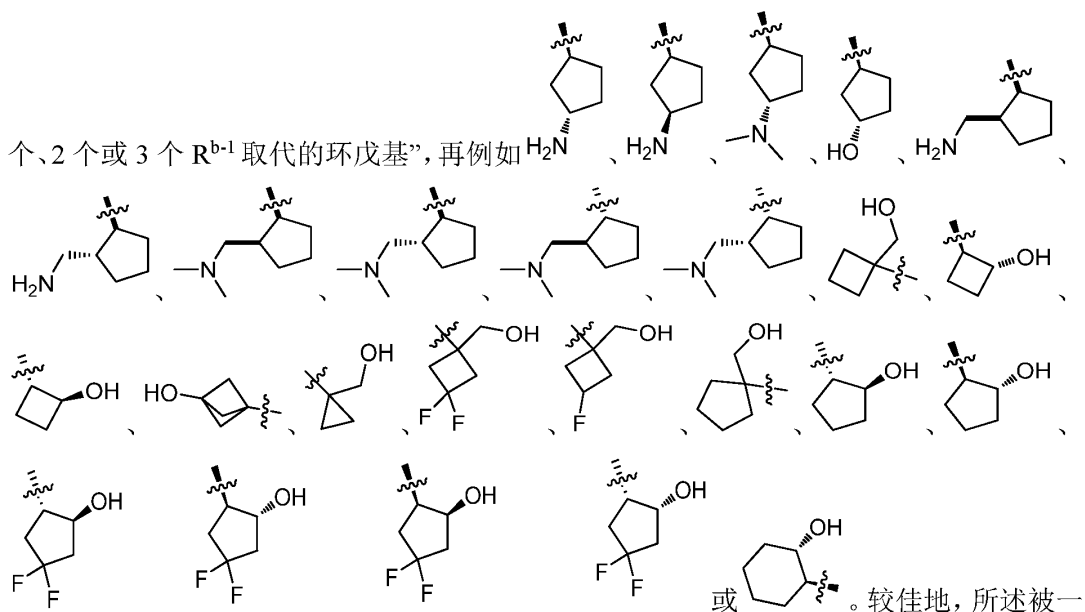
在本发明某一方案中，当 R^{a-1} 、 R^{a-2} 和 R^{a-3} 独立地为 C_1 - C_6 烷基时，所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^{a-1-1} 为卤素时，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I，例如 F。

在本发明某一方案中,当 R^2 为 C_1 - C_6 烷基时,所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基,优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基,例如甲基。

在本发明某一方案中,当 R^2 为 C_1 - C_6 烷氧基时,所述 C_1 - C_6 烷氧基为 C_1 - C_3 烷氧基,优选为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基,例如甲氧基。

在本发明某一方案中,当 R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基时,所述被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基为被1个、2个或3个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_6 环烷基,例如被1个、2个或3个 R^{b-1} 取代的环丙基、被1个、2个或3个 R^{b-1} 取代的环丁基或“被1



个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基为被1个、2个或3个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_5 环烷基。

在本发明某一方案中,当 R^{b-1} 独立地为卤素时,所述卤素为F、Cl、Br或I,例如F。

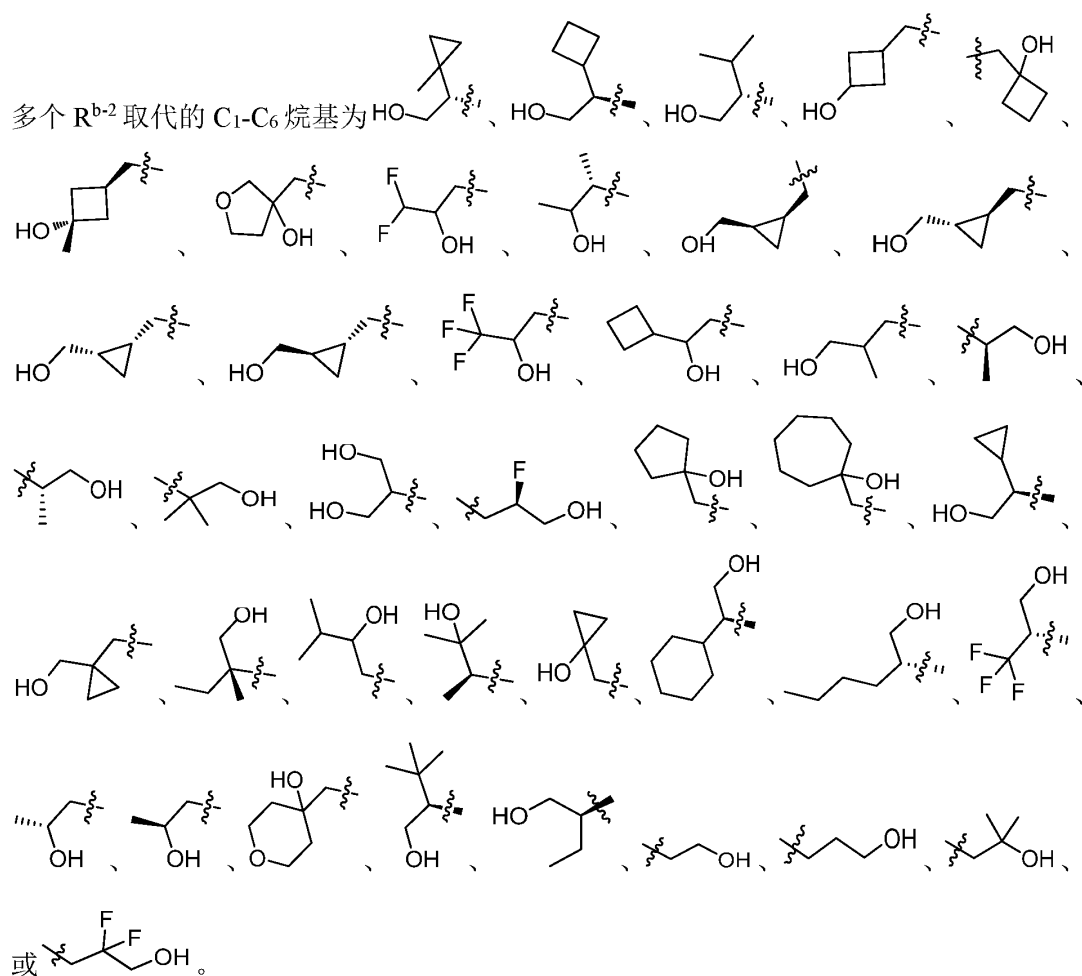
在本发明某一方案中,当 R^{b-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基时,所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基,优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基,例如甲基。

在本发明某一方案中,当 R^{b-1} 独立地为“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1 - C_6 烷基”时,所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基,优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基,例如甲基。

在本发明某一方案中,当 R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基时,所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基,优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基,例如甲基。

在本发明某一方案中,当 R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 独立地为 C_1 - C_6 烷基时,所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基,优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基,例如甲基。

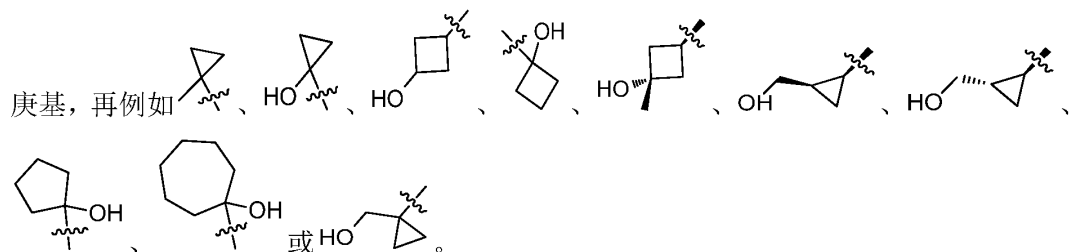
在本发明某一方案中,当 R^3 为被一个或多个 R^{b-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基时,所述 C_1 - C_6 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或仲丁基;较佳地,所述被一个或



在本发明某一方案中, 当 R^{b-2} 独立地为卤素时, 所述卤素为 F、Cl、Br 或 I, 例如 F。

在本发明某一方案中, 当 R^{b-2} 独立地为 C_3 - C_8 环烷基时, 所述 C_3 - C_8 环烷基为 C_3 - C_7 环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

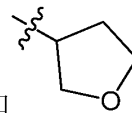
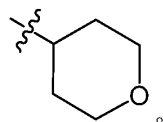
在本发明某一方案中, 当 R^{b-2} 独立地为被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基时, 所述被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基为被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的 C_3 - C_7 环烷基, 例如被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环丙基、被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环丁基、被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环戊基、被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环己基或被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环



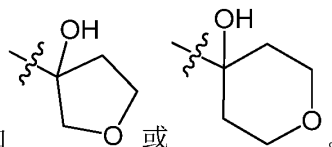
在本发明某一方案中，当 R^{b-2} 独立地为“被一个或多个 OH 取代的 C_3-C_8 环烷基”，所述 C_3-C_8 环烷基为 C_3-C_6 环烷基，例如环丁基。

在本发明某一方案中，当 R^{b-2} 独立地为杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基时，所述“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为“杂原子为 O，杂

原子数为 1 个的 4-6 元杂环烷基”；例如四氢呋喃基或四氢吡喃基，再例如



在本发明某一方案中，当 R^{b-2} 独立地为“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”时，所述“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为“被 1 个或 2 个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1 个的 4-6 元杂环烷基”；例如“被 1 个或 2 个 R^{b-2-2} 取代的四氢呋喃基”或“被 1 个或 2



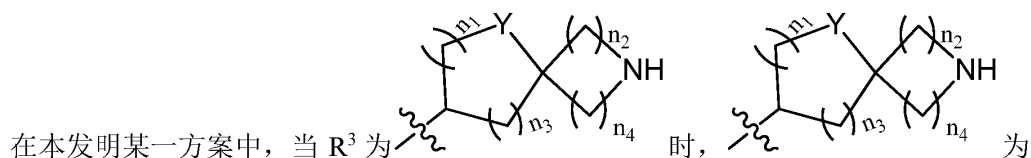
个 R^{b-2-2} 取代的四氢吡喃基”，再例如

在本发明某一方案中，当 R^{b-2-1} 和 R^{b-2-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

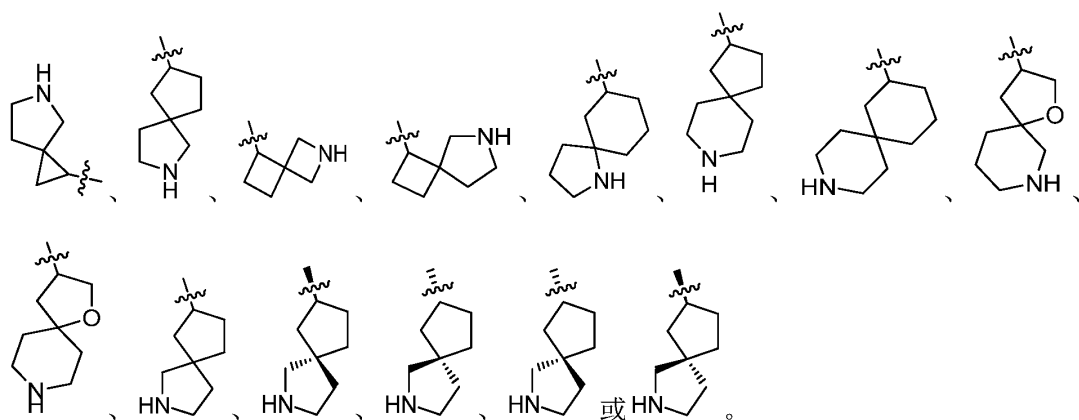
在本发明某一方案中，当 R^{b-2-1} 和 R^{b-2-2} 独立地为“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

在本发明某一方案中，当 R^{3-1} 为 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

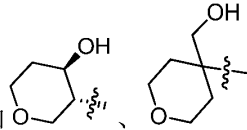
在本发明某一方案中，当 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_1-C_6 烷基时，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

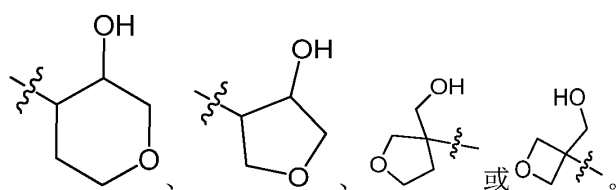


在本发明某一方案中，当 R^3 为



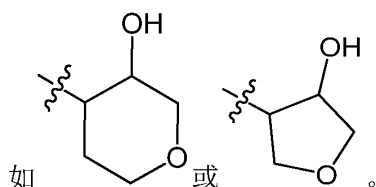
在本发明某一方案中，当 R^3 为被一个或多个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”时，所述被一个或多个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-2 个的 4-6 元杂环烷基”，例如被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代的氧杂环丁烷基、被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代

的四氢呋喃基或“被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代的四氢吡喃基”，再例如 



在本发明某一方案中，当 R^{b-3} 独立地为“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”时，所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_3 烷基，优选为甲基、乙基、正丙基或异丙基，例如甲基。

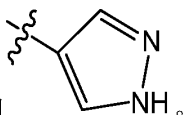
在本发明某一方案中，当 R^3 为被一个或多个 OH 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”时，所述被一个或多个 OH 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为被一个 OH 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-2 个的 4-6 元杂环烷基”，例如被一个 OH 取代的四氢呋喃基或“被一个 OH 取代的四氢吡喃基”，再例



如

或

在本发明某一方案中，当 R^3 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”时，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”为“杂原子选自 N 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-6 元杂芳基”，例如吡唑基，再例如



元杂芳基”，例如吡唑基，再例如

在本发明某一方案中，其中， R^3 表示 $-(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M$;

其中， R^{M1} 、 R^{M2} 、 R^{N1} 、 R^{N2} 各自独立地表示氢、被 0、1、2 个选自羟基、 C_1 - C_6 烷基、卤素所取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基；或者 R^{M1} 、 R^{M2} ， R^{N1} 、 R^{N2} 各自独立地与与之共同相连碳原子一起成为 3-6 元环，该环中任意地含有 0、1、2 个选自 O，N，S 的杂原子；进一步地，该环还可以任意地被 0、1、2 个选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、羟基的取代基所取代；

其中，L 表示 $-CR^{Q1}R^{Q2}-$ 或者 $-C_3$ - C_6 环烷基-；其中， R^{Q1} 、 R^{Q2} 各自独立地表示氢、被 0、1、2 个选自羟基、 C_1 - C_6 烷基、卤素所取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基；或者 R^{Q1} 、 R^{Q2} 各自独立地与与之共同相连碳原子一起成为 3-6 元环，该环中任意地含有 0、1、2 个选自 O，N，S 的杂原子；进一步地，该环还可以任意地被 0、1、2 个选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、羟基的取代基所取代；

其中，M 表示氢、羟基或者被 0、1、2 个选自羟基、 C_1 - C_6 烷基、卤素所取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基；

其中，m、s、t 各自独立地表示 0、1、2、3；

其中， $-(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M$ 中至少有一个基团被羟基所取代。

在本发明某一方案中， R^1 为 CF_3 、Cl、Br 或 CN。

在本发明某一方案中， R^1 为 CF_3 。

在本发明某一方案中， R^5 为 H、卤素 (F) 或 C_1 - C_6 烷氧基 (OCH_3)。

在本发明某一方案中， R^5 为 H。

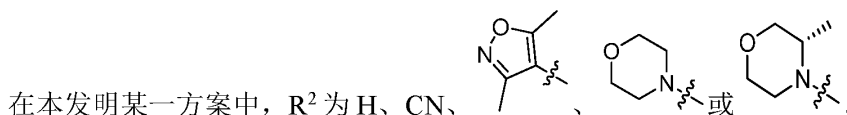
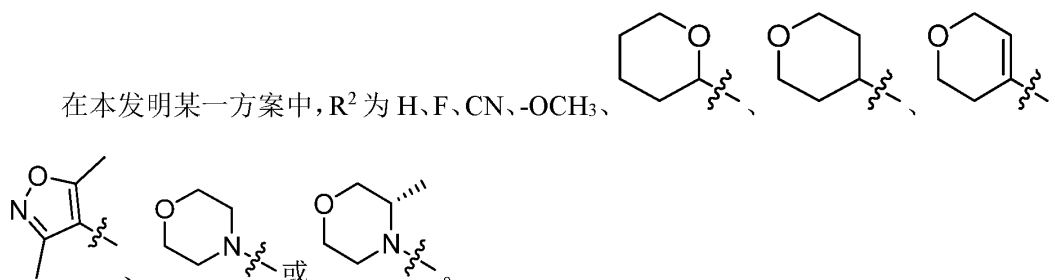
在本发明某一方案中，X 为 $C(R^4)$ 。

在本发明某一方案中，Z 为 CH。

在本发明某一方案中， R^2 为 H、卤素、被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”、 C_1 - C_6 烷氧基或 CN。

在本发明某一方案中， R^2 为 H、被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”或 CN。

在本发明某一方案中， R^{a-1} 和 R^{a-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。



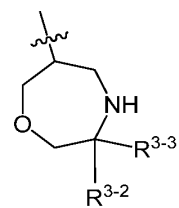
在本发明某一方案中， p_1 为 0 或 3，例如为 3。

在本发明某一方案中，当 Y 为 O 时， n_1 为 1， n_3 为 0 或 1；较佳地，当 Y 为 O 时， n_1 为 1， n_3 为 0。

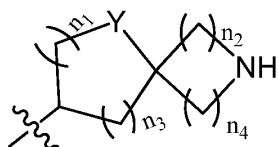
在本发明某一方案中，当 R^{b-1} 的个数为一个时， R^{b-1} 为 OH、 $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ 或“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1-C_6 烷基”；当 R^{b-1} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-1} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”。

在本发明某一方案中，当 R^{b-2} 的个数为一个时， R^{b-2} 为 OH、被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、或“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”；当 R^{b-2} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-2} 为 OH、被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、或“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”；其中，当 R^{b-2-1} 的个数为一个时， R^{b-2-1} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”，当 R^{b-2-1} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-2-1} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”，当 R^{b-2-2} 的个数为一个时， R^{b-2-2} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”，当 R^{b-2-2} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-2-2} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”。

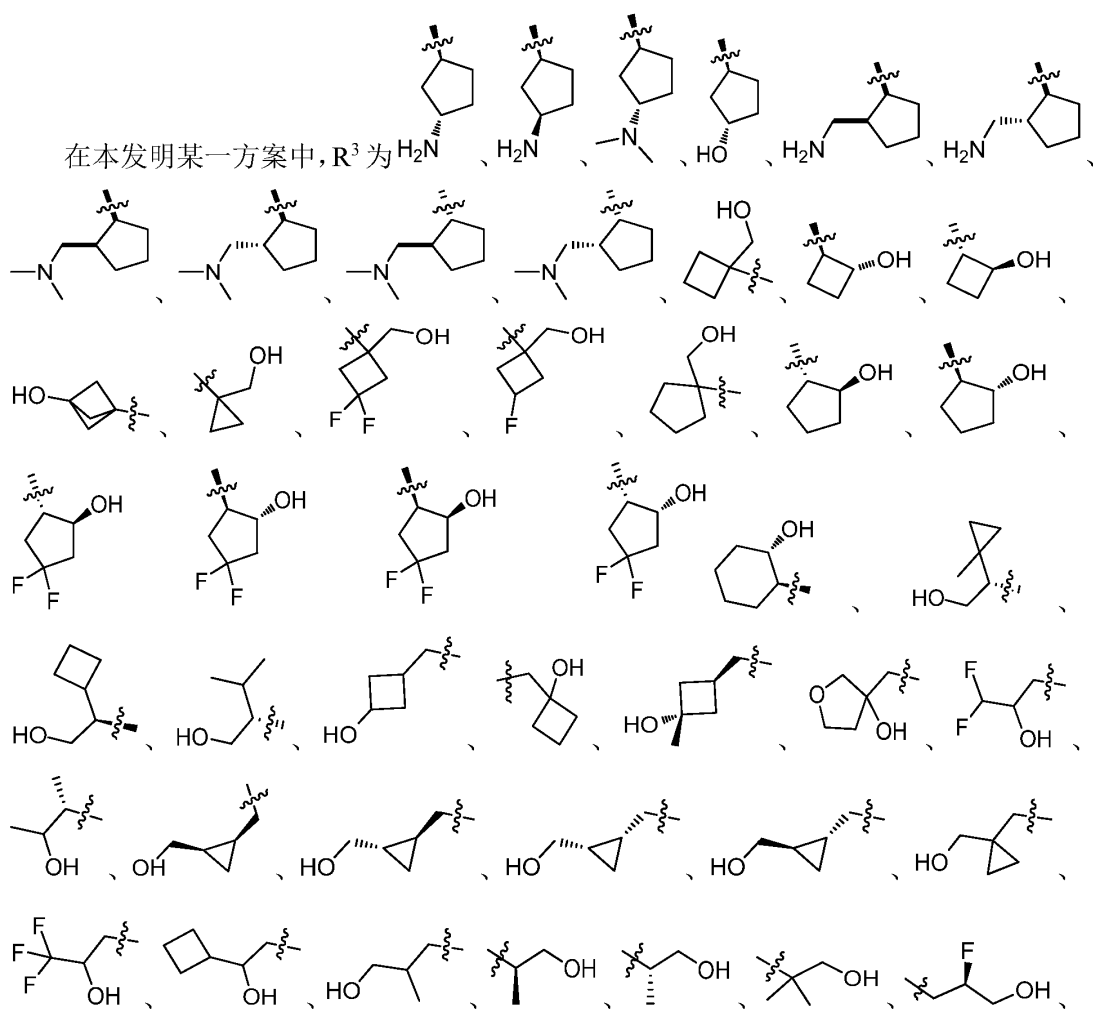
在本发明某一方案中，当 R^{b-3} 的个数为一个时， R^{b-3} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”；当 R^{b-3} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-3} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”。

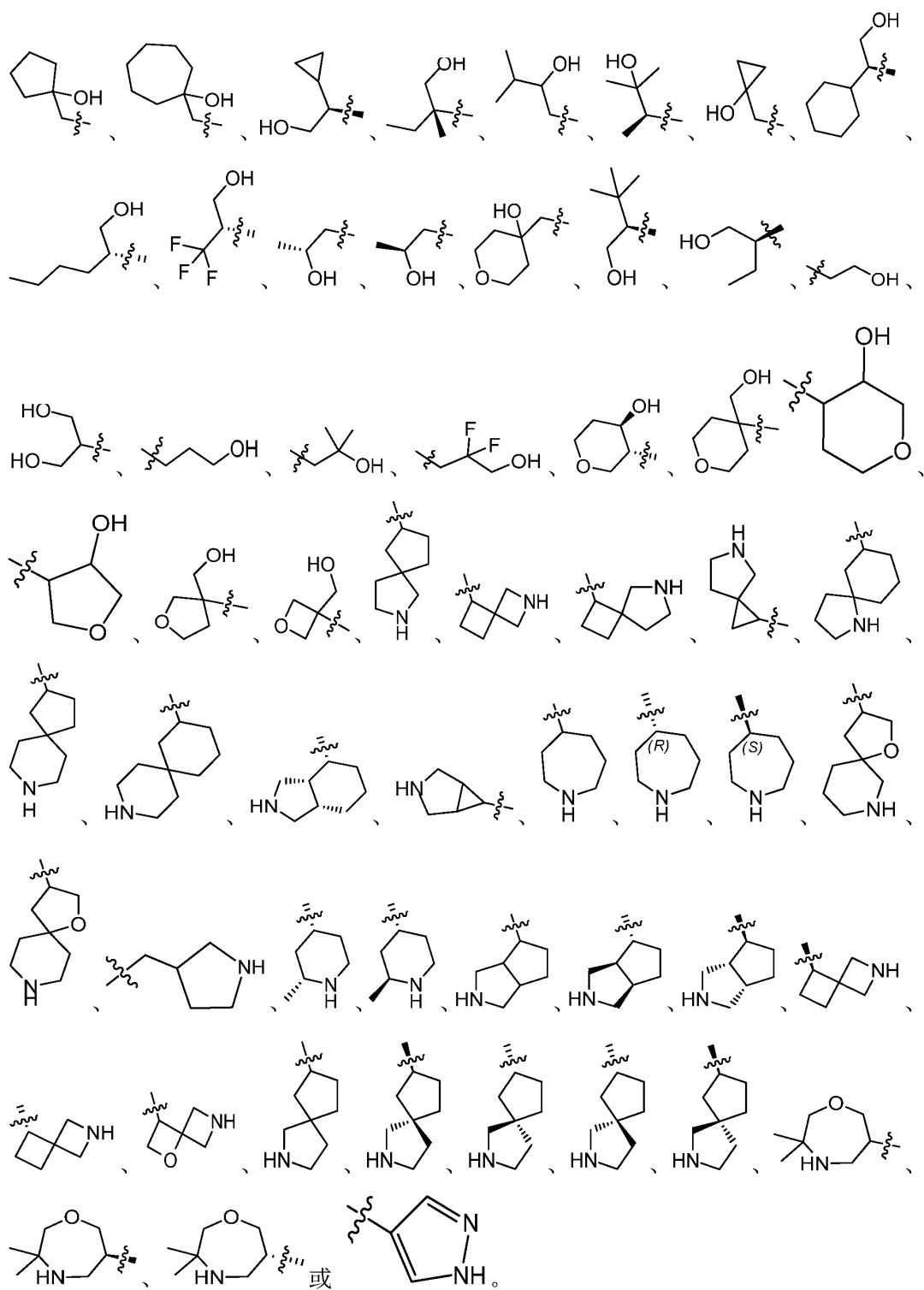


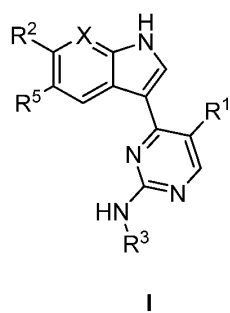
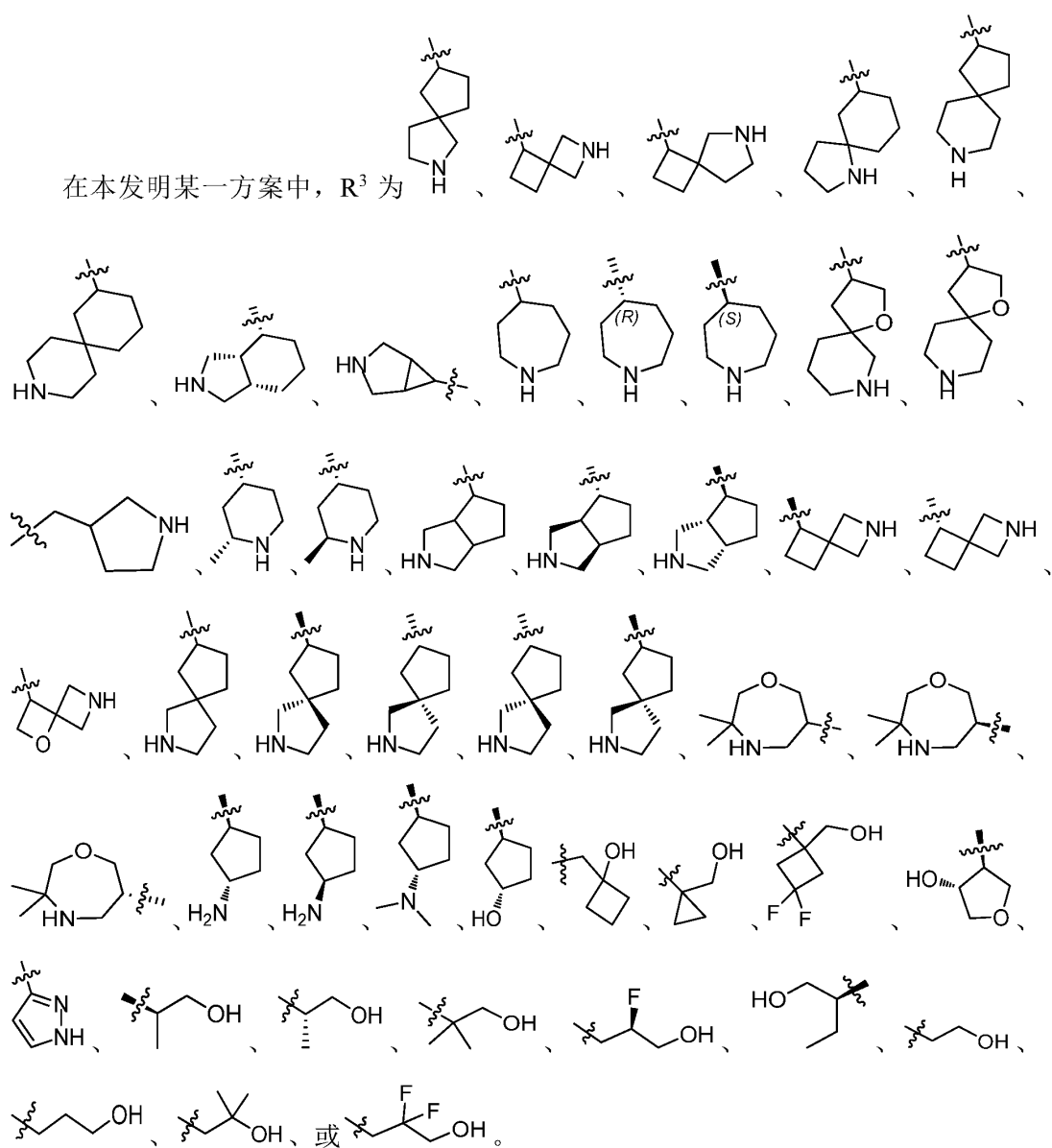
在本发明某一方案中， R^3 为被一个或多个 R^{b-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、



或被一个或多个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”。







其中,

R^1 为 CF_3 、F、Cl、Br 或 CN;

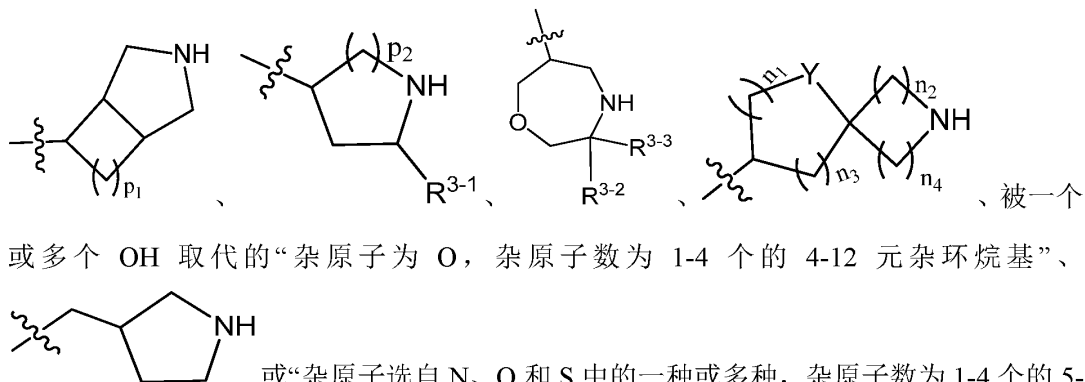
R^5 为 H 或卤素;

X 为 N 或 $C(R^4)$, R^4 为 $-P(=O)Me_2$;

R^2 为 H、卤素、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、 C_2-C_6 炔基或 CN;

R^{a-1} 和 R^{a-2} 独立地为 CN、氧代、被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 NH_2 、OH 或 C_1-C_6 烷基; R^{a-1-1} 独立地为 CN、OH 或卤素;

R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3-C_8 环烷基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、



R^{b-1} 独立地为卤素、OH、 $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ 或“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1-C_6 烷基”;

R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基;

R^{b-1-3} 独立地为 OH 或 $NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$; R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基;

R^{b-2} 独立地为 OH、卤素或“被一个或多个 OH 取代的 C_3-C_8 环烷基”;

p_1 为 0、1、2 或 3;

p_2 为 2 或 3, R^{3-1} 为 H 或 C_1-C_6 烷基;

R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基或“被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基”;

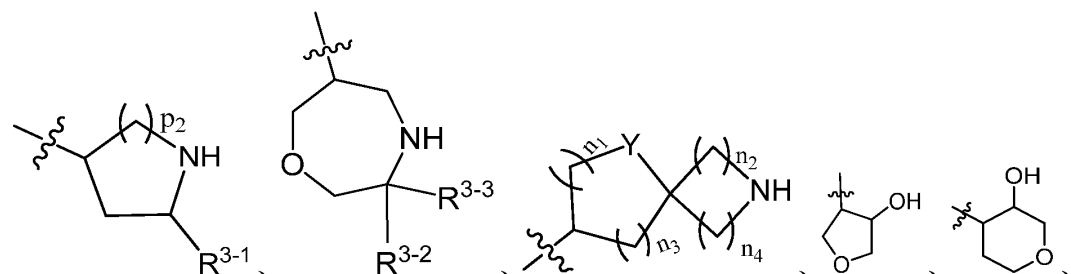
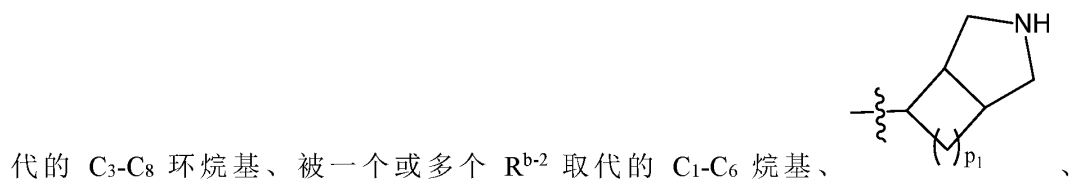
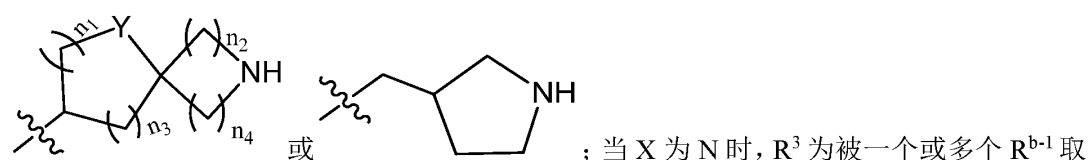
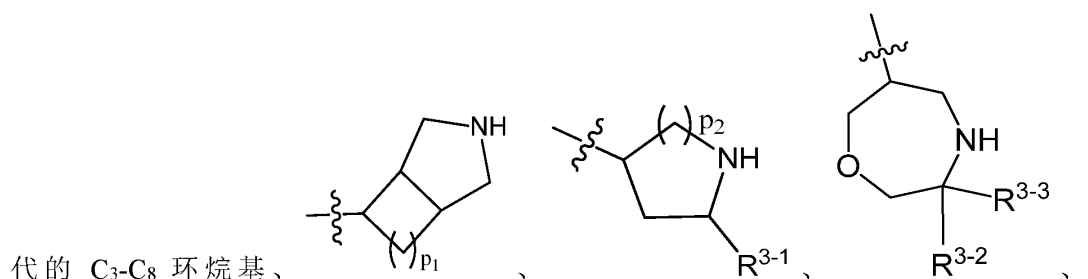
Y 为 O 或 CH_2 , n_1 为 1 或 2, n_2 、 n_3 和 n_4 独立地为 0、1、2 或 3, 且 n_2 和 n_4 不同时为 0。

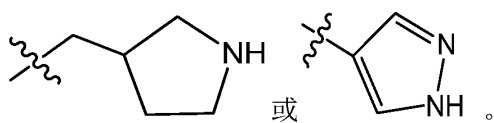
在本发明某一方案中, 当 X 为 $C(R^4)$, R^4 为 $-P(=O)Me_2$ 时, R^2 为 H、卤素、 C_1-C_6 烷

氧基或 CN；当 X 为 N 时， R^2 为被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”或 CN。

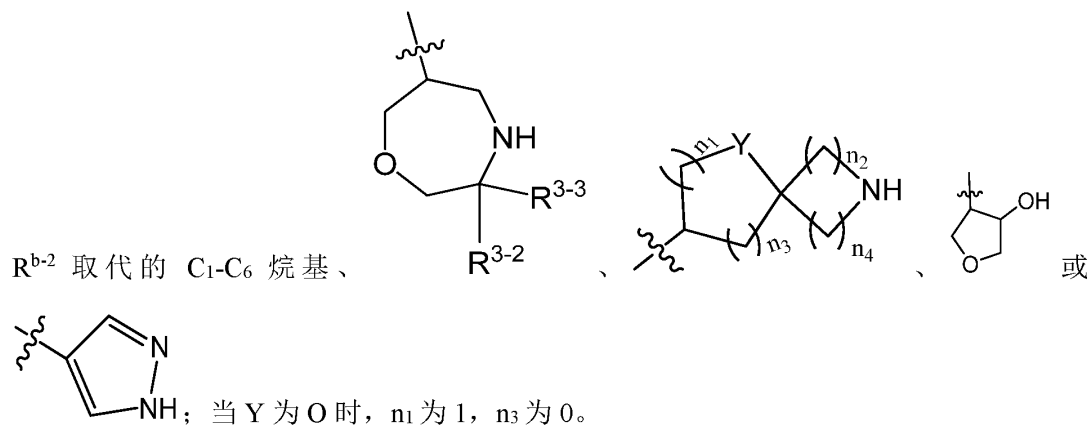
在本发明某一方案中，当 X 为 $C(R^4)$ ， R^4 为 $-P(=O)Me_2$ 时， R^2 为 H 或 CN；当 X 为 N 时， R^2 为被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”或 CN。

在本发明某一方案中，当 X 为 $C(R^4)$ ； R^4 为 $-P(=O)Me_2$ 时， R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取

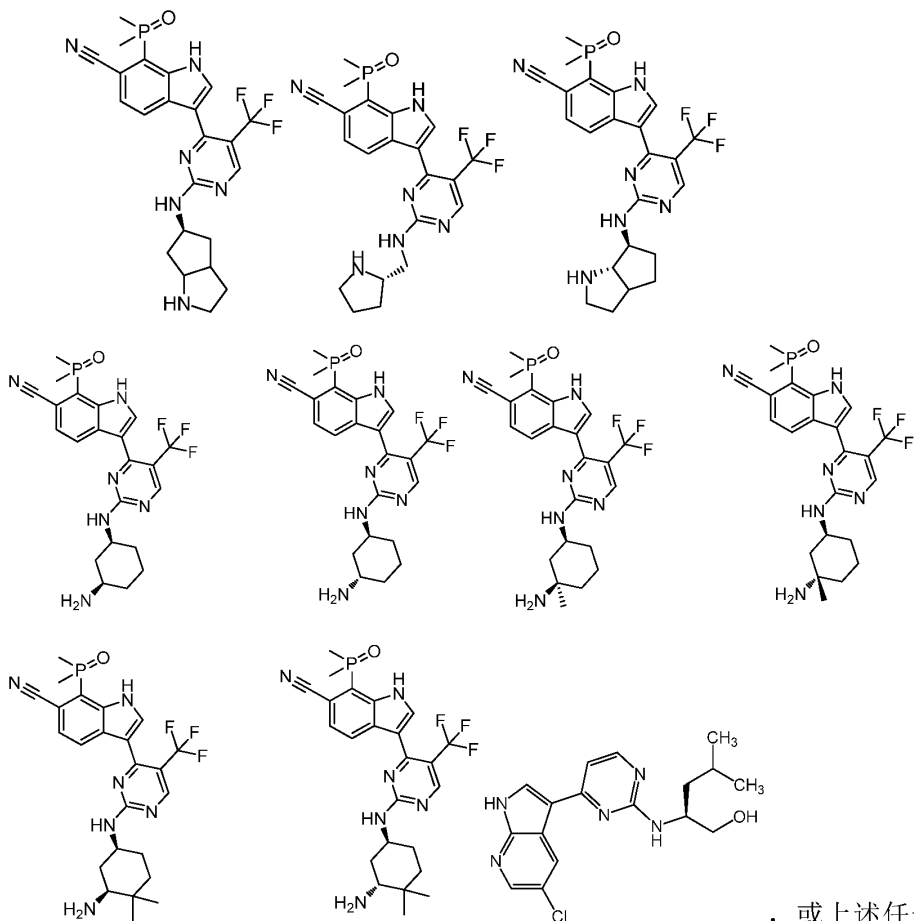




在本发明某一方案中， R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、被一个或多个

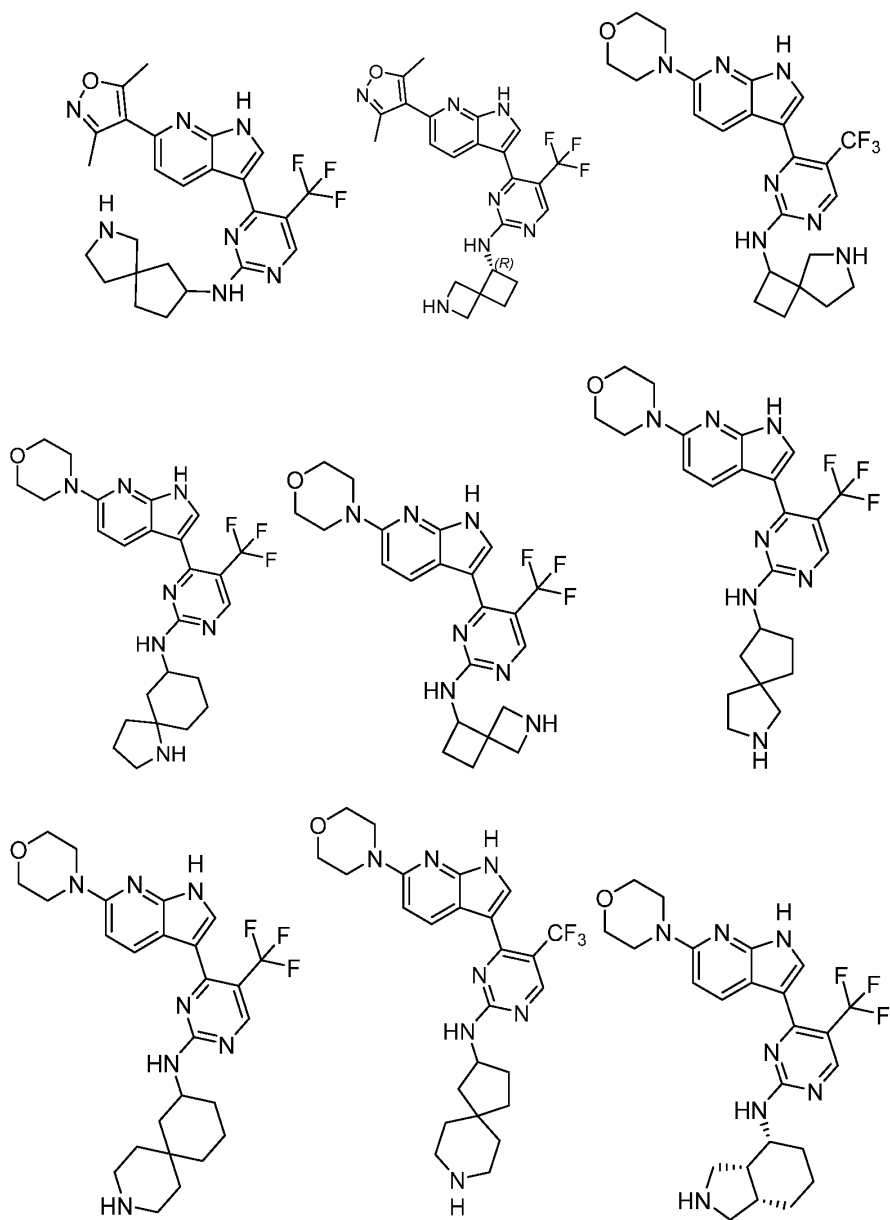


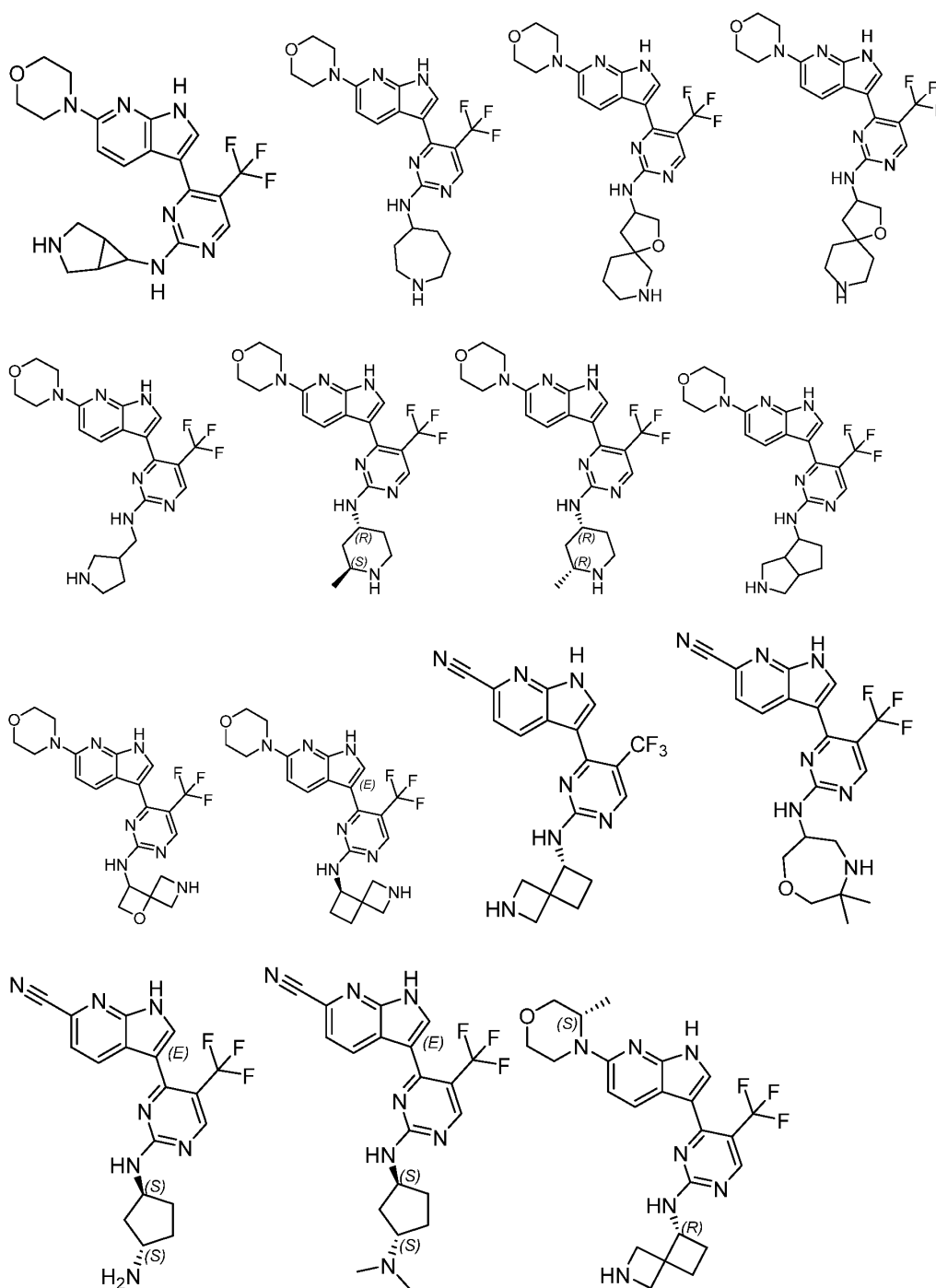
在本发明某一方案中，所述如式 I-A 所示的化合物不为以下化合物：

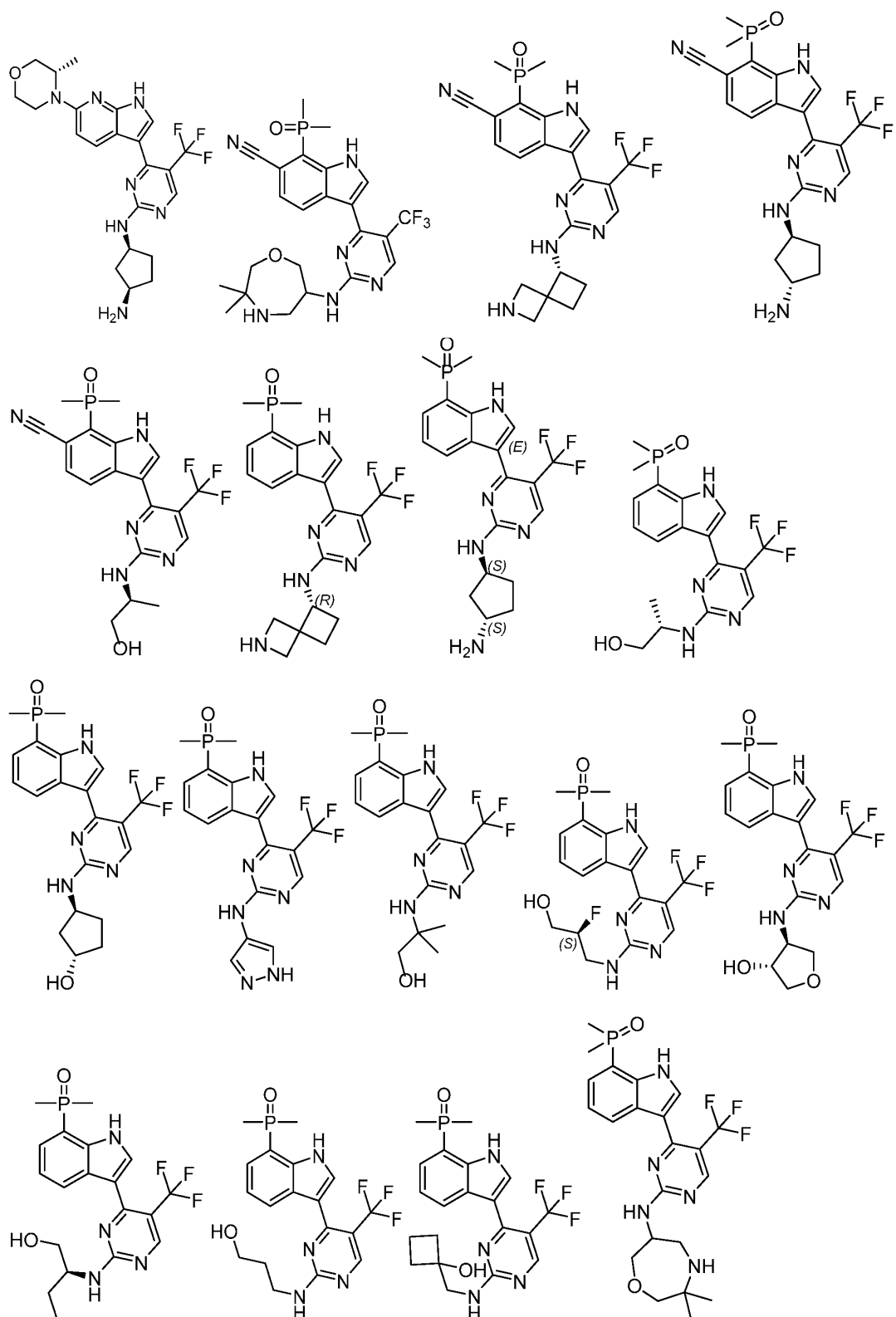


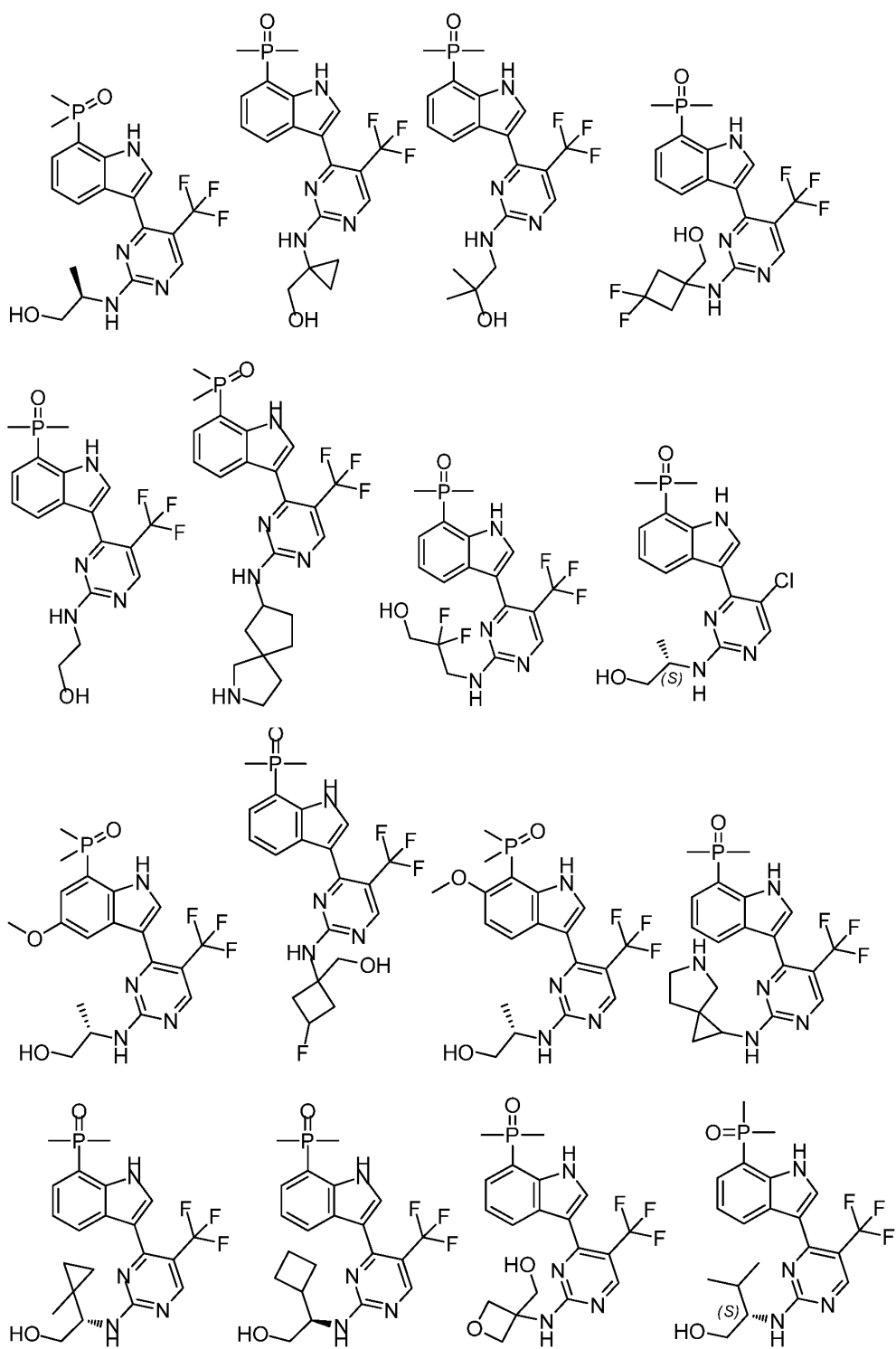
可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药。

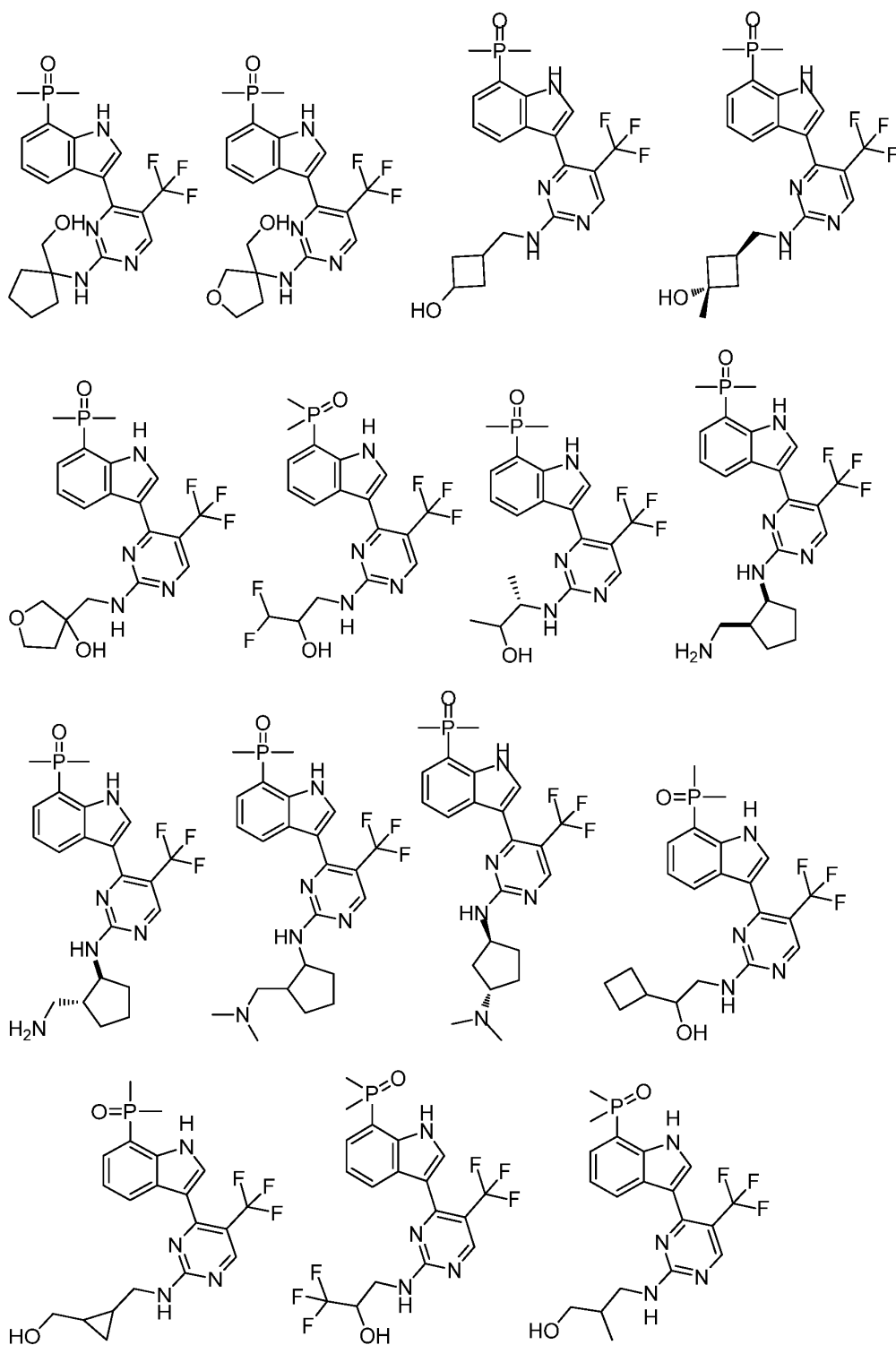
在本发明某一方案中，所述如式 I-A 所示的化合物为如下任一化合物：

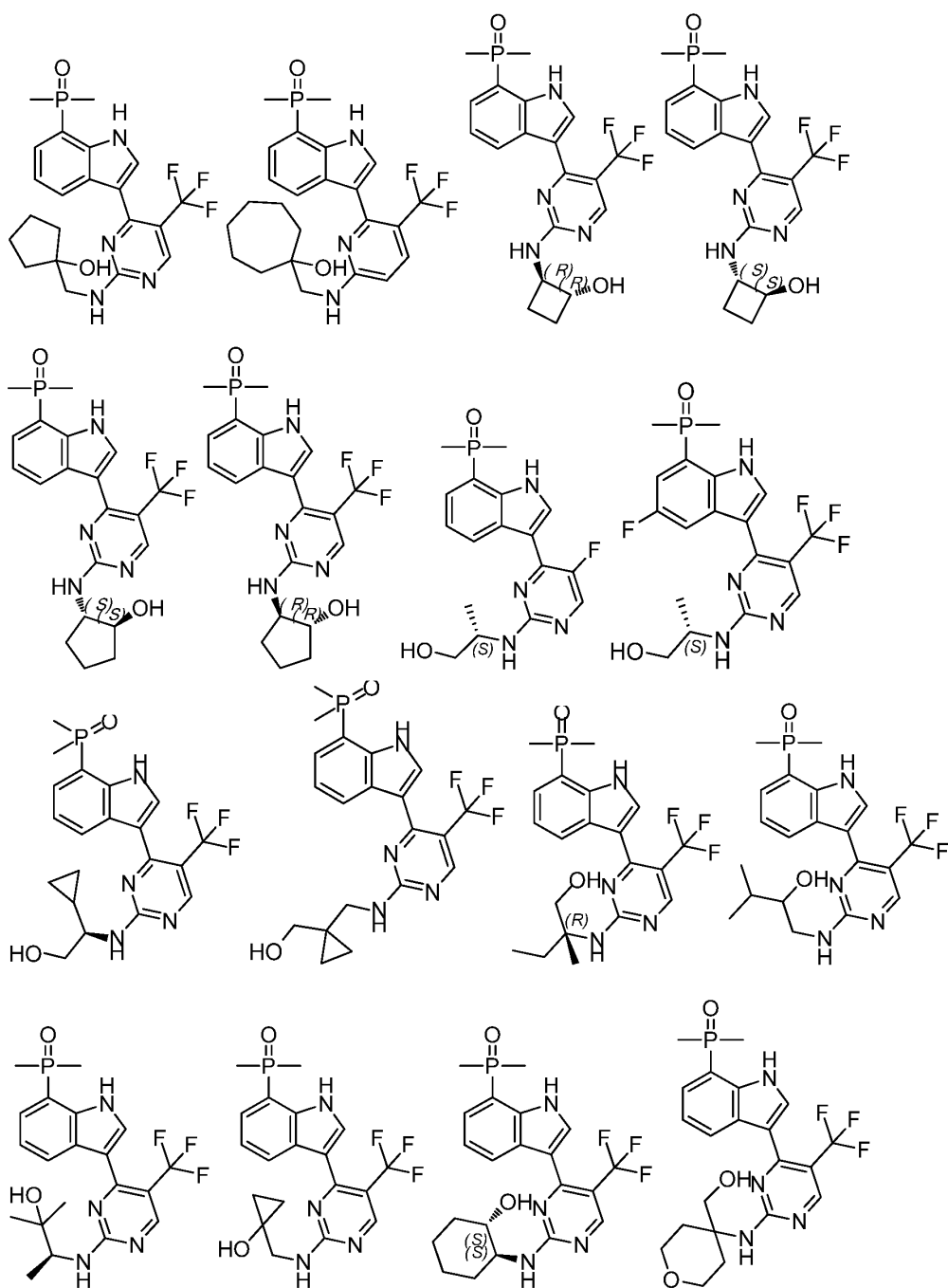


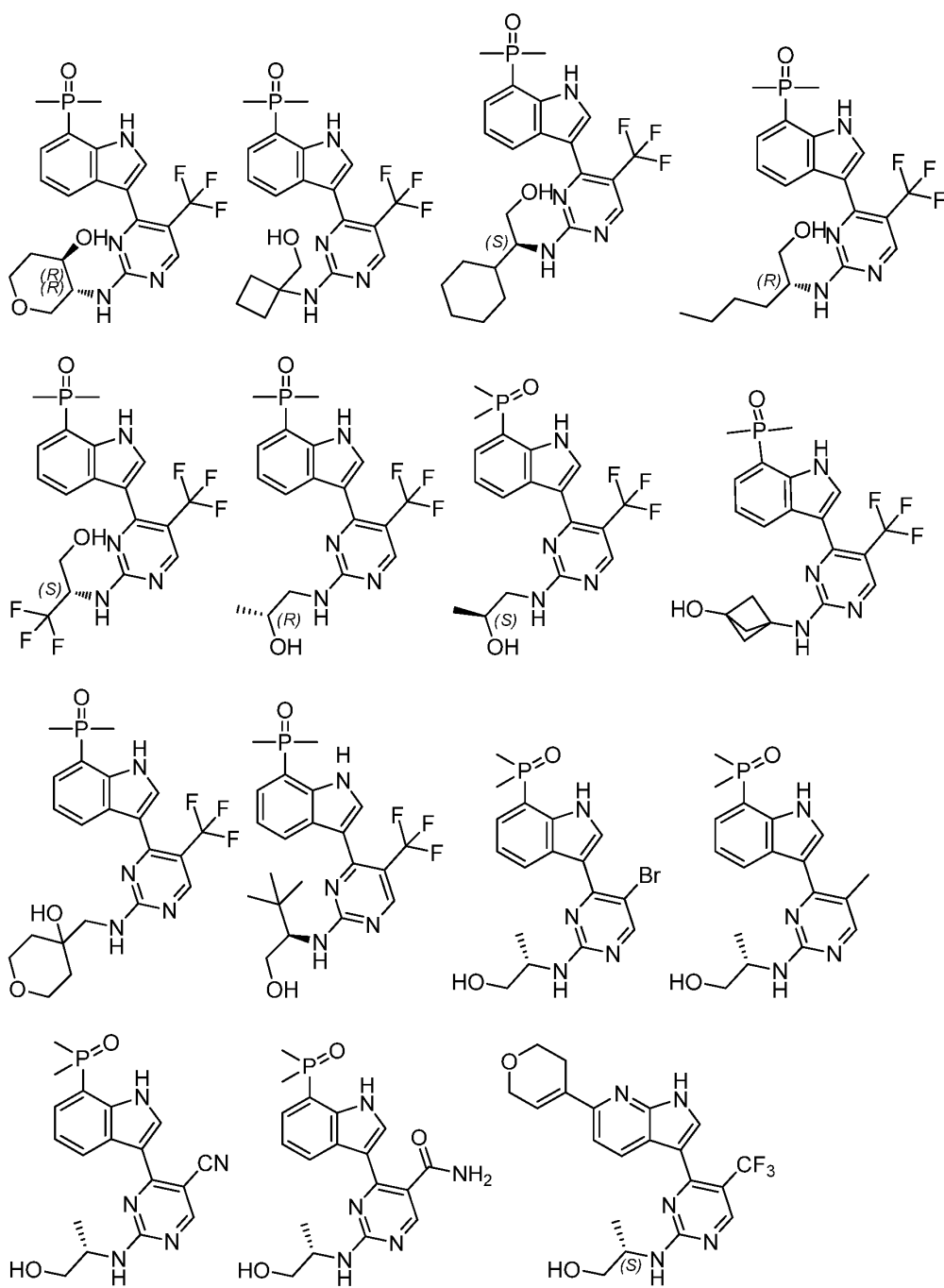


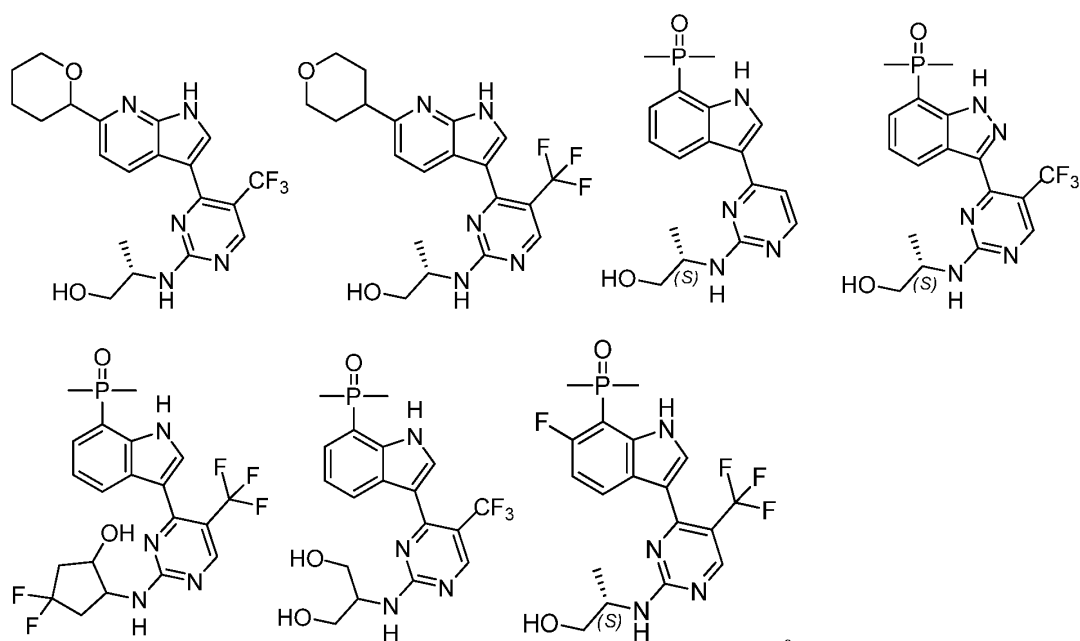




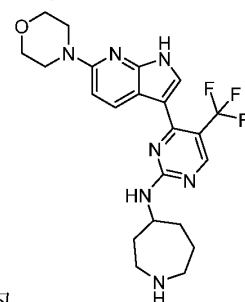




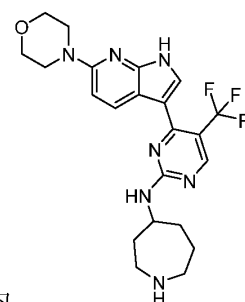




较佳地，所述的如式 I-A 所示的化合物为如下任一化合物：

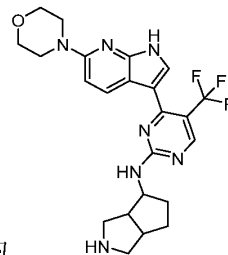


在下述条件下保留时间为 2.187 min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱：Chiralpak AD-3，250mmx30mm，10 μ m；流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇，梯度：B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%，保持 40% 的 B 相 1.2 分钟，然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟；流速：2.5mL/min；

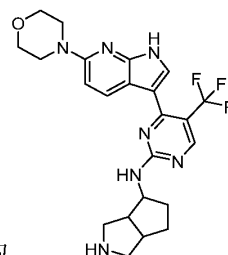


在下述条件下保留时间为 2.877 min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱：Chiralpak AD-3，250mmx30mm，10 μ m；流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇，梯度：B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%，保持 40% 的 B 相 1.2 分钟，然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟；流速：2.5mL/min；

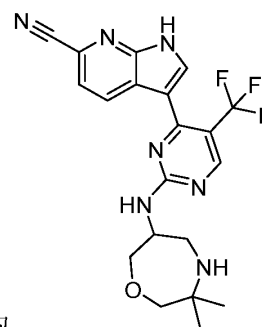
钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 2.5mL/ min;



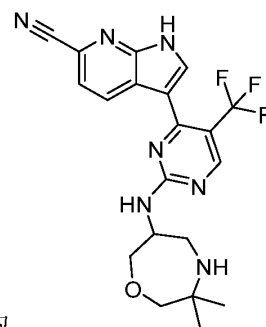
在下述条件下保留时间为 2.343 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak IG-3, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4mL/ min;



在下述条件下保留时间为 2.847 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak IG-3, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4mL/ min;



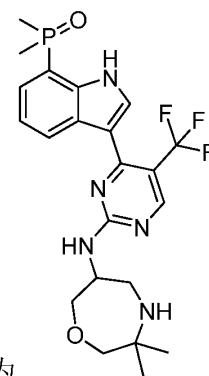
在下述条件下保留时间为 3.934 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 5% 的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5mL/ min;



在下述条件下保留时间为 4.355 min 的化合物, 其为

中的一个

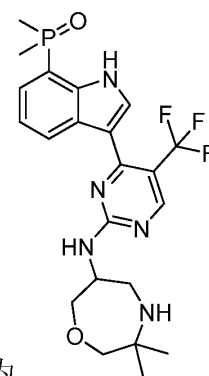
立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 保持 5%的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5mL/ min;



在下述条件下保留时间为 3.788 min 的化合物, 其为

中的一个立体

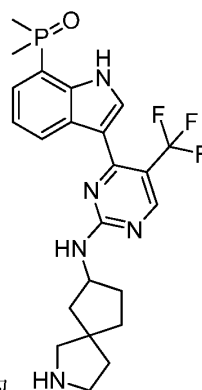
异构体: 色谱柱: 色谱柱:Phenomenex-Cellulose-2, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.8 mL/ min;



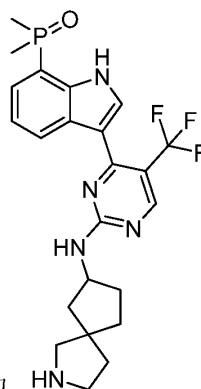
在下述条件下保留时间为 4.110 min 的化合物, 其为

中的一个立体

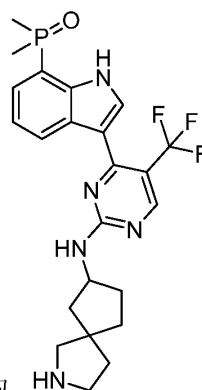
异构体: 色谱柱: 色谱柱:Phenomenex-Cellulose-2, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.8 mL/ min;



在下述条件下保留时间为 0.887 min 的化合物, 其为  中的一个立体异构体: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟, 流速: 4mL/min;

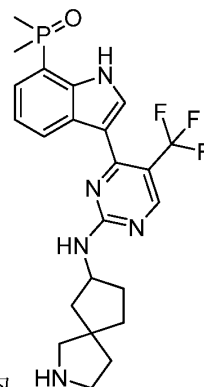


在下述条件下保留时间为 1.00 min 的化合物, 其为  中的一个立体异构体: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟, 流速: 4mL/min;

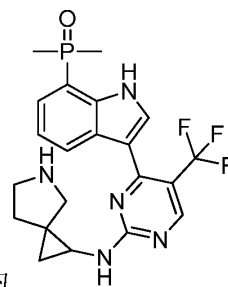


在下述条件下保留时间为 1.979 min 的化合物, 其为  中的一个立体异构体: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相

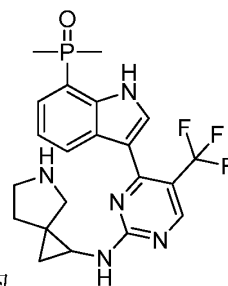
1.2 分钟，然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟， 流速: 4mL/ min;



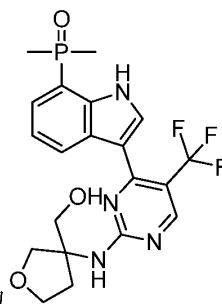
在下述条件下保留时间为 2.643 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟, 流速: 4mL/min;



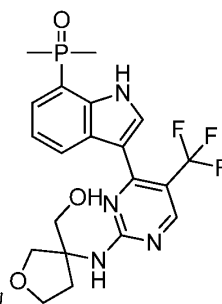
在下述条件下保留时间为 5.650 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: ChiralPak IG-3, 100 $\times$ 4.6mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 3 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min;



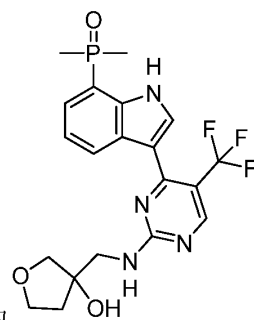
在下述条件下保留时间为 5.985 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: ChiralPak IG-3, 100 $\times$ 4.6mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 3 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min;



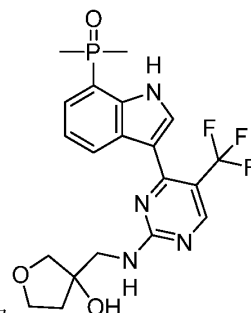
在下述条件下保留时间为 6.338 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150mm*4.6mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min;



在下述条件下保留时间为 7.132 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150mm*4.6mm, 3 μ m; A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 mL/min;

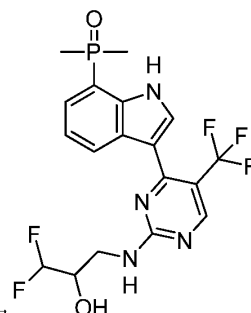


在下述条件下保留时间为 1.798 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟, 流速: 4mL/min;



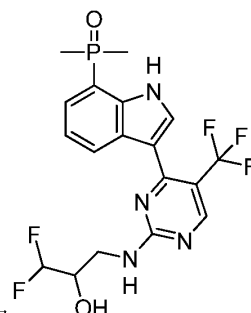
在下述条件下保留时间为 2.023 min 的化合物, 其为 中的一个立

体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟, 流速: 4mL/min;



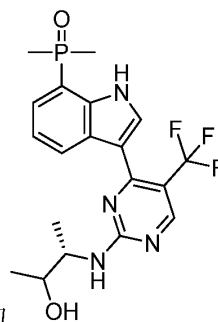
在下述条件下保留时间为 5.096 min 的化合物, 其为 中的一个立

体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 再在 0.5 分钟内从 40% 到 5%, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min;



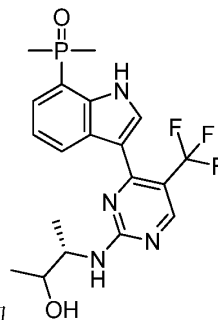
在下述条件下保留时间为 5.388 min 的化合物, 其为 中的一个立

体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 再在 0.5 分钟内从 40% 到 5%, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min;



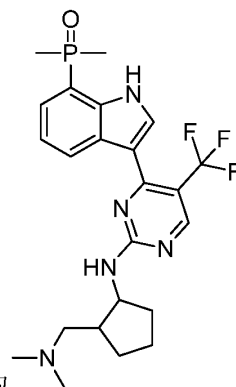
在下述条件下保留时间为 2.177 min 的化合物, 其为 中的一个立体

异构体: 色谱柱: Chiralpak AS-3, 100mm * 4.6mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟流速: 2.8mL/min;



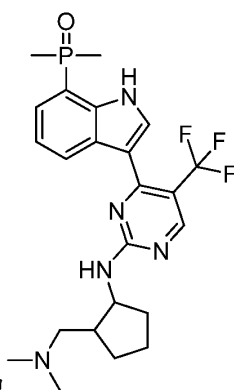
在下述条件下保留时间为 2.318 min 的化合物, 其为 中的一个立体

异构体: 色谱柱: Chiralpak AS-3, 100mm * 4.6mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟流速: 2.8mL/min;

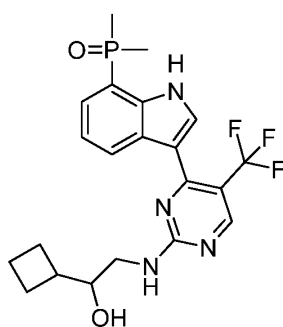


在下述条件下保留时间为 4.512 min 的化合物, 其为 中的一个立

体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150mm * 4.6 mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟; 在下述条件下保留时间为 6.985

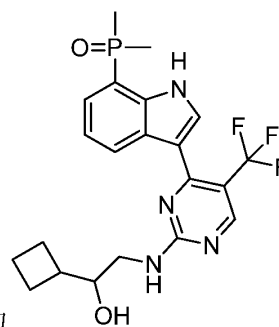


min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150mm * 4.6 mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟在下述条件下保留时间为 6.809 min 的化合物, 其为



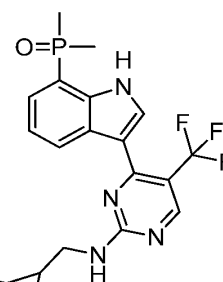
中的一个立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150 * 4.6mm, 3 μ m;

流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 3 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min;



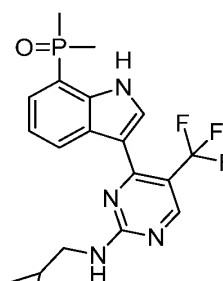
在下述条件下保留时间为 7.460 min 的化合物, 其为 中的一个

立体异构体: 色谱柱: Chiralpak AD-3, 150 * 4.6mm, 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 3 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 mL/min;



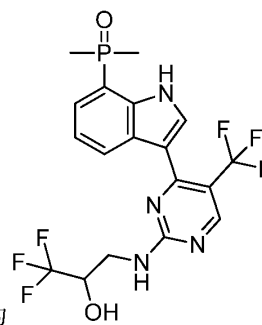
在下述条件下保留时间为 6.744 min 的化合物，其为 HO 中的一个

一个立体异构体：色谱柱: Chiralpak AD-3, 150×4.6mm, 3μm, 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇；梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%，保持 40%的 B 相 3 分钟，然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟，流速: 2.5 mL/min;



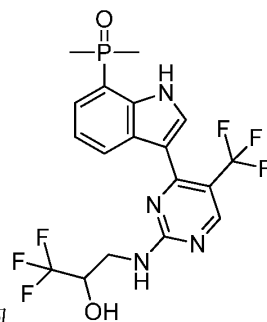
在下述条件下保留时间为 7.642 min 的化合物，其为 HO 中的一个

一个立体异构体：色谱柱: Chiralpak AD-3, 150×4.6mm, 3μm, 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇；梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%，保持 40%的 B 相 3 分钟，然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟，流速: 2.5 mL/min;



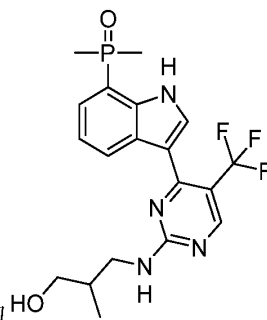
在下述条件下保留时间为 4.114 min 的化合物，其为 中的一个

立体异构体：色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD, 250mm*30mm, 10μm, 流动相: A 相为二氧化碳; B 相为 0.05%二乙胺/乙醇；梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5%到 40%，然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟；流速: 2.5 毫升/分钟;



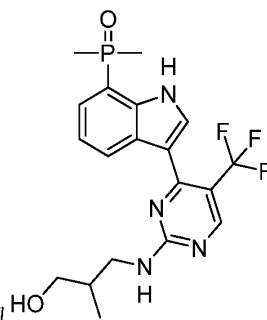
在下述条件下保留时间为 4.316 min 的化合物, 其为 中的一个

立体异构体: 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK AD, 250mm*30mm, 10 μ m, 流动相: A 相为二氧化碳; B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5%到 40%, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟;



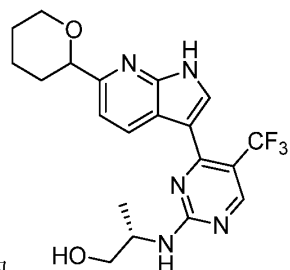
在下述条件下保留时间为 4.156 min 的化合物, 其为 中的一个

立体异构体: 色谱柱: Chiralpak IG-3, 100mm*4.6mm*3 μ m, 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/甲醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 2.5 分钟, 流速: 2.8 mL/min;



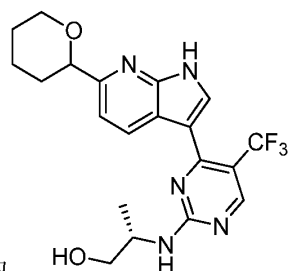
在下述条件下保留时间为 4.543 min 的化合物, 其为 中的一个

立体异构体: 色谱柱: Chiralpak IG-3, 100mm*4.6mm*3 μ m, 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/甲醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 2.5 分钟, 流速: 2.8 mL/min;



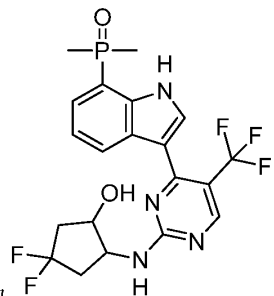
在下述条件下保留时间 1.017 min 的化合物, 其为 中的一个立

体异构体: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ, 250mm*30mm,10 μ m, 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相保持 40%; 流速: 2.8 毫升/分钟;



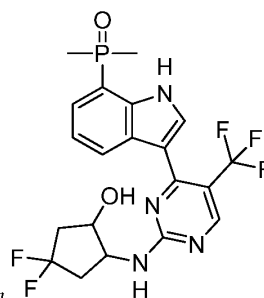
在下述条件下保留时间 2.833 min 的化合物, 其为 中的一个立

体异构体: 色谱柱: DAICEL CHIRALCEL OJ, 250mm*30mm,10 μ m, 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相保持 40%; 流速: 2.8 毫升/分钟;



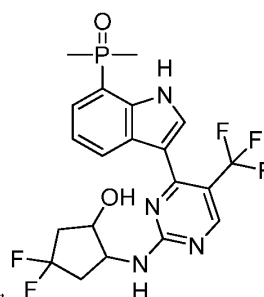
在下述条件下保留时间 1.615 min 的化合物, 其为 中的一个立

体异构体: Chiralpak AD-3 50mm *4.6mm, 3 μ m, 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟, 流速: 4 mL/min;



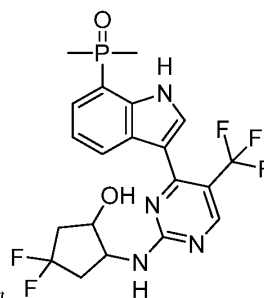
在下述条件下保留时间 1.917 min 的化合物，其为 中的一个立

体异构体：Chiralpak AD-3 50mm * 4.6mm, 3μm，流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇；梯度：B 相在 2 分钟内从 5%到 40%，保持 40%的 B 相 1.2 分钟，然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟，流速：4 mL/min；



在下述条件下保留时间 5.293 min 的化合物，其为 中的一个立

体异构体：Chiralpak AD-3 150mm * 4.6mm, 3μm，流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇；梯度：B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%，保持 40%的 B 相 3 分钟，然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟，流速：2.5 毫升/分钟；



在下述条件下保留时间 5.960 min 的化合物，其为 中的一个立

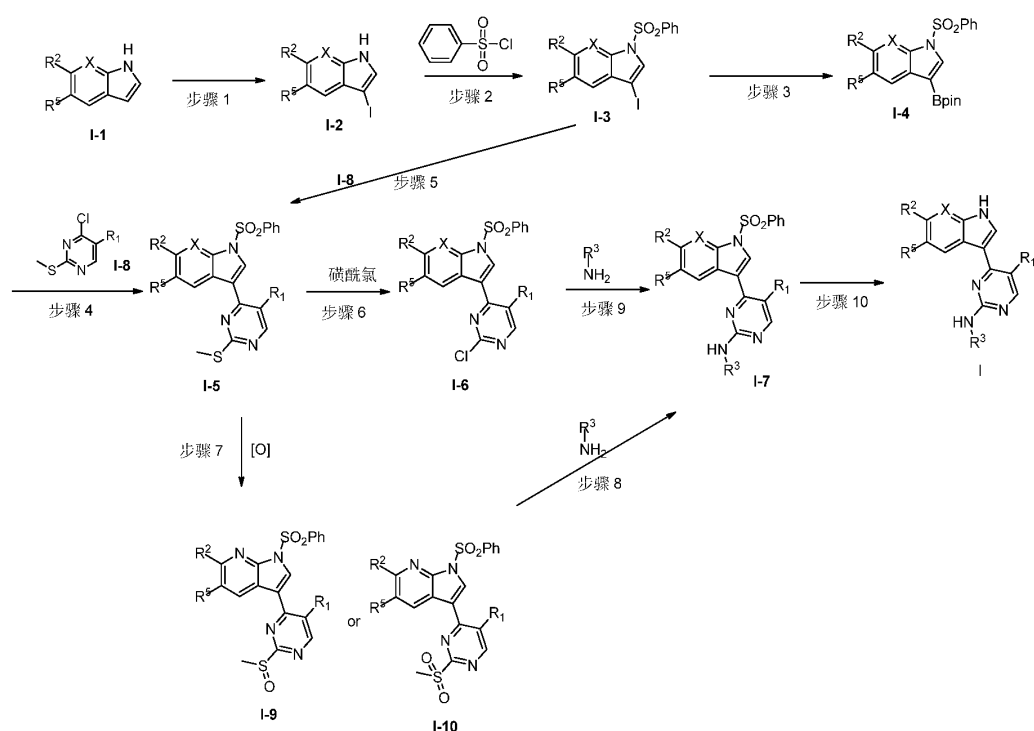
体异构体：Chiralpak AD-3 150mm * 4.6mm, 3μm，流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇；梯度：B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%，保持 40%的 B 相 3 分钟，然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟，流速：2.5 毫升/分钟。

以上保留时间的测试条件并非对化合物的限定，只要采用上述测试条件进行测定，

得到的保留时间与上述记载的相同或在误差范围内，且该化合物为上述用保留时间限定的化合物中的一个立体异构体，则落入本发明的保护范围内。

可以通过应用本领域已知的合成方法和下文阐述的方案中概述的合成方法来制备本发明的化合物。

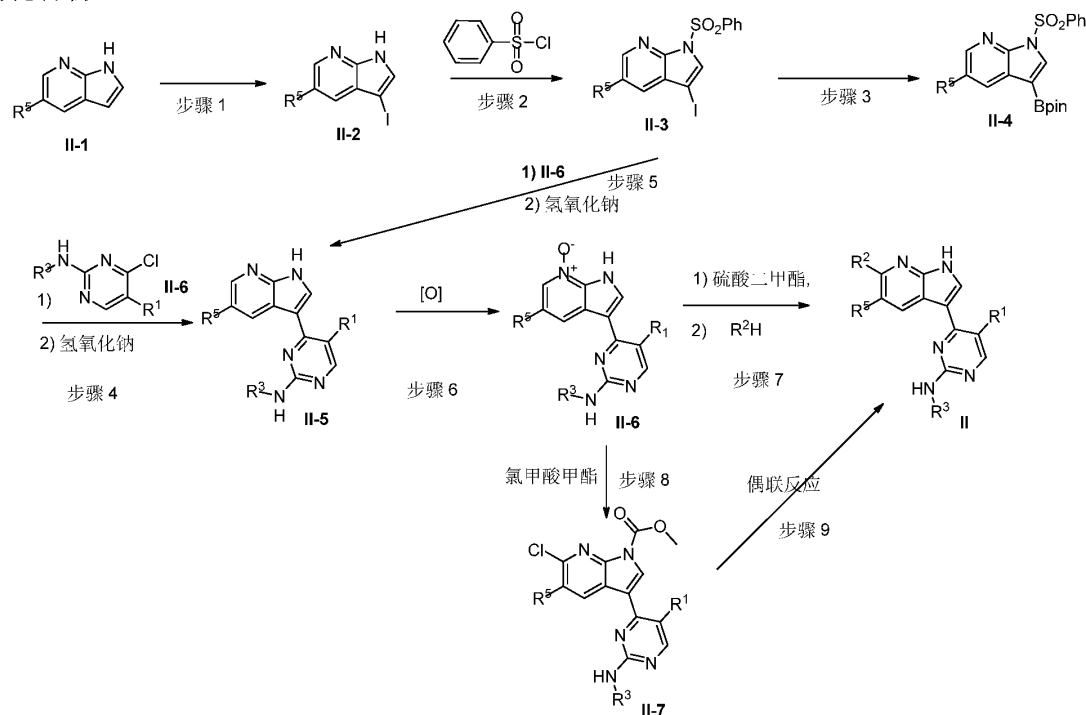
通用合成方法 1:



如通用合成方法 1 所示，式 (I-1) 所示的化合物与合适的卤化试剂（如但不限于单质碘）反应，得到卤代产物 I-2，该产物 I-2 选择合适的保护基（如但不限于苯磺酰基）保护结构中的 NH 官能团，可以在低温(例如，0℃) 下用苯磺酰基保护具有化学式(I-2) 的化合物得到化合物 I-3。随后在合适的催化剂下，通过一锅法 stille 偶联与化合物 I-8 反应生成化合物 I-5，或者将化合物 I-3 在合适的反应条件下将卤代先转化为相应的硼酸酯（或硼酸）化合物 I-4，化合物 I-4 在合适的催化剂下通过 Suzuki 偶联与化合物 I-8 反应得到化合物 I-5；化合物 I-5 在合适的氯化试剂（如但不限于 SO₂Cl₂）条件下加热，得到氯代中间体 I-6，或者通过合适的氧化剂（如但不限于 m-CPBA）氧化硫甲醚为砜 I-10（亚砜 I-9 或“砜 I-10 与亚砜 I-9 二者的混合物”）。氯代中间体 I-6（I-10，或 I-9/I-10 的混合物）在合适的碱性条件下（如但不限于 DIEA）加热与式 R³NH₂ 反应得到式 (I-7) 的化合物

物, 该式 (I-7) 的化合物在合适的碱性 (如但不限于 NaOH) 条件下加热, 脱保护得到式 (I) 的最终产物。若 R^3 基团中含有其它保护基 (如但不限于 Boc 保护基) 则化合物 I 在合适的酸性条件下 (如但不限于 TFA/DCM) 条件下得到最终化合物。

通用合成方法 2: 如式 I 所示的化合物中, 当 X 为 N 时, 我们创造性的合成了新型关键中间体化合物 II-6, 通过该中间体 II-6 能方便的合成本发明最终化合物 II (对应 X 为 N 的化合物 I)。

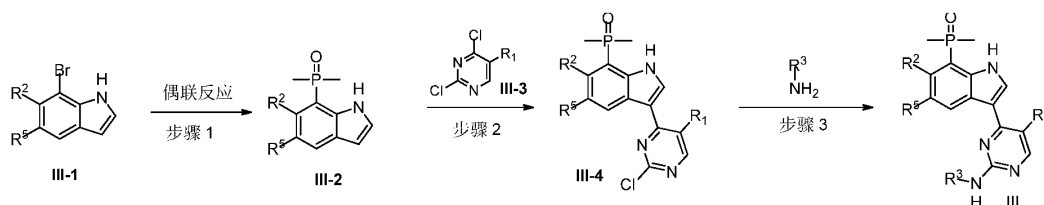


如通用合成方法 2 所示, 式 (II-1) 所示的化合物与合适的卤化试剂 (如但不限于单质碘) 反应, 得到卤代产物 II-2, 该产物 II-2 选择合适的保护基 (如但不限于苯磺酰基) 保护结构中的 NH 官能团, 例如可以在低温 (例如, 0°C) 与苯磺酰氯反应下用苯磺酰基保护得到化合物 II-3。随后在合适的催化剂下, 通过一锅法 stille 偶联与化合物 II-6 反应生成化合物 II-5, 或者将化合物 II-3 在合适的反应条件下先将卤代转化为相应的硼酸酯 (或硼酸) 化合物 II-4, 化合物 II-4 在合适的催化剂下通过 Suzuki 偶联与化合物 II-6 反应得到化合物 II-5; 化合物 II-5 在合适的氧化条件下 (如但不限于 m-CPBA) 得到氮氧化合物 II-6, 氮氧化合物 II-6 与合适的活化试剂 (如但不限于硫酸二甲酯) 在加热条件下生成活性的吡啶氮氧甲醚, 该活性中间体在合适的碱存在下 (如但不限于 DIEA) 与胺基化合物 R^2 H 反应得到如式 (II) 所示的化合物, 若 R^3 基团中含有其它保护基 (如但不限于 Boc

保护基) 则化合物 II 在合适的酸性条件下 (如但不限于 TFA/DCM) 条件下得到最终化合物。

化合物 II-5 在合适的卤化条件下在合适的氯化试剂或溴化试剂 (如但不限于氯甲酸甲酯) 条件下加热, 得到氯代中间体 II-7 或相应的溴代中间体。氯代中间体 II-7 在合适的催化条件下, 通过合适的偶联条件 (如但不限于 Suzuki 偶联或 Buchwald 偶联) 与相应的硼酯/硼酸或胺基化合物 R^2H 反应得到式 (II) 的化合物, 若 R^3 基团中含有其它保护基 (如但不限于 Boc 保护基) 则化合物 II 在合适的酸性条件下 (如但不限于 TFA/DCM) 条件下得到最终化合物。

通用合成方法 3: 如式 I 所示的化合物中, 当 X 为 $C(R^4)$; R^4 为 $-P(=O)Me_2$ 时, 我们创造性的合成了新型关键中间体化合物 III-4, 通过该中间体 III-4, 经过简单的取代反应, 能方便的合成本发明的最终化合物 III ((对应 X 为 $C(R^4)$; R^4 为 $-P(=O)Me_2$ 的化合物 I)。



如通用合成方法 3 所示, 式 (III-1) 所示的化合物 (如但不限于溴代化合物), 在合适的催化剂下, 与合适的试剂 (如但不限于二甲基氧化膦) 通过偶联反应得到产物 III-2, 该产物 III-2 在合适的酸性试剂存在条件下 (如但不限于三氟甲磺酸或三氯化铝), 选择合适的溶剂 (如但不限于 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇或二氯甲烷), 在合适的温度下 (如但不限于 $60^\circ C$ 或 $0^\circ C$) 下与化合物(III-3) 反应得到化合物 III-4。氯代中间体 III-4 在合适的碱性条件下 (如但不限于 DIEA) 加热与式 R^3NH_2 反应得到式 (III) 的化合物。若 R^3 基团中含有其它保护基 (如但不限于 Boc 保护基) 则化合物 I 在合适的酸性条件下 (如但不限于 TFA/DCM) 条件下得到最终化合物

本发明还提供了一种药物组合物, 其包括上述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体, 或前述任一者 (指前述如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体或其非对映异构体) 的药学上可接受的盐, 或前述任一者 (指前述如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体或药学上可接受的盐) 的晶型或溶剂合物, 以及药用辅料。

本发明还提供了上述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体, 或前述任一者 (指前述如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体或其非对映异构体) 的药学上

可接受的盐，或前述任一者（指前述如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体或药学上可接受的盐）的晶型或溶剂合物、或上述药物组合物在制备药物中的应用。较佳地，所述的药物用于预防和/或治疗增殖性疾病。

本发明还提供了一种预防和/或治疗增殖性疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效量的上述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物（指前述如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐）、或上述药物组合物。

较佳地，所述增殖性疾病为癌症(例如，白血病、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、乳腺癌、卵巢癌、脑癌、肺癌、肝癌、小细胞肺癌、黑素瘤、膀胱癌、结肠癌、食道癌、骨癌、神经母细胞瘤、卵巢癌癌症、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌上皮肉瘤、软组织肉瘤、多发性骨髓瘤)、良性赘生物、血管发生、炎症性疾病、自身炎症性疾病或自身免疫性疾病。

本发明的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物、药物组合物可以用局部或全身给药，例如，用于肠内给药，比如直肠或口服用药，或用于肠胃外给药至哺乳动物（尤其指人）。用于直肠给药的示例性组合包括栓剂，其可以包含例如适合的非刺激性赋形剂，例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇，其在常温下是固体，但是在直肠腔中融化和/或溶解以释放药物。本发明的化合物也可在肠胃外给药，例如，通过吸入式、注射或输液、如通过静脉内、动脉内、骨内、肌内、大脑内、脑室外、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、颅内、肿瘤内、皮内和皮下注射或输入。

活性成份的治疗有效量如上下文所定义，并且取决于哺乳动物的种类、体重、年龄、个体状况、个体药代动力学参数、待治疗的疾病和给药方式对于肠内给药，如口服药，本发明化合物可以配制成广泛的多种剂型。

本发明所述化合物、其药学上可接受的盐、它们的溶剂合物或药物组合物的有效量可通过常规实验容易的测定，最有效和方便的给药途径以及最适当的制剂也可通过常规实验测定。

如无特别说明，本发明所用术语具有如下含义：

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

带“*”碳原子表示为手性碳原子，为 S 构型或 R 构型。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱

制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸，所述无机酸或有机酸。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时，可以被转换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

术语“溶剂合物”是指本发明化合物或其药学上可接受的盐与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。溶剂合物中的溶剂分子可以有序或非有序排列的形式存在。所述的溶剂包括但不限于：水、甲醇、乙醇等。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”如存在立体异构体，则可以以单一的立体异构体或它们的混合物（例如外消旋体）的形式存在。术语“立体异构体”是指顺反异构体或旋光异构体。这些立体异构体可以通过不对称合成方法或手性分离法（包括但不限于薄层色谱、旋转色谱、柱色谱、气相色谱、高压液相色谱等）分离、纯化及富集，还可以通过与其它手性化合物成键（化学结合等）或成盐（物理结合等）等方式进行手性拆分获得。术语“单一的立体异构体”是指本发明化合物的一种立体异构体相对于该化合物的所有立体异构体的质量含量不低于 95%。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”如存在互变异构体，则可以以单一的互变异构体或它们的混合物的形式存在，较佳地以较稳定的互变异构体为主的形式存在。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的原子可以以其天然丰度或非天然丰度的形式存在。以氢原子为例，其天然丰度的形式是指其中约 99.985%为氕、约 0.015%为氘；其非天然丰度的形式是指其中约 95%为氚。也即，术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的一个或多个原子可为以非天然丰度的形式存在的原子。

当任意变量（例如 R^{a-1} ）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被 1 个、2 个或 3 个 R^{a-1} 基团取代，也就是说，该基团可能会被最多 3 个 R^{a-1} 取代，该位置 R^{a-1} 的

定义与其余位置 R^{a-1} 的定义是互相独立的。另外，取代基及/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。

术语“多个”是指 2 个、3 个、4 个或 5 个，优选为 2 个或 3 个。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数的直链或支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其类似烷基。

术语“环烷基”是指由碳原子和氢原子组成的饱和的单环、多环或者桥接碳环取代基，且其可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接；当为多环时，可为并环连接或螺环连接（即，碳原子上的两个偕氢被亚烷基取代）的稠环体系或螺环体系。环烷基取代基可以经任何适宜的碳原子连接在中心分子上。在一些实施例中，具有 3-8 个碳原子的环可以表示为 C_3 - C_8 环烷基。在一些实施例中， C_3 - C_6 的环烷基包括环丙基（ C_3 ）、环丁基（ C_4 ）、环戊基（ C_5 ）、双环[1.1.1]戊烷及环己基（ C_6 ）。

术语“杂环烷基”是指具有杂原子的饱和的环状基团，包括单环、多环或桥环的情况，当为多环时，可为并环连接或螺环连接的稠环体系或螺环体系。优选含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的环杂原子的 4-12 元饱和的环状基团。示例性 4-元杂环基基团包括但不限于，氮杂环丁烷基，环氧丙烷基，硫杂环丁烷基，或者其同分异构体和立体异构体；示例性 5-元杂环基基团包括但不限于，四氢呋喃基，四氢噻吩基，吡咯烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，噁唑烷基，异噁唑烷基，咪唑烷基，吡唑烷基，二氧戊环基，氧杂硫呋喃基，二硫呋喃基，或者其同分异构体和立体异构体。示例性 6-元杂环基基团包括但不限于，哌啶基，四氢吡喃基，硫化环戊烷基，吗啉基，硫代吗啉基，二噻烷基，二噁烷基，哌嗪基，三嗪烷基，或者其同分异构体和立体异构体；示例性 7-元杂环基基团包括但不限于，氮杂环庚烷基，氧杂环庚烷基，硫杂环庚烷基，氧杂氮杂环庚烷基，以及二氮杂环庚基，或者其同分异构体和立体异构体。

术语“杂芳基”是指含有杂原子的芳香基团，优选含有 1-4 个独立选自氮、氧和硫的芳族 5-6 元单环或 9-10 元双环，当为双环时，至少有一个环具有芳香性，例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异唑基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并唑基、苯并异唑基、喹啉基、异喹啉基等。

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2015 年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化，但可由本领域技术人员根据需要进行调整。

术语“患者”是指根据本发明的实施例，即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物，哺乳动物为优，人类最优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人类为最优。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

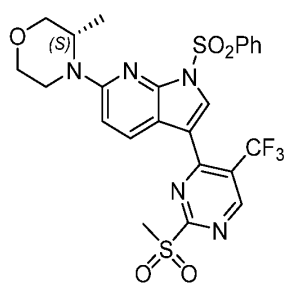
本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明提供了一种芳香杂环类化合物，该芳香杂环类化合物结构新颖，具有较好的 CDK7 抑制活性，选择性较好（相对于 CDK2、CDK9 和 CDK12），对人乳腺癌细胞 HCC70 和卵巢癌 A2780 均有非常好的抑制作用，同时具有更好的透膜性和更低的外排率。

具体实施方式

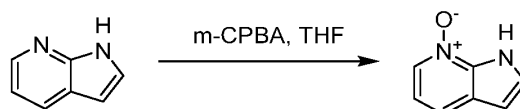
下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

中间体 C 的制备：(S)-3-甲基-4-(3-(2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉



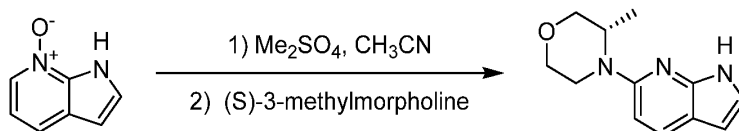
中间体 C

步骤 1: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-氧化物



化合物 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (130.00 g, 1.10 mol) 溶于四氢呋喃 (1.20 L) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (80%纯度, 356.05 g, 1.65 mol), 然后在 20 °C 下搅拌 16 小时, 体系呈黄色悬浊状。将反应液浓缩旋去一半溶剂, 将固体滤出, 用四氢呋喃 (50 mL) 洗涤, 固体在真空下干燥得粗品 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-氧化物 (50%纯度, 275.00 g), 其为白色固体。粗品不经纯化直接用于下一步。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 135.1$.

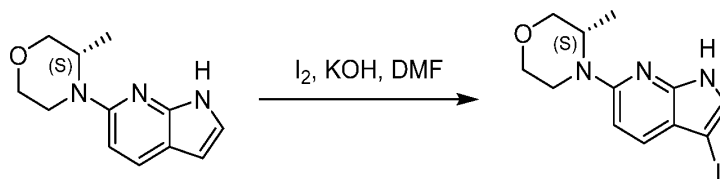
步骤 2: (S)-3-甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-吗啡啉



1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-氧化物 (50%纯度, 55.00 g, 205.07 mmol) 溶于乙腈 (535 mL), 加入硫酸二甲酯 (21 mL, 225.51 mmol)。混合物加热到 60 °C 搅拌 16 小时。冷却到 0 °C 加入 (S)-3-甲基吗啡啉 (103.68 g, 1.03 mol)。加热到 60 °C 搅拌 20 小时。冷却, 浓缩, 残余物经二氯甲烷 (200 mL) 和 10% 的碳酸钠水溶液 (200 mL) 分液萃取。水相用二氯甲烷 (200 mL * 2) 萃取。有机相合并用无水硫酸镁干燥, 浓缩。残余物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-25% 梯度的四氢呋喃/石油醚) 得黄色固体 (S)-3-甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-吗啡啉 (8.64 g, 39.76 mmol, 收率 19%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 218.1$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 3.1, 11.2$ Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.65 (dt, $J = 3.0, 11.4$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J = 3.8, 12.3$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

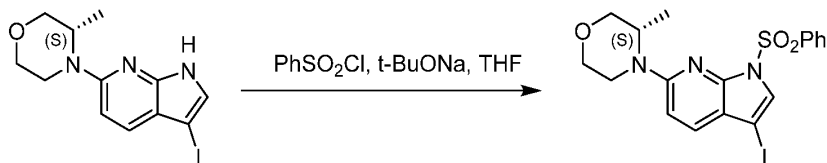
步骤 3: (S)-4-(3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基吗啡啉



化合物(S)-3-甲基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-吗啡啉 (8.34 g, 38.39 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (40 mL), 加入氢氧化钾 (5.37 g, 95.96 mmol), 0 °C 下加入碘 (9.75 g, 38.39 mmol) 的二甲基甲酰胺 (40 mL) 溶液, 反应混合物在 25 °C 搅拌 1 小时。浓缩, 残余物加水 (100 mL), 用二氯甲烷 (100 mL * 3) 萃取。有机相合并后用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩得粗品化合物 (S)-4-(3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基吗啡啉 (14.70 g)。

LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 344.0$.

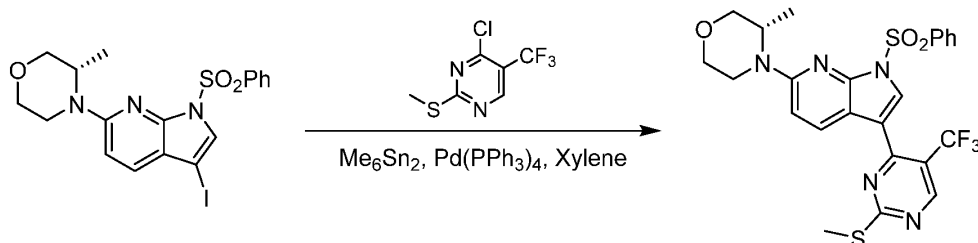
步骤 4: (S)-4-(3-碘-1-苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基吗啡啉



化合物(S)-4-(3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基吗啡啉 (14.70 g, 34.27 mmol) 溶于四氢呋喃 (150 mL), 0 °C 下加入叔丁醇钠 (4.94 g, 51.40 mmol), 0 °C 搅拌 30 分钟。加入苯磺酰氯 (6.6 mL, 51.40 mmol), 反应混合物在 20 °C 搅拌 2 小时。浓缩, 残余物经快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-40%梯度的四氢呋喃/石油醚) 得黄色固体化合物(S)-4-(3-碘-1-苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基吗啡啉 (4.60 g, 9.52 mmol, 收率 28%)。

LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 484.0$.

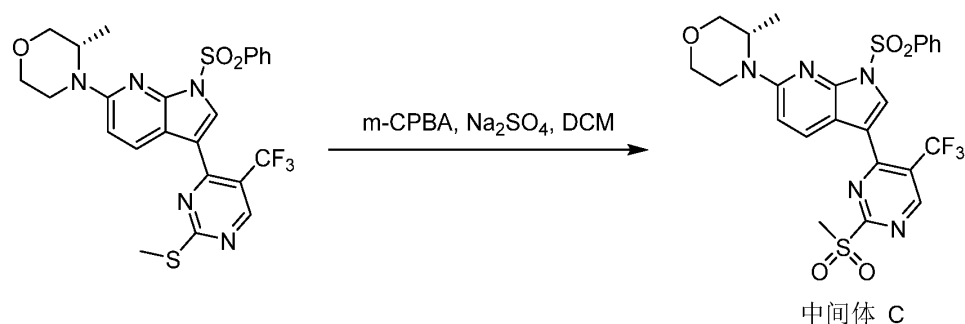
步骤 5: (S)-3-甲基-4-(3-(2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉



化合物(S)-4-(3-碘-1-苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基吗啡啉 (500 mg, 1.03 mmol) 和 4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (512 mg, 1.35 mmol) 溶于二甲苯 (10

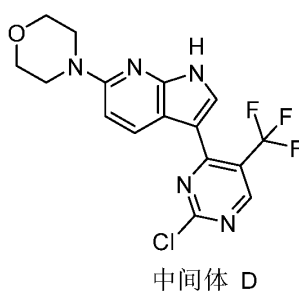
mL), 氮气保护, 室温下加入四(三苯基膦)钯(120 mg, 0.10 mmol)和六甲基二锡(407 mg, 1.24 mmol)。反应混合物在 100 °C 搅拌 2 小时, 然后加热到 140 °C 继续反应 12 小时。反应液浓缩, 残余物用快速柱色谱纯化(硅胶, 0~50%梯度的乙酸乙酯/石油醚)得黄色固体化合物(S)-3-甲基-4-(3-(2-(甲磺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉(220 mg)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 550.3$

步骤 6: (S)-3-甲基-4-(3-(2-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉

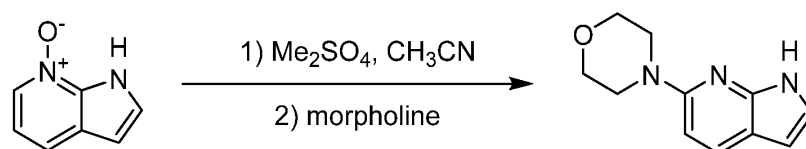


向化合物(S)-3-甲基-4-(3-(2-(甲磺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉(800 mg, 1.46 mmol)和硫酸钠(202 mg, 1.60 mmol)二氯甲烷(59 mL)悬浊液中, 0 °C 下分批加入间氯过氧苯甲酸(85% 纯度, 650 mg, 3.20 mmol), 所得反应体系在 25 °C 搅拌 40 分钟。过滤, 滤液直接用于下一步反应。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 582.1$.

中间体 D 的制备: 4-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉

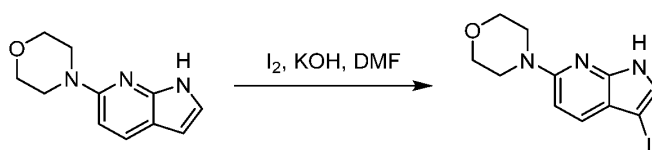


步骤 1: 4-(1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉



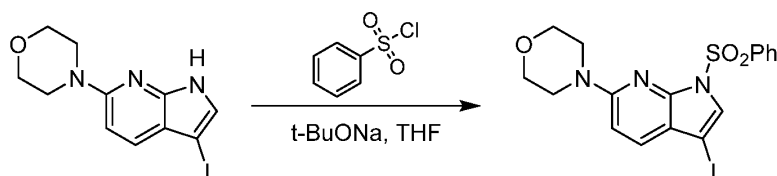
化合物 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-氧化物 (50%纯度, 35.00 g, 0.13 mol) 溶于乙腈 (250 mL), 加入硫酸二甲酯 (14 mL, 0.14 mol), 然后在 60 °C 下搅拌 16 小时。将反应体系冷却到 0 °C, 接着加入吗啡啉 (230 mL, 2.61 mol), 然后在 60 °C 下搅拌 20 小时, 体系呈黄色溶液。将反应体系冷却并且浓缩, 向残留物中加入二氯甲烷 (300 mL) 和 10% 的碳酸钠水溶液 (200 mL)。分出有机相后, 水相用二氯甲烷 (200 mL * 2) 萃取, 合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 滤液旋干得残余物 80 g, 残余物经快速柱色谱纯化 (C18, 0~100%梯度的乙腈/水) 得 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉, 为黄色固体 (13.50 g, 66.44 mmol, 收率 51%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 204.2$.

步骤 2: 4-(3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉



化合物 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (9.70 g, 47.74 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (50 mL), 加入氢氧化钾 (6.66 g, 118.72 mmol), 反应搅拌 30 分钟。在 0 °C 下, 将碘单质 (12.10 g, 47.68 mmol) 的二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液滴加到反应液中, 20 °C 下反应 1 小时。反应液加入水 (200 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (200 mL * 3) 萃取。合并有机相, 并经硫酸镁干燥, 过滤, 滤液旋干得粗品 4-(3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (11.80 g), 其为褐色油状物。该粗品不经纯化直接进行下一步反应。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 330.0$.

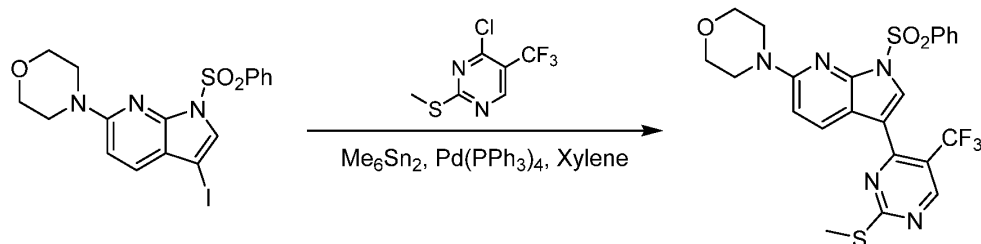
步骤 3: 4-(3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉



化合物 4-(3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (14.50 g, 44.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (145 mL), 0 °C 下向其中加入叔丁醇钠 (6.35 g, 66.08 mmol), 搅拌 30 分钟。然后 0 °C 下加入苯磺酰氯 (15.50 g, 87.76 mmol), 反应液在 20 °C 下反应 2 小时。之后减压浓缩旋去溶剂, 残留物经快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-25%梯度的四氢呋喃/石油醚) 得化合物 4-(3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (12.70 g, 27.06 mmol, 收率 61%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 470.0$.

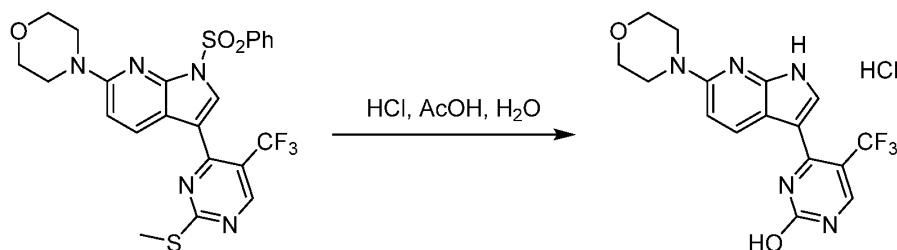
步骤 4: 4-(3-(2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

6-基)吗啡啉



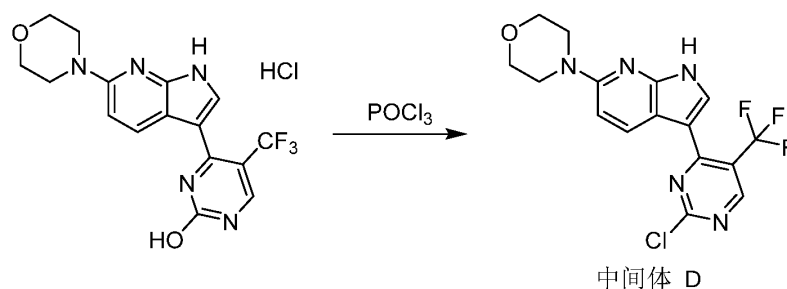
化合物 4-(3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (5.50 g, 11.72 mmol) 和化合物 4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)噻唑 (3.48 g, 15.24 mmol) 溶于二甲苯 (100 mL) 中, 氮气氛围下加入四(三苯基膦)钯 (1.35 g, 1.17 mmol) 和六甲基二锡 (3 mL, 15.24 mmol), 氮气保护下在 100°C 下反应 2 小时, 然后 140°C 下反应 14 小时。体系呈黑色悬浊液。体系在减压下浓缩得到褐色固体, 经快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-30%梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得化合物 4-(3-(2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (4.10 g, 6.12 mmol, 收率 52%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 536.1$ 。

步骤 5: 4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-醇盐酸盐



化合物 4-(3-(2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (8.00 g, 14.94 mmol) 溶于冰醋酸 (100 mL) 和水 (50 mL) 的混合液中, 室温加入浓盐酸 (50 mL)。所得反应液在 100 °C 下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 所得残余物加入乙酸乙酯 (40 mL), 室温下搅拌一小时。过滤出固体, 真空干燥得粗品化合物 4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-醇盐酸盐 (6.80 g)。该化合物直接用于下一步反应。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 366.1$ 。

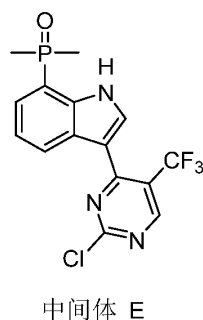
步骤 6: 4-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉



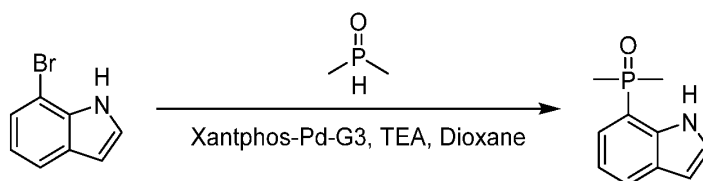
化合物 4-(6-(吗啉基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-醇盐酸盐 (2.20 g, 6.02 mmol) 溶于三氯氧磷 (40 mL), 在 80 °C 下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 所得残余物经快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-90% 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得化合物 4-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (1.40 g, 2.92 mmol, 两步收率 48%), 其为黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 384.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.58 - 8.42 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 3.57 - 3.40 (m, 4H).

中间体 E 的制备: (3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



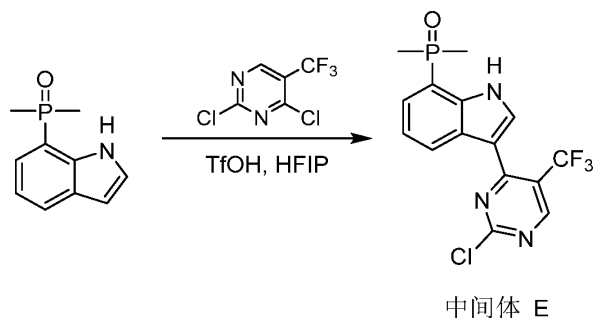
步骤 1: (1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



化合物 7-溴-1H-吡咯 (2.00 g, 10.20 mmol) 和二甲基氧化膦 (2.39 g, 30.60 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL), 氮气保护, 25 °C 下加入三乙胺 (7 mL, 51.00 mmol) 和 [9,9-二甲基-4,5-双(二苯基磷基)氧杂蒽][2-氨基-1,1-二苯基]钯(II)甲磺酸酯二氯甲基加合物 (20 mg, 0.02 mmol)。反应体系升温到 100 °C 反应 16 小时。冷却到室温, 过滤, 滤液浓缩,

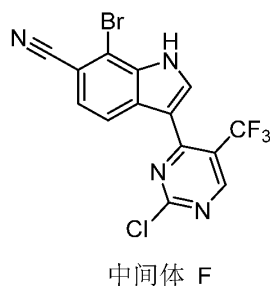
所得残余物经快速柱色谱纯化（硅胶，0-100%梯度的四氢呋喃/石油醚）得化合物(1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦（220 mg，1.08 mmol，收率 11%），其为黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 194.1$.

步骤 2: (3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦



化合物(1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦（220 mg，1.08 mmol）和化合物 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶（220 μ L，1.63 mmol）溶于六氟异丙醇（10 mL），在 0 °C 下滴加入三氟甲磺酸（106 μ L，1.20 mmol），反应体系在 60 °C 下搅拌 16 小时。冷却到室温，倒入饱和碳酸氢钠水溶液（20 mL）中，用乙酸乙酯（15 mL * 2）萃取。有机相合并用硫酸镁干燥，过滤，滤液浓缩，残余物经制备硅胶板纯化（1: 2 体积比的石油醚/四氢呋喃）得黄色油状化合物(3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦（200 mg，0.38 mmol，收率 34%）。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 374.0$.

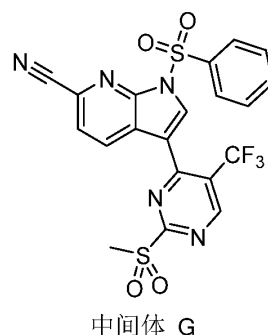
中间体 F 的制备: 使用与专利 WO2020093011A1 实施例 4 同样的方法制备了以下中间体 F（7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-6-腈）



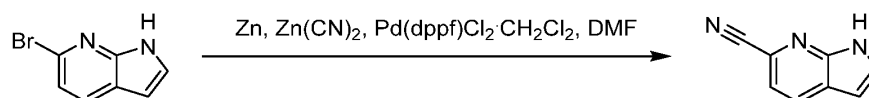
化合物中间体 F，浅黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 401.2$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.00 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)

中间体 G 制备例: 3-(2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-甲腈

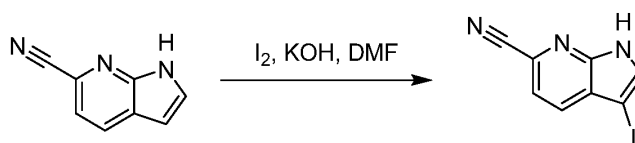


步骤1: 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈



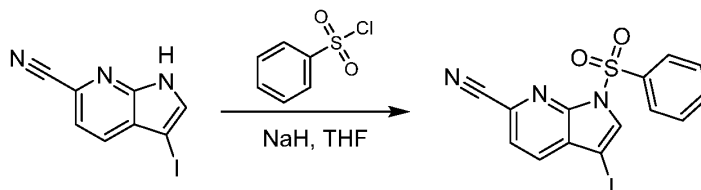
将6-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (4.00 g, 20.30 mmol), 锌粉 (133 mg, 2.03 mmol), 氰化锌 (1.67 g, 14.21 mmol) 和 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯二氯甲烷混合物 (829 mg, 1.02 mmol) 在二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的混合物脱气且用氮气吹洗3次, 然后在氮气保护下将混合物在140 °C搅拌5小时。反应混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL*2) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干。残余物用快速柱色谱法纯化 (硅胶, 10-33%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到化合物 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (85%纯度, 1.50 g, 8.91 mmol, 收率44%), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 144.2$.

步骤2: 3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈



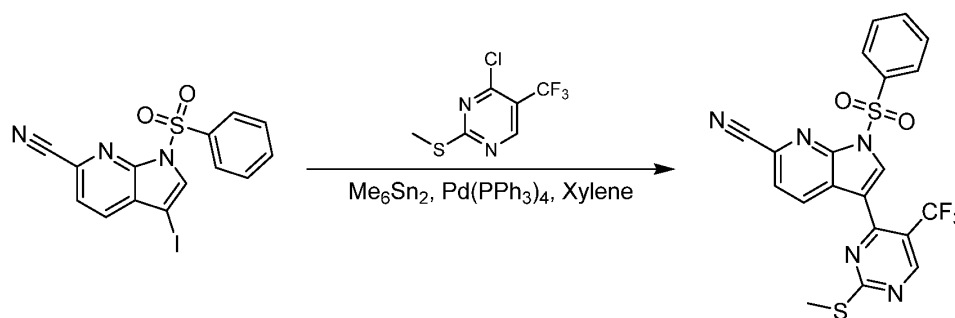
将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (85%纯度, 26.00 g, 154.44 mmol) 和氢氧化钾 (22.93 g, 408.66 mmol) 在二甲基甲酰胺 (150 mL) 中的溶液降到 0 °C, 然后将碘单质 (41.49 g, 163.46 mmol) 在二甲基甲酰胺 (150 mL) 中的溶液滴入。反应混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时。反应混合物进行抽滤, 滤液旋干, 所得粗品用水 (100 mL * 3) 洗三次, 真空干燥得到粗品化合物 3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (53.00 g)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 270.0$.

步骤 3: 3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈



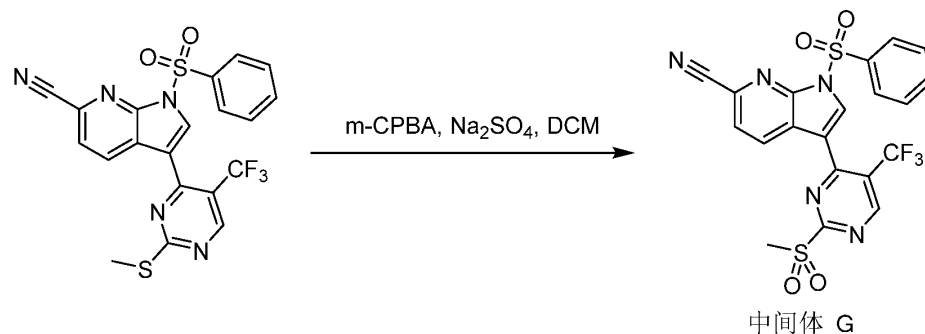
将 3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (50.00 g, 148.68 mmol) 的四氢呋喃 (2.50 L) 溶液降到 0 °C 后在氮气保护下加入钠氢 (60% 纯度, 10.71 g, 267.63 mmol)。然后加入苯磺酰氯 (28 mL, 223.01 mmol)。将混合物在 25 °C 下搅拌 3 小时, 然后在 0 °C 下加入醋酸 (20 mL) 和水 (200 mL) 淬灭。旋蒸除去溶液中的四氢呋喃, 将析出的固体过滤出并真空干燥得到粗品。粗品用甲基叔丁基醚 (100 mL) 打浆, 过滤得到白色固体化合物 3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (45.00 g, 110.04 mmol, 收率 63%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 410.0$ 。

步骤 4: 3-(2-甲硫基-5-三氟甲基嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈



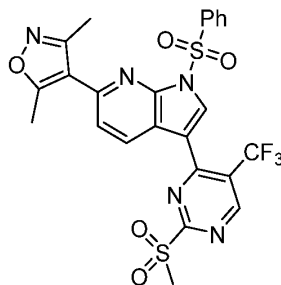
在氮气保护下向 3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (5.00 g, 11.00 mmol), 4-氯-2-甲硫基-5-三氟甲基嘧啶 (3.27 g, 14.30 mmol) 和六甲基二锡 (4.72 g, 14.30 mmol) 的二甲苯 (100 mL) 溶液中加入四(三苯基膦)钯 (1.27 g, 1.10 mmol)。在氮气保护下将反应混合物在 100 °C 搅拌 2 小时, 然后升温至 140 °C 反应 16 小时。反应混合物旋干, 残余物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 5-10% 梯度的四氢呋喃/石油醚), 得到黄色固体化合物 3-(2-甲硫基-5-三氟甲基嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (3.10 g, 6.52 mmol, 收率 59%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 476.2$ 。

步骤 5: 3-(2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈



化合物 3-(2-甲硫基-5-三氟甲基嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (200 mg, 0.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 加入间氯过氧苯甲酸 (80%纯度, 181 mg, 0.84 mmol) 和硫酸钠 (50 mg, 0.35 mmol), 所得反应体系在 20 °C 下搅拌 2 小时。反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液 (1 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取。有机相合并浓缩得粗品化合物 3-(2-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (230 mg), 其为黄色油状物, 该粗品直接用于下一步反应。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 508.0$.

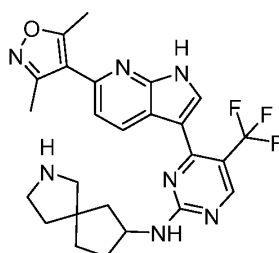
中间体 H 的制备: 3,5-二甲基-4-(3-(2-甲磺酰基-5-三氟甲基嘧啶-4-基)-1-苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异噁唑



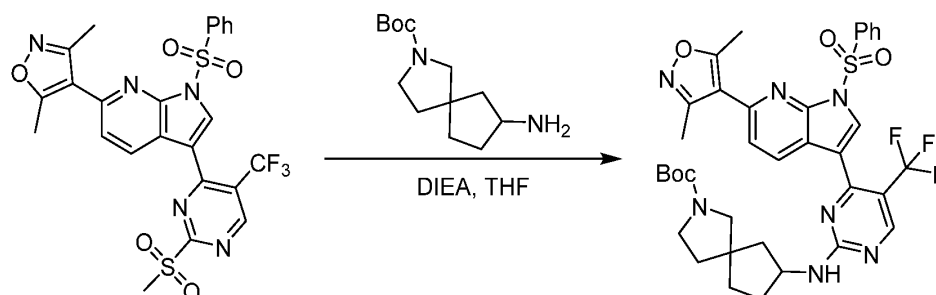
中间体 H

参考专利 WO2019143719, 实施例 11, 使用同样的合成方法, 制备了中间体 H。

实施例 35. N-(4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-胺 (化合物 35)

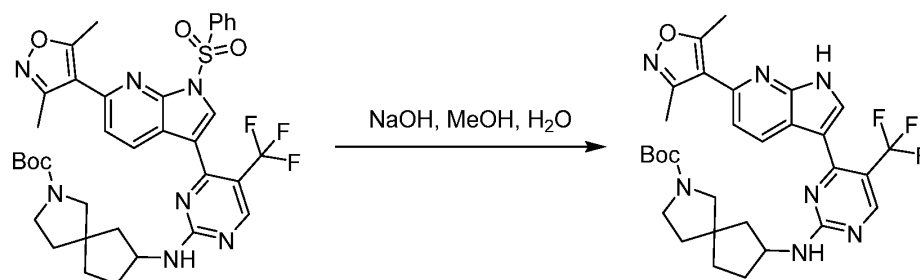


步骤 1: 叔丁基 7-((4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯



化合物叔丁基 7-氨基-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯 (30 mg, 0.125 mmol) 和二异丙基乙胺 (103 μ L, 0.62 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 μ L), 加入化合物 3,5-二甲基-4-(3-(2-甲磺酰基-5-三氟甲基嘧啶-4-基)-1-苯磺酰基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)异噁唑 (87 mg, 0.15 mmol)。反应在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 12 小时。加入水 (2 mL), 用乙酸乙酯萃取 (2 mL * 3)。有机相合并用硫酸镁干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品化合物叔丁基 7-((4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯 (100 mg), 其为黄色油状液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 738.3$ 。

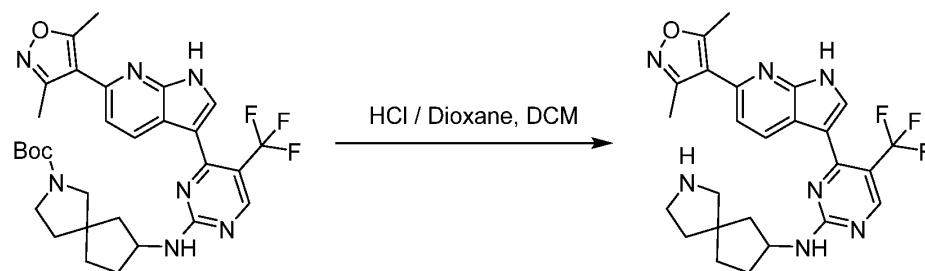
步骤 2: 7-((4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯



化合物叔丁基 7-((4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯 (90%纯度, 100 mg, 0.12 mmol) 溶于甲醇 (1 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (4 M, 153 μ L, 0.61 mmol), 反应在 25

°C 搅拌 1 小时。加水 (2 mL) 稀释后用乙酸乙酯萃取 (2 mL * 3)。有机相合并用硫酸镁干燥, 过滤后滤液浓缩得粗品化合物 7-((4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯 (100 mg), 其为黄色油状液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 612.3$.

步骤 3: N-(4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-胺

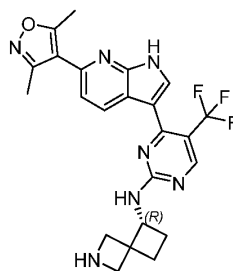


化合物 7-((4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸酯 (100 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 0 °C 下加入氯化氢/二氧六环溶液 (4 M, 1 mL, 4.00 mmol), 反应在 25 °C 搅拌 1 小时。浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化得化合物 N-(4-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-胺 (甲酸盐, 12.11 mg, 21 μ mol, 收率 12%), 其为白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 498.3$,

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85 (m, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 3H).

我们用合成化合物 **35** 的同样方法, 使用 3,5-二甲基-4-(3-(2-甲磺酰基-5-三氟甲基嘧啶-4-基)-1-苯磺酰基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)异噁唑与相应的胺反应, 合成了以下化合物:

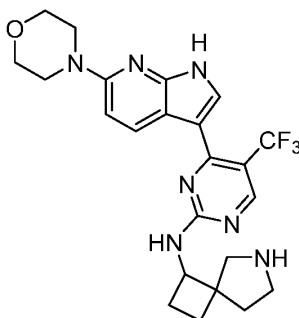
实施例 36. (R)-N-(4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺 (化合物 **36**)



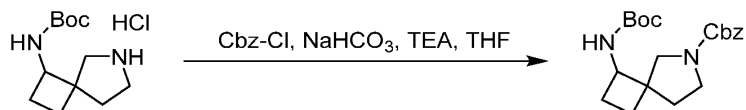
化合物 **36** (2.02 mg, 黄色固体)。LC-MS (ESI): $[M+H]^+ = 470.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.20-8.50 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.57-7.28 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.12-3.66 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H).

实施例 37. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-1-胺 (化合物 **37**)

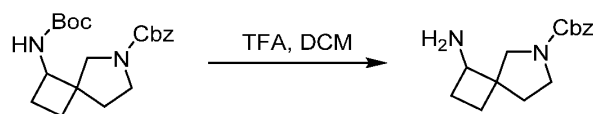


步骤 1: 苄基 1-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯



化合物叔丁基(6-氮杂螺[3.4]辛烷-1-基)氨基甲酸酯盐酸盐 (100 mg, 0.44 mmol) 溶于四氢呋喃 (500 μL), 25 $^\circ\text{C}$ 下加入碳酸氢钠 (111 mg, 1.32 mmol), 氯甲酸苄酯 (500 μL) 和三乙胺 (92 μL , 0.66 mmol), 于 25 $^\circ\text{C}$ 下反应 4 小时, 体系为黄色悬浊液。反应混合物用水 (2 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (2 mL * 4) 萃取。合并有机相, 并经硫酸镁干燥, 过滤, 滤液旋干得粗品苄基 1-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯 (134 mg)。该粗品不需纯化直接进行下一步。LCMS (ESI): $[M-56+H]^+ = 305.1$.

步骤 2: 苄基-1-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯



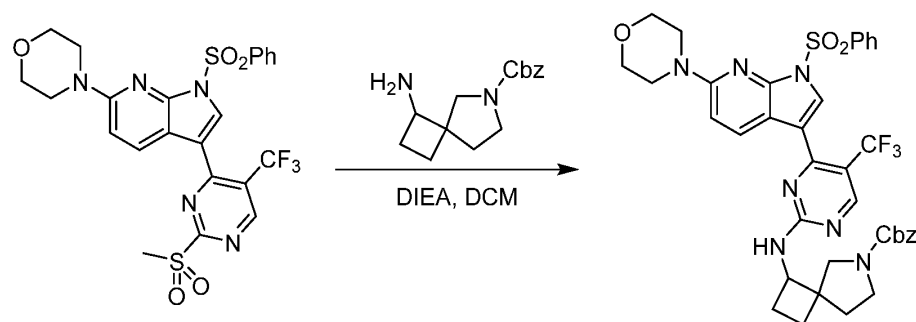
化合物苄基 1-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯 (134 mg, 0.37 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL), 0 °C 下加入三氟乙酸 (276 μ L, 3.72 mmol), 反应在 25 °C 下搅拌 2 小时, 体系呈黄色悬浊液。反应混合物经浓缩得粗品 1-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸苄基酯 (185 mg), 粗品不需纯化直接进行下一步。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 261.1$ 。

步骤 3: 4-(3-(2-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉



将化合物 4-(3-(2-(甲磺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (80%纯度, 3.50 g, 5.23 mmol) 和硫酸钠 (725 mg, 5.75 mmol) 的二氯甲烷 (59 mL) 悬浊液冷却到 0 °C, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (85%纯度, 2.34 g, 11.50 mmol)。加完后在 25 °C 下反应 40 分钟。体系呈黄色悬浊液, 将混合物过滤, 滤液直接用于下一步反应。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 568.1$ 。

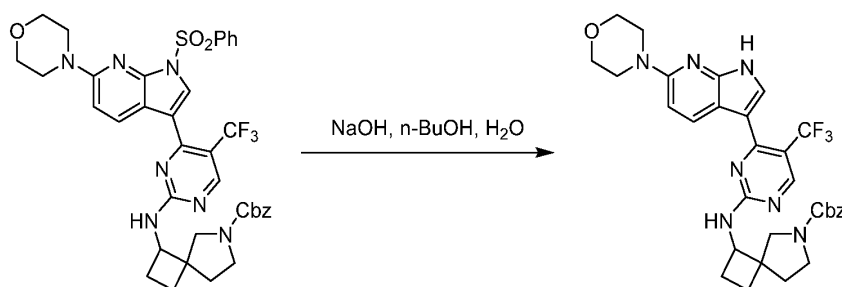
步骤 4: 苄基 1-((4-(6-吗啡啉基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯



化合物 4-(3-(2-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉 (180 mg, 0.32 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液降温到 0 °C 后加入二异丙基乙胺 (1048 μ L, 6.34 mmol), 然后滴加化合物 1-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸苄基酯 (50%

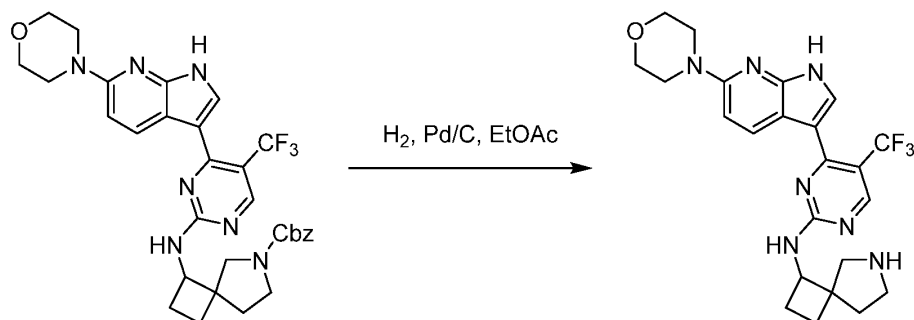
纯度, 185 mg, 0.35 mmol) 的二氯甲烷 (700 μ L) 溶液, 加完后在 25 $^{\circ}$ C 下反应 18 小时。体系呈黄色悬浊液, 将混合物浓缩干, 经快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-26%梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得白色固体苄基 1-((4-(6-吗啉基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯 (132 mg, 0.18 mmol 收率 56%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 748.3$ 。

步骤 5: 苄基 1-((4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯



向化合物苄基 1-((4-(6-吗啉基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯 (132 mg, 0.18 mmol) 的正丁醇 (1200 μ L) 溶液中加入氢氧化钠水溶液 (4 M, 221 μ L, 0.88 mmol), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 下反应 18 小时。体系呈黄色悬浊液。将反应液用水 (2 mL) 稀释后用乙酸乙酯 (2 mL * 3) 萃取。有机相合并后用硫酸镁干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品化合物苄基 1-((4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯 (85 mg)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 608.3$ 。

步骤 6: N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-1-胺



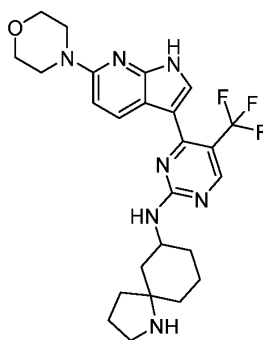
氮气保护下化合物苄基 1-((4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸酯 (98 mg, 0.16 mmol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL), 加

入干 Pd/C (10%, 50 mg), 氢气球置换并在氢气氛围下 24 °C 搅拌 18 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩, 残留物用制备型 HPLC 纯化, 得白色固体 N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-1-胺 (0.89 mg, 2.00 μmol , 两步收率 1.17%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 474.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69-8.43 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 6.95-6.69 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 4H), 2.33-2.15 (m, 3H), 2.04 (m, 5H), 1.62 (m, 2H).

我们用合成化合物 **37** 的同样方法, 4-(3-(2-甲磺酰基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉与市售或经简单合成的胺基化合物反应, 经脱保护 (氯甲酸苄基或叔丁氧羰基), 得到以下化合物:

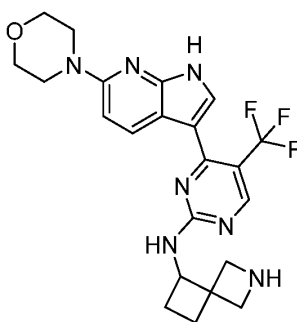
实施例 38. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氮杂螺[4.5]癸-7-胺 (化合物 **38**)



化合物 **38** (4.16 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 502.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.62-8.47 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89-3.85 (m, 5H), 3.55 (br d, $J = 4.0$ Hz, 4H), 3.21 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.86 (br t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.70 (br d, $J = 15.2$ Hz, 4H).

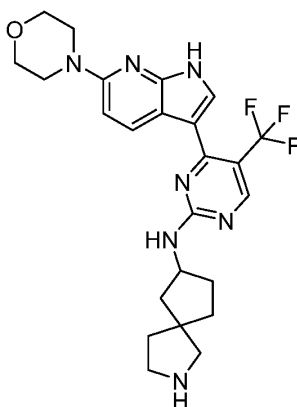
实施例 39. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺 (化合物 **39**)



化合物 **39** (10.74 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 460.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.80-8.37 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 6H), 3.61-3.50 (m, 4H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 2H).

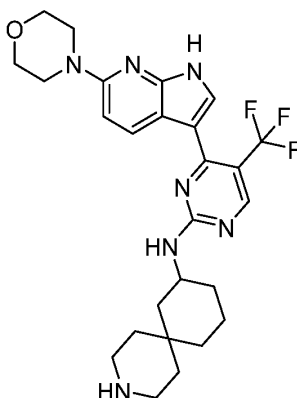
实施例 40. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-胺 (化合物 **40**)



化合物 **40** (5.05 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 488.3$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.62-8.42 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 5H), 3.55 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 3H)

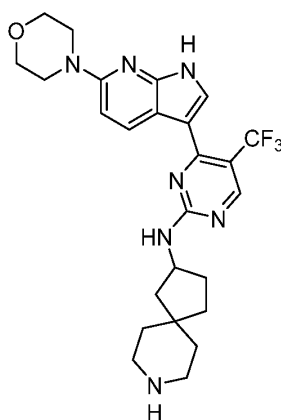
实施例 41. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-胺, 甲酸盐 (化合物 **41**)



化合物 **41** (2.22 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 460.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61-8.44 (m, 3 H), 7.72 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.32-4.03 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.26-2.77 (m, 4 H), 2.17 (m, 2H), 1.85-1.52 (m, 6H), 1.45-1.10 (m, 4H).

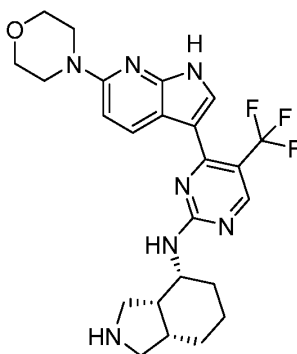
实施例 **42**. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-胺 (化合物 **42**)



化合物 **42** (6.76 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 502.3$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03-8.74 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.76-4.38 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 4H), 3.78-3.63 (m, 4H), 3.29-3.12 (m, 4H), 2.38-2.19 (m, 2H), 1.96-1.62 (m, 8H).

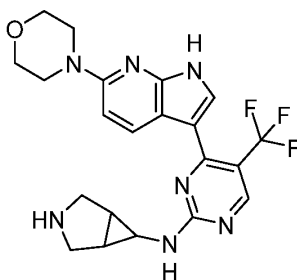
实施例 **45**. (3aR,4R,7aS)-N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氢-1H-异吲哚-4-胺 (化合物 **45**)



化合物 **45** (5.20 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 488.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.54 (br s, 4H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.45 (br s, 1H), 1.99-1.82 (m, 5H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.78-1.41 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 1H).

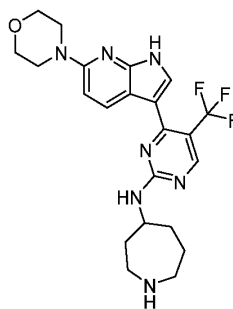
实施例 46. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]正己烷-6-胺 (化合物 **46**)



化合物 **46** (20.45 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 446.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71-8.45 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.61-3.41 (m, 6H), 2.02 (br s, 2H), 1.94 (s, 2H).

实施例 47. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环庚烷-4-胺, 甲酸盐 (化合物 **47**)

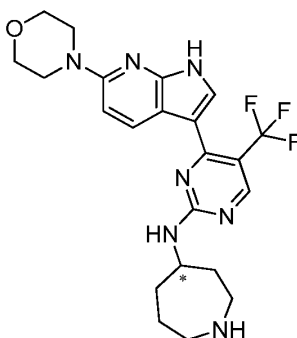


化合物 **47** (51 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 462.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73-8.35 (m, 3H) 7.75 (s, 1 H) 6.79 (m, 1H) 4.29 (br s, 1H) 3.93-3.80 (m, 4H) 3.61-3.50 (m, 4H) 3.46-3.34 (m, 2H) 3.29-3.19 (m, 2H) 2.33 (br s, 2H) 2.16-1.76 (m, 4H).

化合物**47**用SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: A相为二氧化碳; B相为0.1%氨水/异丙醇; B相保持65%; 流速: 60毫升/分钟), 得到光学纯的目标化合物**48**和目标化合物**49**。

实施例 48. 化合物 **47** 经 SFC 分离后, 出峰时间较短的手性单体化合物 (化合物 **48**)

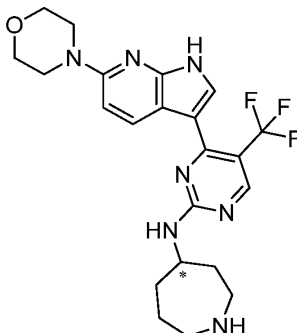


(带“*”碳原子表示为手性碳原子, 为 S 构型或 R 构型)

化合物 **48** (9.70 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 462.2$; SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/异丙醇, 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): $\text{RT} = 2.187 \text{ min}$; ee = 98.98%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45-8.35 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.65 (br d, $J = 8.40 \text{ Hz}$, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 4H), 3.44-3.41 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 4H).

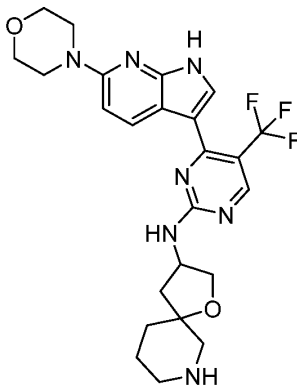
实施例 49. 化合物 **47** 经 SFC 分离后, 出峰时间较长的手性单体化合物(化合物 **49**)



化合物 **49** (11.70 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 462.2$; SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇, 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 2.877 min, ee = 98.06%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45-8.35 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.65 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 4H), 3.44-3.41 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 4H).

实施例 50. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧-7-氮杂螺[4.5]癸-3-胺 (化合物 **50**)

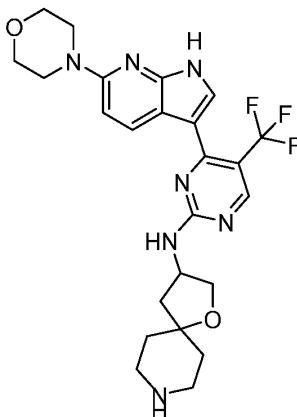


化合物 **50** (36.73 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 504.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.88 (br s, 1H), 8.74-8.35 (m, 2 H), 8.09 (br d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.71-7.47 (m, 1H), 6.93-6.64 (m, 1H), 4.75-4.41 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 2.81-2.54 (m, 4H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.79-1.51 (m,

4H), 1.38 (br s, 1H).

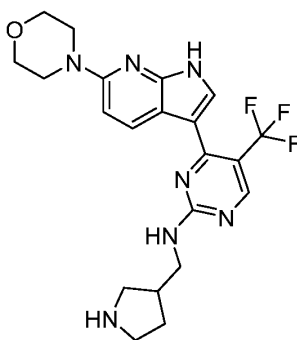
实施例 51. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧-8-氮杂螺[4.5]癸-3-胺 (化合物 **51**)



化合物 **51** (60.55 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 504.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.88 (br s, 1H), 8.68-8.45 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.75-4.41 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 5H), 3.48 (m, 4H), 2.81-2.45 (m, 4H), 2.27-2.39 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 4H).

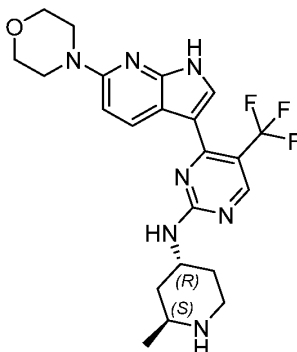
实施例 52. 4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺, 甲酸盐 (化合物 **52**)



化合物 **52** (2.77 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 448.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85-8.24 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.98-3.76 (m, 1H), 3.72-3.49 (m, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.81 (br s, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.86 (m, 1H).

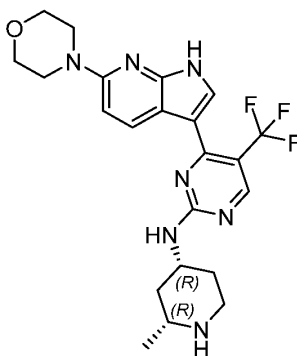
实施例 53. N-((2S,4R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺，甲酸盐（化合物 **53**）



化合物 **53** (110.74 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 462.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (m, 3H), 7.73 (br s, 1 H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.37 (m, 3H).

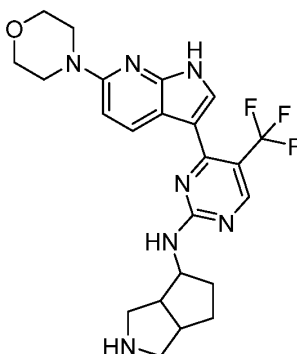
实施例 54. N-((2R,4R)-2-甲基哌啶-4-基)-4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺（化合物 **54**）



化合物 **54** (29.62 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 462.2$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.87 (m, 1H), 8.71-8.40 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.75 (br s, 4H), 3.47 (br s, 4H), 3.03 (m, 1H), 2.76-2.54 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.48-1.29 (m, 1H), 1.21-0.97 (m, 4H).

实施例 55. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)八氢环戊[c]吡咯-4-胺，甲酸盐（化合物 **55**）

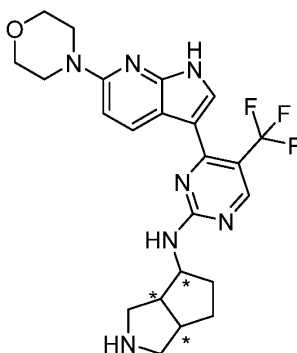


化合物 **55** (16 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 474.2$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60-8.54 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.55 (m, 6H), 3.13-2.83 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 1H).

化合物 **55** 用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙酸乙酯; B 相保持 50%, 流速: 60 毫升/分钟), 两个组分分别用制备型 HPLC 进一步纯化得到目标化合物 **56** 和化合物 **57**。

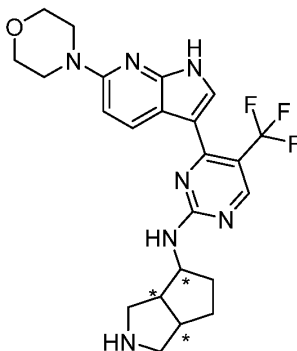
实施例 56. 化合物 **55** 手性拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **56**)



化合物 **56** (1.91 mg, 黄色固体, 甲酸盐)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 474.2$; SFC 分析 (柱: Chiralpak IG-3 (50mm * 4.6mm, 3 μm); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4 毫升/分钟): $\text{RT} = 2.343 \text{ min}$, $\text{ee} = 100\%$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70-8.50 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.55 (m, 6H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 1H).

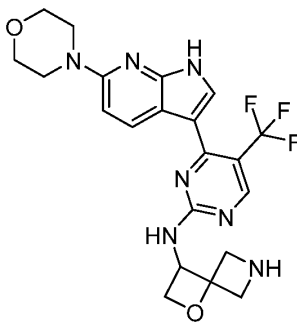
实施例 57. 化合物 55 手性拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 57)



化合物 57 (1.01 mg, 黄色固体, 甲酸盐)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 474.2$; SFC 分析 (柱: Chiralpak IG-3 (50mm * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4 毫升/分钟): RT = 2.847 min, ee = 96.88%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70-8.50 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.55 (m, 6H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 1H).

实施例 58. N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-3-胺 (化合物 58)

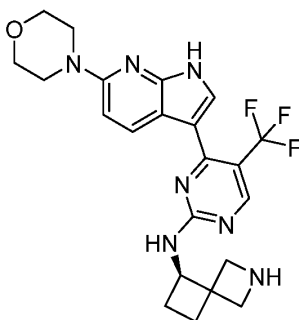


化合物 58 (25.64 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 462.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.87-8.38 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.36-5.11 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 5H), 3.75 (s, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H).

实施例 59. (R)-N-(4-(6-吗啉基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-

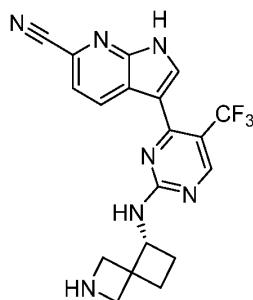
氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺 (化合物 **59**)



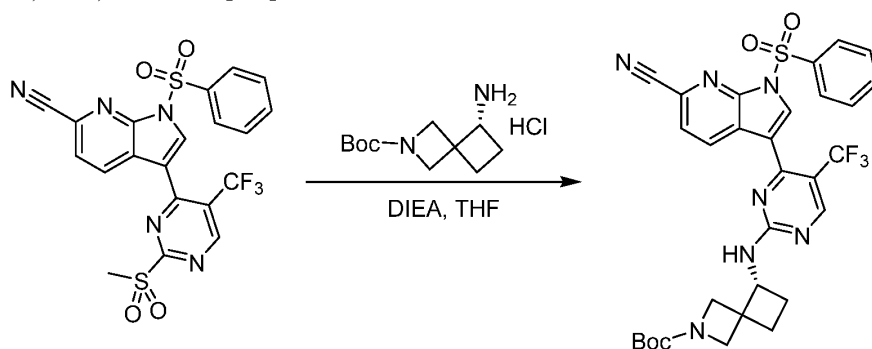
化合物 **59** (10.74 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 460.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71-8.67 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.10-3.78 (m, 8H), 3.61-3.50 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 1H).

实施例 **61**. (R)-3-(2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-腈 (化合物 **61**)



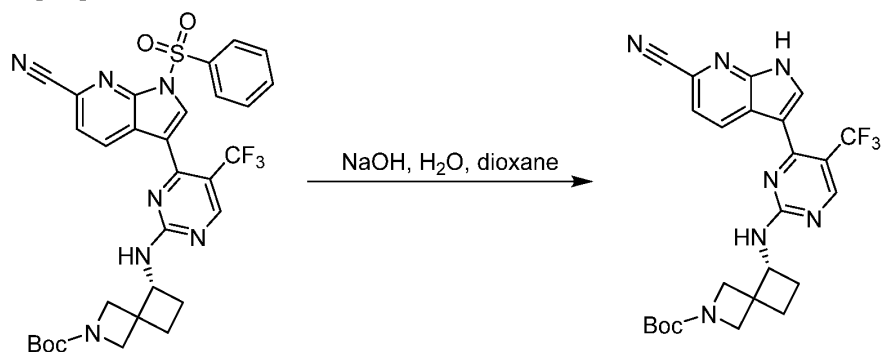
步骤 1: 叔丁基 (R)-5-((4-(6-氰基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



化合物 3-(2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-

6-甲腈 (230 mg, 0.32 mmol) 和化合物叔丁基(R)-5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯盐酸盐 (79 mg, 0.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 20 °C 下加入二异丙基乙胺 (524 μ L, 3.17 mmol), 所得反应体系在 20 °C 搅拌 1 小时, 浓缩, 残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-30%梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到黄色固体化合物叔丁基 (R)-5-((4-(6-氰基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (140 mg, 0.22 mmol, 收率 69%)。LCMS (ESI): $[M-56+H]^+ = 584.1$;

步骤 2: 叔丁基(R)-5-((4-(6-氰基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



化合物叔丁基(R)-5-((4-(6-氰基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (120 mg, 0.19 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 加入氢氧化钠水溶液 (4M, 375 μ L, 1.50 mmol), 所得反应体系在 20 °C 反应 2 小时。加入水 (2 mL), 用乙酸乙酯 (3 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品叔丁基(R)-5-((4-(6-氰基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (122 mg)。LCMS (ESI): $[M-100+H]^+ = 400.1$ 。

步骤 3: (R)-3-2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-甲腈



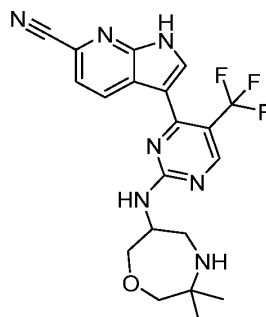
化合物叔丁基(R)-5-((4-(6-氰基-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯

基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸盐 (122 mg, 0.17 mmol) 溶于三氟乙醇 (2 mL) 中, 0 °C 下加入四氟硼酸-乙醚加合物 (50%含量, 111 mg, 0.34 mmol), 所得反应体系在 20 °C 下搅拌 1 小时。浓缩, 残留物用制备型 HPLC 纯化, 得白色固体化合物(R)-3-(2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (20.64 mg, 47 μ mol, 收率 27%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 399.9$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (m, 1H), 8.73 (m, 1H) 8.27 (m, 1H), 7.68 (br d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 4.64-4.48 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.00 (br s, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H).

我们用合成化合物 **61** 的同样方法合成, 使用中间体 **7** (3-(2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-甲腈) 与相应的胺反应, 合成了以下化合物:

实施例 62. 3-(2-((3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (化合物 **62**)

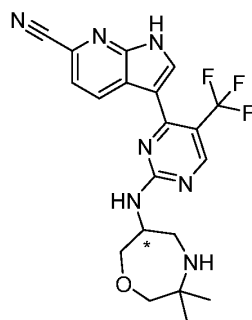


化合物 **62** (6.64 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 432.1$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (m, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.14 (m, 6H)

化合物**62** 用SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A相为二氧化碳; B相为0.1%氨水/乙醇; B相保持70%, 流速: 70毫升/分钟), 得到化合物**63**和化合物**64**。

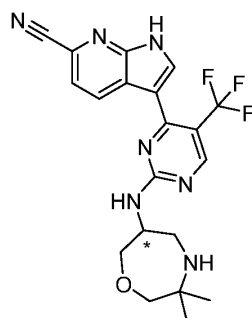
实施例 63. 化合物 **62** 经 SFC 拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **63**)



化合物 **63** (7.24 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 432.1$; SFC 分析 (柱: ChiralPak AD-3 (150mm * 4.6mm), 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 5% 的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 3.934 min, ee = 100%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (m, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.14 (m, 6H)

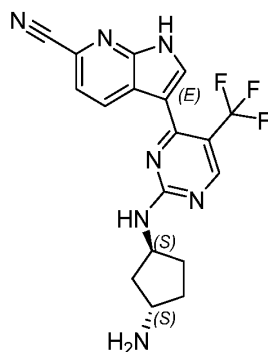
实施例 64. 化合物 62 经 SFC 拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **64**)



化合物 **64** (7.10 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 432.2$; SFC 分析 (柱: ChiralPak AD-3 (150mm * 4.6mm), 3 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 5% 的 B 相 1.5 分钟, 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 4.355 min, ee = 99.33%。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.78 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.14 (m, 6H).

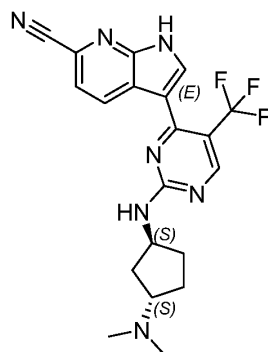
实施例 65. 3-(2-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (化合物 **65**)



化合物 **65** (12.10 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 388.1$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.78 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).

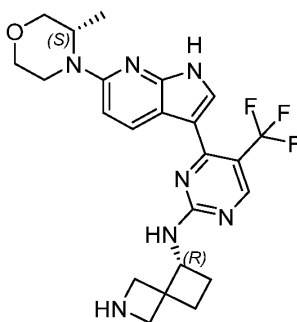
实施例 66. 3-(2-((1S, 3S)-3-(二甲基氨基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-甲腈 (化合物 **66**)



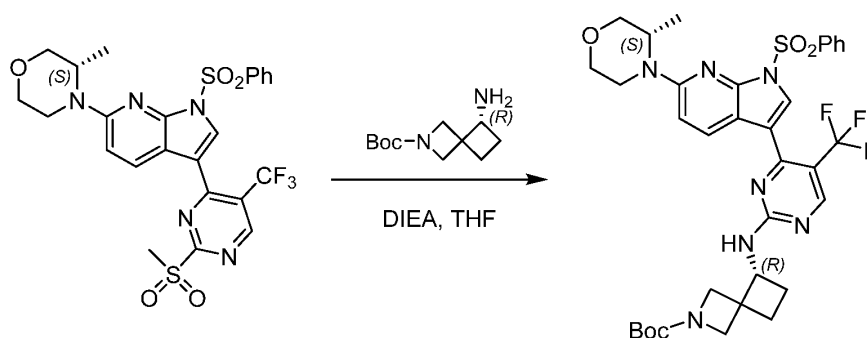
化合物 **66** (8.64 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 416.1$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.98-8.97 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 6H), 2.31-2.29 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H).

实施例 67. (R)-N-(4-(6-((S)-3-甲基吗啉)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺 (化合物 **67**)

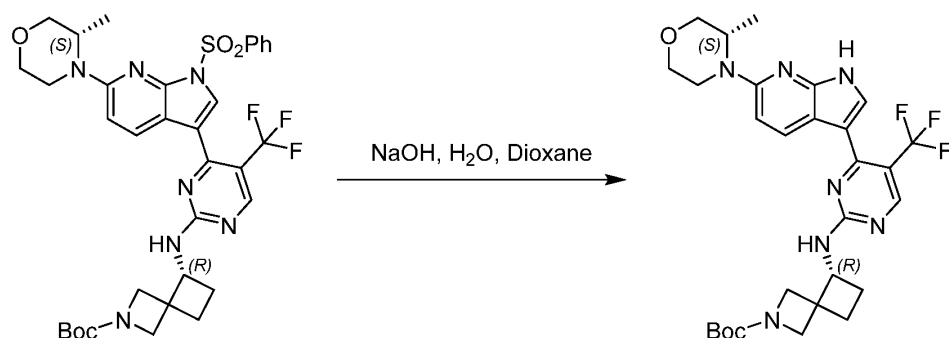


步骤 1: 叔丁基(R)-5-((4-(6-((S)-3-甲基吗啉基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)噻啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



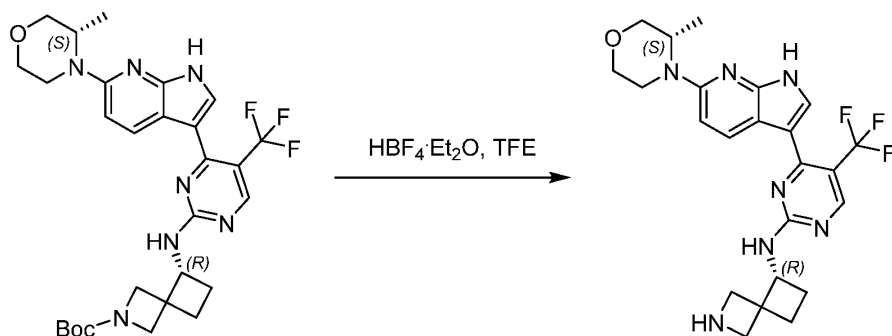
化合物(S)-3-甲基-4-(3-(2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啉 (2.3 g, 1.58 mmol) 和二异丙基乙胺 (5 mL, 31.64 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 加入化合物叔丁基(R)-5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (390 mg, 1.58 mmol), 所得反应体系在 25 °C 下搅拌 12 小时。反应体系浓缩旋去四氢呋喃, 加入水 (20 mL) 用乙酸乙酯 (30 mL * 3) 萃取。有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩。残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0~30%梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得棕色固体叔丁基(R)-5-((4-(6-((S)-3-甲基吗啉基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (340 mg, 0.48 mmol, 收率 30%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 714.2$.

步骤2: 叔丁基(R)-5-((4-(6-((S)-3-甲基吗啉基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



向化合物叔丁基(R)-5-((4-(6-((S)-3-甲基吗啉基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (340 mg, 0.48 mmol) 的 1,4-二氧六环 (14 mL) 中加入氢氧化钠水溶液 (4 M, 953 μ L, 3.81 mmol)。所得反应体系在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 0.5 小时。反应体系加水 (5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL * 3) 萃取。有机相合并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品化合物叔丁基(R)-5-((4-(6-((S)-3-甲基吗啉基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (310 mg)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 574.3$ 。

步骤 3: (R)-N-(4-(6-((S)-3-甲基吗啉)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺



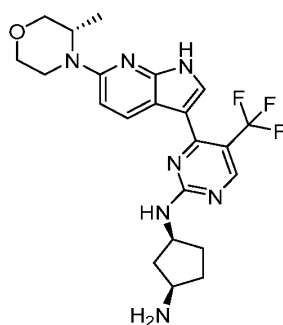
化合物叔丁基(R)-5-((4-(6-((S)-3-甲基吗啉基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (310 mg, 0.54 mmol) 溶于三氟乙醇 (6 mL) 在 0 $^{\circ}$ C 下加入四氟硼酸-乙醚加合物 (50% 含量, 2.63 g, 0.81 mmol), 反应体系在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。加入水 (10 mL) 稀释并冻干, 残留物用制备型 HPLC 纯化, 得黄色固体 (R)-N-(4-(6-((S)-3-甲基吗啉)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-胺 (34 mg, 0.072 mmol, 收率 13%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 474.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.77-8.36 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.21-3.85 (m, 4H), 3.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.72-3.36 (m, 3H),

3.26 (dt, $J = 3.6, 12.6$ Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

我们用合成化合物 **67** 的同样方法, 使用(S)-3-甲基-4-(3-(2-(甲基磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-6-基)吗啡啉为原料与相应的胺反应, 合成了以下化合物:

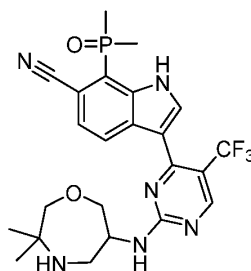
实施例 68. (1S,3R)-N1-(4-(6-((S)-3-甲基吗啡啉基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺, 甲酸盐 (化合物 **68**)



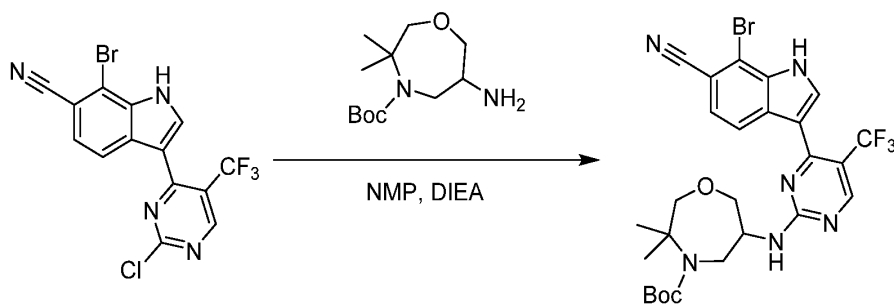
化合物 **68** (15.10 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 462.2$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.23 (m, 3H).

实施例 76. 3-(2-((3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-6-腈 (化合物 **76**)

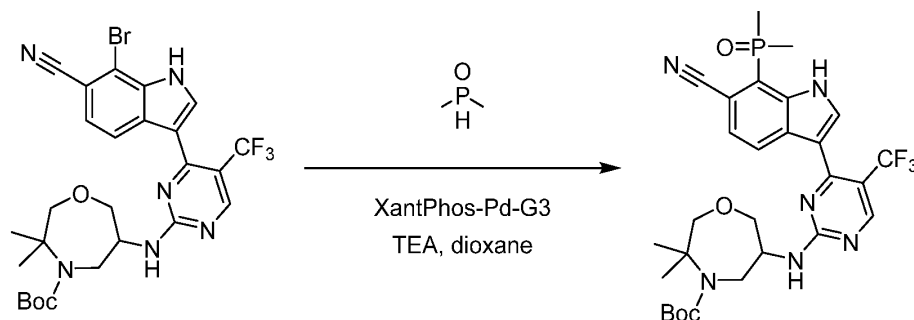


步骤 1: 叔丁基 6-((4-(7-溴-6-氰基-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸酯



化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-6-腈 (160 mg, 0.40 mmol) 和化合物 6-氨基-3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯 (107 mg, 0.44 mmol) 溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮 (4 mL), 25 °C 下加入二异丙基乙胺 (493 μ L, 2.99 mmol)。升温到 130 °C 并在该温度下反应 3 小时。反应体系冷却到室温, 残留物用快速柱色谱纯化 (C18, 0-40%梯度的乙腈/水) 得白色固体化合物叔丁基 6-((4-(7-溴-6-氰基-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸酯 (120 mg, 0.20 mmol, 收率 50%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 609.2$ 。

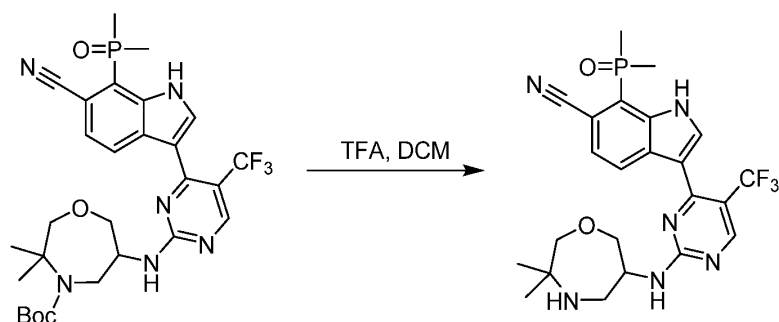
步骤 2: 叔丁基 6-((4-(6-氰基-7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸酯



化合物叔丁基 6-((4-(7-溴-6-氰基-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸酯 (100 mg, 0.21 mmol) 和二甲基氧化膦 (15 mg, 0.20 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 氮气保护, 25 °C 下加入三乙胺 (68 μ L, 0.49 mmol) 和甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物 (16 mg, 16.00 μ mol)。反应体系在 100 °C 下搅拌 2 小时。冷到室温, 浓缩, 残留物用快速柱色谱纯化 (C18, 0-95%梯度的乙腈/水) 得黄色固体化合物叔丁基 6-((4-(6-氰基-7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸酯 (58 mg, 86 μ mol, 收率 41%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 607.3$;

步骤 3: 3-(2-((3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-7-(二

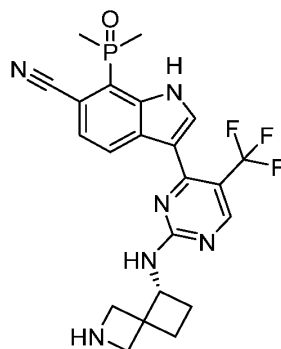
甲基磷酰基)-1H-吡啶-6-腈



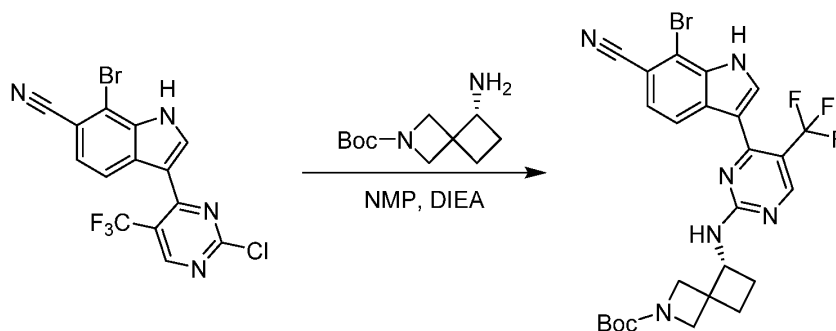
化合物叔丁基 6-((4-(6-氰基-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸酯 (110 mg, 0.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 0 °C 下滴加三氟乙酸 (135 μ L, 1.81 mmol)。反应体系在 0 °C 下搅拌 1 小时。残留物用制备型 HPLC 纯化, 得白色固体 3-(2-((3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-6-腈 (2.16 mg, 4 μ mol, 收率 2.2%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 507.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46-8.81 (m, 2H), 8.19 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.08-3.29 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.21 (br s, 6H)。

实施例 77. (R)-3-(2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-6-腈 (化合物 77)

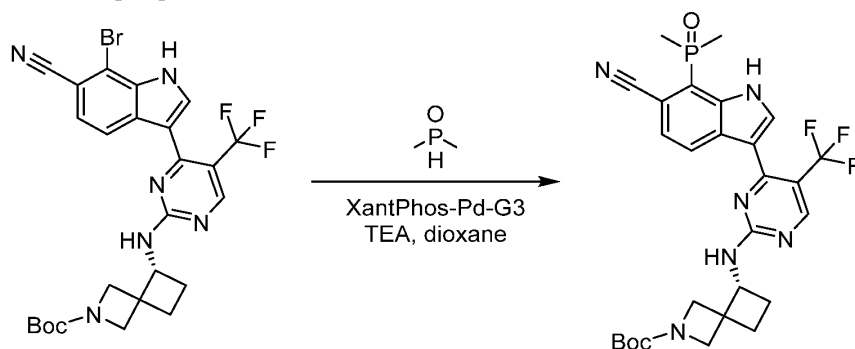


步骤 1: 叔丁基(R)-5-((4-(7-溴-6-氰基-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-6-腈 (200 mg, 0.50 mmol) 和化合物叔丁基(R)-5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (136 mg, 0.55 mmol) 溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮 (8 mL), 25 °C 下加入二异丙基乙胺 (610 μ L, 3.74 mmol)。反应体系在 130 °C 下反应 3 小时。冷到室温过滤, 残留物用快速柱色谱纯化 (C18, 0-40%梯度的乙腈/水) 得白色固体化合物叔丁基(R)-5-((4-(7-溴-6-氰基-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (270 mg, 0.47 mmol, 收率 93%)。LCMS (ESI): $[M-56+H]^+ = 520.0$ 。

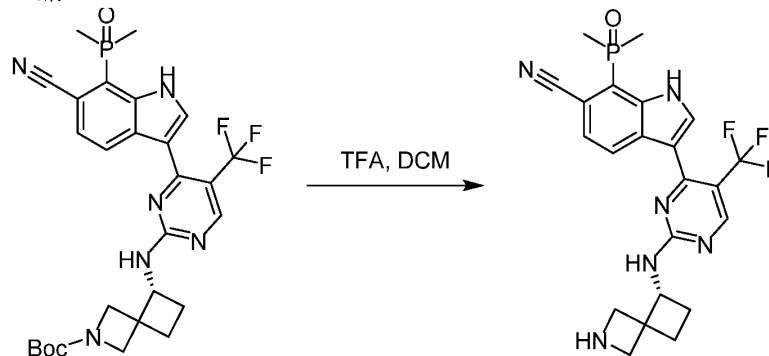
步骤 2: 叔丁基(R)-5-((4-(6-氰基-7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



化合物叔丁基(R)-5-((4-(7-溴-6-氰基-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (270 mg, 0.47 mmol) 和化合物二甲基氧化膦 (44 mg, 0.56 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2.5 mL), 氮气保护, 25 °C 加入三乙胺 (195 μ L, 1.40 mmol) 和甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物 (44 mg, 47 μ mol)。所得反应体系在 100 °C 下反应 4 小时。冷到室温加入水 (2 mL), 用乙酸乙酯 (3 mL * 3) 萃取。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-30%梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得黄色固体化合物叔丁基(R)-5-((4-(6-氰基-7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸

酯 (50 mg, 87 μ mol, 收率 18%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 575.3$ 。

步骤 3: (R)-3-(2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-6-腈

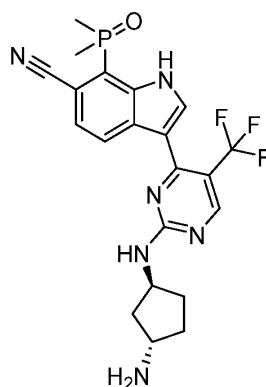


化合物叔丁基(R)-5-((4-(6-氰基-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 在 20°C 下加入三氟乙酸 (129 μ L, 1.74 mmol), 所得反应体系在 20°C 反应 16 小时。浓缩反应液, 所得残留物用制备型 HPLC 纯化得到标题黄色固体化合物(R)-3-(2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-6-腈 (2.58 mg, 3 μ mol, 产率 3.4%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52-8.91 (m, 2H) 8.08-8.33 (m, 1H) 7.69 (br s, 1H) 4.62 (br s, 4H) 4.25 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H) 3.65-4.08 (m, 2H) 2.30 (br s, 1H) 2.15 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H) 1.97-2.08 (m, 2H) 1.62 (br s, 1H)。

使用合成化合物 77 同样的方法, 合成了以下化合物:

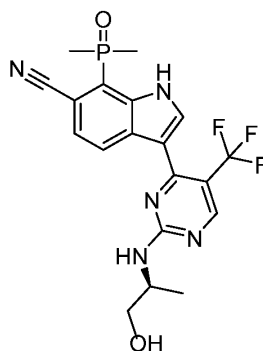
实施例 78. 3-(2-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-6-甲腈, 甲酸盐 (化合物 78)



化合物 **78** (18.30 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 463.2$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74-8.55 (m, 3H), 8.20 (br s, 1H), 7.66 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 8H), 1.83-1.70 (m, 2H).

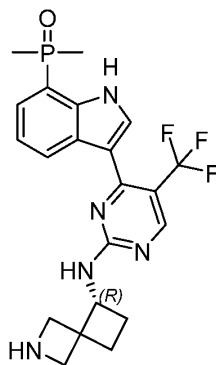
实施例 79. (S)-7-(二甲基磷酰基)-3-(2-((1-羟基-丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲腈 (化合物 **79**)



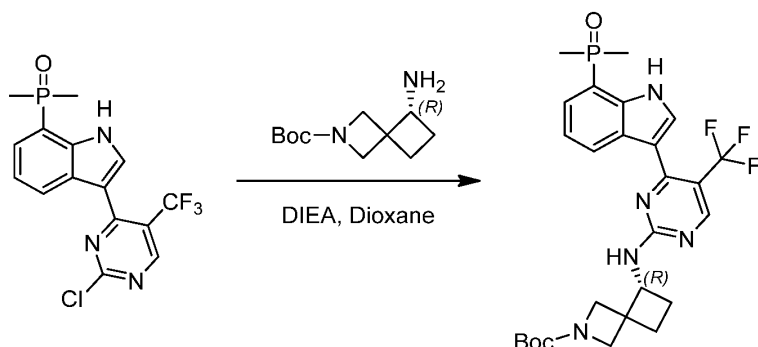
化合物 **79** (41.44 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 438.1$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74-8.50 (m, 2H), 8.17 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 80. (R)-(3-(2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲氧基膦 (化合物 **80**)

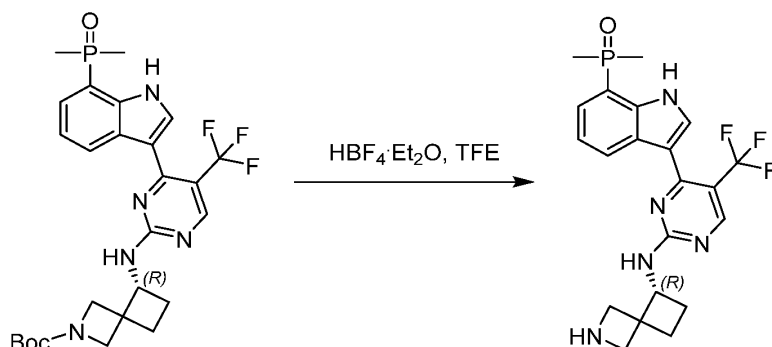


步骤 1: 叔丁基(R)-5-((4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯



化合物(3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (168 mg, 0.45 mmol) 和化合物叔丁基(R)-5-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (123 mg, 0.49 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 μ L), 25 $^{\circ}$ C 下加入二异丙基乙二胺 (446 μ L, 2.70 mmol)。反应体系加热到 100 $^{\circ}$ C 搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全, 冷却到室温, 浓缩得粗品化合物叔丁基(R)-5-((4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (150 mg), 其为黄色油状液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 450.0$.

步骤 2: (R)-3-(2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦

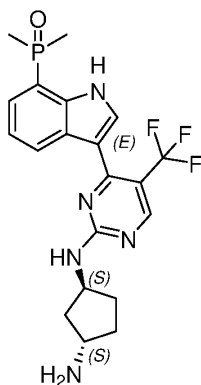


化合物叔丁基(R)-5-((4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯 (200 mg, 0.36 mmol) 溶于三氟乙醇 (2 mL), 0 $^{\circ}$ C 下加入四氟硼酸-乙醚加合物 (50%含量, 236 mg, 0.73 mmol), 移除冰盐浴, 反应液在 20 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。反应液冻干得粗品产物, 该粗品产物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物黄色固体(R)-3-(2-((2-氮杂螺[3.3]庚烷-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (67.85 mg, 0.15 mmol, 收率 39%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 450.1$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.75 (m, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (br t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.90-4.35 (m, 2H), 3.39-3.80 (m, 2H), 2.00-2.34 (m, 3H), 1.93 (m, 7H).

使用合成化合物 **80** 同样的方法, 3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦与相应的胺基化合物反应, 合成了以下化合物:

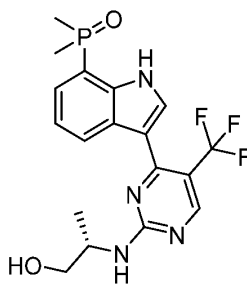
实施例 81. (3-(2-((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **81**)



化合物 **81** (4.52 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 438.2$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (m, 2H), 8.06 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 2 H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 2H).

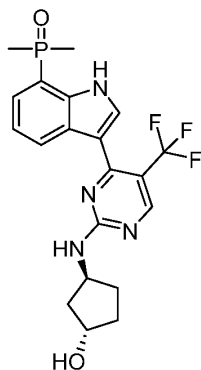
实施例 82. (S)-(3-(2-((1-羟丙基-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **82**)



化合物 **82** (11.12 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 413.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.67-8.55 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

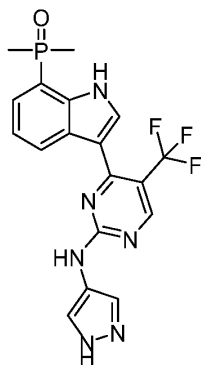
实施例 83. 3-(2-(((1S,3S)-3-羟基环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **83**)



化合物 **83** (13.02 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67-8.51 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.65 (m, 2H).

实施例 84. (3-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **84**)

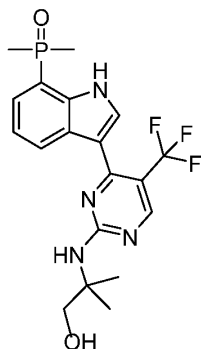


化合物 **84** (23.12 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 421.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.64 (br s, 1H), 11.64 (br s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 8.80-8.00 (m, 2H), 7.97-7.60 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

实施例 85. (3-(2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **85**)

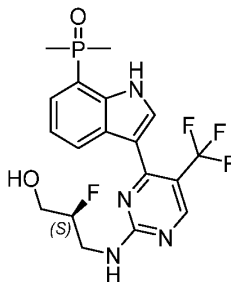
基)二甲基氧化膦 (化合物 **85**)



化合物 **85** (25.21 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.51 (br s, 1H), 8.59-7.70 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.37 (br s, 6H).

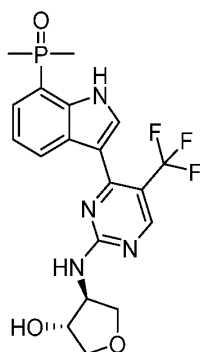
实施例 86. (S)-(3-(2-((2-氟-3-羟丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **86**)



化合物 **86** (25.21 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 431.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.65-8.58 (m, 2H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)

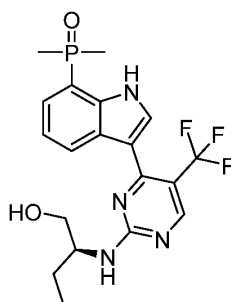
实施例 87. (3-(2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **87**)



化合物 **87** (23.90 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 441.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.70-8.38 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

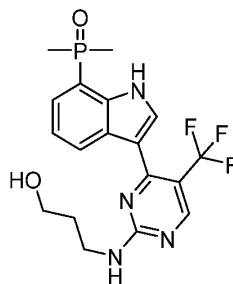
实施例 88. (S)-(3-(2-((1-羟基丁烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **88**)



化合物 **88** (27.13 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.53 (br s, 1H), 8.65-8.40 (m, 2H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 4.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.91 (m, 3H).

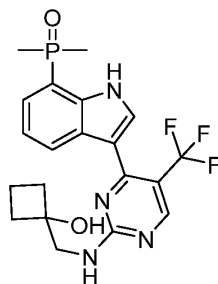
实施例 89. (3-(2-((3-羟基丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **89**)



化合物 **89** (21.97 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 413.0$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.61-8.48 (m, 2H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.50 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.53-3.30 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)

实施例 90. (3-(2-((1-羟基环丁基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **90**)

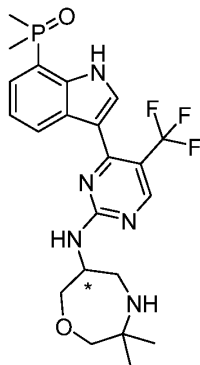


化合物 **90** (26.17 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.68-8.45 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.48 (m, 1H).

使用合成化合物 **80** 同样的方法, 3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦与 3,3-二甲基-1,4-恶嗪-6-胺反应, 合成了消旋化合物(3-(2-((3,3-二甲基-1,4-氧杂环-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦, 该化合物用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1%氨水/甲醇; B 相保持 65%; 流速: 70 毫升/分钟) 得到化合物 **91** 和化合物 **92**。

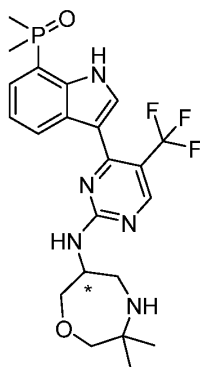
实施例 91. (3-(2-((3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦经 SFC 拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **91**)



化合物 **91** (19.72 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 482.2$; SFC 分析 (柱: Cellulose-2 (100mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.8 毫升/分钟): RT = 3.788 min, ee = 93.88%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.62-8.40 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.83-3.57 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.36 (m, 6H).

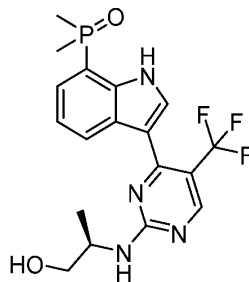
实施例 92. (3-(2-((3,3-二甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦经 SFC 拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **92**)



化合物 **92** (22.30 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 482.2$; SFC 分析 (柱: Cellulose-2 (100mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.8 毫升/分钟): RT = 4.110 min, ee = 99.32%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.62-8.40 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.83-3.57 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.36 (m, 6H).

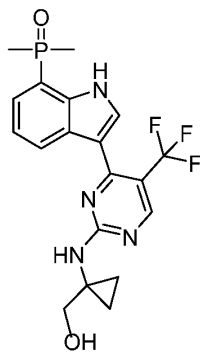
实施例 93. (R)-3-(2-((1-羟丙基-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **93**)



化合物 **93** (21.22 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.52 (br s, 1H), 8.67-8.55 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

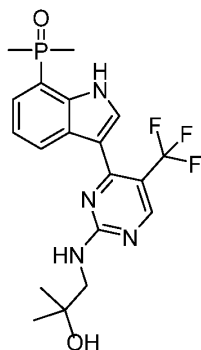
实施例 94. (3-(2-((1-(羟甲基)环丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **94**)



化合物 **94** (27.21 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 8.70-8.50 (m, 2H), 8.26-8.13 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 0.81 (m, 4H).

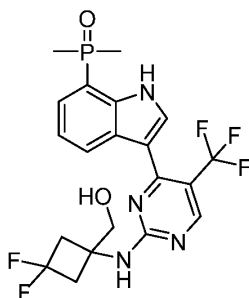
实施例 95. (3-(2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **95**)



化合物 **95** (21.40 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.2$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.67-8.47 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).

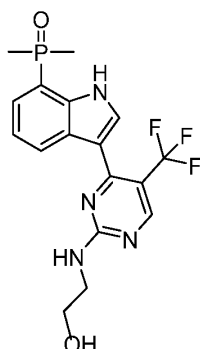
实施例 96. (3-(2-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **96**)



化合物 **96** (26.10 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.56 (m, 1H), 8.71-7.83 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.70 (br s, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

实施例 97. (3-(2-((2-羟基乙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **97**)

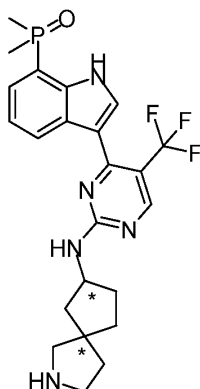


化合物 **97** (31.10 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 399.0$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.65-8.40 (m, 2H), 7.95-7.75 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.51-3.30 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

使用合成化合物 **80** 同样的方法, 3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦与 7-氨基-2-氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯反应, 脱保护后得到消旋化合物 (3-(2-((2-氮杂螺[4.4]壬-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦, 该化合物用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙醇; B 相保持 45%; 流速: 80 毫升/分钟) 得到目标化合物 **98**, 化合物 **99** 和化合物 **100**

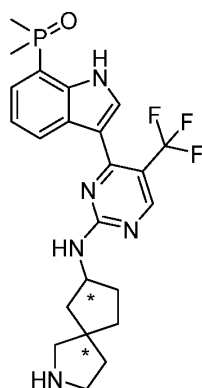
实施例 98. (3-(2-(((5R, 7S)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦化合物和 (3-(2-(((5S, 7R)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦化合物 SFC 拆分后, 出峰时间第一和第二的化合物的混合物 (1:1) (混合化合物 **98**)



混合化合物 **98** (3.10 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 478.2$; 色谱柱: DAICEL CHIRALPAK IG, 250mmx30mm, 10 μ m; 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟, 流速: 4mL/min; RT = 0.887min, 1.00 min, 二者 e.e 值总和 90%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58-8.52 (m, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.93-1.70 (m, 12H).

实施例 99. (3-(2-(((5R,7R)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **99**)

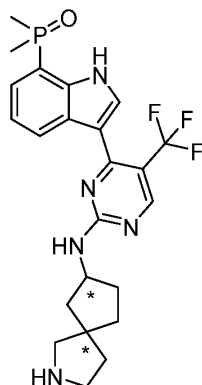


化合物 **99** (10.10 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 478.2$;

SFC 分析 (柱: Chiralpak IG-3 (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4 毫升/分钟): RT = 1.979 min, ee = 100%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61-8.56 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 12H).

实施例 100. (3-(2-(((5S,7S)-2-氮杂螺[4.4]壬-7-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦化合物 (化合物 **100**)

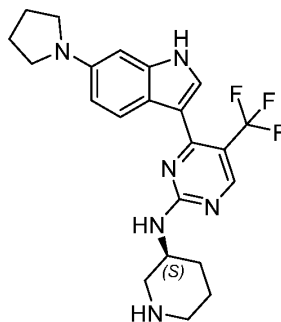


化合物 **100** (11.05 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 478.2$;

SFC 分析 (柱: Chiralpak IG-3 (250mm*30mm, 10um); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4 毫升/分钟): $RT = 2.643$ min, ee = 100%.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61-8.56 (m, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 12H).

实施例 101. (S)-N-(哌啶-3-基)-4-(6-(吡咯烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺 (化合物 **101**, 专利 CN201780057760.8 的化合物 213)



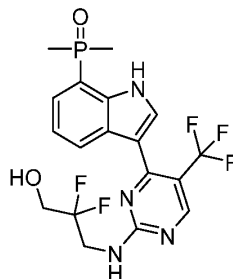
根据专利 CN201780057760.8 实施例 49 同样的合成方法我们合成了专利 CN201780057760.8 化合物 213 (116.75 mg, 浅黄色固体)。LC-MS: $[M+H]^+ = 431.2$.

1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ ppm 8.35 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 5H), 3.10 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.21-1.86 (m, 6H), 1.73-1.52 (m, 2H)

使用合成化合物 **80** 同样的方法, 3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基)二甲

基氧化膦与相应的胺基化合物反应，合成了以下化合物：

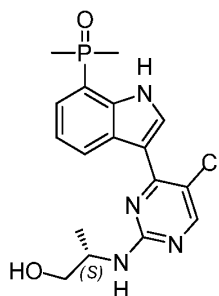
实施例 102. (3-(2-((2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **102**)



化合物 **102** (15.21 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 449.0$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.70-8.45 (m, 2H), 8.23-8.16 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)

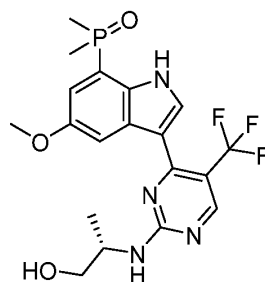
实施例 103. (S)-3-(5-氯-2-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **103**)



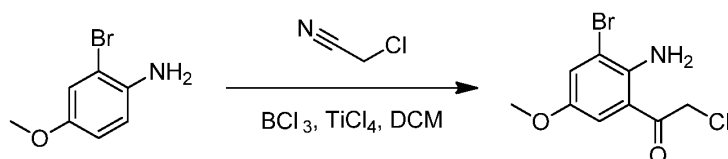
化合物 **103** (4.52 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 438.2$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.88 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54-7.36 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 1.93 (br d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.32 (br d, $J = 7.20$ Hz, 3H).

实施例 104. (S)-3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **104**)

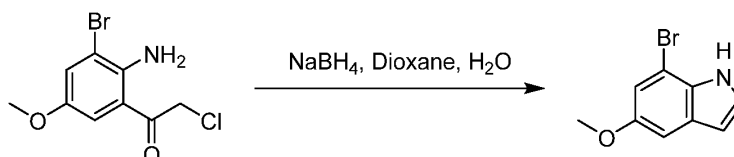


步骤 1: 1-(2-氨基-3-溴-5-甲氧基苯基)-2-氯乙酮



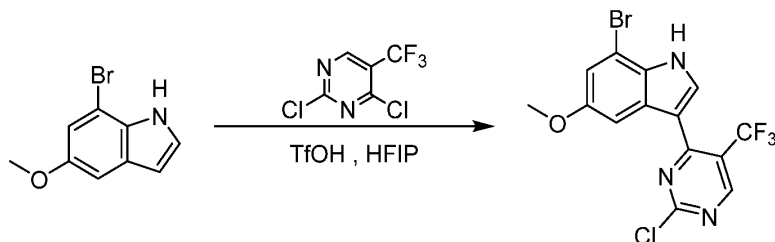
将 2-溴-4-甲氧基苯胺 (3.30 g, 16.33 mmol) 溶于二氯甲烷 (120 mL), 于 0℃ 分别滴加 2-氯乙腈 (2 mL, 31.03 mmol) 和三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 25 mL, 25.00 mmol), 然后于 0℃ 滴加四氯化钛 (3 mL, 24.50 mmol), 升温至 40℃ 反应 72 小时。反应液缓慢加入盐酸 (2 M, 40 mL) 和冰的混合物中, 加氢氧化钠调节 pH 到 5, 用乙酸乙酯 (150 mL * 3) 萃取三次, 浓缩有机相得到粗品, 粗品经用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-10% 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到化合物 1-(2-氨基-3-溴-5-甲氧基苯基)-2-氯乙酮 (1.20 g, 4.24 mmol, 收率 26%), 其为黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 277.0$.

步骤 2: 7-溴-5-甲氧基-1H-吡啶



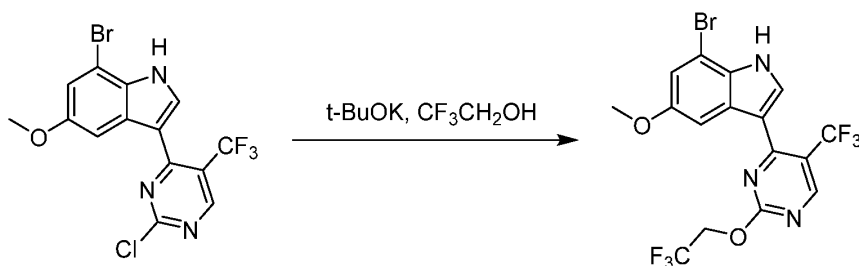
将 1-(2-氨基-3-溴-5-甲氧基苯基)-2-氯乙酮 (1.20 g, 4.31 mmol) 溶于二氧六环 (54 mL) 和水 (9 mL), 加入硼氢化钠 (0.23 g, 6.03 mmol), 升温到 100 °C 反应 16 个小时。冷却后向反应液加入盐酸 (0.1 M, 10 mL), 用二氯甲烷 (20 mL * 3) 萃取三次, 有机相浓缩得到粗品, 粗品用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-40% 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到化合物 7-溴-5-甲氧基-1H-吡啶 (0.39 g, 1.72 mmol, 收率 40%), 黄色油状化合物。 LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 226.0$;

步骤3: 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1H-吡啶



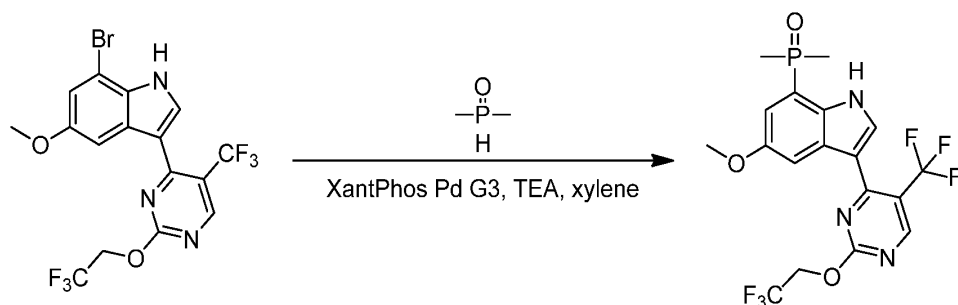
将 7-溴-5-甲氧基-1H-吡咯 (320 mg, 1.42 mmol) 和 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (460 mg, 2.12 mmol) 溶于六氟异丙醇 (3 mL), 0 °C 滴加三氟甲磺酸 (138 μ L, 1.56 mmol), 反应液在 60 °C 反应 16 小时, 加 3 毫升乙酸乙酯打浆, 过滤得到的固体真空干燥得到粗品化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1H-吡咯 (270 mg), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 406.0$.

步骤 4: 7-溴-5-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯



将 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1H-吡咯 (260 mg, 0.64 mmol) 和叔丁醇钾 (358 mg, 3.20 mmol) 加到三氟乙醇 (3 mL) 中, 升温至 60 °C 反应 16 小时, 反应液浓缩, 水洗残留物并真空干燥得到粗品化合物 7-溴-5-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (120 mg), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 470.0$;

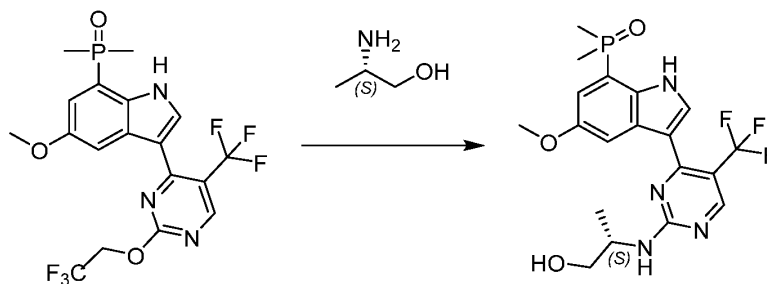
步骤 5: (5-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



将 7-溴-5-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (100 mg, 0.21 mmol), 二甲基氧化膦 (0.03 g, 0.43 mmol) 和三乙胺 (90 μ L, 0.64 mmol) 溶于二

甲苯 (1 mL), 在手套箱将甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物 (20 mg, 0.02 mmol) 加入到反应液中, 升温至 140°C 反应 16 小时。将反应液浓缩得到粗品化合物(5-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (150 mg)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 468.1$;

步骤 6: (S)-(3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦

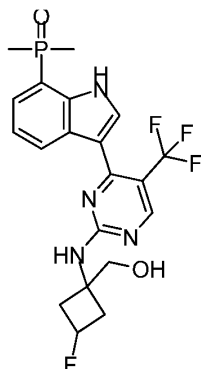


将(5-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (30%纯度, 100 mg, 64 μ mol) 和(S)-2-(氨基甲基)丙-1-醇 (1 mL) 加入到反应瓶, 升温至 100°C 反应 4 小时。经残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(S)-(3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-甲氧基-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (7 mg, 16 μ mol, 收率 25%), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 443.1$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.15 (dd, $J = 2.4, 14.4$ Hz, 1H), 4.53-4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 6H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

使用合成化合物 80 同样的方法, 3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦与相应的胺基化合物反应, 合成了以下化合物:

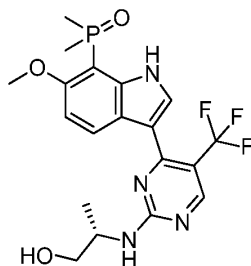
实施例 105. (3-(2-((3-氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 105)



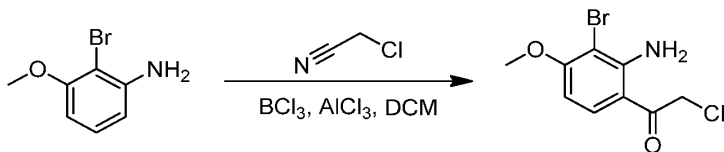
化合物 **105** (6.45mg, 棕色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 457.1$.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.50 (dd, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.39-4.93 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H).

实施例 106. (S)-3-(2-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **106**)



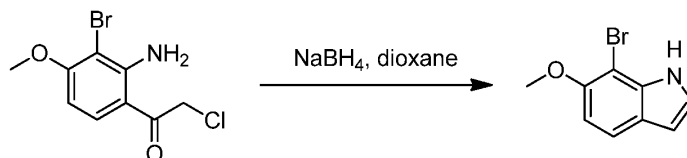
步骤 1: 1-(2-氨基-3-溴-4-甲氧基苯基)-2-氯乙烷-1-酮



将三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1 M, 109 mL, 108.88 mmol) 在 0 °C 滴加入 2-溴-3-甲氧基苯胺 (20.00 g, 98.99 mmol) 的二氯甲烷 (60 mL) 溶液中, 然后在 0 °C 下滴加入氯乙腈 (8 mL, 118.78 mmol), 并分三次加入三氯化铝 (一共 14.52 g, 108.89 mmol)。反应混合物体系在 50 °C 搅拌 12 小时。然后反应混合物降至 0 °C, 缓慢加入盐酸 (1 M, 300 mL), 白色沉淀出现, 然后混合物体系在 50 °C 搅拌 1 小时。过滤, 母液使用二氯甲烷 (200 mL * 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。得到 1-(2-氨基-3-溴-4-甲

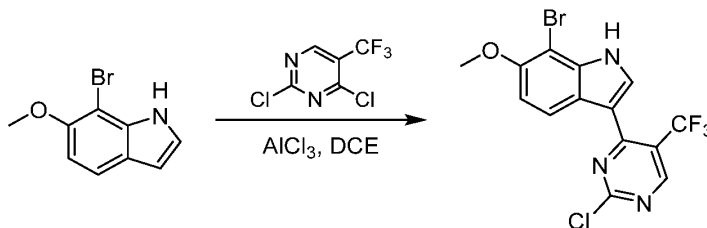
氧基苯基)-2-氯乙烷-1-酮 (18.00 g, 64.63 mmol, 65%产率), 灰色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 277.9$.

步骤 2: 7-溴-6-甲氧基-1H-吡咯



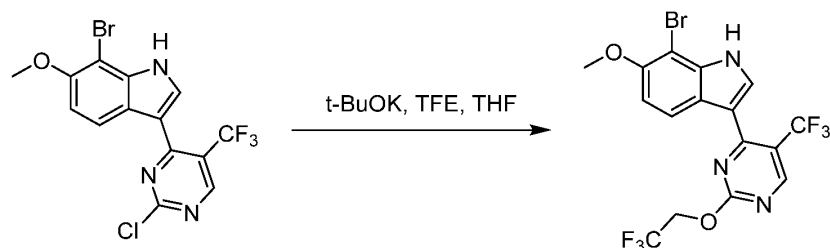
向 1-(2-氨基-3-溴-4-甲氧基苯基)-2-氯乙烷-1-酮 (18.00 g, 64.63 mmol) 的 1,4-二氧六环 (270 mL) 和水 (27 mL) 的溶液, 在 0°C 下分三次加入硼氢化钠 (共 2.44 g, 64.62 mmol), 反应混合物体系在 100°C 搅拌 12 小时。加入水 (100 mL), 使用乙酸乙酯 (100 mL * 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品使用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-50%梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到 7-溴-6-甲氧基-1H-吡咯 (8.50 g, 37.59 mmol, 58%产率), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 227.9$.

步骤 3: 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基-1H-吡咯



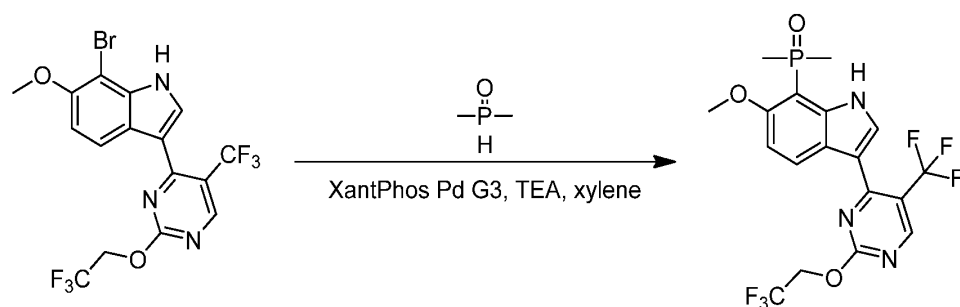
向 7-溴-6-甲氧基-1H-吡咯 (8.50 g, 37.59 mmol) 和 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (12.24 g, 56.40 mmol) 的二氯乙烷 (85 mL) 溶液, 在 0°C 下分三次加入三氯化铝 (共 7.52 g, 56.40 mmol), 反应混合物体系在 60°C 搅拌 45 分钟。在 0°C 下加入水 50 mL 中, 使用二氯甲烷 (50 mL * 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品使用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-50%梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基-1H-吡咯 (5.20 g, 12.79 mmol, 34%产率), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 405.9$.

步骤 4: 7-溴-6-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯



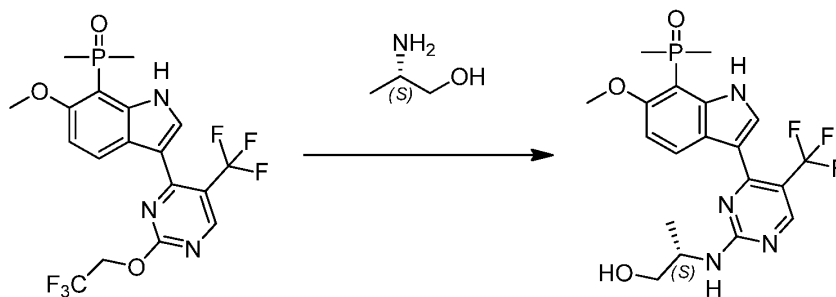
向 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基-1H-吡唑 (1.00 g, 2.46 mmol) 的三氟乙醇 (8 mL, 49.19 mmol) 和四氢呋喃 (8 mL) 溶液, 在 0 °C 下加入叔丁醇钾 (0.82 g, 7.38 mmol), 反应混合物体系在 60 °C 搅拌 16 小时。旋干, 粗品加入水 (2 mL) 打浆过滤, 固体干燥得到 7-溴-6-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑 (1.00 g, 2.13 mmol, 86% 产率), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 470.0$ 。

步骤 5: (6-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦



在手套箱氮气保护下, 向 7-溴-6-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑 (500 mg, 1.06 mmol), 二异丙基乙二胺 (526 μL , 3.19 mmol) 和二甲基氧磷 (163 mg, 2.13 mmol) 的二甲苯 (10 mL) 溶液加入甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物 (110 mg, 0.11 mmol), 反应混合物体系在氮气下于 140 °C 搅拌 12 小时。旋干, 粗品加入乙酸乙酯 (2 mL) 和甲基叔丁基醚 (2 mL), 打浆过滤, 干燥得到粗品化合物 (6-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦 (540 mg), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 468.2$;

步骤 6: (S)-(3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦

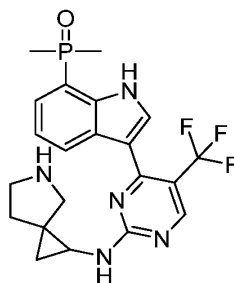


将(6-甲氧基-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦(100 mg, 0.21 mmol)和 (S)-2-氨基丙烷-1-醇(321 mg, 4.28 mmol)混合, 混合物在氮气下 100 °C 下搅拌 1 小时。通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(S)-3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-甲氧基-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦(47 mg, 0.11 mmol, 50%产率)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 443.1$ 。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73-8.34 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.50-4.16 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74-3.58 (m, 2H), 1.91 (d, $J=14.1$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)

使用合成化合物 **80** 同样的方法, 3-((2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦与相应的胺基化合物反应, 合成了以下化合物:

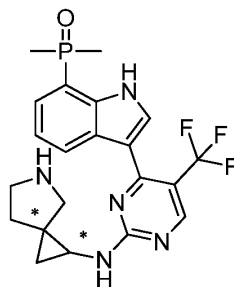
实施例 107. (3-(2-((5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **107**)



化合物 **107** (150 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 450.0$ 。

化合物 **107** 经 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙醇; B 相保持 35%; 流速: 70 毫升/分钟) 得到光学纯的目标化合物: 出峰时间最短的手性单体 (化合物 **108**); 出峰时间第二短的手性单体 (化合物 **109**); 出峰时间第三短的手性单体 (化合物 **110**); 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **111**)。

实施例 108. 化合物 **107** 经 SFC 拆分后, 出峰时间最短的手性单体 (化合物 **108**)

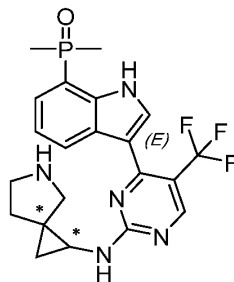


化合物 **108** (14.17 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 450.0$;

SFC 分析 (柱: ChiralPak IG-3 (100mm * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 3 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 5.650 min, 手性纯度 100%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72-8.51 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.51 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 7.36 (br s, 1 H), 3.26-2.56 (m, 5 H), 1.93 (br d, $J = 13.6$ Hz, 6 H), 1.84-1.53 (m, 2 H), 1.34-1.18 (m, 1 H), 0.97 (br s, 1 H).

实施例 109. 化合物 107 经 SFC 拆分后, 出峰时间第二短的手性单体 (化合物 **109**)

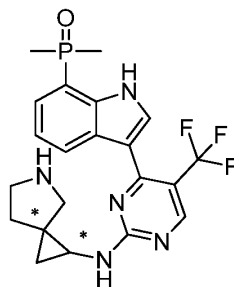


化合物 **109** (24.22 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 450.0$;

SFC 分析 (柱: ChiralPak IG-3 (100mm * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 3 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 5.985 min, 手性纯度 98.94%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75-8.54 (m, 2H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.60-7.46 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 3.21-2.25 (m, 5H), 1.97-1.90 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 1H).

实施例 110. 化合物 107 经 SFC 拆分后, 出峰时间第三短的手性单体 (化合物 **110**)

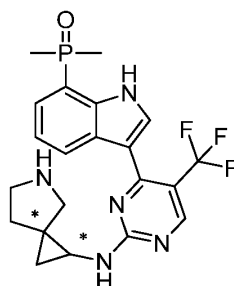


化合物 **110** (38.84 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 450.0$;

SFC 分析 (柱: ChiralPak IG-3 (100mm * 4.6mm, 3um); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 3 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 6.307 min, 手性纯度 98.53%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.75-8.54 (m, 2H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.60-7.46 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 3.21-2.25 (m, 5H), 1.97-1.75 (m, 7H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.91 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H).

实施例 111. 化合物 107 经 SFC 拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 111)

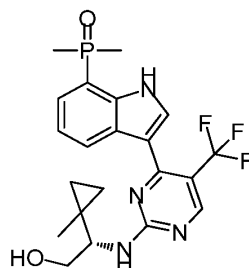


化合物 **111** (16.52 mg, 白色固体); LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 499.9$;

SFC 分析 (柱: ChiralPak IG-3 (100mm * 4.6mm, 3um); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 3 分钟, 然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 6.843 min, 手性纯度 98.85%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.72-8.51 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 3.26-2.56 (m, 5H), 1.93-1.75 (m, 7H), 1.34-1.18 (m, 2H), 0.97 (br s, 1H)

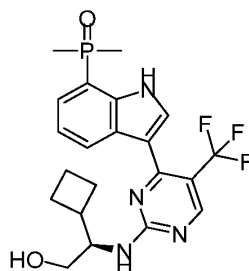
实施例 112. (S)-3-(2-((2-羟基-1-(1-甲基环丙基)乙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **112**)



化合物 **112** (11.57 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 452.9$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65-8.46 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 13.5$, 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.87 (br dd, $J = 11.3$, 4.0 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.70 (br s, 1H), 0.53 (br s, 1H), 0.41-0.16 (m, 2H).

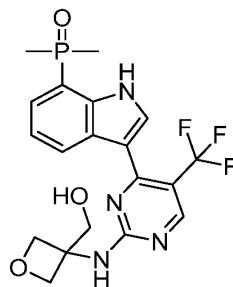
实施例 113. (R)-3-(2-((1-环丁基-2-羟基乙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **113**)



化合物 **113** (63.08 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 452.9$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.73-8.40 (m, 2H), 7.98-7.85 (m, 1H), 7.68-7.44 (m, 2H), 7.27 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.33-4.10 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.57 (br d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.03-1.66 (m, 12H).

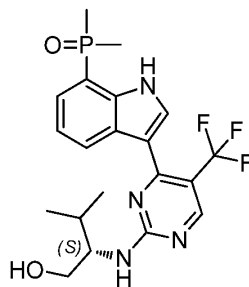
实施例 114. (3-(2-((3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **114**)



化合物 **114** (8.57 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 441.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.65-11.47 (m, 1H), 8.78-8.36 (m, 3H), 8.13-7.76 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 2.1, 7.6$ Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.66 (br d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.62-4.50 (m, 2H), 3.83 (br s, 2H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H).

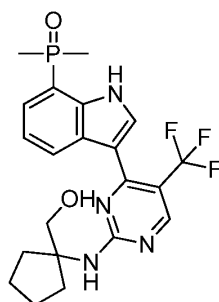
实施例 115 (S)-(3-(2-((1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **115**)



化合物 **115** (20.45 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 441.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.71-8.38 (m, 2H), 7.92 (br d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 7.61 (br dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.0, 12.8$ Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.62 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.01 (br dd, $J = 7.5, 13.8$ Hz, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 0.98-0.90 (m, 6H).

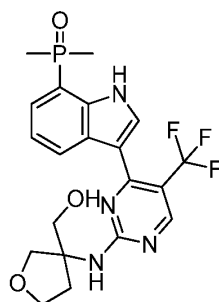
实施例 116. (3-(2-((1-(羟甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基膦氧化物 (化合物 **116**)



化合物 **116** (32.93 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 452.9$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.60-11.46 (m, 1H), 8.72-8.15 (m, 2H), 7.98-7.74 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.94-4.74 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 10H), 1.56 (br s, 2H).

实施例 117. (3-(2-((3-(羟甲基)四氢呋喃-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **117**)

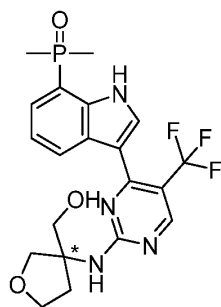


化合物 **117** (2.46 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 454.9$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.57 (br s, 1H), 8.78-8.54 (m, 2H), 8.21-7.76 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 13.1$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 2.3, 7.7$ Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 3.98 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88-3.67 (m, 5H), 2.31 (br d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H).

化合物 **117** 用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10um); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1%氨水/乙醇; B 相保持 45%; 流速: 80 毫升/分钟) 得到光学纯的目标化合物: 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **118**) 和出峰时间较长的手性单体 (化合物 **119**)

实施例 118. 化合物 **117** 经 SFC 拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **118**)

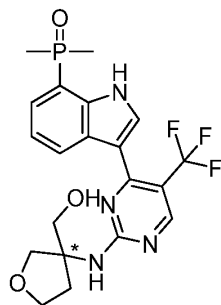


化合物 **118** (10.80 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.0$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (150mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 6.338 min, ee = 99.96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.30 (br s, 1H), 8.94-8.48 (m, 2H), 8.08-7.79 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 7.1, 12.9$ Hz, 1H), 7.41-7.21 (m, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.93-3.70 (m, 5H), 2.36 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H).

实施例 119. 化合物 **117** 经 SFC 拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **119**)



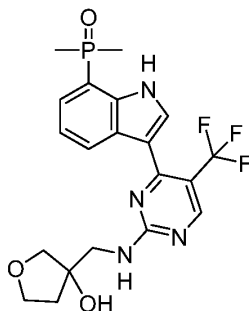
化合物 **119** (9.84 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.1$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (150mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 7.132 min, ee = 99.50%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.60-11.35 (m, 1H), 8.72-8.47 (m, 2H), 7.94-7.68 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.1, 12.8$ Hz, 1H), 7.20 (dt, $J = 2.2, 7.7$ Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.70 (br d, $J = 17.9$ Hz, 5H), 2.22 (br s, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H).

实施例 120. (3-(2-((3-羟基四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡

啉-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **120**)

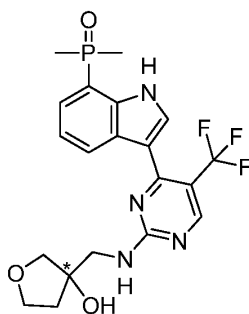


化合物 **120** (37 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.2$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.40 (br s, 1H), 8.72-8.40 (m, 2H), 8.05-7.74 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 13.1$ Hz, 1H), 7.27 (br t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 3H), 3.51 (br dd, $J = 4.5, 8.8$ Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 7H).

化合物 **120** 用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙醇; B 相保持 40%, 流速: 80 毫升/分钟) 得到光学纯的目标化合物: 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **121**) 和出峰时间较长的手性单体 (化合物 **122**)

实施例 121. 化合物 120 经 SFC 拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **121**)



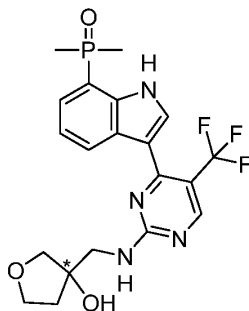
化合物 **121** (9.69 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.1$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (50mm*4.6mm, 3 μm); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4 毫升/分钟): $\text{RT} = 1.798$ min, ee = 99.16%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.57 (br s, 1H), 8.68-8.41 (m, 2H), 7.96 (br s, 1H),

7.99-7.78 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 6.7, 12.9$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.51 (br dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz, 1H), 1.97 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 7H).

实施例 122. 化合物 120 经 SFC 拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **122**)

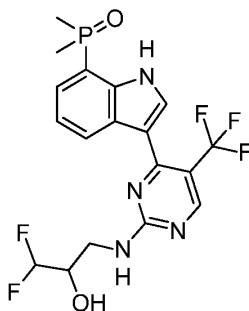


化合物 **122** (11.69 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.2$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (50mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/异丙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4 毫升/分钟): RT = 2.023 min, ee = 98.70%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.68-8.41 (m, 2H), 7.99-7.75 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 13.1$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 3H), 3.51 (br dd, $J = 4.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 7H).

实施例 123. (3-(2-((3,3-二氟-2-羟丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **123**)



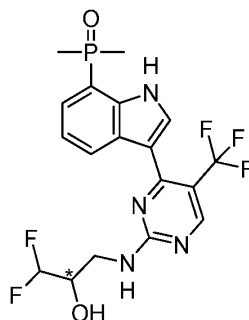
化合物 **123** (51 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 449.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 8.72-8.42 (m, 2H), 8.03-7.88 (m,

2H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 1H), 6.16-5.77 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H).

化合物 **123** 用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙醇; B 相保持 35%; 流速: 70 毫升/分钟), 得到光学纯的目标化合物: 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **124**) 和出峰时间较长的手性单体 (化合物 **125**)

实施例 124. 化合物 123 经 SFC 拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **124**)

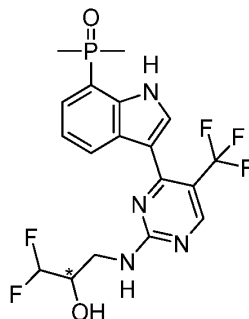


化合物 **124** (2.34 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 449.1$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (150mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 再在 0.5 分钟内从 40% 到 5%, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟); RT = 5.096 min, ee = 100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 8.72-8.42 (m, 2H), 8.03-7.88 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 1H), 6.16-5.77 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H).

实施例 125. 化合物 123 经 SFC 拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **125**)

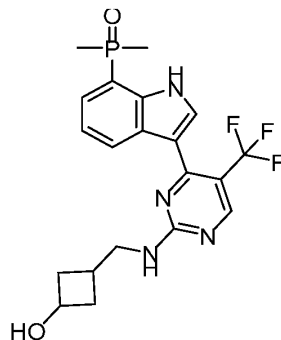


化合物 **125** (12.28 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 449.0$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (150mm*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 再在 0.5 分钟内从 40% 到 5%, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 5.388 min, ee = 98.64%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 8.73-8.38 (m, 2H), 8.04-7.85 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 12.9$ Hz, 1H), 7.36-7.14 (m, 1H), 6.17-5.74 (m, 2H), 3.98 (br s, 1H), 3.73-3.56 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H).

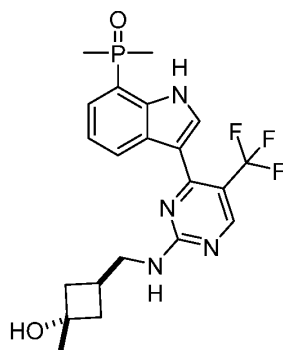
实施例 126. (3-(2-(((3-羟基环丁基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **126**)



化合物 **126** (40.84 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.2$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.57 (br s, 1H), 8.66-8.40 (m, 2H), 8.19-7.89 (m, 2H), 7.50 (br dd, $J = 7.3, 12.8$ Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.91 (quin, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.04 (td, $J = 7.6, 14.6$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.56 (br d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

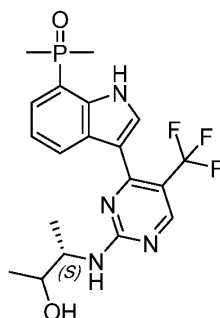
实施例 127. (3-(2-(((反式-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **127**)



化合物 **127** (22.99 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 453.2$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.57 (br s, 1H), 8.65-8.41 (m, 2H), 8.04-7.89 (m, 2H), 7.50 (br dd, $J = 7.4, 12.7$ Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 3H).

实施例 128. (3-(2-(((2S)-3-羟基丁烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **128**)

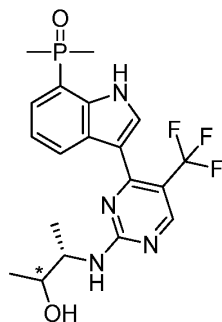


化合物 **128** (103 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.2$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 2.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.32-1.27 (m, 3H), 1.24 (dd, $J = 3.6, 6.4$ Hz, 3H).

化合物 **128** 用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙醇; B 相保持 15%; 流速: 60 毫升/分钟) 得到: 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **129**) 和出峰时间较长的手性单体 (化合物 **130**)

实施例 129. 化合物 128 经 SFC 拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **129**)

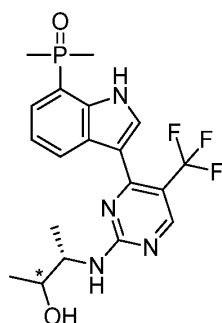


化合物 **129** (36.61 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.2$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AS-3 (100mm * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.8 毫升/分钟): RT = 2.177 min, de = 100%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.30-4.09 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 1.93 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.26 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 6H).

实施例 130. 化合物 128 经 SFC 拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **130**)

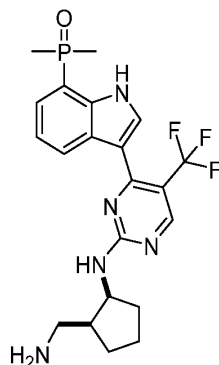


化合物 **130** (17.37 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.1$.

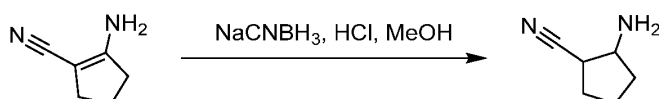
SFC 分析 (柱: Chiralpak AS-3 (100mm * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.8 毫升/分钟): RT = 2.318 min, de = 87.76%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (br s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.34-4.12 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.33-1.20 (m, 6H).

实施例 131. (3-(2-((顺式-2-(氨基甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **131**)



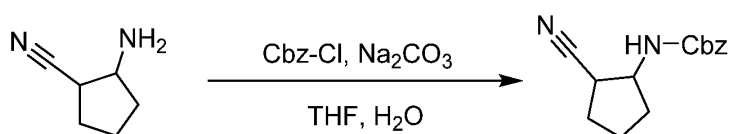
步骤 1: 2-氨基环戊烷-1-腈



向化合物 2-氨基环戊-1-烯-1-腈 (8.60 g, 79.53 mmol) 在甲醇 (50 mL) 溶液中加入盐酸/甲醇溶液 (4 M, 10 mL), 然后氰基硼氢化钠 (10.46 g, 166.45 mmol) 分 4 次缓慢加入。在此过程中多次加入 4M 盐酸甲醇溶液, 维持反应液 pH 值小于 7。反应混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时。然后反应液减压旋干, 加入氢氧化钠水溶液 (1 M, 200 mL), 再加入氯化钠 (20.00 g), 反应混合物使用二氯甲烷 (100 mL * 3) 萃取, 有机相合并后使用盐酸 (2 M, 50 mL * 3) 萃取, 盐酸水相合并后使用氢氧化钠水溶液 (4 M) 在冰浴冷却下调为碱性, 然后使用二氯甲烷 (100 mL * 4) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压抽滤, 旋干, 得到无色液体化合物 2-氨基环戊烷-1-腈 (7.90 g, 71.82 mmol, 收率 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.59-3.46 (m, 1H), 2.88-2.34 (m, 1H), 2.24-2.00 (m, 2H), 1.99-1.48 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H).

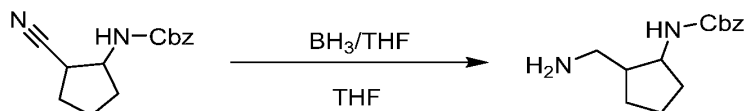
步骤 2: (2-氰基环戊基)氨基甲酸苄酯



将化合物 2-氨基环戊烷-1-腈 (2.00 g, 18.16 mmol) 和碳酸钠 (3.76 g, 27.23 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 和水 (40 mL) 的混合溶液在冰浴下滴加入氯甲酸苄酯 (3.41 g, 19.97 mmol)。将混合物在 25 °C 下搅拌 12 小时, 然后反应混合物使用乙酸乙酯 (40 mL * 3)

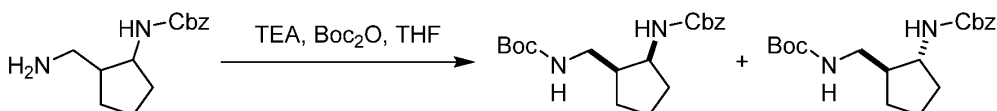
萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，进行抽滤，旋干，残留物用快速柱色谱纯化（硅胶，0-50%梯度的乙酸乙酯/石油醚），得到化合物(2-氰基环戊基)氨基甲酸苄酯（3.60 g，14.75 mmol，收率 81%），为无色液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 245.1$ 。

步骤 3: (2-(氨基甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯



将化合物(2-氰基环戊基)氨基甲酸苄酯（3.60 g，14.75 mmol）的四氢呋喃（50 mL）溶液在 0 °C 冰浴下滴加入硼烷/四氢呋喃溶液（1 M，29.47 mL，29.47 mmol）。将混合物在 25 °C 搅拌 12 小时。然后反应混合物旋干，得到粗品化合物(2-(氨基甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯（3.90 g），为无色液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 249.1$ 。

步骤 4: 顺式-2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯和反式-2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯



将化合物(2-(氨基甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯（3.90 g，15.71 mmol）和三乙胺（5 mL，39.26 mmol）的四氢呋喃（40 mL）溶液在冰浴下滴加入二碳酸二叔丁酯（4.11 g，18.85 mmol）。将混合物在 25 °C 下搅拌 12 小时，然后反应混合物加入水（40 mL），使用乙酸乙酯（40 mL * 3）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，进行抽滤，旋干，残留物用快速柱色谱纯化（硅胶，0-30%梯度的乙酸乙酯/石油醚），得到两个差向异构体。经 2D NMR 鉴定，极性较大的化合物为反式。

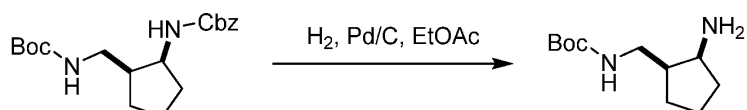
极性小先出的化合物：顺式-2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯（1.00 g，2.87 mmol，收率 18%），为白色固体。LCMS (ESI): $[M-100+H]^+ = 249.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.41-7.30 (m, 5H), 5.46 (s, 1H), 5.21-5.01 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.11-1.50 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.27-1.11 (m, 1H)。

极性大后出化合物：反式-2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯（1.20 g，3.44 mmol，收率 22%），为白色固体。LCMS (ESI): $[M-100+H]^+ = 249.1$ 。

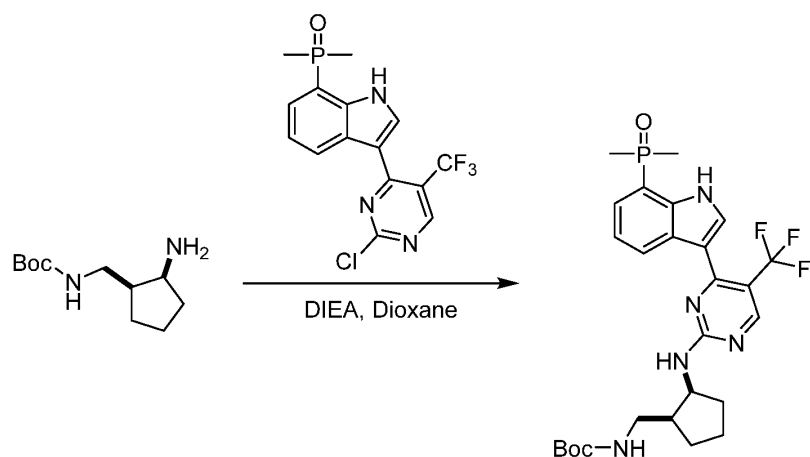
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47-7.29 (m, 5H), 5.37 (s, 1H), 5.22-4.98 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.80-3.57 (m, 1H), 3.29-2.96 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 10H), 1.37-1.26 (m, 1H)。

步骤 5: 顺式-((2-氨基环戊基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



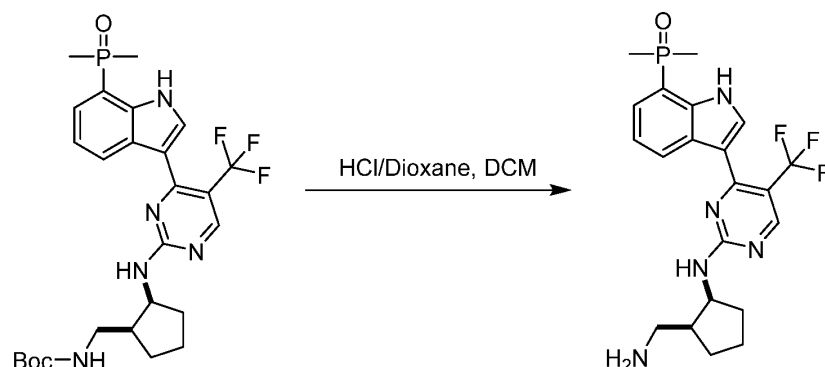
将化合物顺式-2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯 (0.25 g, 0.72 mmol) 的乙酸乙酯 (25 mL) 溶液加入湿钯碳 (10% 含量, 0.10 g)。将混合物在 15 psi 氢气球下在 25 °C 下搅拌 12 小时。然后反应混合物过滤旋干, 得到化合物顺式-((2-氨基环戊基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.13 g, 0.61 mmol, 收率 85%), 为无色液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 215.1$ 。

步骤 6: ((顺式-2-((4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



向化合物(3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (0.21 g, 0.55 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.91 mL, 5.51 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 溶液中加入化合物顺式-((2-氨基环戊基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.13 g, 0.61 mmol)。将混合物在 100 °C 下搅拌 4 小时, 然后反应混合物旋干, 残留物用快速柱色谱纯化 (C18, 0-60%梯度的乙腈/水), 得到化合物((顺式-2-((4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (0.23 g, 0.42 mmol, 收率 76%), 为白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 552.2$ 。

步骤 7: (3-(2-((顺式-2-(氨基甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦, 甲酸盐

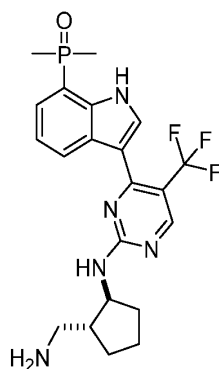


将化合物((顺式-2-((4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (35 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液在 0 °C 下加入氯化氢/二氧六环溶液 (4 M, 320 μ L, 1.28 mmol)。将混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时。反应混合物旋干, 残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到白色固体化合物 (3-(2-((顺式-2-(氨基甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (甲酸盐, 14 mg, 31 μ mol, 收率 49%), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 452.2$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.84-8.36 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.65-4.39 (m, 1H), 3.12-2.71 (m, 2H), 2.39-2.13 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 8H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 1H).

实施例 132. (3-(2-((反式-2-(氨基甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **132**)

使用中间体反式-2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)环戊基)氨基甲酸苄酯为起始原料, 用上面的步骤 5,6,7 相同的方法得到化合物 **132**。

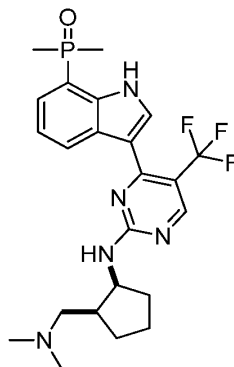


化合物 **132** (甲酸盐, 20 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 452.2$.

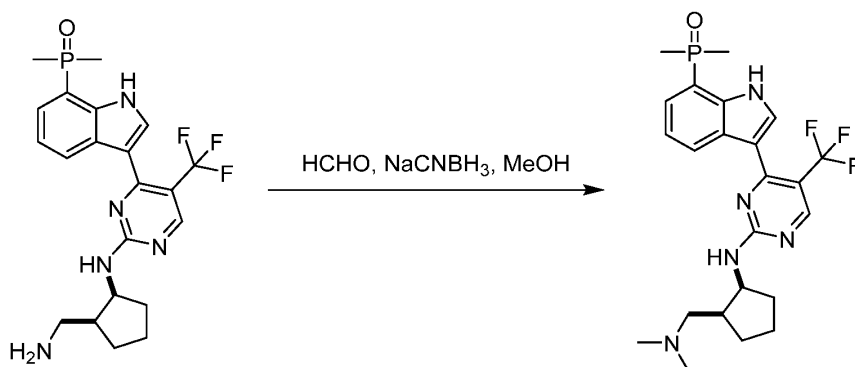
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82-8.25 (m, 3H), 8.07-7.87 (m, 1H), 7.53 (s, 1H),

7.35 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.17-2.68 (m, 2H), 2.36-2.00 (m, 3H), 1.93 (m, 9H), 1.47 (s, 1H).

实施例 133. (3-(2-((顺式-2-((二甲基氨基)甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **133**)



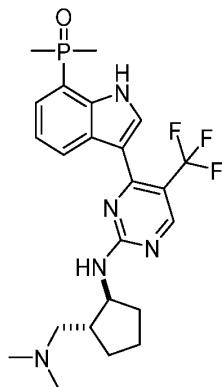
步骤 1: (3-(2-((顺式-2-((二甲基氨基)甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦, 甲酸盐



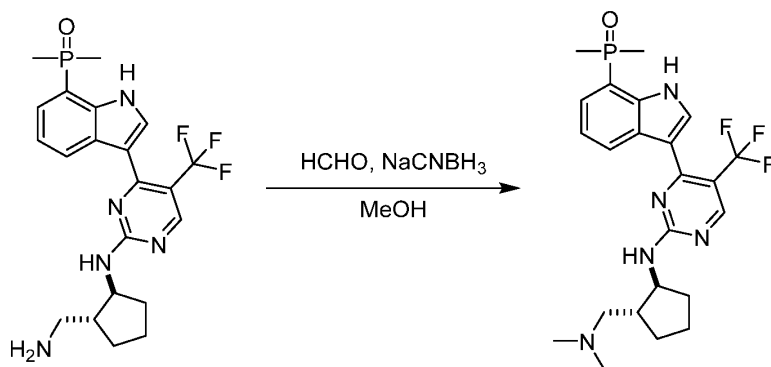
将化合物 (3-(2-((顺式-2-((氨基)甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (130 mg, 0.29 mmol) 和甲醛水溶液 (37% 含量, 234 mg, 2.88 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入氰基硼氢化钠 (36 mg, 0.58 mmol)。将混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时。反应混合物旋干。残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 (3-(2-((顺式-2-((二甲基氨基)甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (甲酸盐, 20 mg, 0.04 mmol, 收率 14%), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 480.3$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66-7.31 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 2.90 (s, 4H), 2.59-2.16 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 12H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.50 (s, 1H).

实施例 134. (3-(2-((反式-2-((二甲基氨基)甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦，甲酸盐（化合物 **134**）



步骤 1:



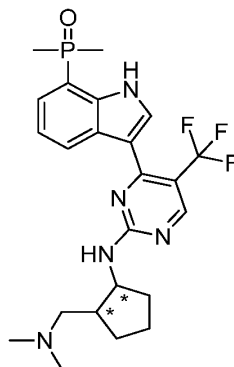
向化合物(3-(2-((反式-2-(氨基甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦（130 mg, 0.29 mmol）和甲醛水溶液（37% 含量，234 mg, 2.88 mmol）的甲醇（5mL）溶液中加入氰基硼氢化钠（36 mg, 0.58 mmol）。将混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时。反应混合物旋干。残留物用制备型 HPLC 纯化，得到化合物(3-(2-((反式-2-((二甲基氨基)甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦（甲酸盐，24 mg, 0.05 mmol, 收率 17%），黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 480.4$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75-8.24 (m, 3H), 8.14-7.83 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.20-2.95 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.49-2.03 (m, 6H), 2.01-1.77 (m, 10H), 1.42 (m, 1H)

(3-(2-((反式-2-((二甲基氨基)甲基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦（化合物 **134**），用 SFC 分离（柱：DAICEL CHIRALPAK AD（250mm*30mm,10um）；流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.1%氨水/乙醇；B 相保持 40%；流速：80 毫升/分钟），得到出峰时间较短的手性单体化合物 **135**，和出峰时间较长

的手性单体化合物 **136**。

实施例 135. 化合物 134 经 SFC 拆分后，出峰时间较短的手性单体（化合物 **135**）

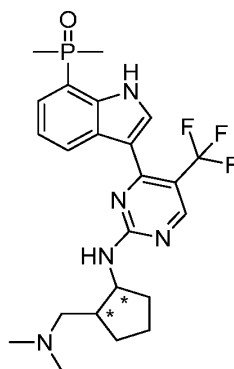


化合物 **135** (41.50 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 480.2$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (150mm * 4.6 mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 4.512 min, ee = 100%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 2.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.26-3.99 (m, 1H), 2.53 (dd, $J = 4.1, 12.2$ Hz, 1H), 2.46-2.02 (m, 10H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.84-1.51 (m, 3H), 1.42 (s, 1H)

实施例 136. 化合物 134 手性拆分后，出峰时间较长的手性单体（化合物 **136**）



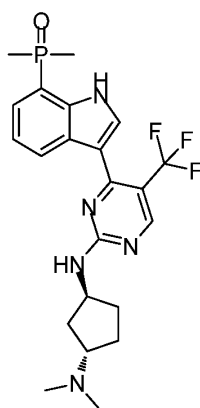
化合物 **136** (36.26 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 480.3$.

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (150mm * 4.6 mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 6.895 min, ee = 100%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74-8.31 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 2.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.13 (br d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.49-2.01 (m, 10H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.86-1.55 (m, 3H), 1.45-1.36 (m, 1H)

参考化合物 133 的合成方法，制备以下化合物：

实施例 137. (3-(2-(((1S, 3S)-3-(二甲氨基)环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦，甲酸盐（化合物 **137**）

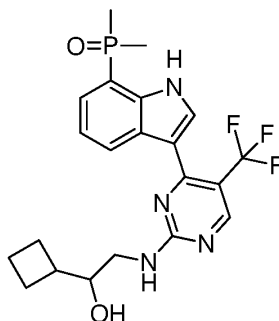


化合物 **137** (52.92 mg, 灰色固体)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.0$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (br d, $J = 11.86$ Hz, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 13.45, 7.21$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.67, 2.38$ Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 2.77 (br s, 5H), 2.42-2.26 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 13.45$ Hz, 7H), 1.88-1.69 (m, 2H).

参考化合物 80 的合成方法，制备以下化合物：

实施例 138. (3-(2-((2-环丁基-2-羟乙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦（化合物 **138**）

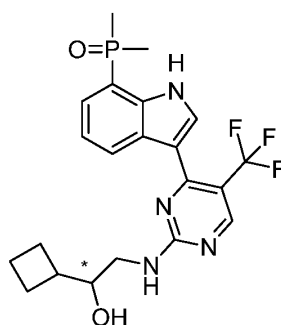


化合物 **138** (50.31 mg, 灰色固体)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.1$;

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.68-8.41 (m, 2H), 7.92 (br d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.83-7.64 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 12.8$ Hz, 1H), 7.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.77 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.63 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.20 (td, $J = 6.5, 12.9$ Hz, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 12H).

化合物**138**用SFC分离（柱：DAICEL ChiralPak AD（250*30mm，10 μm ）；流动相：A相为二氧化碳，B相为0.1%氨水/乙醇；B相保持45%，流速：60毫升/分钟）得到目标化合物：出峰时间较短的手性单体（化合物**139**）和出峰时间较长的手性单体（化合物**140**）。

实施例 139. 化合物 138 手性拆分后，出峰时间较短的手性单体（化合物 **139**）

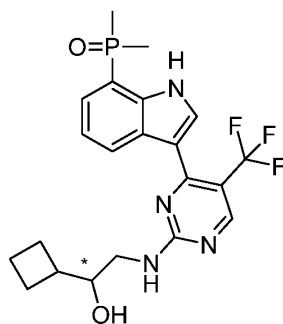


化合物 **139**（25.31 mg，白色固体），LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.1$;

SFC 分析（柱：Chiralpak AD-3（150 * 4.6mm，3 μm ）；流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇；梯度：B 相在 5.5 分钟内从 5% 到 40%，保持 40% 的 B 相 3 分钟，然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟；流速：2.5 毫升/分钟）：RT = 6.809 min, ee = 100%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.68-8.41 (m, 2H), 7.92 (br d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.83-7.64 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 12.8$ Hz, 1H), 7.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.77 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.63 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.20 (td, $J = 6.5, 12.9$ Hz, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 12H).

实施例 140. 化合物 138 手性拆分后，出峰时间较长的手性单体（化合物 **140**）



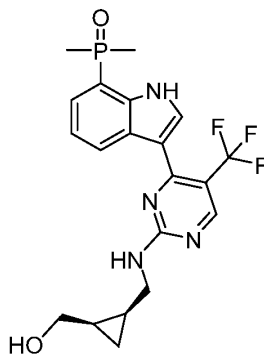
化合物 **140** (25.49 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 453.1$;

SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (150 * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 3 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 7.460 min, ee = 100%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.74-8.38 (m, 2H), 7.93 (br d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 7.83-7.62 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 12.8$ Hz, 1H), 7.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.77 (br d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.63 (br d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 1.99-1.63 (m, 12H).

参考化合物 80 的合成方法, 制备以下化合物:

实施例 141. (3-(2-(((1S,2R)-2-(羟甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **141**)

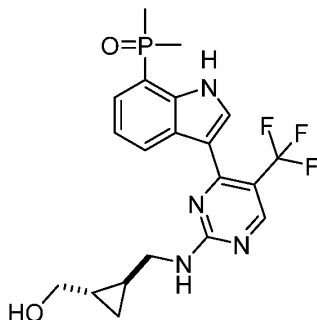


化合物 **141** (3.12 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.2$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.70-8.34 (m, 2H), 8.02-7.72 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.0, 13.3$ Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.84-3.58 (m, 4H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.30-1.00 (m, 2H), 0.67 (br s, 1H), 0.19 (br s, 1H).

参考化合物 80 的合成方法，制备以下化合物：

实施例 142. (3-(2-(((反式-2-(羟甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦（化合物 **142**）

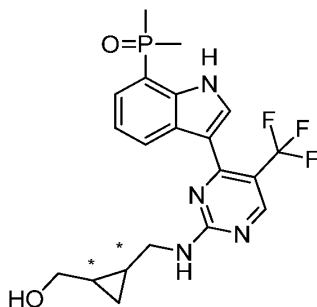


化合物 **142** (39.14 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.66-8.40 (m, 2H), 8.07-7.86 (m, 1H), 8.07-7.86 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 12.9$ Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 4H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.01-0.76 (m, 2H), 0.50-0.30 (m, 2H)。

化合物 142 用 SFC 分离（柱：DAICEL ChiralPak AD (250*30mm, 10um)；流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.1%氨水/乙醇；B 相保持 40%，流速：80 毫升/分钟）得到目标化合物：出峰时间较短的手性单体（化合物 **143**）和出峰时间较长的手性单体（化合物 **144**）。

实施例 143. 化合物 142 手性拆分后，出峰时间较短的手性单体（化合物 **143**）



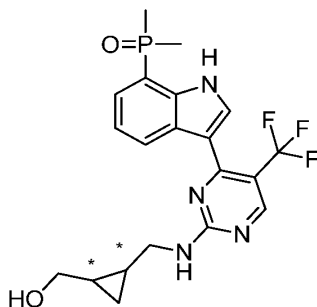
化合物 **143** (13.14 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$;

SFC 分析（柱：ChiralPak AD-3 (150*4.6mm, 3um)；流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05%二乙胺/乙醇；梯度：B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%，保持 40%的 B 相 3 分钟，然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟；流速：2.5 毫升/分钟）：RT = 6.744 min, ee = 100%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.66-8.40 (m, 2H), 8.07-7.86 (m,

1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 12.9$ Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 4H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.01-0.76 (m, 2H), 0.50-0.30 (m, 2H).

实施例 144. 化合物 142 手性拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **144**)



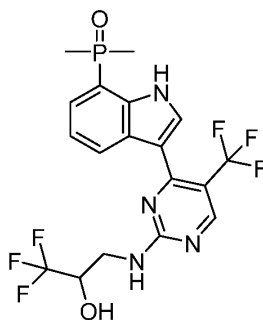
化合物 **144** (9.13 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$;

SFC 分析 (柱: ChiralPak AD-3 (150×4.6mm I.D., 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 5.5 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 3 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 7.642 min, ee = 100%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.56 (br s, 1H), 8.68-8.39 (m, 2H), 8.10-7.84 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 1H), 7.28 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.47 (br d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.27 (br d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.07-0.81 (m, 2H), 0.49-0.29 (m, 2H).

参考化合物 80 的合成方法, 制备以下化合物:

实施例 145. 二甲基(3-(2-((3,3,3-三氟-2-羟丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)氧化膦 (化合物 **145**)



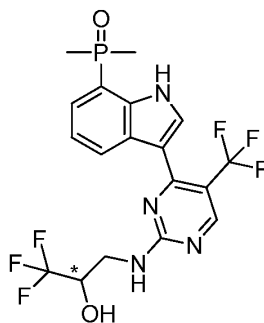
化合物 **145** (82.39 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 467.3$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.57 (br s, 1H), 8.69-8.36 (m, 2H), 8.17-7.89 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.33-7.13 (m, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.87-

3.49 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H).

化合物 **145** 用 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙醇; B 相保持 25%; 流速: 60 毫升/分钟) 得到目标化合物: 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **146**) 和出峰时间较长的手性单体 (化合物 **147**)。

实施例 146. 化合物 145 手性拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **146**)

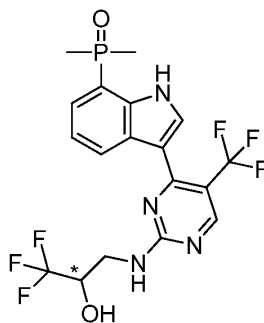


化合物 **146** (18.28 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 467.1$;

SFC 分析 (柱: ChiralPak AD-3 (150*4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳; B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5% 到 40%, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 4.114 min; ee = 100%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 8.71-8.40 (m, 2H), 8.19 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 12.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.36-7.14 (m, 1H), 6.52 (br t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.40-4.16 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H).

实施例 147. 化合物 145 手性拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **147**)



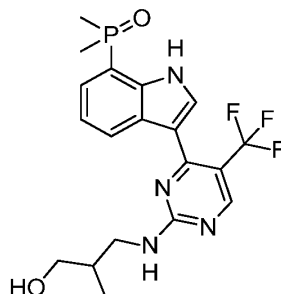
化合物 **147** (21.21 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 467.1$;

SFC 分析 (柱: ChiralPak AD-3 (150*4.6mm, 3um); 流动相: A 相为二氧化碳; B 相为 0.05% 二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 4.5 分钟内从 5% 到 40%, 然后保持 5% 的 B 相 1.5 分钟; 流速: 2.5 毫升/分钟): RT = 4.316 min; ee = 99.20%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 8.69-8.37 (m, 2H), 8.18-7.87 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 6.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.41-4.19 (m, 1H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H)。

参考化合物 80 的合成方法, 制备以下化合物:

实施例 148. (3-(2-((3-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **148**)

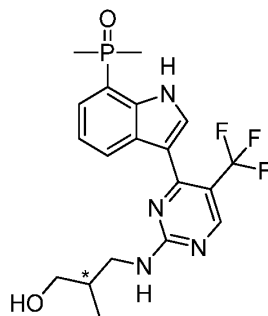


化合物 **148** (68 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427.1$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.63-8.46 (m, 2H), 7.92 (br s, 2H), 7.49 (dd, $J = 12.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.72-4.35 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.32-3.18 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

化合物 **148** SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm * 30mm, 10um); 流动相: A 相为二氧化碳; B 相为 0.1% 氨水/甲醇; B 相保持 40%; 流速: 80 毫升/分钟) 得到手性单体化合物: 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **149**) 和出峰时间较长的手性单体 (化合物 **150**)。

实施例 149. 化合物 148 手性拆分后, 出峰时间较短的手性单体 (化合物 **149**)

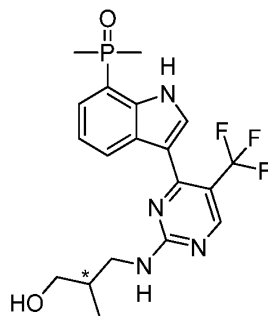


化合物 **149** (27.33 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.1$;

SFC 分析 (柱: Chiralpak IG-3 (100mm*4.6mm*3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/甲醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟, 流速: 2.8 毫升/分钟): RT = 4.156 min, ee = 100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.63-8.46 (m, 2H), 7.92 (br s, 2H), 7.49 (dd, $J = 12.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.72-4.35 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.32-3.18 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

实施例 150. 化合物 148 手性拆分后, 出峰时间较长的手性单体 (化合物 **150**)

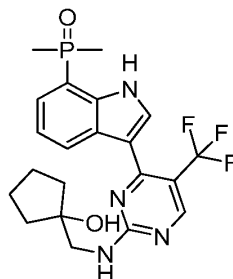


化合物 **150** (25.86 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 427.1$ 。

SFC 分析 (柱: Chiralpak IG-3 (100mm*4.6mm*3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05% 二乙胺/甲醇; 梯度: B 相在 4 分钟内从 5% 到 40%, 保持 40% 的 B 相 2.5 分钟, 然后保持 5% 的 B 相 2.5 分钟, 流速: 2.8 毫升/分钟): RT = 4.543 min, ee = 99.7%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.29-11.87 (m, 1H), 8.64-8.46 (m, 2H), 7.91 (br s, 2H), 7.49 (dd, $J = 12.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.50 (dt, $J = 13.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

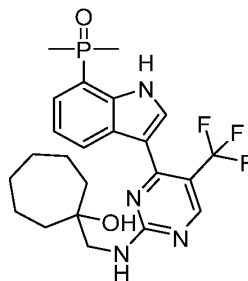
实施例 151. (3-(2-((1-羟基环戊基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 氢-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **151**)



化合物 **151** (32.12 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 453.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.73-8.39 (m, 2H), 7.91 (br d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.71-7.56 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.26 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.55 (br dd, $J = 15.9, 5.9$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.73-1.46 (m, 8H).

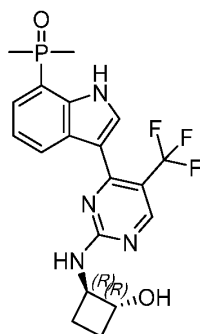
实施例 152. (3-(6-((1-羟基环庚基)甲基)氨基)-3-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1 氢-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **152**)



化合物 **152** (74.47 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 481.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.19 (br s, 1H), 8.67-8.39 (m, 2H), 7.89 (br d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 7.63-7.38 (m, 2H), 7.31-7.09 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 13.55$ Hz, 6H), 1.63-1.24 (m, 12H).

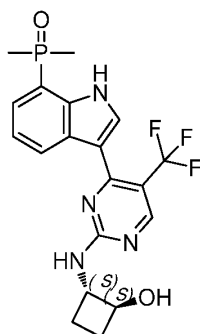
实施例 153. (3-(2-(((1R,2R)-2-羟基环丁基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 氢-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **153**)



化合物 **153** (52.51 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 425.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.70-8.43 (m, 2H), 8.21 (br t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 (br d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 7.50 (br dd, $J = 12.6, 7.28$ Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 1H), 5.32 (dd, $J = 11.3, 7.0$ Hz, 1H), 4.43-4.22 (m, 1H), 4.04 (quin, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.97 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.50-1.28 (m, 2H).

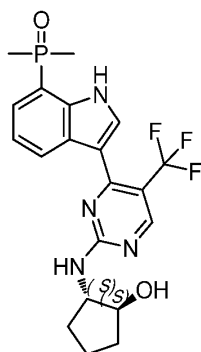
实施例 154. (3-(2-(((1S, 2S)-2-羟基环丁基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 氢-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **154**)



化合物 **154** (57.90 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 425.1$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.75-8.43 (m, 2H), 8.21 (br t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.92 (br d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 7.49 (br dd, $J = 12.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.39-7.18 (m, 1H), 5.32 (dd, $J = 11.3, 7.0$ Hz, 1H), 4.42-4.21 (m, 1H), 4.04 (quin, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.50-1.27 (m, 2H).

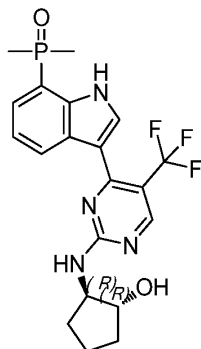
实施例 155. (3-(2-(((1S, 2S)-2-羟基环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 氢-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **155**)



化合物 **155** (16.38 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.52 (br s, 1H), 8.67-8.48 (m, 2H), 7.98-7.80 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 12.9, 6.9$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.79 (br d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.25-3.93 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.66 (br s, 2H), 1.57-1.43 (m, 2H).

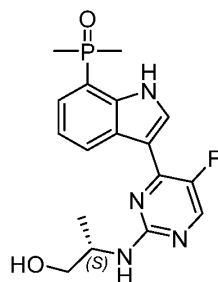
实施例 156. (3-(2-((1R, 2R)-2-羟基环戊基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1 氢-吡咯-7-基)二甲基膦氧化物 (化合物 **156**)



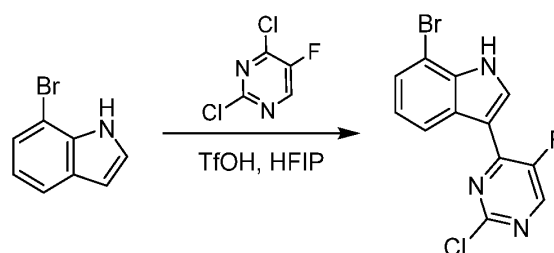
化合物 **156** (19.17 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.77-8.45 (m, 2H), 8.05-7.82 (m, 2H), 7.58-7.11 (m, 2H), 4.79 (br d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.29-3.92 (m, 2H), 2.13-1.86 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.67 (br s, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H)。

实施例 157. (S)-(3-(5-氟-2-((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基膦氧化物 (化合物 **157**)

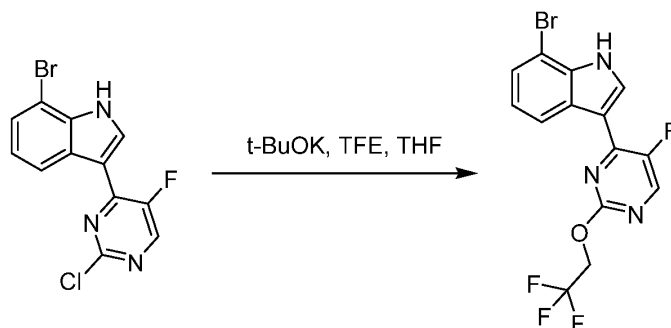


步骤 1: 7-溴-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡咯



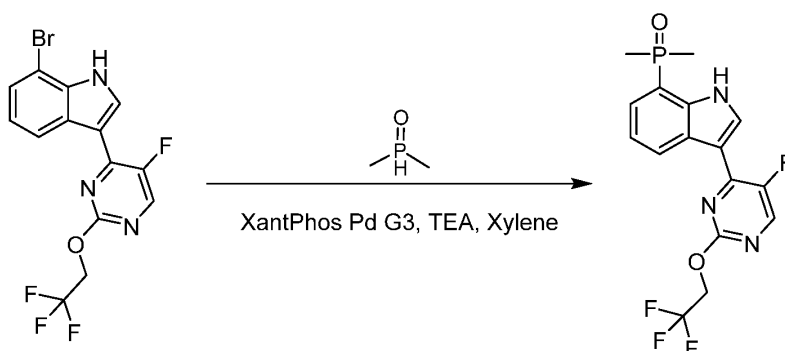
向 7-溴-1H-吡咯 (1.00 g, 5.10 mmol) 在六氟异丙醇 (10 mL) 中的溶液中添加 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (0.85 g, 5.10 mmol), 然后在 0 °C 下滴加三氟甲磺酸 (540 μ L, 5.91 mmol)。将反应在 60 °C 下搅拌 16 小时。将混合物浓缩并用水打浆, 得到 7-溴-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1 氢-吡咯 (2.10g, 4.85 mmol, 收率 95%), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 326.0$ 。

步骤 2: 7-溴-3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯



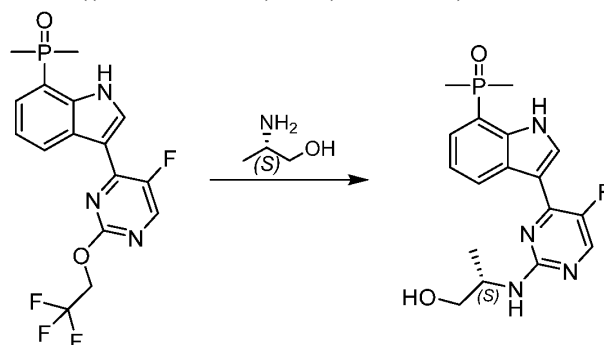
向 7-溴-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (1.00 g, 2.45 mmol) 的三氟乙醇 (20 mL) 溶液中, 加入四氢呋喃 (20 mL) 和叔丁醇钾 (0.82 g, 7.35 mmol), 将该溶液在 60 °C 下搅拌 16 小时。将反应用水稀释并减压浓缩以除去三氟乙醇和四氢呋喃。将混合物过滤并将固体真空干燥, 获得 7-溴-3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (0.86 g, 2.16 mmol, 88% 产率)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 392.0$ 。

步骤 3: (3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



向 7-溴-3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚 (0.50 g, 1.22 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 溶液中加入三乙胺 (0.37 g, 3.65 mmol), 二甲基氧化磷 (0.19 g, 2.44 mmol)。然后在氮气下加入甲烷磺酸 (9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨) (2-氨基-1,1-联苯) 钯 (II) 二氯甲烷加合物 (60 mg, 0.06 mmol)。将混合物在 140 °C 下搅拌 16 小时。混合物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-18% 梯度的甲醇/二氯甲烷), 得到 (3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基) 二甲基氧化膦 (0.43 g, 0.94 mmol, 77% 产率), 为黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 388.0$ 。

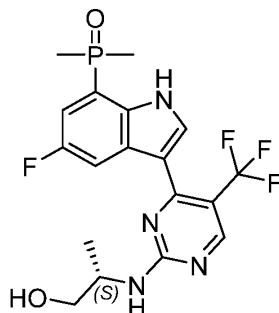
步骤 4: (S)-3-(5-氟-2-((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基) 二甲基氧化膦



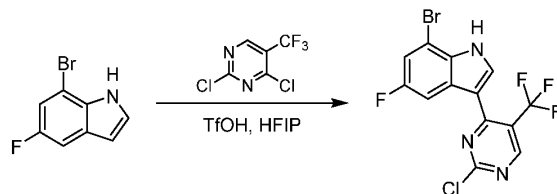
将 (3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-基) 二甲基氧化膦 (100 mg, 0.26 mmol) 和 (S)-2-氨基丙-1-醇 (500 μ L) 的混合物在 145 °C 下搅拌 16 小时。混合物经制备型 HPLC 纯化得到白色固体化合物 (16.40 mg, 47 μ mol, 18% 产率)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 363.1$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.5, 13.6$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J = 2.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

实施例 158. (S)-5-氟-3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **158**)

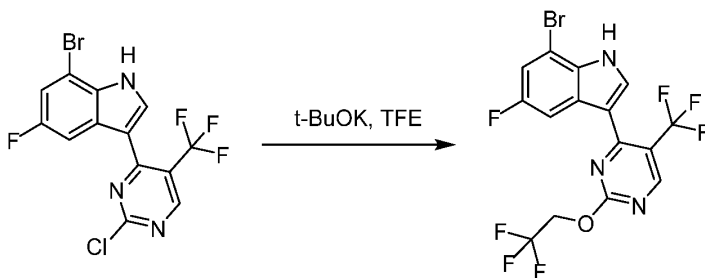


步骤 1: 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-氟-1H-吡咯



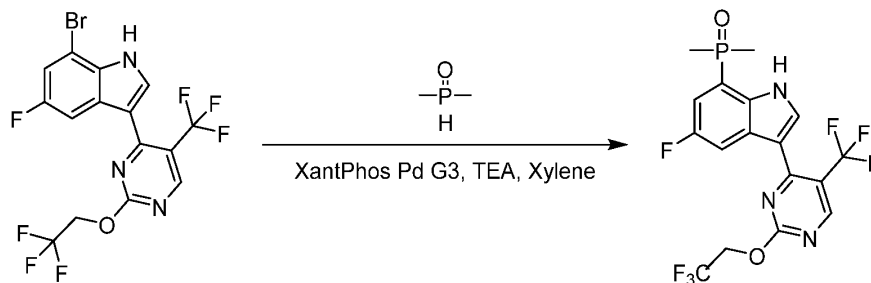
化合物 7-溴-5-氟-1H-吡咯 (250 mg, 1.17 mmol) 和 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (304 mg, 1.40 mmol) 溶于六氟异丙醇 (6 mL), 0 °C 下缓慢滴加三氟甲磺酸 (110 uL, 1.28 mmol)。反应体系升温到 60 °C, 继续反应 16 小时。冷却至室温, 向反应液中加入乙酸乙酯 (2 mL), 从溶液中沉淀出固体, 过滤收集固体并干燥, 得到粗品化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-氟-1H-吡咯 (380 mg), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 394.0$ 。

步骤 2: 7-溴-5-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯



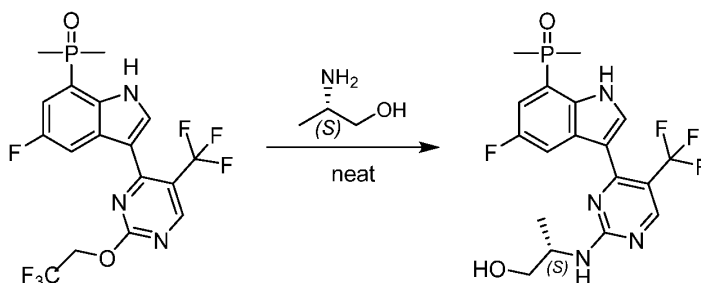
化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-5-氟-1H-吡咯 (350 mg, 0.89 mmol) 溶于三氟乙醇 (8 mL), 20 °C 下加入叔丁醇钾 (299 mg, 2.66 mmol), 60 °C 搅拌 16 小时。冷却到室温, 反应液减压浓缩, 加入水 (4 mL) 搅拌 1 小时, 从溶液中沉淀出固体, 过滤收集固体并真空干燥, 得到粗品化合物 7-溴-5-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (300 mg), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 458.0$ 。

步骤 3: (5-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



化合物 7-溴-5-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (270 mg, 0.59 mmol) 和二甲基氧化膦 (68 mg, 0.88 mmol) 溶于二甲苯 (5 mL), 氮气保护, 20 °C 下加入三乙胺 (410 μ L, 2.95 mmol) 和甲烷磺酸 (9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨) (2-氨基-1,1-联苯) 钯 (II) 二氯甲烷加合物 (31 mg, 30 μ mol)。反应体系升温到 140 °C, 继续反应 16 小时。冷却到室温, 浓缩, 所得残余加入水 (3 mL) 并用乙酸乙酯 (4 mL * 2) 萃取。有机相合并用硫酸镁干燥, 浓缩得粗品化合物(5-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (290 mg), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 456.1$ 。

步骤 4: (S)-(5-氟-3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



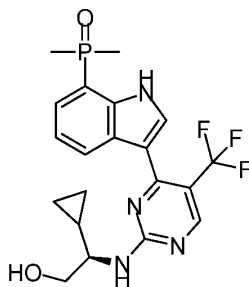
化合物(5-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (290 mg, 0.64 mmol) 溶于 L-氨基丙醇 (2 mL, 25.48 mmol), 反应体系升温到 100 °C, 反应 2 小时。冷却到室温, 反应液减压浓缩, 残余经制备型 HPLC 纯化得(S)-(5-氟-3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (97.14 mg, 0.23 mmol, 35%), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 431.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.63 (br s, 1H), 8.56 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 8.52-8.14 (m, 1H), 8.07-7.95 (m, 1H), 7.88-7.61 (m, 1H), 7.54-7.38 (m, 1H), 4.77 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H),

4.14 (dt, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.58-3.37 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

参考化合物 80 的合成方法，制备以下化合物：

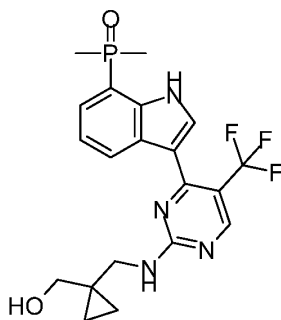
实施例 159. (R)-(3-(2-((1-环丙基-2-羟乙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦（化合物 **159**）



化合物 **159** (35.44 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.53 (br s, 1H), 8.74-8.31 (m, 2H), 8.00-7.86 (m, 1H), 7.79-7.59 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 13.0, 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (br d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.7 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.04 (br s, 1H), 0.52-0.11 (m, 4H).

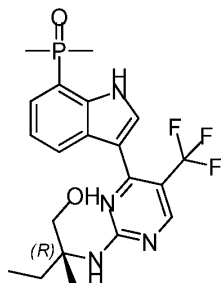
实施例 160. (3-(2-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦（化合物 **160**）



化合物 **160** (42.70 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.67-8.40 (m, 2H), 8.01-7.73 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.59 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.61-3.43 (m, 4H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 0.59-0.25 (m, 4H).

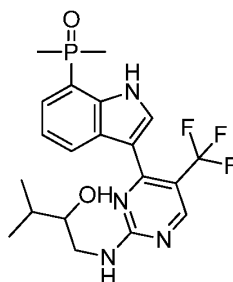
实施例 161. (R)-3-(2-((1-羟基-2-甲基丁烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **161**)



化合物 **161** (4.26 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 441.3$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.53 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.71-7.72 (m, 2H), 7.50 (br dd, $J = 12.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.48 (br s, 1H), 1.82 (br d, $J = 13.3$ Hz, 8H), 1.30 (br s, 3H), 0.82 (br t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

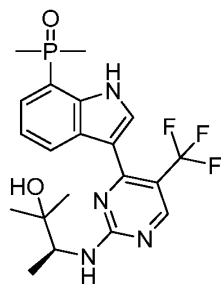
实施例 162. (3-(2-((2-羟基-3-甲基丁基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **162**)



化合物 **162** (3.30 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 441.1$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.71-8.43 (m, 2H), 7.93 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.82-7.64 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J = 14.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 3.30 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.69 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.96-0.84 (m, 6H).

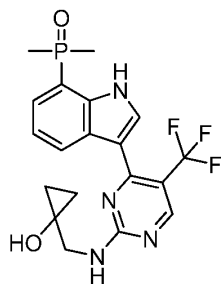
实施例 163. (S)-3-(2-((3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **163**)



化合物 **163** (64.21 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 441.2$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.67-8.38 (m, 2H), 7.91 (br d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 12.9$ Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 2H), 4.49 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.25-1.10 (m, 9H).

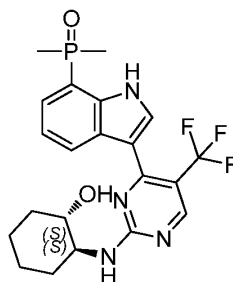
实施例 164. (3-(2-((1-羟基环丙基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **164**)



化合物 **164** (32.77 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 425.1$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.74-8.40 (m, 2H), 8.00-7.70 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 12.9$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 1.9, 7.7$ Hz, 1H), 5.47 (br d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 0.58 (br d, $J = 11.4$ Hz, 4H).

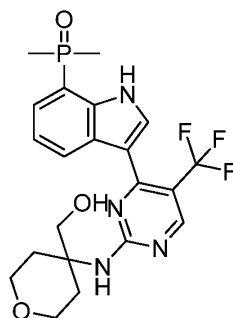
实施例 165. (3-(2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **165**)



化合物 **165** (35.29 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 453.1$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.74-8.45 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (br dd, $J = 7.1, 12.6$ Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.93-3.54 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.82 (br d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.67 (br s, 2H), 1.25 (br s, 4H).

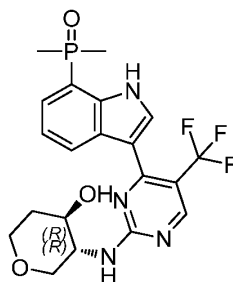
实施例 166. (3-(2-((4-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **166**)



化合物 **166** (19.03 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 469.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.51 (br s, 1H), 8.80-7.67 (m, 3H), 7.58-7.16 (m, 3H), 4.83 (br s, 1H), 3.79-3.56 (m, 6H), 2.28 (br s, 2H), 1.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.64 (br s, 2H).

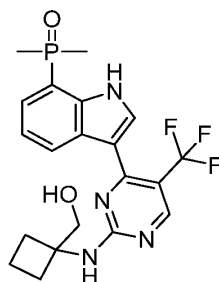
实施例 167. (3-(2-((3R,4R)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **167**)



化合物 **167** (52.41 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.74-8.40 (m, 2H), 8.01-7.87 (m, 1H), 7.74 (br dd, $J = 7.9, 18.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 13.0$ Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.02-3.79 (m, 3H), 3.68 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.10 (br t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.59-1.42 (m, 1H).

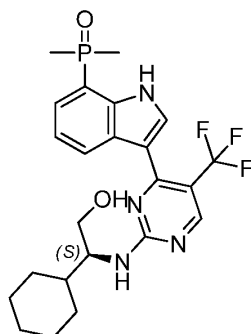
实施例 168. (3-(2-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **168**)



化合物 **168** (57.14 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 439.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.52 (br d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 8.81-8.13 (m, 2H), 7.99-7.74 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 1H), 7.26 (br t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 3.72 (br d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.40-2.06 (m, 4H), 1.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 8H).

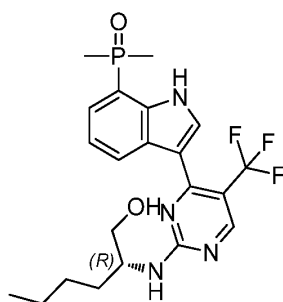
实施例 169. (S)-(3-(2-((1-环己基-2-羟乙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **169**)



化合物 **169** (71.56 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 481.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.75-8.36 (m, 2H), 8.00-7.83 (m, 1H), 7.65-7.43 (m, 2H), 7.34-7.17 (m, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.09-3.94 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.88-1.54 (m, 12H), 1.27-0.96 (m, 5H).

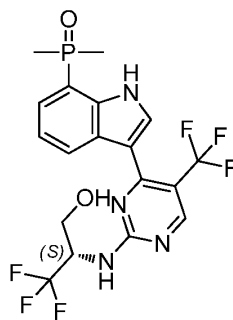
实施例 170. (R)-3-(2-((1-羟基己烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **170**)



化合物 **170** (70.30 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.70-8.37 (m, 2H), 8.00-7.83 (m, 1H), 7.67-7.43 (m, 2H), 7.26 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.09 (br dd, $J = 6.1, 14.4$ Hz, 1H), 3.47 (br dd, $J = 5.1, 10.4$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.66 (br d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.86 (br d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

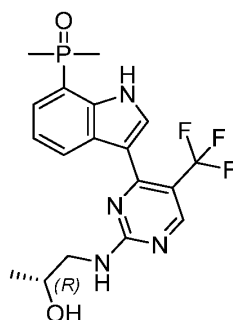
实施例 171. (S)-二甲基(3-(2-((1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)氧化膦 (化合物 **171**)



化合物 **171** (18.89 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 467.1$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.70 (br s, 1H), 8.90-8.33 (m, 3H), 8.17-7.96 (m, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.1, 12.9 Hz, 1H), 7.37 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.17-5.01 (m, 1H), 3.99-3.73 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

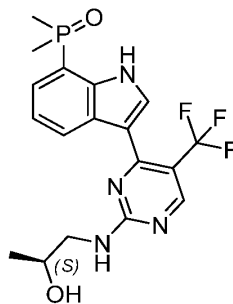
实施例 172. (R)-(3-(2-((2-羟丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦（化合物 **172**）



化合物 **172** (57.27 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 413.1$;

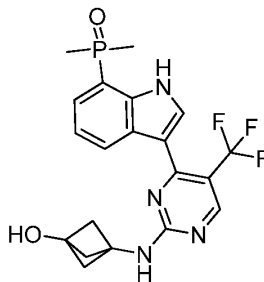
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.53 (br s, 1H), 8.67-8.42 (m, 2H), 8.01-7.73 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.2, 12.9 Hz, 1H), 7.27 (dt, *J* = 2.3, 7.6 Hz, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.88 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.34 (br d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 173. (S)-(3-(2-((2-羟丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **173**)



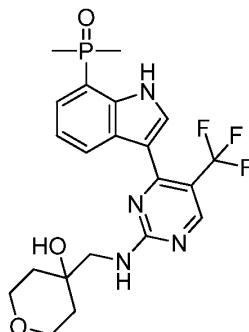
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.53 (br s, 1H), 8.67-8.39 (m, 2H), 7.98-7.73 (m, 7.50 (dd, *J*=7.3, 12.9 Hz, 1H), 7.27 (dt, *J*=2.1, 7.7 Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 3.88 (br d, 8 Hz, 1H), 3.34 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.82 (d, *J*=13.5 Hz, 6H), 1.11 (d, *J*=6.1 Hz, 3H)

实施例 174. (3-(2-((3-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **174**)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.51 (br s, 1H), 8.71-8.47 (m, 2H), 8.39-8.05 (m, 7.99-7.71 (m, 1H), 7.50 (br dd, *J* = 7.1, 12.6 Hz, 1H), 7.38-7.17 (m, 1H), 6.20 (br s, 1H), (br d, *J* = 19.3 Hz, 6H), 1.82 (br d, *J* = 13.4 Hz, 6H)

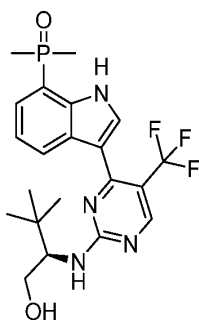
实施例 175. (3-(2-((4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-
 吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **175**)



化合物 **175** (48.79 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 469.1$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.70-8.41 (m, 2H), 7.93 (br d, $J=18.1$ Hz, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=7.1, 12.9$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J=2.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.70 (br d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.65-3.46 (m, 6H), 1.82 (d, $J=13.4$ Hz, 6H), 1.67-1.38 (m, 4H)

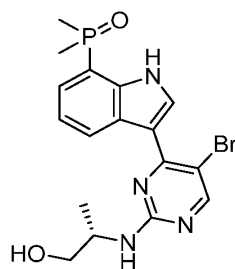
实施例 176. (R)-3-(2-((1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基膦 (化合物 **176**)



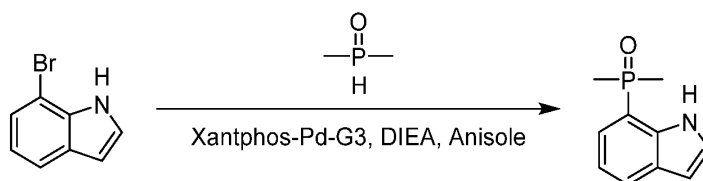
化合物 **176** (47.40 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 455.1$;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.63 (m, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.49 (dd, $J=13.55, 7.03$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J=7.65, 2.51$ Hz, 1H), 4.39-4.19 (m, 1H), 3.91 (dd, $J=11.42, 3.39$ Hz, 1H), 3.75-3.56 (m, 1H), 1.91 (d, $J=13.55$ Hz, 6H), 1.02 (s, 9H).

实施例 177. (S)-3-(5-溴-2-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **177**)

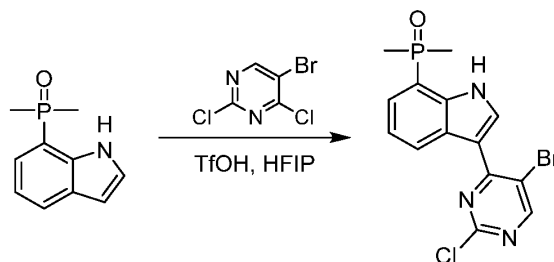


步骤 1: (1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦



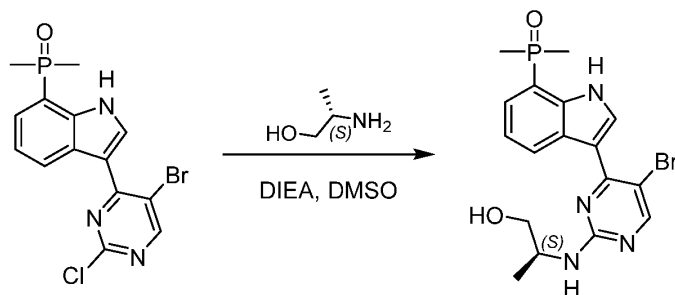
将 7-溴-1H-吡啶 (5.00 g, 25.50 mmol), [9,9-二甲基-4,5-双(二苯基磷基)氧杂蒽][2-氨基-1,1-二苯基]钯(II)甲磺酸酯二氯甲基加合物 (2.60 g, 2.50 mmol), 二异丙基乙胺 (16.48 g, 127.52 mmol) 和二甲基氧膦 (3.98 g, 51.01 mmol) 在氮气保护下加入苯甲醚 (50 mL) 中, 然后将混合物在 145 °C 下搅拌 16 小时。将反应混合物旋干, 残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-25%梯度的四氢呋喃/石油醚) 得到白色固体化合物(1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (80%纯度, 4.50 g, 23.30mmol, 收率 73%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 194.1$.

步骤 2: (3-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦



在 15 °C 下, 向 (1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (300 mg, 1.55 mmol) 和 2,4-二氯-5-溴嘧啶 (530 mg, 2.33 mmol) 在六氟异丙醇 (3 mL) 中溶液中加入三氟甲磺酸 (260 mg, 1.71 mmol)。将该溶液在 60 °C 下搅拌 16 小时。将该溶液用乙酸乙酯打浆, 得到黄色固体(3-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (500 mg, 1.30 mmol, 收率 84%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 386.0$.

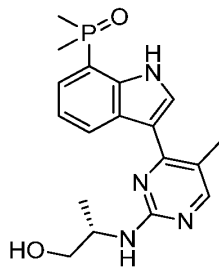
步骤 3: (S)-3-(5-溴-2-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦



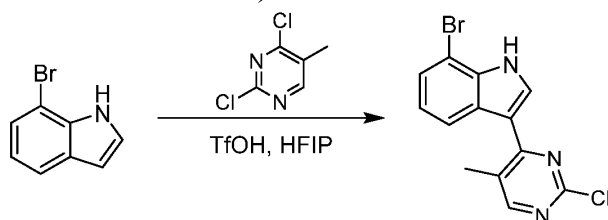
在室温下,向(3-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦(0.10 g, 0.26 mmol)的二甲亚砜(1 mL)溶液中添加(S)-2-氨基-1-丙醇(0.03 g, 0.39 mmol)和二异丙基乙胺(230 μ L, 1.30 mmol)。将混合物在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。残留物用制备型 HPLC 纯化,得到(S)-(3-(5-溴-2-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦(25.49 mg, 59 μ mol, 收率 23%),为白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+=425.1$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.92-8.30 (m, 3H), 7.49 (dd, $J=6.6, 12.9$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J=2.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.17-6.88 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 1.81(d, $J=13.5$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

实施例 178. (S)-(3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦(化合物 178)



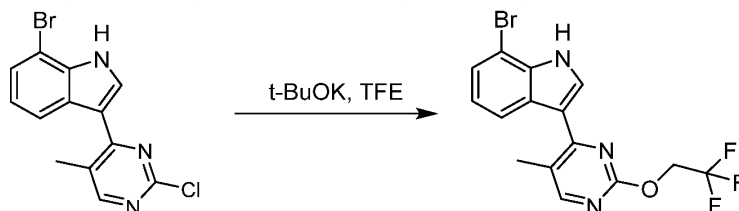
步骤 1: 7-溴-3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶



在 25 $^{\circ}$ C 下向 7-溴吡啶(1.00 g, 5.10 mmol)和 2,4-二氯-5-甲基嘧啶(1.00 g, 6.12 mmol)的六氟异丙醇(10 mL)溶液中添加三氟甲磺酸(0.84 g, 5.61 mmol)。将该溶液在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯(20 mL)打浆后过滤得到化合物 7-溴-3-(2-

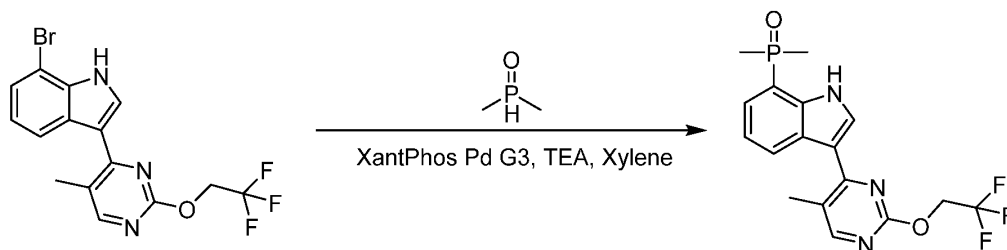
氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (1.80 g, 5.10 mmol, 98%产率), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 322.0$.

步骤 2: 7-溴-3-(5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶



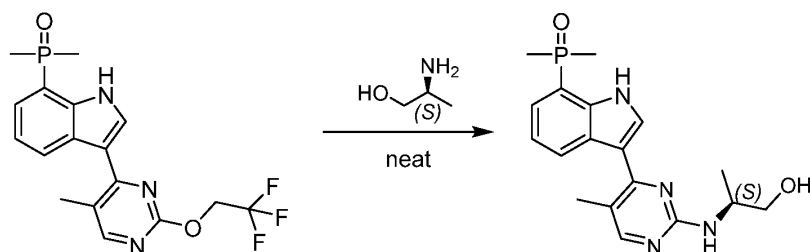
在 0 °C 下, 向 7-溴-3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (1.00 g, 3.10 mmol) 的三氟乙醇 (10 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (1.04 g, 9.30 mmol)。将该溶液在 60 °C 下搅拌 16 小时。将该溶液用乙酸乙酯 (20 mL) 打浆过滤得到粗品化合物 7-溴-3-(5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (1.60 g), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 386.0$.

步骤 3: 二甲基(3-(5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)氧化膦



在氮气氛围下将 7-溴-3-(5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (297 mg, 0.77 mmol), 二甲基氧化膦 (119 mg, 1.54 mmol) 和三乙胺 (536 uL, 3.85 mmol) 的二甲苯 (3 mL) 溶液中加入 [9,9-二甲基-4,5-双(二苯基磷基)氧杂蒽][2-氨基-1,1-二苯基]钯(II)甲磺酸盐二氯甲基加合物 (80 mg, 0.08 mmol)。反应液于 140 °C 搅拌 16 小时。浓缩混合物, 得到粗产物。残留物用快速柱色谱纯化(硅胶, 0-20%梯度的四氢呋喃/石油醚)得到白色固体化合物二甲基(3-(5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)氧化膦 (80%纯度, 300 mg, 0.63 mmol, 81%产率)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 384.1$.

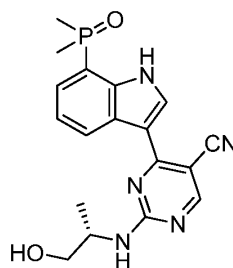
步骤 4: (S)-(3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦



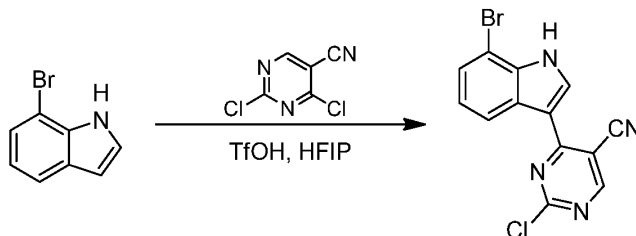
将二甲基(3-(5-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)氧化膦(80%纯度, 300 mg, 0.63 mmol) 和化合物(S)-2-氨基丙烷-1-醇(0.65 g, 8.61 mmol) 的混合液在 100 °C 下搅拌 3 小时。溶液用水(10 mL) 稀释, 并用乙酸乙酯(20 mL * 3) 萃取, 有机相旋干得到残留物。残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到白色固体化合物 (S)-(3-(2-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦(17.18 mg, 47 μ mol, 收率 8%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 359.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.42 (br s, 1H), 8.78 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55-7.18 (m, 2H), 6.44 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 179. (S)-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-2-((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-5-腈(化合物 179)



步骤 1: 4-(7-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氯嘧啶-5-腈的制备

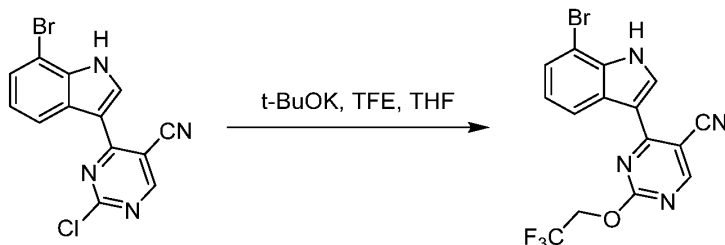


将化合物 7-溴-1H-吡咯(700 mg, 3.57 mmol) 溶于六氟异丙醇(14 mL) 中, 然后加入 2,4-二氯嘧啶-5-腈(932 mg, 5.36 mmol), 在 0 °C 加入三氟甲磺酸(589 mg, 3.93 mmol),

反应在 60 °C 搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液旋干，经乙酸乙酯（5 mL）打浆后可得到 4-(7-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氯嘧啶-5-腈（950 mg，2.75 mmol，收率 77%），橙色固体。

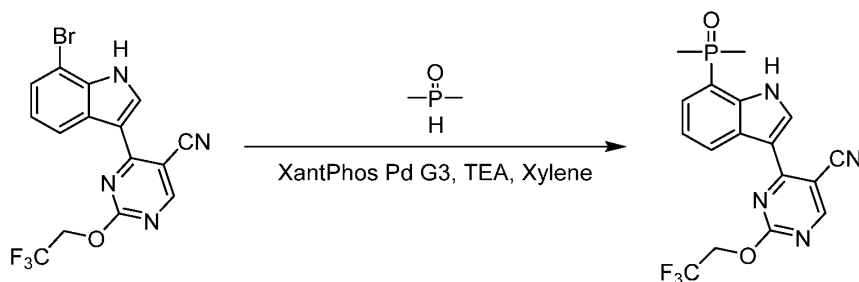
LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 333.0$.

步骤 2: 4-(7-溴-1H-吡咯-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-腈的制备



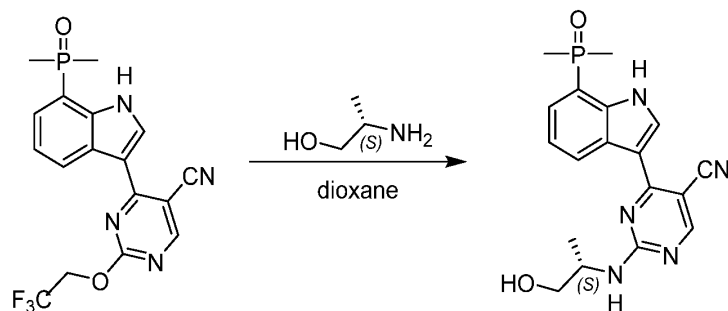
将 4-(7-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氯嘧啶-5-腈（500 mg，1.44 mmol）溶于三氟乙醇（5 mL）和四氢呋喃（1 mL），然后加入叔丁醇钾（484 mg，4.32 mmol），反应在 60 °C 搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液旋干，然后粗品经水（5 mL）打浆得到 4-(7-溴-1H-吡咯-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-腈（400 mg，0.98 mmol，收率 68%），黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 398.8$.

步骤 3: 4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-腈的制备



在手套箱中将 4-(7-溴-1H-吡咯-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-腈（350 mg，0.87 mmol）溶于二甲苯（3.5 mL），然后加入二甲基氧化膦（136 mg，1.75 mmol），三乙胺（267 mg，2.64 mmol）和[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基磷基)氧杂蒽][2-氨基-1,1-二苯基]钯(II)甲磺酸盐二氯甲基加合物（84 mg，0.09 mmol），反应在 145 °C 搅拌 16 小时。反应结束后，将反应液旋干溶剂，残留物用快速柱色谱纯化（硅胶，0-5%梯度的甲醇/二氯甲烷）得到 4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-腈（70%纯度，300 mg，0.52 mmol，收率 60%），棕色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 395.1$.

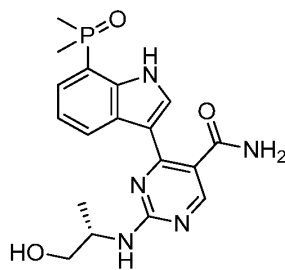
步骤 4: (S)-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡咯-3-基)-2-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-腈的制备



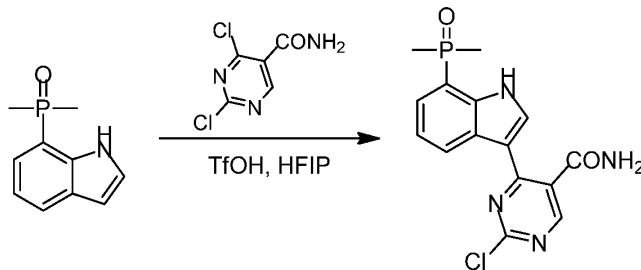
将 4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-胺 (70%纯度, 100 mg, 0.18 mmol) 溶于二氧六环 (1 mL), 然后加入 (S)-2-氨基丙烷-1-醇 (133 mg, 1.77 mmol), 反应在 100 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液旋干, 残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到 (S)-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)-2-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)嘧啶-5-胺 (33 mg, 0.09 mmol, 收率 50%), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 370.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.73 (br s, 1 H), 8.95-8.54 (m, 3 H), 8.06-7.83 (m, 1 H), 7.53 (dd, $J = 12.80, 7.28$ Hz, 1 H), 7.37-7.25 (m, 1 H), 4.82 (dt, $J = 10.73, 5.55$ Hz, 1 H), 4.32-4.03 (m, 1 H), 3.63-3.39 (m, 2 H), 1.81 (d, $J = 13.30$ Hz, 6 H), 1.21 (dd, $J = 16.06, 6.78$ Hz, 3 H).

实施例 180. (S)-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)-2-((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酰胺 (化合物 180)

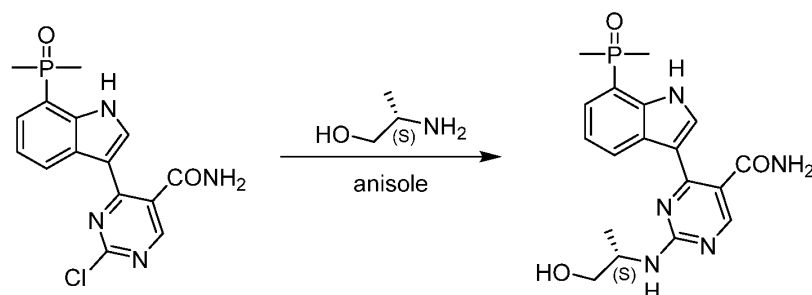


步骤 1: 2-氯-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备



将化合物 (1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦(200 mg, 0.83 mmol)溶于六氟异丙醇(2 mL)中, 然后加入 2,4-二氯嘧啶-5-羧酰胺(170 mg, 0.91 mmol), 在 0 °C 加入三氟甲磺酸(140 mg, 0.91 mmol), 反应在 60 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液旋干, 经乙酸乙酯(5 mL)打浆得到粗品化合物 2-氯-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-羧酰胺(600 mg), 橙色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 349.1$.

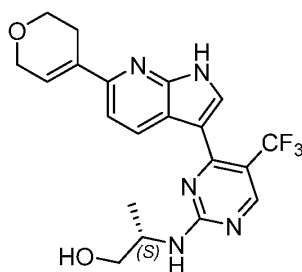
步骤 2: ((S)-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酰胺的制备



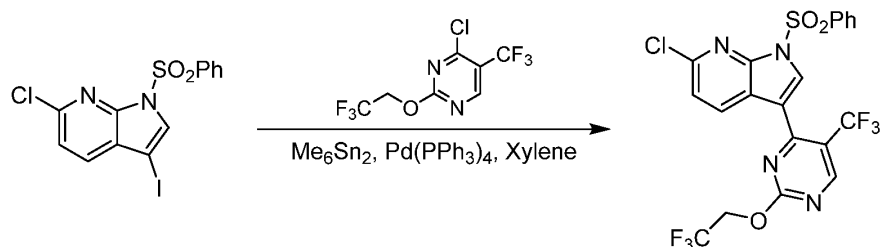
将 2-氯-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-羧酰胺 (35%纯度, 600 mg, 0.60 mmol) 溶于苯甲醚 (2 mL), 然后加入(S)-2-氨基丙烷-1-醇 (452 mg, 6.02 mmol), 反应在 145 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液旋干, 残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到 ((S)-4-(7-(二甲基磷酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酰胺 (33.77 mg, 87 μ mol, 收率 14%), 白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 388.1$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.76-11.02 (m, 1 H), 8.67 (br s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.79 (br s, 1 H), 7.53-7.36 (m, 2 H), 7.24 (td, $J=7.65, 2.3$ Hz, 1 H), 7.02 (br s, 1 H), 4.74 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H), 4.10 (br s, 1 H), 3.54 (dt, $J=10.5, 5.4$ Hz, 1 H), 3.39 (br d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 1.80 (d, $J=13.3$ Hz, 6 H), 1.19 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H).

实施例 181. (S)-2-((4-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (化合物 181)

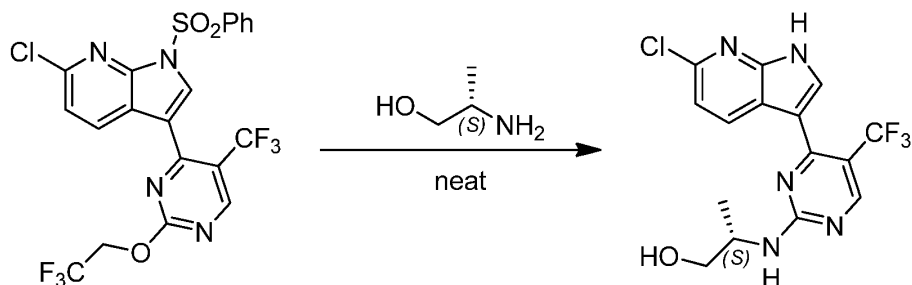


步骤 1: 6-氯-1-(苯磺酰基)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



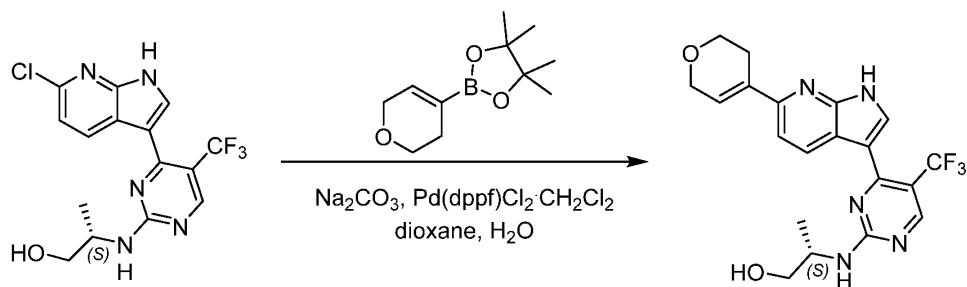
将化合物 6-氯-3-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (5.00 g, 11.94 mmol) 加入到二甲苯 (50 mL) 中, 然后加入化合物 4-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (3.35 g, 11.94 mmol), 六甲基二锡烷 (5.09 g, 15.53 mmol), 然后在氮气环境下加入四(三苯基膦)钯 (1.38 g, 1.19 mmol)。反应在 100 °C 搅拌 2 小时, 然后转移到 140 °C 反应 16 小时。反应完成后, 有机相加入氟化钾 (5 g), 在 25 °C 搅拌 1 h, 浓缩拌样。残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-10% 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到化合物 6-氯-1-(苯磺酰基)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (3.74 g, 6.92 mmol, 收率 58%), 为黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 537.0$ 。

步骤 2: (S)-2-((4-(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇



将 6-氯-1-(苯磺酰基)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.00 g, 3.35 mmol) 添加至 (S)-2-氨基丙烷-1-醇 (10 mL) 中。然后, 将混合物在 145 °C 下搅拌 16 小时。残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-5% 梯度的甲醇/二氯甲烷) 得到 (S)-2-((4-(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (1.02 g, 2.31 mmol, 收率 69%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 372.1$ 。

步骤 3: (S)-2-((4-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇

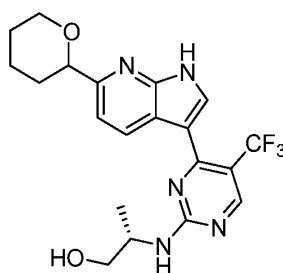


将(S)-2-((4-(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (200 mg, 0.48 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 加入 H₂O (40 ul), 碳酸钠 (154 mg, 1.45 mmol), 以及 3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯 (153 mg, 0.73 mmol), 然后在氮气下加入 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯二氯甲烷混合物 (20 mg, 0.02 mmol), 将混合物在 100 °C 下搅拌 16 小时。残留物用制备型 HPLC 纯化, 得到化合物(S)-2-((4-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (54.86 mg, 0.13 mmol, 收率 27%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 420.2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.82-8.46 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.39 (q, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.74-3.61 (m, 2H), 2.75 (br d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

参考化合物 181 的合成方法制备以下化合物:

实施例 182. (2S)-2-((4-(6-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙醇 (化合物 **182**)



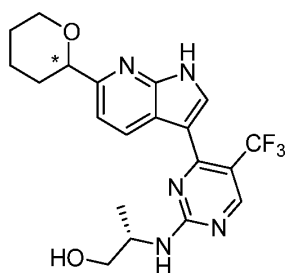
化合物 **182** (90 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 422.2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.88-8.66 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.45-4.22 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

将化合物 **182** 经 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm*30mm, 10μm);

流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; B 相保持 50%; 流速: 80 mL/min), 得到化合物: 出峰时间较短的手性单体化合物 (化合物 **183**) 和出峰时间较长的手性单体化合物 (化合物 **184**)

实施例 183. 化合物 182 经 SFC 分离后, 出峰时间较短的手性单体化合物 (化合物 **183**)

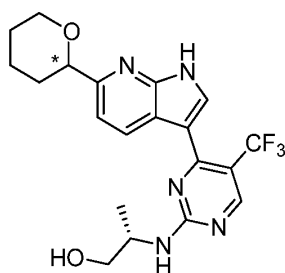


化合物 **183** (26.62 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 422.2$;

SFC 分析 (柱: Chiralcel OJ-3 (100mm*4.6mm,3um); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相保持 40%; 流速: 2.8 毫升/分钟): RT=1.017 min, de = 100%.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.88-8.66 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.45-4.22 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

实施例 184. 化合物 182 经 SFC 分离后, 出峰时间较长的手性单体化合物 (化合物 **184**)

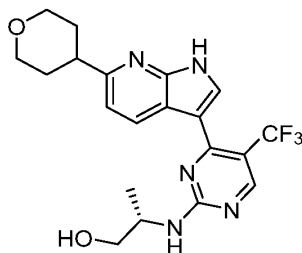


化合物 **184** (23.32 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 422.2$;

SFC 分析 (柱: Chiralcel OJ-3 (100mm*4.6mm,3um); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相保持 40%; 流速: 2.8 毫升/分钟): RT=2.833 min, de = 98.30%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.88-8.66 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.45-4.22 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.77-3.60 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

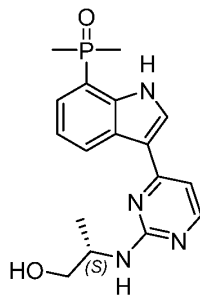
实施例 185. (S)-2-((4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (化合物 185)



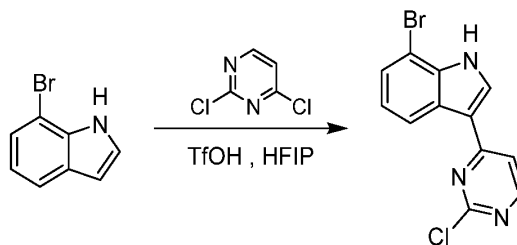
化合物 185 (23.84 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422.2$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.10 (dd, $J = 3.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.71-3.60 (m, 4H), 3.08 (tt, $J = 3.7, 11.7$ Hz, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

实施例 186. (S)-3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 186)



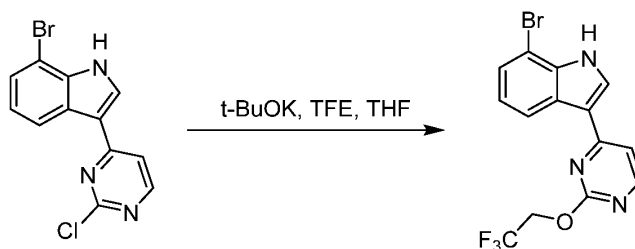
步骤 1: 7-溴-3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯



将 7-溴-1H-吡咯 (0.90 g, 4.59 mmol) 和 2,4-二氯嘧啶 (1.03 g, 6.89 mmol) 溶于六

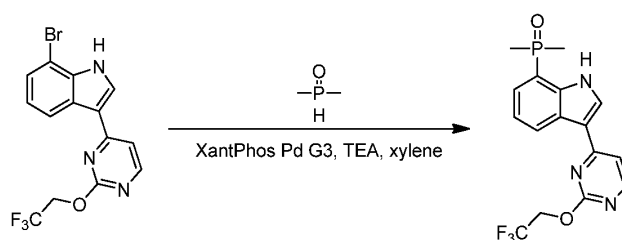
氟异丙醇 (7 mL), 0 °C 滴加三氟甲磺酸 (450 μ L, 5.05 mmol)。反应液在 60 °C 反应 16 小时, 冷却至室温后加乙酸乙酯 (7 mL) 打浆, 过滤, 固体真空干燥得到化合物 7-溴-3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (1.73 g, 3.90 mmol, 收率 85%), 黄色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 308.0$.

步骤 2: 7-溴-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯



将 7-溴-3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (1.20 g, 2.33 mmol) 和叔丁醇钾 (2.18 g, 11.67 mmol) 加到三氟乙醇 (8 mL) 和四氢呋喃 (8 mL) 的混合溶液中, 升温至 60 °C 反应 16 小时。反应液浓缩, 残留物用水洗过滤, 固体真空干燥得到化合物 7-溴-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (0.67 g, 1.79 mmol, 收率 77%), 灰色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 372.0$.

步骤 3: 二甲基(3-(2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)氧化膦



在手套箱中将 7-溴-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (0.30 g, 0.81 mmol), 二甲基氧化膦 (0.19 g, 2.42 mmol) 和三乙胺 (340 μ L, 2.42 mmol) 溶于二甲苯 (2 mL), 将甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物 (0.08 g, 0.08 mmol) 加入到反应液中, 升温至 140 °C 反应 16 小时。将反应液浓缩得到粗品化合物二甲基(3-(2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)氧化膦 (0.27 g)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 370.1$.

步骤 4: (S)-(3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦

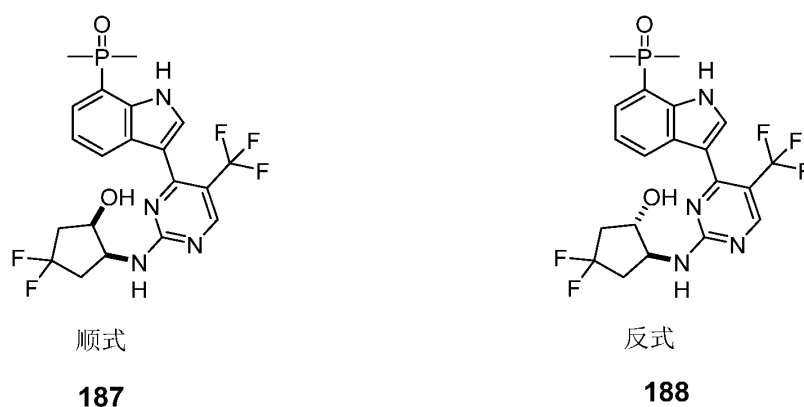
e

将二甲基(3-(2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)氧化膦 (140 mg, 0.04 mmol) 和(S)-2-氨基-1-丙醇 (1 mL) 加入到反应瓶, 升温至 100 °C 反应 2 小时。残留物

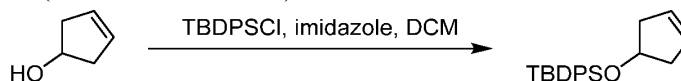
用制备型 HPLC 纯化, 得到(S)-(3-(2-(((1-羟基丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-7-基)二甲基氧化膦 (5.03 mg, 15 μ mol, 收率 38%), 棕色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 345.0$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.61-7.44 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.93 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 187 和 188. (3-(2-(顺式-4,4-二氟-2-羟基环戊基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **187**) 和(3-(2-(反式-4,4-二氟-2-羟基环戊基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 **188**)



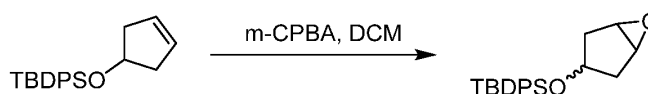
步骤 1: 叔丁基-(环戊-3-烯-1-基氧基)-二苯基硅烷



在0 °C下, 向3-环戊烯-1-醇 (5.00 g, 59.44 mmol) 的二氯甲烷 (300 mL) 溶液中加入叔丁基二苯基氯硅烷 (20.08 g, 73.05 mmol), 咪唑 (11.13 g, 163.45 mmol)。添加完毕后, 将混合物在20 °C下搅拌16小时。将混合物用水 (400 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (600 mL * 3) 萃取。将有机层用硫酸钠干燥并过滤, 然后浓缩, 得到黄色油状化合物叔丁基-(环戊-3-烯-1-基氧基)-二苯基硅烷 (20.00 g, 55.80 mmol, 收率94%)。

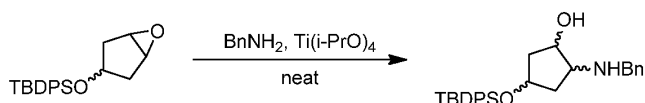
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.71-7.57 (m, 4H), 7.49-7.35 (m, 6H), 5.66-5.59 (s, 2H), 4.52 (tt, $J = 3.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 6.7, 15.4$ Hz, 2H), 2.37-2.21 (m, 2H), 1.02-0.95 (s, 9H).

步骤2: (6-氧杂双环[3.1.0]己-3-基氧基)-叔丁基-二苯基硅烷



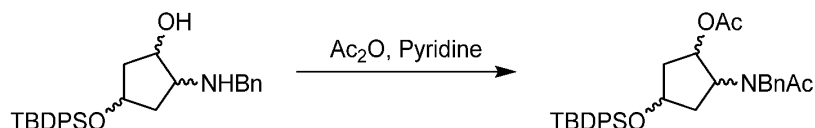
在 0 °C 下, 向叔丁基-(环戊-3-烯-1-基氧基)-二苯基硅烷 (20.00 g, 55.80 mmol) 的二氯甲烷 (300 mL) 溶液中缓慢加入间氯过氧苯甲酸 (85% 纯度, 15.64 g, 77.02 mmol)。将混合物在 20 °C 下搅拌 16 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠 (400 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (400 mL * 3) 萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥并过滤, 然后浓缩。残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-5% 梯度的四氢呋喃/二氯甲烷) 得到黄色油状化合物 (6-氧杂双环 [3.1.0] 己-3-基氧基)-叔丁基-二苯基硅烷 (20.00 g, 54.50 mmol, 收率 94%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 338.3$ 。

步骤 3: 2-(苄氨基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环戊醇



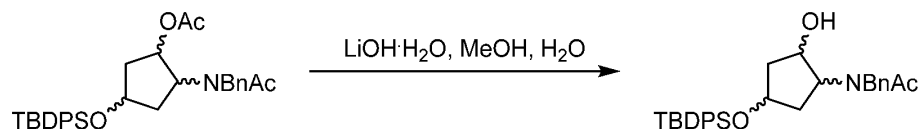
向 (6-氧杂双环 [3.1.0] 己-3-基氧基)-叔丁基-二苯基硅烷 (20.00 g, 54.50 mmol) 在苄胺 (200 mL) 的溶液中添加钛酸四异丙酯 (1.86 g, 6.54 mmol)。将混合物在 130 °C 下搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩, 残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-20% 梯度的四氢呋喃/二氯甲烷) 得到黄色油状化合物 2-(苄氨基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环戊醇 (27.00 g, 48.50 mmol, 收率 89%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 446.3$ 。

步骤 4: 2-(N-苄基乙酰胺基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙酸环戊酯



向 2-(苄氨基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环戊醇 (26.00 g, 43.75 mmol) 的吡啶 (200 mL) 溶液中添加乙酸酐 (34.45 g, 291.69 mmol)。将混合物在 75 °C 下搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩, 残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-10% 梯度的四氢呋喃/二氯甲烷) 得到黄色油状化合物 2-(N-苄基乙酰胺基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙酸环戊酯 (11.00 g, 15.75 mmol, 收率 36%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 530.3$ 。

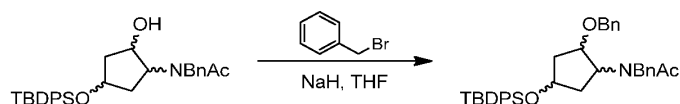
步骤 5: N-苄基-N-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-羟基环戊基)乙酰胺



向 2-(N-苄基乙酰胺基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙酸环戊酯 (2.00 g, 3.78 mmol) 的甲醇 (16 mL) 和水 (4 mL) 溶液中加入一水合氢氧化锂 (0.24 g, 5.66 mmol)。

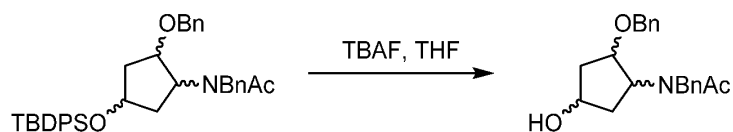
将混合物在 25 °C 下搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩, 得到残余物。将残余物用水 (5 mL) 稀释, 并用二氯甲烷 (5 mL * 3) 萃取。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 得到黄色油状化合物 N-苄基-N-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-羟基环戊基)乙酰胺粗品 (1.70 g, 3.14 mmol, 收率 83%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 488.3$.

步骤 6: N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环戊基)乙酰胺



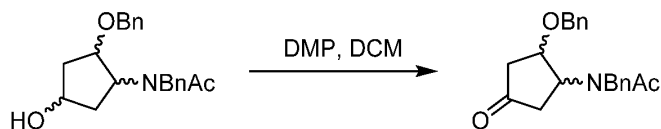
在 0 °C 下向 N-苄基-N-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-羟基环戊基)乙酰胺 (1.70 g, 3.14 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中加入氢化钠 (60%纯度; 0.17 g, 4.25 mmol) 并搅拌 15 分钟。然后加入苄溴 (1.34 g, 7.84 mmol)。将该混合物在 25 °C 下搅拌 16 小时。将混合物用氯化铵水溶液 (10 mL) 稀释, 并用四氢呋喃 (20 mL * 3) 萃取。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空浓缩, 得到粗品化合物 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环戊基)乙酰胺 (2.50 g), 其为黄色油状液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 578.4$.

步骤 7: N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-羟基环戊基)乙酰胺



向 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环戊基)乙酰胺 (2.50 g, 4.33 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液中加入四丁基氟化氢 (5.94 g, 22.71 mmol)。将混合物在 25 °C 下搅拌 16 小时。用水 (50 mL) 稀释混合物, 并用二氯甲烷 (50 mL * 3) 萃取。浓缩有机层, 得到残余物。残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-18%梯度的四氢呋喃/二氯甲烷) 得到无色油状的 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-羟基环戊基)乙酰胺 (0.78 g, 2.30 mmol, 收率 53%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 340.2$.

步骤 8: N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-氧代环戊基)乙酰胺

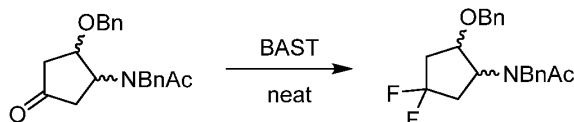


在 0 °C 下, 向 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-羟基环戊基)乙酰胺 (783 mg, 2.30 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入戴斯-马丁试剂 (1.40 g, 3.23 mmol)。将混合物在 25 °C 下

搅拌 16 小时。残留物用快速柱色谱纯化（硅胶，0-8%梯度的四氢呋喃/二氯甲烷）得到黄色油状化合物 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-氧代环戊基)乙酰胺 (521 mg, 1.54 mmol, 收率 67%)。

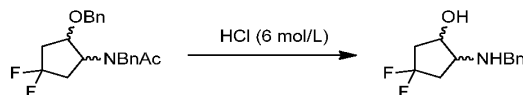
LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 338.2$.

步骤 9: N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4,4-二氟环戊基)乙酰胺



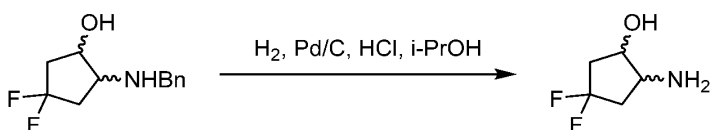
在 0 °C 下，将 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4-氧代环戊基)乙酰胺 (400 mg, 1.19 mmol) 加入到双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫 (4 mL) 中。将混合物在 25 °C 下搅拌 16 小时。残留物用快速柱色谱纯化（硅胶，0-10%梯度的四氢呋喃/二氯甲烷）得到棕色油状化合物 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4,4-二氟环戊基)乙酰胺 (220 mg, 0.61 mmol, 收率 51%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 360.2$.

步骤 10: 2-(苄氨基)-4,4-二氟环戊醇



将 N-苄基-N-(2-(苄氧基)-4,4-二氟环戊基)乙酰胺 (220 mg, 0.61 mmol) 的盐酸 (6 M, 6 mL) 溶液在 100 °C 下搅拌 16 小时。将混合物用乙酸乙酯 (1 mL) 洗涤，有机相用水 (1 mL * 2) 萃取。将合并的水相真空浓缩，得到粗品化合物 2-(苄氨基)-4,4-二氟环戊醇 (200 mg)，其为白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 228.1$.

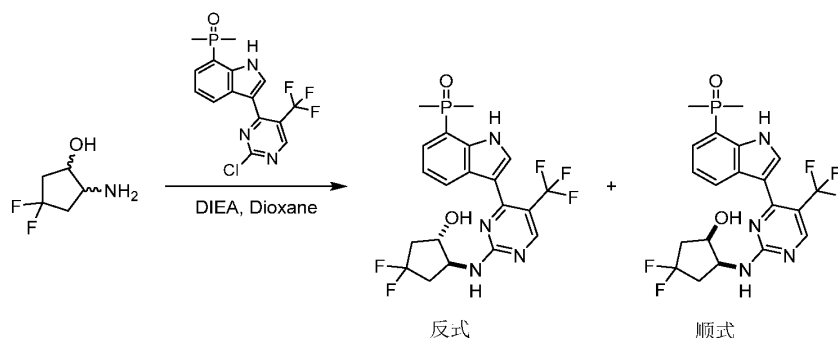
步骤 11: 2-氨基-4,4-二氟环戊醇



向 2-(苄氨基)-4,4-二氟环戊醇 (50% 纯度, 200 mg, 0.44 mmol) 的异丙醇 (10 mL) 溶液中加入干钯碳 (10% 含量, 47 mg)，盐酸 (6 M, 73 uL, 0.44 mmol)。将反应在 50 psi 的氢气气氛中，在 50 °C 下搅拌 16 小时。反应完成后，将干钯碳过滤回收。将滤液真空浓缩，得到粗品化合物 2-氨基-4,4-二氟环戊醇 (50 mg)，其为白色固体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 138.1$.

步骤 12: (3-(2-(反式-4,4-二氟-2-羟基环戊基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦和(3-(2-(顺式-4,4-二氟-2-羟基环戊基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-

1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦



向 (3-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦(2.50 g, 6.69 mmol) 和 2-氨基-4,4-二氟环戊醇 (50% 纯度, 1.80 g, 6.56 mmol) 的二氧六环 (20 mL) 溶液中添加二异丙基乙胺 (8.00 g, 61.92 mmol)。将反应在 100 °C 下搅拌 12 小时。将该混合物真空浓缩, 得到残余物。残余物用快速柱色谱纯化 (C18, 0-33%梯度的乙腈/水) 得到峰 1: (3-(2-(反式-4,4-二氟-2-羟基环戊基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (710 mg, 1.50 mmol, 收率 23%) 和 峰 2: (3-(2-(顺式-4,4-二氟-2-羟基环戊基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (400 mg, 0.84 mmol, 收率 13%), 均为白色固体化合物。经 2D-核磁分析, 峰 1 为反式异构体, 峰 2 为顺式异构体。经二维核磁分析, 峰 1 为反式异构体 **188**, 峰 2 为顺式异构体 **187**。

峰 2: 顺式化合物 **187**: LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.1$.

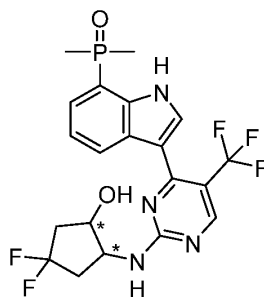
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.51 (dd, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 2.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 2.65-2.23 (m, 4H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H)

峰 1: 反式化合物 **188**: LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.1$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61 (br s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 2.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.67 - 4.41 (m, 1H), 4.32 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.83 - 2.55 (m, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.93 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H)

将顺式化合物 **187** 经 SFC 分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.1% 氨水/乙醇; B 相保持 40%; 流速: 80 毫升/分钟), 得到出峰时间较短的手性单体化合物 **189** 和出峰时间较长的手性单体化合物 **190**。

实施例 189. 化合物 **187** 经 SFC 分离后, 出峰时间较短的手性单体化合物 (化合物 **189**)

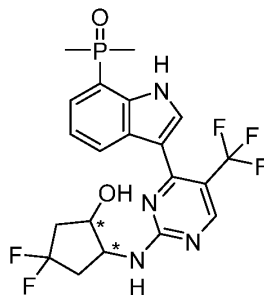


化合物**189** (16.60 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.2$;

SFC分析 (柱: Chiralpak AD-3 (50mm * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A相为二氧化碳, B相为0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B相在2分钟内从5%到40%, 保持40%的B相1.2分钟, 然后保持5%的B相0.8分钟; 流速: 4毫升/分钟): RT=1.615 min, ee = 99.78%。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (br s, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 2.67-2.24 (m, 4H), 1.93 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H).

实施例 190, 化合物 187 经 SFC 分离后, 出峰时间较短的手性单体化合物 (化合物**190**)



化合物**190** (18.09 mg, 白色固体)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.2$;

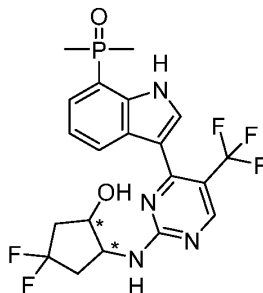
SFC 分析 (柱: Chiralpak AD-3 (50mm * 4.6mm, 3 μ m); 流动相: A 相为二氧化碳, B 相为 0.05%二乙胺/乙醇; 梯度: B 相在 2 分钟内从 5%到 40%, 保持 40%的 B 相 1.2 分钟, 然后保持 5%的 B 相 0.8 分钟; 流速: 4 毫升/分钟): RT=1.917 min, ee = 99.74%。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (br s, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 2.67-2.24 (m, 4H), 1.93 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H).

将反式化合物**188**经SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A相为二氧化碳, B相为0.1%氨水/乙醇; B相保持35%; 流速: 60毫升/分钟), 得

到出峰时间较短的手性单体化合物**191**和出峰时间较长的手性单体化合物**192**。

实施例 191，化合物 **188** 经 SFC 分离后，出峰时间较短的手性单体化合物（化合物 **191**）

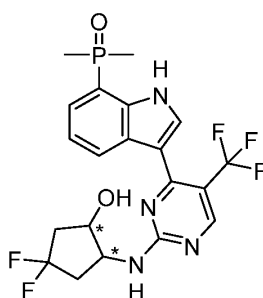


化合物**191**（138.93 mg，白色固体）。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.1$;

SFC分析（柱：Chiralpak AD-3（150mm * 4.6mm，3 μ m）；流动相：A相为二氧化碳，B相为0.05%二乙胺/乙醇；梯度：B相在5.5分钟内从5%到40%，保持40%的B相3分钟，然后保持5%的B相1.5分钟；流速：2.5毫升/分钟）：RT=5.293 min, ee = 100%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 8.72-8.45 (m, 2H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.95 (br d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 1H), 7.27 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.47-4.30 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.23-1.96 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H).

实施例 192，化合物 **188** 经 SFC 分离后，出峰时间较长的手性单体化合物（化合物 **192**）

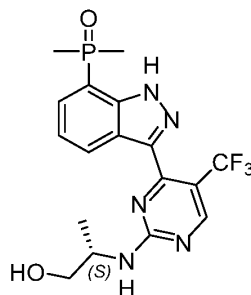


化合物 **192**（138.55 mg，白色固体）。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 475.1$;

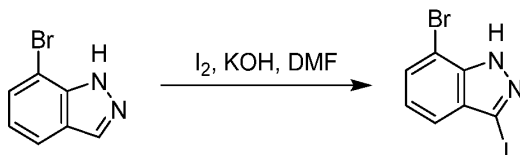
SFC 分析（柱：Chiralpak AD-3（150mm * 4.6mm，3 μ m）；流动相：A 相为二氧化碳，B 相为 0.05%二乙胺/乙醇；梯度：B 相在 5.5 分钟内从 5%到 40%，保持 40%的 B 相 3 分钟，然后保持 5%的 B 相 1.5 分钟；流速：2.5 毫升/分钟）：RT=5.960 min, ee = 100%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.54 (br s, 1H), 8.70 - 8.47 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H), 7.94 (br d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 12.7$ Hz, 1H), 7.27 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.49 - 4.19 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H).

实施例 193 (S)-(3-(2-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦的合成 (化合物 193)

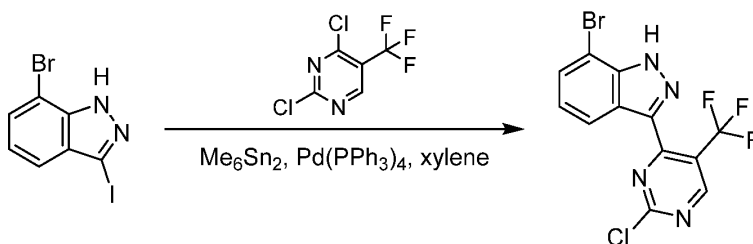


步骤 1: 7-溴-3-碘-1H-吡唑



在 0°C 下, 向 7-溴-1H-吡唑 (5.00 g, 25.38 mmol) 的二甲基甲酰胺 (25 mL) 溶液中加入氢氧化钾 (3.56 g, 63.44 mmol), 然后滴入碘单质 (7.73 g, 30.45 mmol) 的二甲基甲酰胺 (25 mL) 溶液。反应在 25°C 下搅拌 16 小时。混合物用水 (80 mL) 稀释并用二氯甲烷 (80 mL * 4) 萃取。有机相经过真空浓缩得到残余物, 残余物用水 (20 mL) 打浆并过滤, 固体经真空干燥得到黄色固体 7-溴-3-碘-1H-吡唑 (7.95 g, 23.35 mmol, 收率 92%)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.8$;

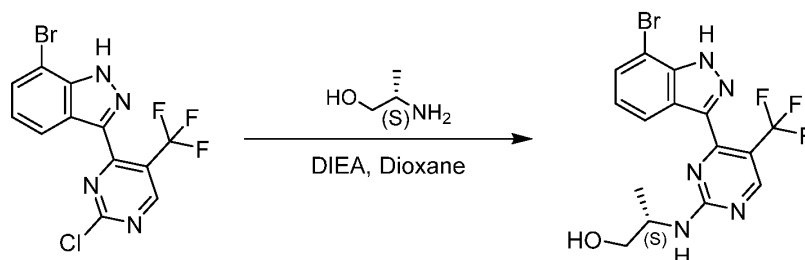
步骤 2: 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑



在氮气环境下, 向 7-溴-3-碘-1H-吡唑 (4.00 g, 11.77 mmol), 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (3.32 g, 15.30 mmol) 和六甲基二锡烷 (5.01 g, 15.30 mmol) 的二甲苯 (40 mL)

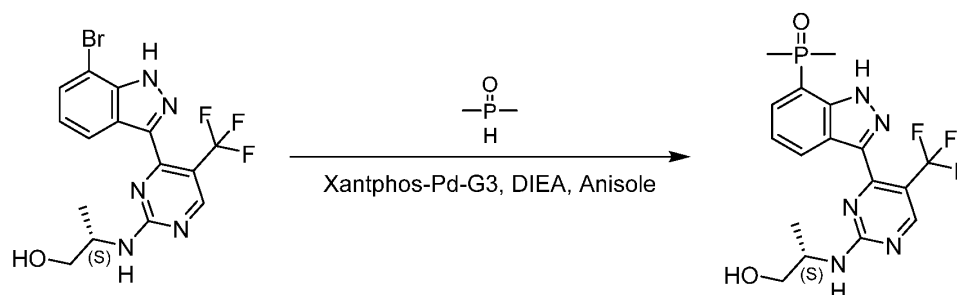
溶液中加入四(三苯基膦)钯 (1.36 g, 1.18 mmol)。反应在 100 °C 下搅拌 16 小时。混合物用水 (100 mL) 稀释并用二氯甲烷 (100 mL * 3) 萃取。真空浓缩有机相得到残余物。残余物通过快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-15%梯度的乙酸乙酯/石油醚), 得到黄色固体化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑 (0.30 g, 0.82 mmol, 收率 7%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 378.9$;

步骤 3: (S)-2-((4-(7-溴-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇



向 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑 (280 mg, 0.74 mmol) 和 (S)-2-氨基-丙-1-醇 (836 mg, 11.12 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (575 mg, 4.45 mmol)。反应在 100 °C 下搅拌 16 小时。混合物用水 (5 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (5 mL * 3) 萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液经真空浓缩得到粗品化合物 (S)-2-((4-(7-溴-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (464 mg), 其为黄色油状液体。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 416.0$;

步骤 4: (S)-3-(2-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-7-基)二甲基氧化膦



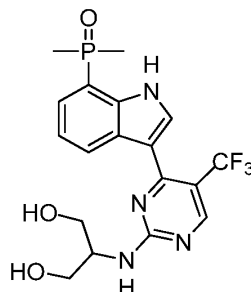
向 (S)-2-((4-(7-溴-1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (200 mg, 0.48 mmol) 的苯甲醚 (3 mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 (311 mg, 2.40 mmol) 和二甲基氧化膦 (74 mg, 0.96 mmol)。然后在氮气环境下加入甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物 (46 mg, 0.05 mmol)。将混合物在 140 °C 搅拌 6 小时。混合物为棕色悬浊液。混合物用水 (2 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2 mL * 3) 萃取。

有机相经真空浓缩混合物以得到残余物，将残余物通过制备型 HPLC 纯化得到白色固体状化合物 (S)-(3-(2-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (46.05 mg, 0.11 mmol, 收率 23%)。

LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 414.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.71 (br s, 1H), 8.72-8.45 (m, 2H), 8.02-7.75 (m, 2H), 7.42 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.54 (td, $J = 5.4$, 10.6 Hz, 1H), 3.43 (br d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

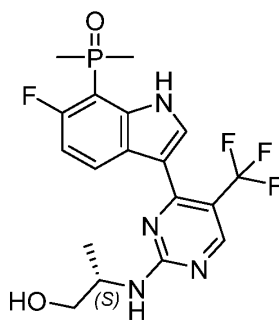
实施例 194 (3-(2-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦的合成 (化合物 194)



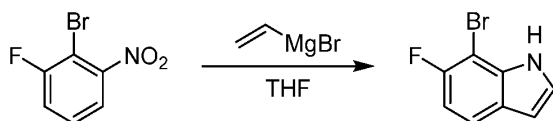
向(3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦(100 mg, 0.27 mmol)的二氧六环 (1 mL) 溶液中加入 2-氨基丙烷-1,3-二醇 (37 mg, 0.40 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (208 mg, 1.61 mmol)。混合物在 100 °C 下搅拌 2 小时。反应液中加入水溶液 (2 mL)，用乙酸乙酯 (3 * 2 mL) 萃取。有机相减压浓缩，残留物用制备型 HPLC 纯化，得到白色固体化合物(3-(2-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (59.87 mg, 0.14 mmol, 收率 52%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 429.1$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.55 (br s, 1H), 8.73 - 8.40 (m, 2H), 8.01 - 7.85 (m, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (br t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.72 (br s, 2H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 3.58 (br s, 4H), 1.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H)

实施例 195. (S)-(6-氟-3-(2-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡啶-7-基)二甲基氧化膦 (化合物 195)



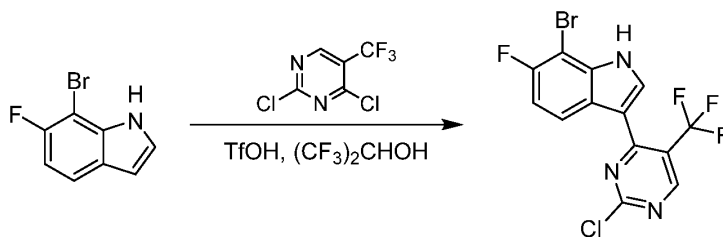
步骤 1: 7-溴-6-氟-1H-吲哚



向化合物 2-溴-1-氟-3-硝基苯 (6.00 g, 27.27 mmol) 的四氢呋喃 (36 mL) 溶液, -78°C 下加入乙烯基溴化镁 (1 M 的四氢呋喃溶液, 82 mL, 82 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 12 小时。反应液倒入饱和氯化铵溶液 (100 mL), 使用乙酸乙酯 (100 mL * 3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物用快速柱色谱纯化 (硅胶, 0-30% 梯度的乙酸乙酯/石油醚) 得到棕色油状化合物 7-溴-6-氟-1H-吲哚 (0.82 g, 3.83 mmol, 收率 14%)。

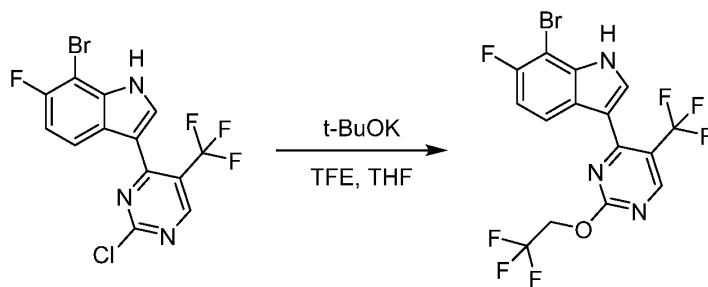
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.34 (br s, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.7, 9.3$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.2, 3.2$ Hz, 1H)

步骤 2: 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-氟-1H-吲哚



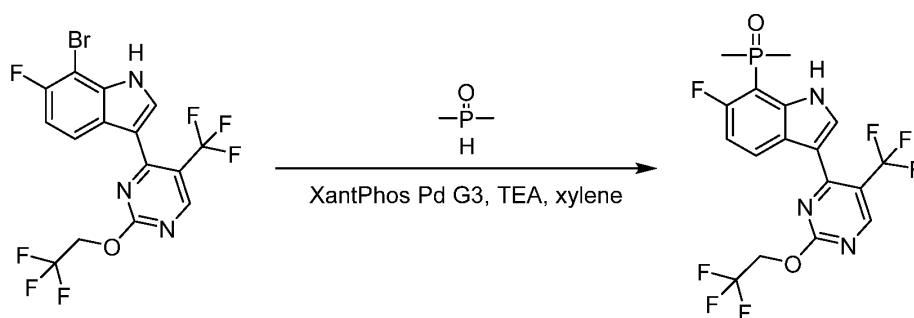
将化合物 7-溴-6-氟-1H-吲哚 (810 mg, 3.78 mmol) 和 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (985 mg, 4.54 mmol) 的六氟异丙醇 (8.1 mL) 溶液降至 0°C , 加入三氟甲磺酸 (370 μL , 4.16 mmol), 然后在 60°C 和氮气保护下搅拌 12 小时。反应液用乙酸乙酯 (8 mL) 打浆, 过滤, 将固体真空干燥, 得到白色固体化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-氟-1H-吲哚 (1270 mg, 3.22 mmol, 收率 85%)。LCMS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395.9$ 。

步骤 3: 7-溴-6-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚



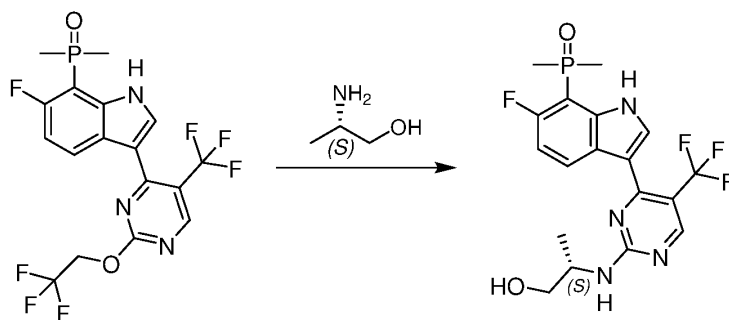
将化合物 7-溴-3-(2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-6-氟-1H-吡咯 (1250 mg, 3.17 mmol) 和三氟乙醇 (12.5 mL) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液降至 0 °C, 加入叔丁醇钾 (1067 mg, 9.50 mmol), 然后在 60 °C 和氮气保护下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩。残留物用水 (2 mL) 打浆, 过滤, 固体真空干燥, 得到白色固体化合物 7-溴-6-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (1080 mg, 2.36 mmol, 收率 74%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 459.9$.

步骤 4: (6-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



在手套箱中, 向化合物 7-溴-6-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (700 mg, 1.53 mmol), 三乙胺 (760 μ L, 4.58 mmol) 和二甲基氧化膦 (235 mg, 3.06 mmol) 的二甲苯 (14 mL) 溶液中加入甲烷磺酸[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)咕吨][2-氨基-1,1-联苯]钯(II)二氯甲烷加合物 (158 mg, 0.15 mmol)。反应在氮气和 140 °C 下搅拌 12 小时。冷却到室温, 反应液减压浓缩。残留物用水 (2 mL) 加甲基叔丁基醚 (2 mL) 打浆, 过滤, 固体真空干燥得到黄色固体化合物 (6-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (88% 纯度, 710 mg, 1.37 mmol, 收率 89%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 456.1$.

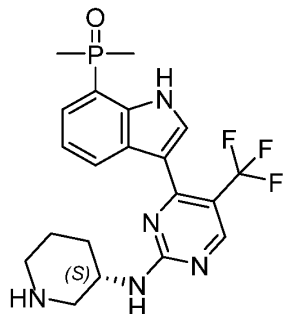
步骤 5: (S)-(6-氟-3-(2-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦



化合物(6-氟-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (88% 纯度, 710 mg, 1.37 mmol) 溶于(S)-2-氨基丙-1-醇 (1.2 g, 15.6 mmol)。反应在氮气保护下 100℃ 搅拌 2 小时。混合物用快速柱色谱纯化 (C18, 0-50%梯度的乙腈/水), 得到白色固体化合物 (S)-(6-氟-3-(2-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-7-基)二甲基氧化膦 (360 mg, 0.84 mmol, 收率 61%)。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 431.1$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (br s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 1.97 (dd, $J = 1.0, 13.9$ Hz, 6H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

对照化合物:



(来自 WO2018013867 的化合物 353)

效果实施例 1: 化合物 CDK7, CDK2, CDK9 以及 CDK12 体外酶学抑制活性测试

在U形底384孔板 (corning, 4512#) 中进行测定, 反应温度为27℃。CDK7/CyclinH稀释于测定缓冲液 (20mM MES PH6.75, 0.01% Tween20, 50ug/mL BSA, 6mM MgCl_2) 中得到相应2.4×浓度的酶溶液。CDK2/CyclinE1稀释于测定缓冲液 (20mM MES PH6.75, 0.01% Tween20, 50ug/mL BSA, 6mM MgCl_2) 中得到相应2.4×浓度的酶溶液。CDK9/CyclinT1

稀释于测定缓冲液（20mM MES PH6.75, 0.01% Tween20, 50ug/mL BSA, 10mM MgCl₂）中得到相应2.4×浓度的酶溶液。CDK12/CyclinK稀释于测定缓冲液（80mM MES PH6.5, 0.01% Tween20, 50ug/mL BSA, 10mM MgCl₂）中得到相应2.4×浓度的酶溶液。化合物以10mM的浓度溶于二甲基亚砜（DMSO）中，使用时，化合物用DMSO稀释成25nM到500uM的10个浓度梯度，分别8.3倍稀释于测定缓冲液中，得到6×浓度的化合物溶液。多肽底物及ATP稀释于测定缓冲液中，得到2.4×浓度的多肽底物及ATP混合溶液。将2ul测试化合物溶液与5ul酶溶液混合，孵育10min后，加入5ul多肽底物及ATP混合溶液，27℃孵育180min，然后通过向每种样品中加入4uL浓度为120 mM的EDTA来终止反应。以含有20uM 星胞菌素的测定缓冲液代替化合物溶液作为100%抑制对照，以DMSO代替化合物溶液作为0%抑制对照，每个试验至少2个平行对照。具体的，CDK7抑制测定使用CDK7/细胞周期蛋白H/MAT1复合物(6nM)和“5-FAMCD K 7 t i d e”肽底物(2μM，合成的荧光团标记的肽，具有以下序列：5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK，其中“5-FAM”是指5-羧基荧光素)。CDK9抑制测定使用CDK9/细胞周期蛋白T1复合物(8nM)和“5-FAM-CDK9tide”肽底物(2μM，合成的荧光团标记的肽，具有以下序列：5-FAM-GSRTPMY-NH₂，5-FAM如上所定义且NH₂表示C-端酰胺)，CDK12抑制测定使用CDK12(aa686-1082)/细胞周期蛋白K复合物(50nM)和如上定义的“5-FAM-CDK9tide”(2μM)，CDK2抑制测定使用CDK2/细胞周期蛋白E1复合物(0.5nM)和如上定义的“5-FAM-CDK7tide”(2μM)。

在 Caliper EZ Reader II 上通过荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离来对反应混合物进行分析。数据使用 GraphPad Prism version 6.0 进行计算，IC₅₀ 值通过使用剂量反应曲线的非线性回归模型调整得到。

这些测定的 IC₅₀ 结果如下表 1 所示，其中“A”代表计算的 IC₅₀ 小于 20nM；“B”表示计算的 IC₅₀ 为 20nM 至小于 200nM；“C”表示计算的 IC₅₀ 为 200nM 至小于 5μM；“D”表示计算的 IC₅₀ 为 5μM 至小于 50μM；“E”表示计算的 IC₅₀ 大于或等于 50μM。

表 1

化合物编号	CDK7	CDK2	CDK9	CDK12
星形孢菌素 (Staurosporine)	C	B	C	C
35	A	C	C	C
36	A	D	D	C
37	B	D	D	D

38	B	D	D	D
39	A	D	D	D
40	B	D	D	D
41	B	D	D	D
42	B	D	D	D
45	B	D	D	D
46	C	D	D	D
47	B	D	D	D
48	B	C	D	C
49	C	D	E	D
50	C	D	E	D
51	C	D	D	D
52	B	D	D	D
54	B	D	E	D
55	B	D	E	E
56	C	E	E	E
57	C	E	E	E
58	B	D	E	E
59	A	D	D	E
61	A	D	D	D
62	B	E	E	D
63	B	E	E	D
64	B	E	E	D
65	A	D	D	D

66	B	C	D	C
67	A	D	D	D
68	B	D	D	D
76	B	E	E	E
77	B	E	E	E
78	A	D	D	D
79	A	C	E	E
80	A	C	D	D
81	A	C	C	C
82	A	C	E	D
83	A	C	D	D
84	A	B	D	C
85	A	D	E	E
86	A	C	E	E
87	A	C	E	E
88	A	C	E	E
89	A	C	E	E
90	B	D	D	E
91	A	D	E	D
92	A	D	D	D
93	A	C	E	D
94	B	D	E	E
95	A	D	E	E
96	B	D	E	E

97	A	C	E	E
98	A	C	D	D
99	A	C	D	C
100	A	C	D	C
101	B	D	C	C
102	A	D	E	E
103	B	C	E	E
104	B	C	E	E
105	B	D	E	E
106	B	C	D	D
108	A	C	D	C
109	B	D	E	E
110	A	D	E	D
111	B	D	E	E
112	B	D	E	E
113	B	D	E	E
114	A	C	E	E
115	B	D	E	E
116	B	D	E	E
117	A	D	E	E
118	A	D	E	E
119	B	D	E	E
121	B	D	E	E
122	B	D	E	E

124	A	D	E	E
125	B	D	E	E
126	A	C	E	E
127	A	C	E	E
128	A	D	E	E
129	A	D	E	E
130	A	D	E	E
131	A	---	---	---
132	A	---	---	---
133	A	---	---	---
134	A	---	---	---
135	A	C	D	C
136	B	E	E	E
137	A	C	D	C
139	B	D	E	E
140	B	D	E	E
141	A	C	E	E
143	A	D	E	E
144	B	D	E	E
145	B	E	E	E
146	A	D	E	E
147	B	E	E	E
149	A	C	E	E
150	A	C	E	E

151	B	D	E	E
152	B	---	---	---
153	A	C	E	E
154	A	C	D	D
155	A	C	D	D
156	B	D	D	D
157	C	C	E	E
158	A	C	E	E
159	A	D	E	E
160	B	D	E	E
161	A	D	E	E
162	B	D	E	E
163	B	D	E	E
164	A	D	E	E
165	B	D	E	E
166	B	E	E	E
167	B	E	E	E
168	A	D	E	E
169	B	---	---	---
170	B	---	---	---
172	B	C	E	E
173	A	D	E	E
174	A	C	D	C
175	B	D	E	E

177	A	C	D	D
178	B	D	E	E
179	A	C	E	D
180	D	E	E	E
181	B	C	E	D
183	B	---	---	---
184	B	---	---	---
186	D	E	E	E
187	B	---	---	---
188	A	---	---	---
189	B	---	---	---
190	B	---	---	---
191	A	C	---	---
192	B	D	---	---
193	B	---	---	---
194	A	D	E	E
195	A	C	E	D

注明：---表示该项测试未进行

从上表可知，通过体外生物活性筛选，以星形孢菌素（Staurosporine）为对照品，本申请所合成的化合物对CDK7激酶均有很好的抑制能力，且有很好的选择性。有望开发成为用于调节CDK7激酶活性或治疗CDK7相关疾病方面的药物。

效果实施例 2：细胞生物活性检测

将 A2780 和 HCC70 细胞进行胰酶消化处理，细胞悬液分别转移至 15 mL 离心管中，800 rpm 离心 5 min，弃掉上清液，重悬于新鲜培养基（RPMI 1640+10% FBS），计数后，细胞以 2000/孔接种于 384 孔板中(384 孔板第 2 列和第 23 列加入 50 μ L 1640+10%FBS 培

培养基，周围孔加 50 μ L DPBS。放入培养箱（37°C，5% CO₂）孵育过夜。

第二天将化合物加入孔板中。化合物最高浓度为 10 μ M，1:4 稀释，共 9 个浓度，阳性化合物 Paclitaxel 最高浓度为 1 μ M，1:3 稀释，共 9 个浓度，每孔中 DMSO 含量统一到 0.2%。细胞板 800 rpm 离心 30 秒，放入培养箱（37°C，5% CO₂）培养 72 小时。第四天，按照试剂盒说明书配制 Cyquant 试剂(3X)，每块 384 孔板按以下比例配制，DPBS 11.568 mL，CyQuant® Direct nucleic acid stain 72 μ L，CyQuant® Direct background suppressor 360 μ L，混匀放置室温备用。将细胞板取出放置室温平衡 30 min，用 Multi-drop 分液每孔 25 μ L Cyquant 试剂(3X)至 384 孔板细胞中，37°C 孵育 60 分钟以上。Acumen 读板 (Acumen 设置: 488nm 激发波长)。IC₅₀ 结果由 IDBS 公司的 XLFIT5 进行分析。

这些测定结果如下表 2 所示，其中，“A”代表计算的 IC₅₀ 小于 20nM；“B”表示计算的 IC₅₀ 为 20nM 至小于 200nM；“C”表示计算的 IC₅₀ 为 200nM 至小于 5 μ M；“D”表示计算的 IC₅₀ 为 5 μ M 至小于 50 μ M；“E”表示计算的 IC₅₀ 大于或等于 50 μ M。

表 2

化合物编号	HCC70	A2780
35	B	B
36	---	A
37	C	C
39	B	B
40	C	B
41	C	B
46	C	C
47	C	C
48	C	C
49	C	C
50	C	C
51	C	C
52	C	C
53	C	C
54	C	C
55	C	B

56	D	D
57	C	C
58	B	C
59	B	B
61	B	C
62	C	C
63	C	C
64	C	C
65	B	B
66	A	B
67	B	B
68	C	C
76	B	B
77	B	B
78	A	A
79	B	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	B	A
86	B	A
87	A	A
88	B	A
89	A	A
90	B	B
91	B	A
92	B	A
93	A	A

94	B	A
95	B	B
96	A	A
97	B	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	C	B
102	A	A
103	B	B
105	B	B
108	A	A
109	B	B
110	B	A
111	B	A
114	A	A
115	B	B
116	B	B
117	A	A
118	A	A
119	B	B
121	B	C
122	B	C
124	B	B
125	B	C
126	B	B
127	A	A
128	B	A
129	B	B
130	B	B

135	A	A
137	A	A
141	B	B
143	B	B
144	B	B
145	B	B
146	B	B
147	C	B
149	A	B
150	A	B
151	B	B
153	A	B
154	A	A
155	A	A
156	A	B
158	A	A
159	B	B
160	C	C
161	C	C
162	C	B
163	C	B
164	B	B
165	B	B
166	C	C
167	C	C
168	B	B
172	B	B
173	B	B
174	A	A
175	B	C

176	A	---
177	A	A
178	C	B
179	B	B
181	C	B
191	B	A
194	B	A
195	A	A

注明：---表示该项测试未进行。

由表2可以看出，本发明化合物对人乳腺癌细胞HCC70和卵巢癌A2780均有非常好的抑制作用。

效果实施例3：Caco-2 透膜性及外排率

将复苏好的 Caco-2 细胞悬液接种到 TRANSWELL 平板中，培养 14-18 天。细胞培养 14 天后融合并且分化，准备进行转运实验。从培养箱中取出 Caco-2 细胞板。用 DMSO 配制待测化合物和对照化合物的储备液，用 HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4)缓冲液稀释至终浓度为 5 μ M。向插入式培养板每孔（顶端）加入测试化合物及对照药溶液，测试化合物接收板（基底端）每孔加入 HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4)缓冲液。测定化合物由基底端到顶端的转运速率时，向接收板（基底端）每孔加入测试化合物及对照药溶液，向测试化合物溶液插入式培养板每孔（顶端）加入 HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4)缓冲液，37°C CO₂培养箱中孵育 2 小时。转运实验结束后，1000 rpm 涡旋 10 分钟。每个时间点的淬灭样品后，进行 LC/MS/MS 分析。两个小时转运实验结束后测量荧光值，Transwell 小室（顶端）加入荧光黄溶液，基底端加入转运缓冲溶液，37°C，CO₂培养箱中孵育 30 分钟。从顶端与基底端直接取出溶液（使用基底外侧孔）并且转移到新的 96 孔板中。用酶标仪测量细胞荧光值（检测膜完整性），激发波长为 485 nm，发射波长为 530 nm。所有数据使用 Microsoft Excel 计算，峰面积根据色谱图计算。通过接收端和给药端的具体浓度计算化合物在 Caco-2 细胞中的表观渗透系数（P_{app}，单位：10⁻⁶, cm/s）以及外排率（ER）。

测定结果如下表 3 所示。

表 3

化合物编号	P _{app(A-B)} (10 ⁻⁶ , cm/s)	P _{app(B-A)} (10 ⁻⁶ , cm/s)	ER
79	5.1	22.34	4.38

82	5.32	23.55	3.95
83	1.99	32.43	16.3
85	7.69	21.31	2.77
86	1.44	29.48	20.5
87	0.68	25.1	37.1
88	3.76	29.24	7.77
89	2.13	30.59	14.3
91	2.64	27.27	10.3
93	3.53	26.96	7.64
94	2.51	31.38	12.5
96	1.86	26.09	14.1
97	1.55	32.27	20.8
102	3.43	26.76	7.8
103	6.7	36.08	5.38
105	2.99	21.91	7.32
114	0.8	25.4	31.9
118	2.11	33.76	16
119	2.23	34.09	15.3
126	3.32	24.58	7.41
127	3.82	22.37	5.86
129	4.8	32.42	6.76
130	5.82	35.08	6.03
137	2.79	34.59	12.4
143	2.44	32.48	13.3
144	2.89	36.73	12.7
149	4.2	32.76	7.8
150	4.68	27.87	5.95
153	4.17	24.75	5.94
154	4.42	26.41	5.97
155	5.57	24	4.31

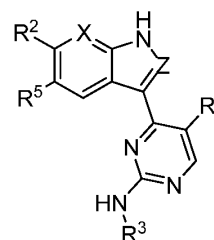
156	5.32	20.58	3.87
158	5.07	28.65	5.65
168	7.99	17.07	2.14
174	2.03	34.79	17.1
179	0.51	33.52	65.9
195	10.3	24.38	2.36
对照化合物 WO2018013867 (353)	0.23	15.91	70.69

由表 3 可以看出，本发明的化合物具有较好的 Caco-2 透膜性及较低的外排率。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的



I-A

药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物：

R^1 为 H、 CF_3 、 CHF_2 、F、Cl、Br、 C_1 - C_6 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、或 CN；优选为 CF_3 、 CHF_2 、F、Cl、Br，更优选为 CF_3 ；

R^5 为 H、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；优选为 H；

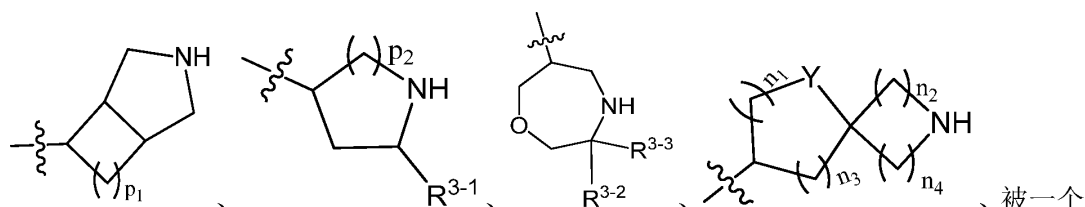
X 为 N 或 $C(R^4)$ ， R^4 为 $-P(=O)Me_2$ ；

Z 为 N 或 CH；

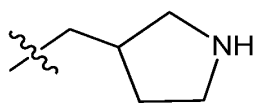
R^2 为 H、卤素、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”、被一个或多个 R^{a-3} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 CN；

R^{a-1} 、 R^{a-2} 和 R^{a-3} 独立地为 CN、氧代、被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 NH_2 、OH 或 C_1 - C_6 烷基； R^{a-1-1} 独立地为 CN、OH 或卤素；

R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、



或多个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、



或“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-

10 元杂芳基”；

R^{b-1} 独立地为卤素、OH、 $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ 、 C_1-C_6 烷基或“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1-C_6 烷基”；

R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基（例如甲基）；

R^{b-1-3} 独立地为 OH 或 $NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$ ； R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基（例如甲基）；

R^{b-2} 独立地为 OH、卤素、 C_3-C_8 环烷基、被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3-C_8 环烷基、杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基或“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”；

R^{b-2-1} 和 R^{b-2-2} 独立地为 OH、 C_1-C_6 烷基（例如甲基）或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基（例如甲基）”；

p_1 为 0、1、2 或 3（优选为 0 或 3）；

p_2 为 2 或 3， R^{3-1} 为 H 或 C_1-C_6 烷基（例如甲基）；

R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基（例如甲基）或“被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基”；

Y 为 O 或 CH_2 ， n_1 为 1 或 2， n_2 、 n_3 和 n_4 独立地为 0、1、2 或 3，且 n_2 和 n_4 不同时为 0；

R^{b-3} 独立地为卤素、OH、 C_1-C_6 烷基（例如甲基）或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基（例如甲基）”；

或者 R^3 表示 $-(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M$ ；

其中， R^{M1} 、 R^{M2} 、 R^{N1} 、 R^{N2} 各自独立地表示氢、被 0、1、2 个选自羟基、 C_1-C_6 烷基、卤素所取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基；或者 R^{M1} 、 R^{M2} ， R^{N1} 、 R^{N2} 各自独立地与与之共同相连碳原子一起成为 3-6 元环，该环中任意地含有 0、1、2 个选自 O，N，S 的杂原子；进一步地，该环还可以任意地被 0、1、2 个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基的取代基所取代；

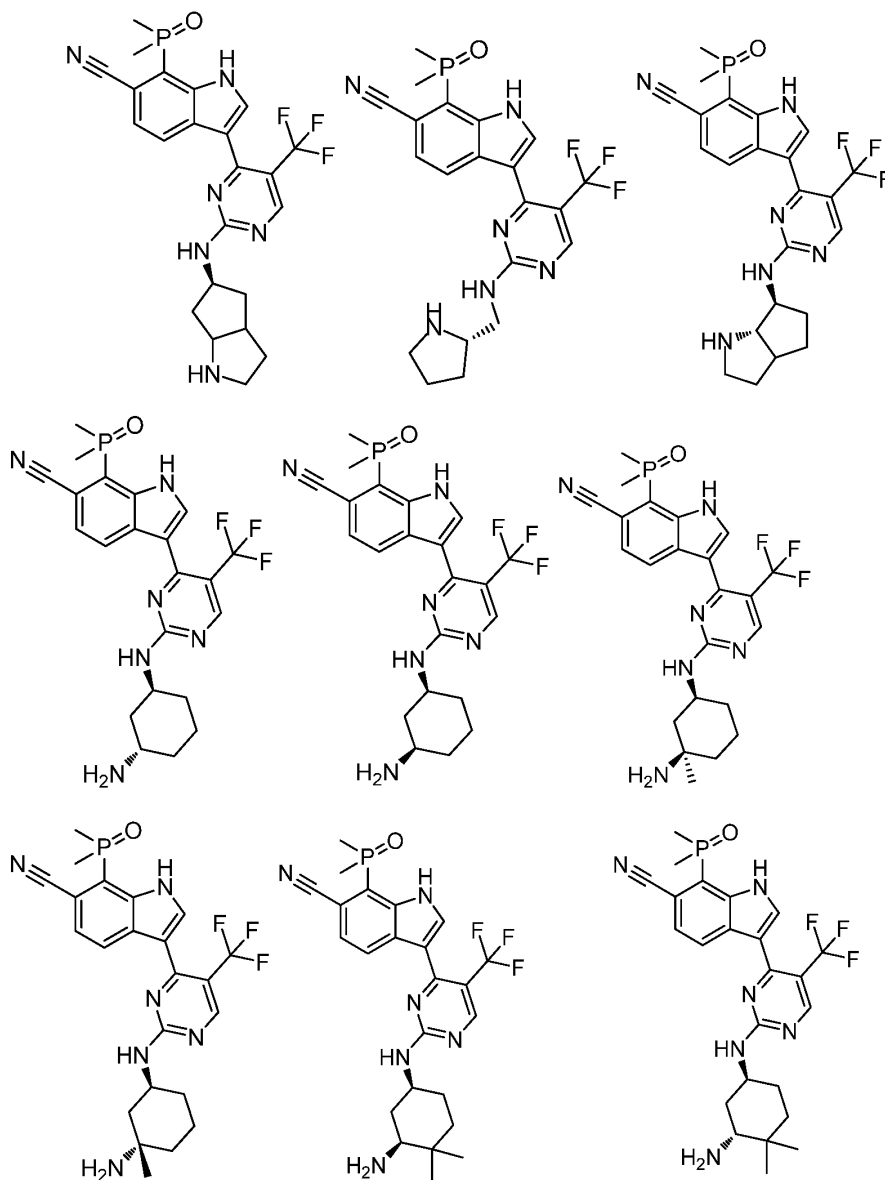
其中，L 表示 $-CR^{Q1}R^{Q2}$ -或者 $-C_3-C_6$ 环烷基-；其中， R^{Q1} 、 R^{Q2} 各自独立地表示氢、被 0、1、2 个选自羟基、 C_1-C_6 烷基、卤素所取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基；或者 R^{Q1} 、 R^{Q2} 各自独立地与与之共同相连碳原子一起成为 3-6 元环，该环中任意地含有 0、1、2 个选自 O，N，S 的杂原子；进一步地，该环还可以任意地被 0、1、2 个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基的取代基所取代；

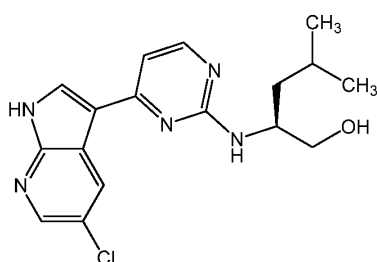
其中，M 表示氢、羟基或者被 0、1、2 个选自羟基、C₁-C₆ 烷基、卤素所取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基；

其中，m、s、t 各自独立地表示 0、1、2、3；

其中，-(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M 中至少有一个基团被羟基所取代；

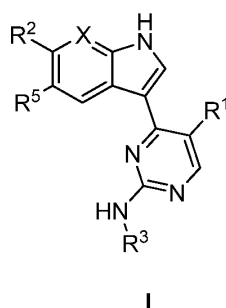
前提是如式 I-A 所示的化合物不包括：





，或上述任一个的药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、同位素化合物或前药。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，所述如式 I-A 所示的化合物为



其中，

R^1 为 CF_3 、F、Cl、Br 或 CN；

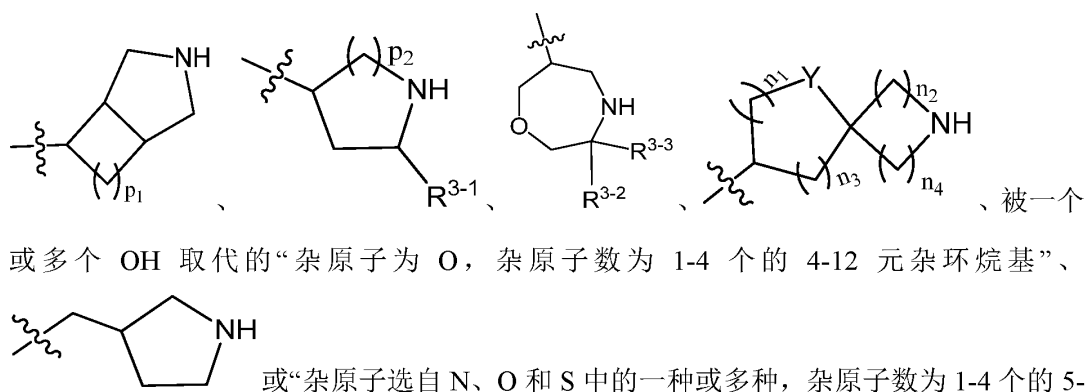
R^5 为 H 或卤素；

X 为 N 或 $C(R^4)$ ， R^4 为 $-P(=O)Me_2$ ；

R^2 为 H、卤素、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、 C_2-C_6 炔基或 CN；

R^{a-1} 和 R^{a-2} 独立地为 CN、氧代、被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 NH_2 、OH 或 C_1-C_6 烷基； R^{a-1-1} 独立地为 CN、OH 或卤素；

R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3-C_8 环烷基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、



10 元杂芳基”；

R^{b-1} 独立地为卤素、OH、 $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ 或“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1-C_6 烷基”；

R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^{b-1-3} 独立地为 OH 或 $NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$ ； R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^{b-2} 独立地为 OH、卤素或“被一个或多个 OH 取代的 C_3-C_8 环烷基”；

p_1 为 0、1、2 或 3；

p_2 为 2 或 3， R^{3-1} 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基或“被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基”；

Y 为 O 或 CH_2 ， n_1 为 1 或 2， n_2 、 n_3 和 n_4 独立地为 0、1、2 或 3，且 n_2 和 n_4 不同时为 0。

3. 如权利要求 1-2 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^1 为 CF_3 、 CHF_2 、F、Cl、Br、 C_1-C_3 烷基（例如甲基）、 $-C(=O)NH_2$ 或 CN。

4. 如权利要求 1-3 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，所述的 R^5 表示 H、F、Cl、Br、I、 C_1-C_3 烷基（例如甲基）或 C_1-C_3 烷氧基（例如甲氧基）。

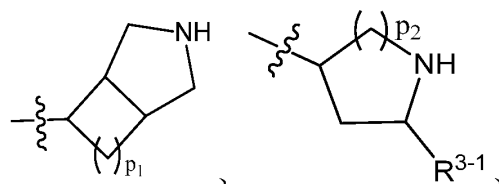
5. 如权利要求 1-4 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，所述的 R^2 各自独立地表示 H、F、Cl、Br、I、杂原子选自 N 和 O 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-6 元杂芳基、被一个或 2 个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N 和 O 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-6 元杂芳基”、杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个（优选为杂原子数为 1-2 个）的 4-12 元杂环烷基、被 1 个或

2 个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个（优选为杂原子数为 1-2 个）的 4-12 元杂环烷基”、杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-2 个的 4-12 元杂环烯基、被一个或多个 R^{a-3} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-2 个的 4-12 元杂环烯基”、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_3 烷基（例如甲基）、 C_1-C_3 烷氧基（例如甲氧基）或 CN，其中，所述的 4-12 元杂环烷基为单环、双环或桥环，所述双环包括螺环或稠环。

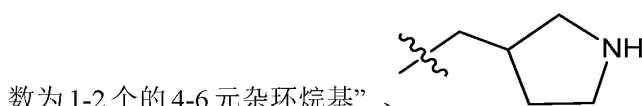
6. 如权利要求 1-5 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{a-1} 、 R^{a-2} 和 R^{a-3} 独立地为 CN、氧代、被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的 C_1-C_3 烷基（例如甲基）、 NH_2 、OH 或 C_1-C_3 烷基（例如甲基）；其中，所述的 R^{a-1-1} 独立地为 CN、OH、F、Cl、Br 或 I。

7. 如权利要求-6 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，所述的 R^3 为被 1 个、2 个或 3 个 R^{b-1} 取代的 C_3-C_6 环烷基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的甲基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的乙基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的正丙基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的异丙基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的正丁基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的

异丁基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的仲丁基、



、被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-2 个的 4-6 元杂环烷基”、



或“杂原子选自 N 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-6 元杂芳基”。

8. 如权利要求 1-7 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{b-1} 独立地为 F、Cl、Br、I、OH、 $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ 、 C_1-C_3 烷基（例如甲基）或

“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1-C_3 烷基（例如甲基）”。

9. 如权利要求 1-8 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为 H 或 C_1-C_3 烷基；

R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 独立地为 H 或 C_1-C_3 烷基。

10. 如权利要求 1-9 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{b-2} 独立地为 OH、F、Cl、Br、I、 C_3-C_7 环烷基或被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的 C_3-C_7 环烷基、杂原子为 O，杂原子数为 1 个的 4-6 元杂环烷基或被 1 个或 2 个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1 个的 4-6 元杂环烷基；

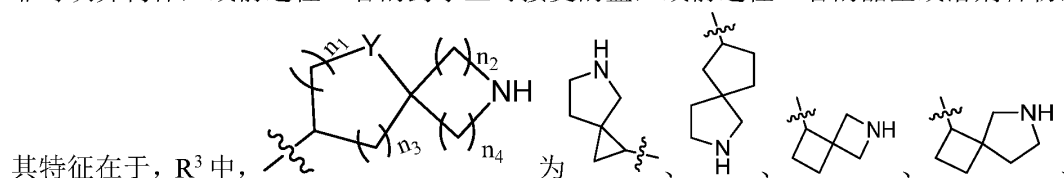
其中， R^{b-2-1} 和 R^{b-2-2} 独立地为 OH、 C_1-C_3 烷基或被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_3 烷基。

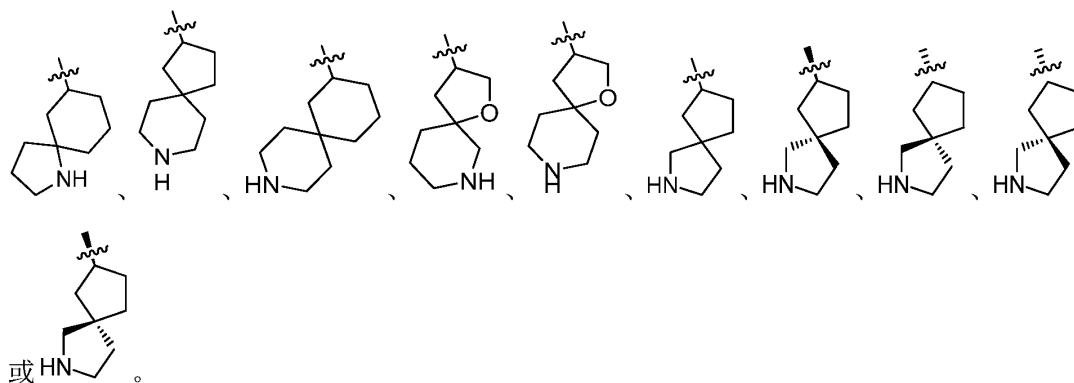
11. 如权利要求 1-10 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{3-1} 为 H 或 C_1-C_3 烷基。

12. 如权利要求 1-11 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 H、 C_1-C_3 烷基或“被一个或多个卤素取代的 C_1-C_3 烷基”。

13. 如权利要求 1-12 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{b-3} 独立地为 F、Cl、Br、I、OH、 C_1-C_3 烷基或被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_3 烷基。

14. 如权利要求 1-13 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，

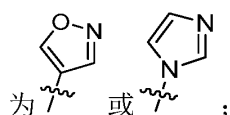




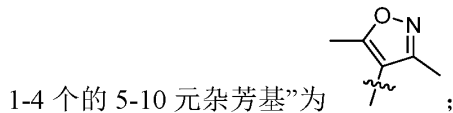
15. 如权利要求 1-14 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^2 中，所述 C_1 - C_3 烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基；

所述 C_1 - C_3 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基；

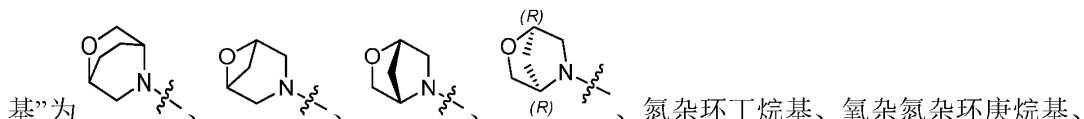
所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”



所述被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为



所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷



四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、硫代吗啉基或吗啉基；

所述被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的吗啉基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的氮杂环丁烷基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的四氢呋喃基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的四氢吡喃基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的哌啶基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的吡咯烷基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的哌嗪基、被 1 个或 2 个 R^{a-2} 取代的硫代吗啉基；

所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”为二氢呋喃基。

16. 如权利要求 1-15 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其

非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{a-1} 、 R^{a-2} 和 R^{a-3} 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基；

所述被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基独立地为被一个或多个 R^{a-1-1} 取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基；

R^{a-1-1} 中，所述卤素为 F。

17. 如权利要求 1-16 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^3 中，所述被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基为被 1 个、2 个或 3 个 R^{b-1} 取代的环丙基、被 1 个、2 个或 3 个 R^{b-1} 取代的环丁基、被 1 个、2 个或 3 个 R^{b-1} 取代的环戊基；

R^{b-1} 中，所述卤素为 F，所述 C_1 - C_6 烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基，所述“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1 - C_6 烷基”为被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基。

18. 如权利要求 1-17 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基；

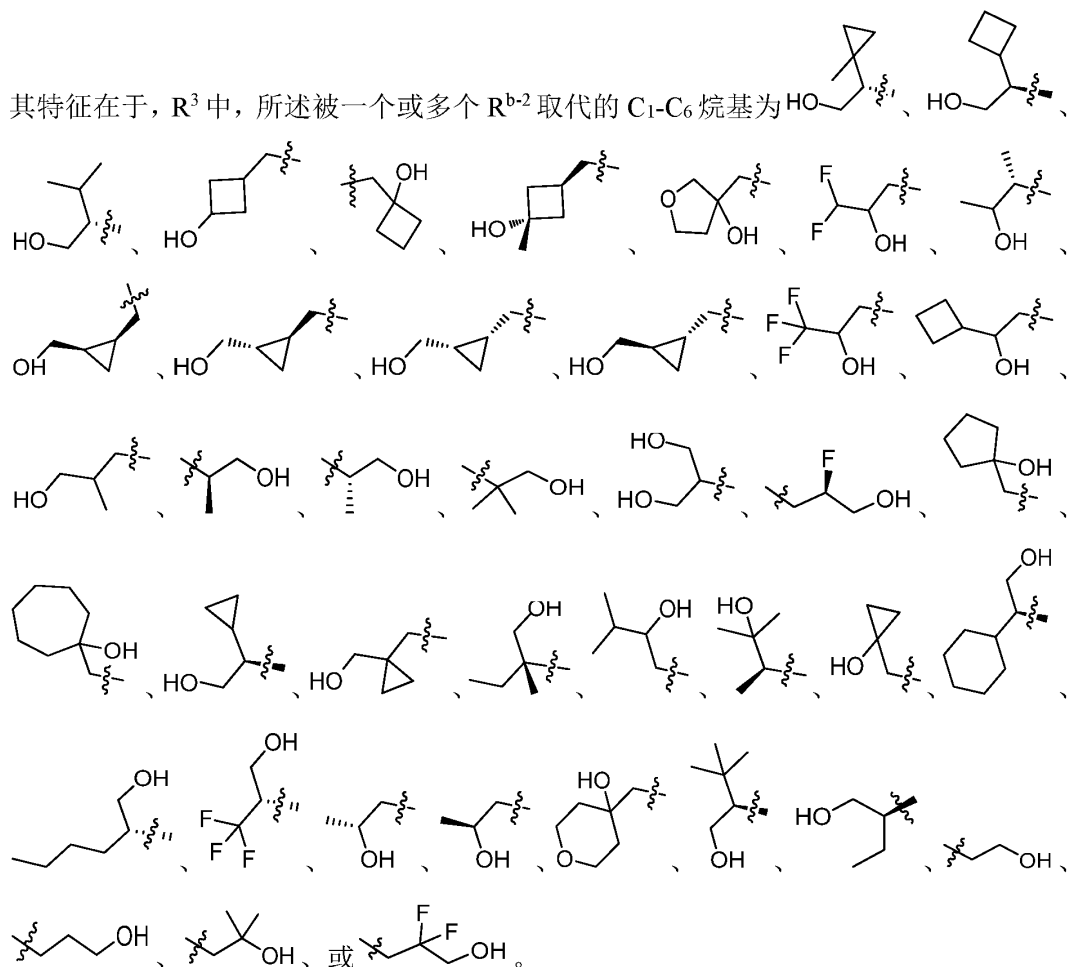
R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

19. 如权利要求 1-18 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{b-2} 中，所述卤素为 F；所述 C_3 - C_8 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基；所述被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基为被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环丙基、被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环丁基、被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环戊基、被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环己基或被 1 个或 2 个 R^{b-2-1} 取代的环庚基；所述“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为四氢呋喃基或四氢吡喃基；所述“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为“被 1 个或 2 个 R^{b-2-2} 取代的四氢呋喃基”或“被 1 个或 2 个 R^{b-2-2} 取代的四氢吡喃基”；

R^{b-2-1} 和 R^{b-2-2} 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基；所述“被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基”独立地为“被一个或多个 OH 取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基”。

20. 如权利要求 1-19 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其

非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，



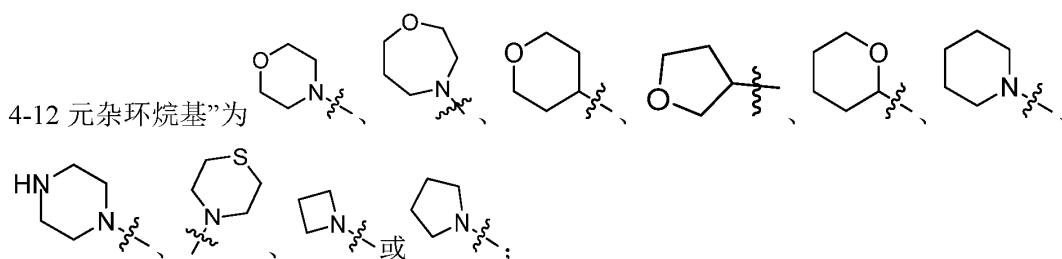
21. 如权利要求 1-20 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 中，所述 C_1 - C_6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

22. 如权利要求 1-21 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^3 中，所述被一个或多个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代的氧杂环丁烷基、被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代的四氢呋喃基或“被 1 个或 2 个 R^{b-3} 取代的四氢吡喃基”；

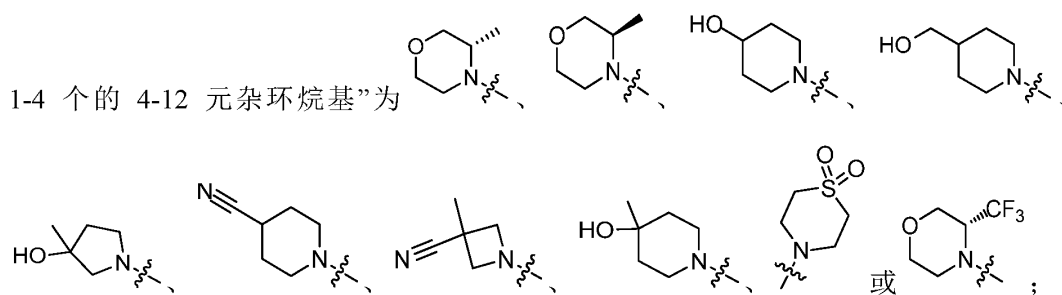
其中， R^{b-3} 中，所述被一个或多个 OH 取代的 C_1 - C_6 烷基为被一个或多个 OH 取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基。

23. 如权利要求 1-22 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体, 或前述任一者的药学上可接受的盐, 或前述任一者的晶型或溶剂合物, 其特征在于, R^3 中, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”为吡啶基。

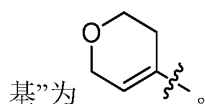
24. 如权利要求 1-23 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体, 或前述任一者的药学上可接受的盐, 或前述任一者的晶型或溶剂合物, 其特征在于, R^2 中, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的



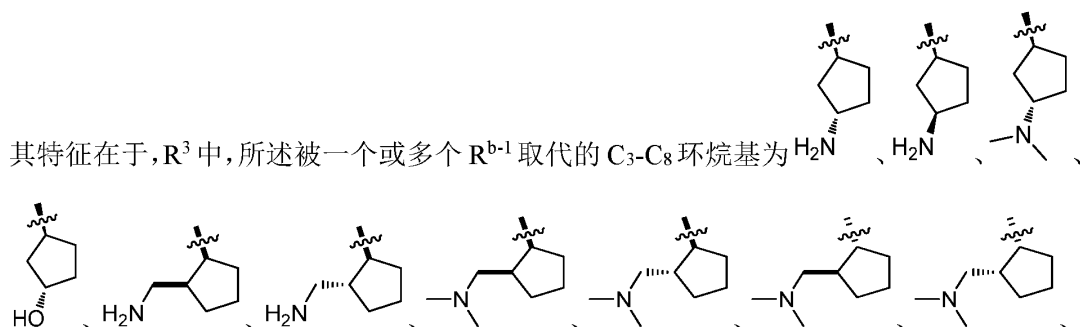
所述被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为

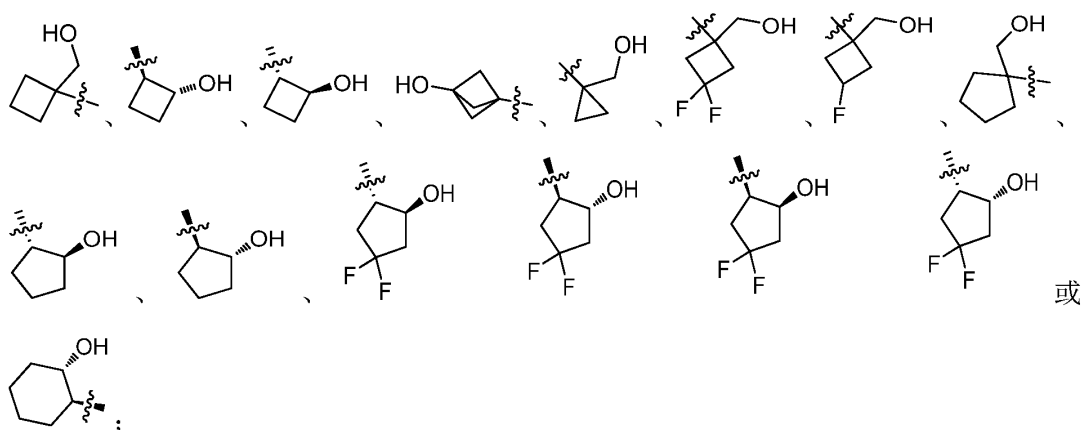


所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯

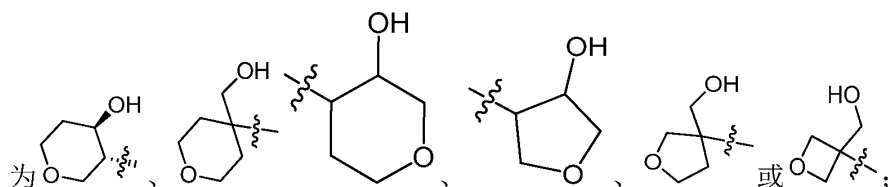


25. 如权利要求 1-24 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体, 或前述任一者的药学上可接受的盐, 或前述任一者的晶型或溶剂合物,

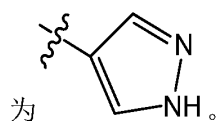




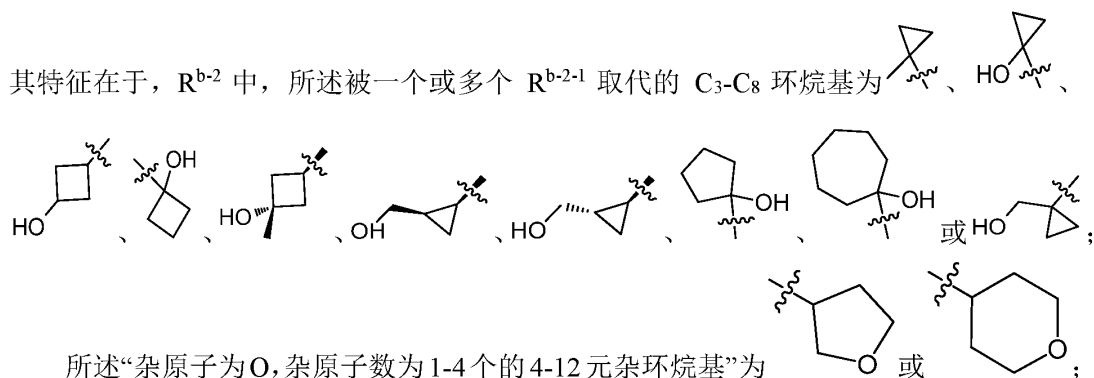
所述被一个或多个 R^{b-3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”



所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”

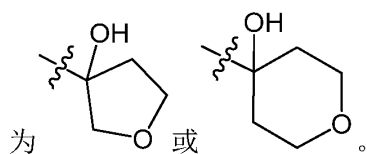


26. 如权利要求 1-25 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，



所述“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”为

所述“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”



27. 如权利要求 1-26 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^1 为 CF_3 、Cl、Br 或 CN。

28. 如权利要求 1-27 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，X 为 $C(R^4)$ ， R^4 为 $-P(=O)Me_2$ 。

29. 如权利要求 1-28 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，Z 为 CH。

30. 如权利要求 1-29 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，当 Y 为 O 时， n_1 为 1， n_3 为 0 或 1。

31. 如权利要求 1-30 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，当 R^{b-1} 的个数为一个时， R^{b-1} 为 OH、 $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ 或“被一个或多个 R^{b-1-3} 取代的 C_1-C_6 烷基”；当 R^{b-1} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-1} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”。

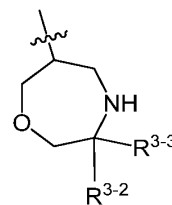
32. 如权利要求 1-31 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，当 R^{b-2} 的个数为一个时， R^{b-2} 为 OH、被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3-C_8 环烷基、或“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”；当 R^{b-2} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-2} 为 OH、被一个或多个 R^{b-2-1} 取代的 C_3-C_8 环烷基、或“被一个或多个 R^{b-2-2} 取代的杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”；其中，当 R^{b-2-1} 的个数为一个时， R^{b-2-1} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”，当 R^{b-2-1} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-2-1} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”，当 R^{b-2-2} 的个数为一个时， R^{b-2-2} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”，当 R^{b-2-2} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-2-2} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”。

33. 如权利要求 1-32 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，当 R^{b-3} 的个数为一个时， R^{b-3} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”；当 R^{b-3} 的个数为多个时，至少一个 R^{b-3} 为 OH 或“被一个或多个 OH 取代的 C_1-C_6 烷基”。

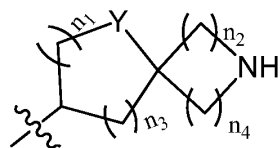
烷基”。

34. 如权利要求 1-33 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^2 为 H、卤素、被一个或多个 R^{a1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”、 C_1 - C_6 烷氧基或 CN；其中， R^{a1} 、 R^{a2} 具有如权利要求 1 或 2 所定义。

35. 如权利要求 1-34 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，

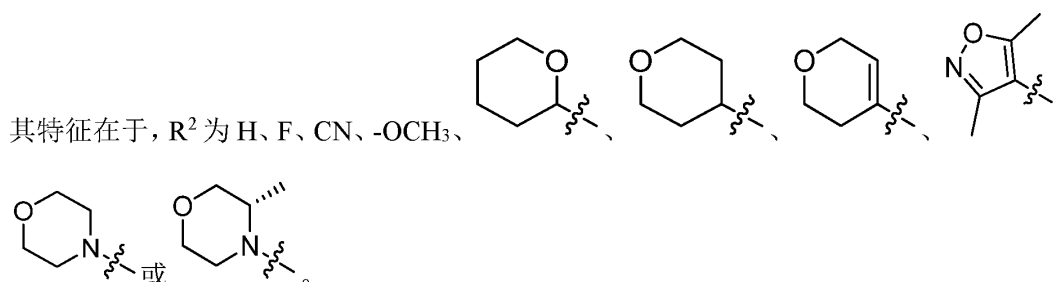


其特征在于， R^3 为被一个或多个 R^{b2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、



或被一个或多个 R^{b3} 取代的“杂原子为 O，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”，其中， n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、Y、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 具有如权利要求 1 或 2 所定义。

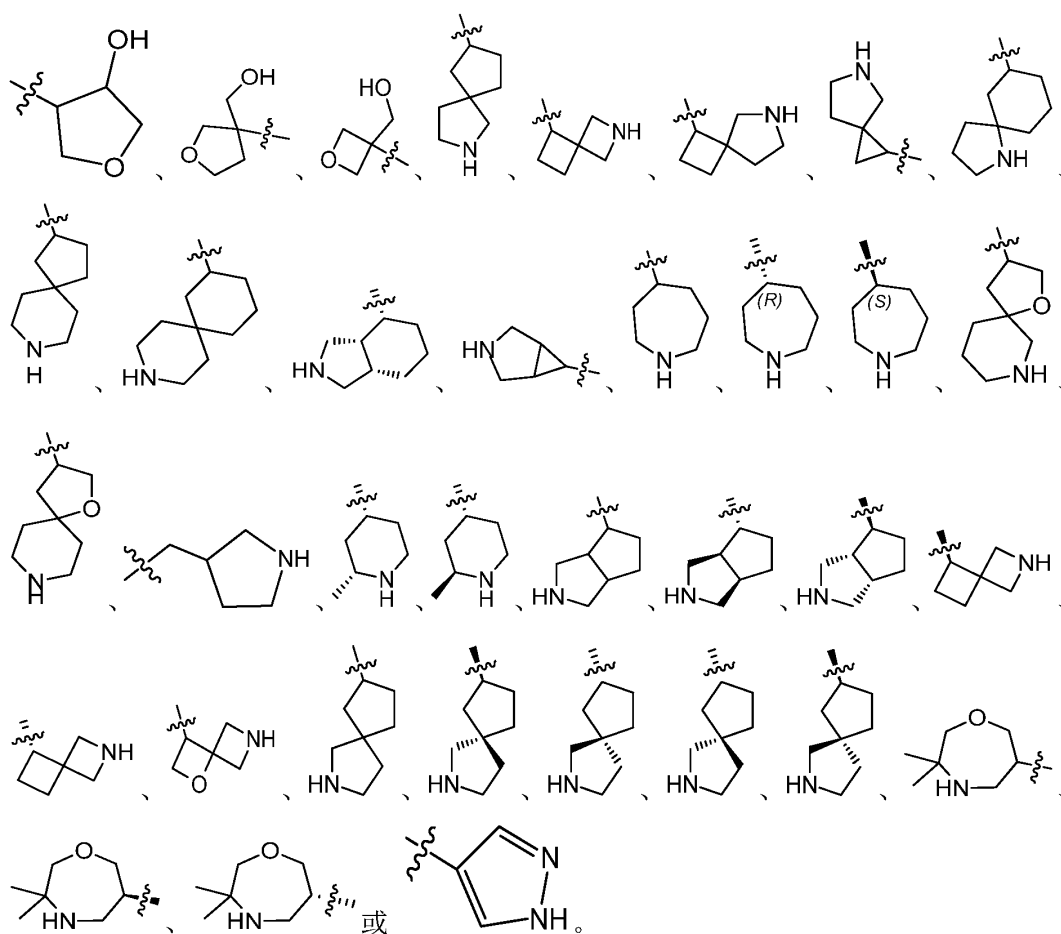
36. 如权利要求 1-35 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，



其特征在于， R^2 为 H、F、CN、 $-OCH_3$ 、

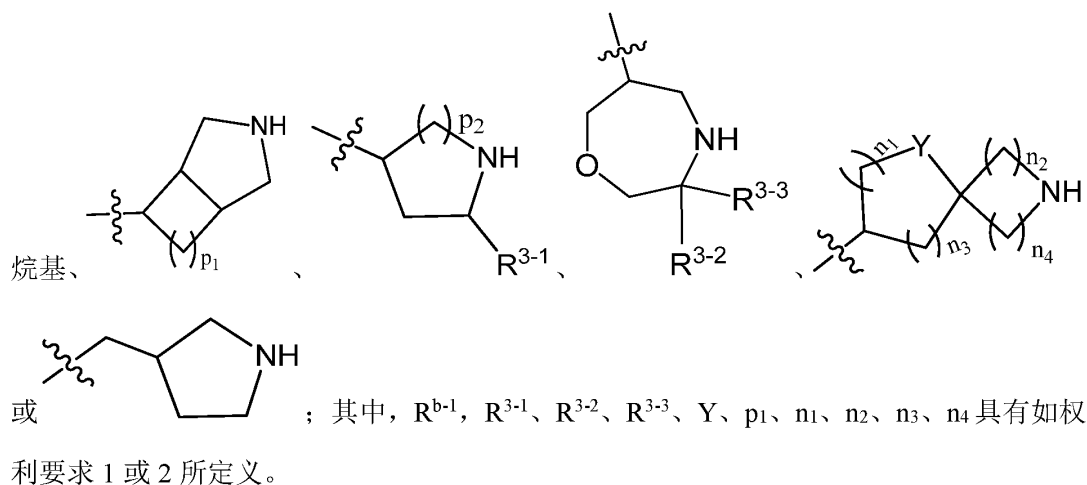
37. 如权利要求 1-36 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，

[illegible]

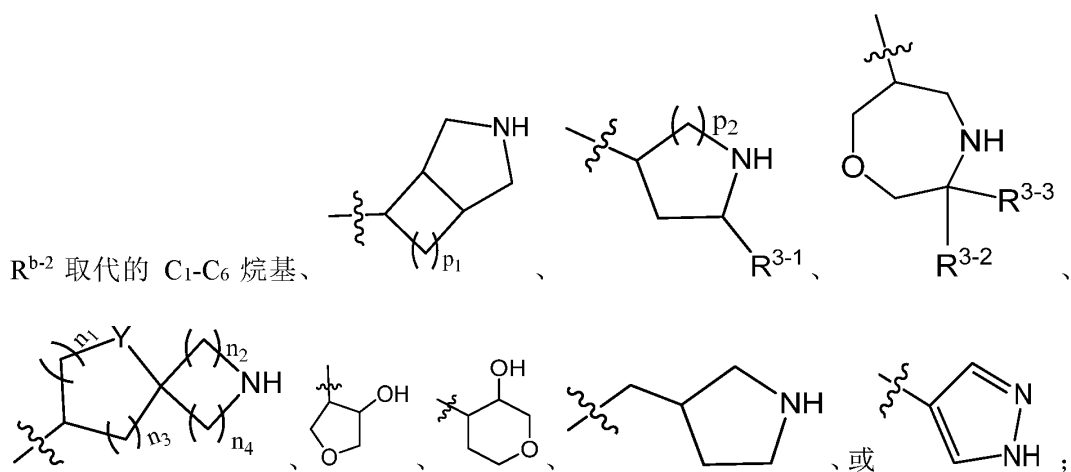


38. 如权利要求 1-37 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，当 X 为 C(R⁴)，R⁴ 为 -P(=O)Me₂ 时，R² 为 H、卤素、C₁-C₆ 烷氧基或 CN；当 X 为 N 时，R² 为被一个或多个 R^{a-1} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 5-10 元杂芳基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{a-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烷基”、“杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个的 4-12 元杂环烯基”或 CN，其中，R^{a-1}、R^{a-2} 具有如权利要求 1 或 2 所定义。

39. 如权利要求 1-38 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，当 X 为 C(R⁴)；R⁴ 为 -P(=O)Me₂ 时，R³ 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C₃-C₈ 环

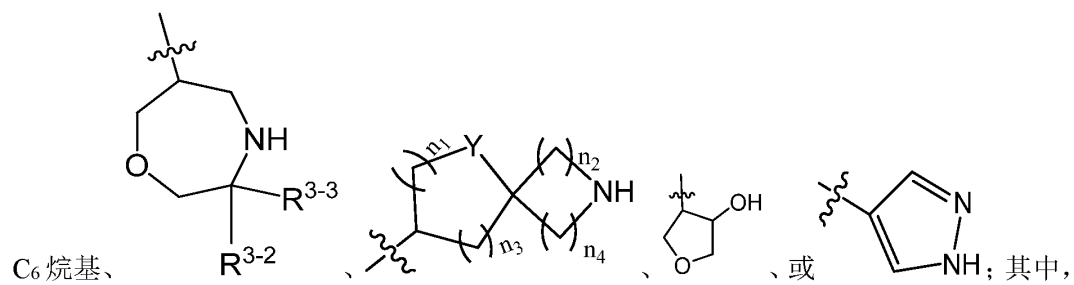


40. 如权利要求1-39中至少一项所述的如式I-A所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于，当X为N时， R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、被一个或多个



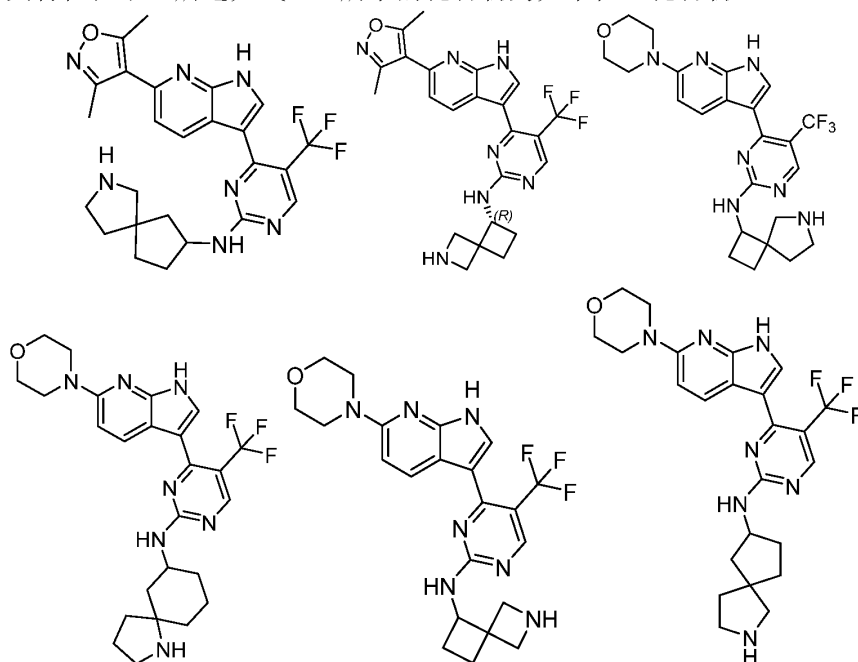
其中， R^{b-1} 、 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 、Y、 p_1 、 p_2 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 具有如权利要求1或2所定义。

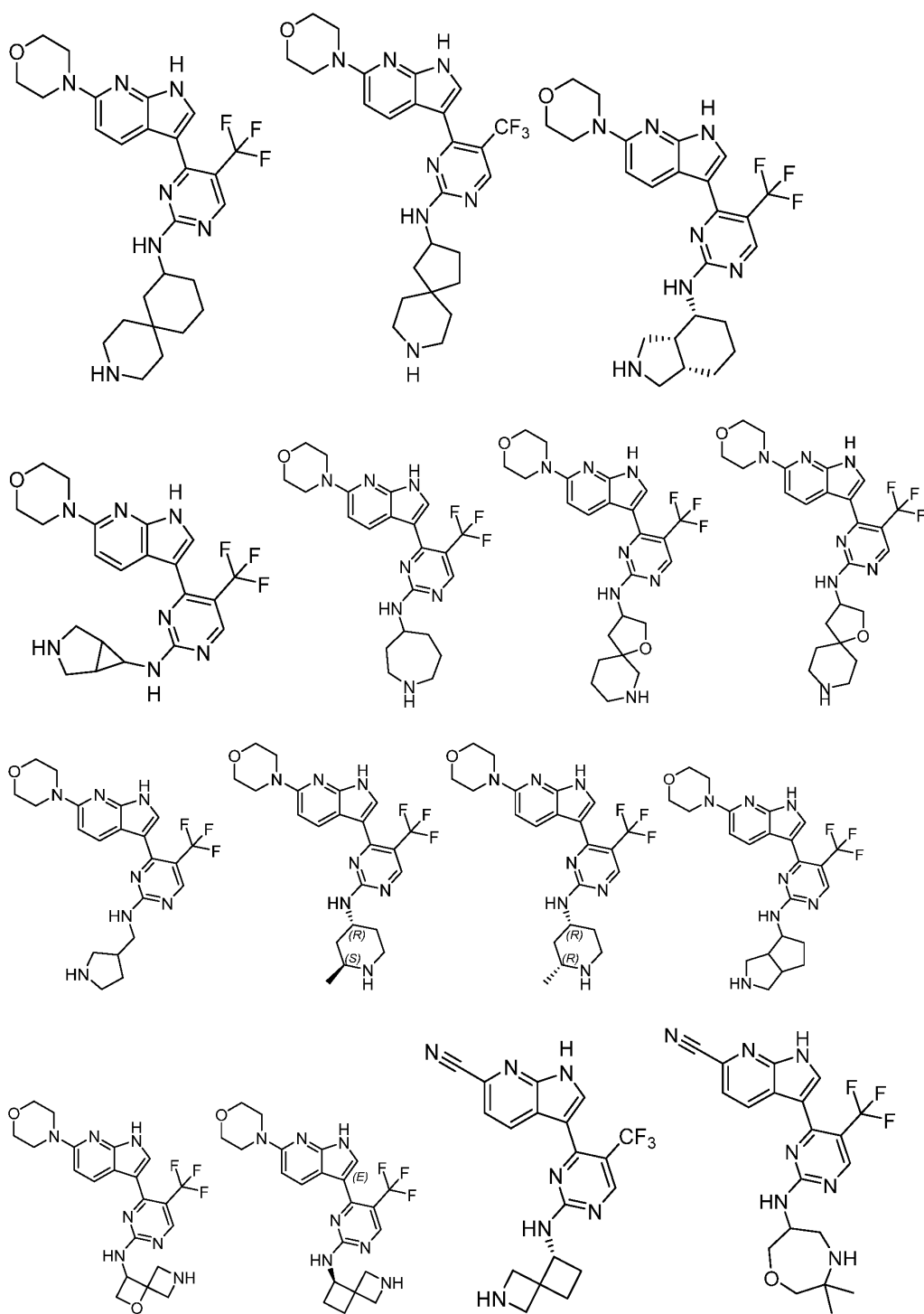
41. 如权利要求1-40中至少一项所述的如式I-A所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，其特征在于， R^3 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 C_3 - C_8 环烷基、被一个或多个 R^{b-2} 取代的 C_1 -

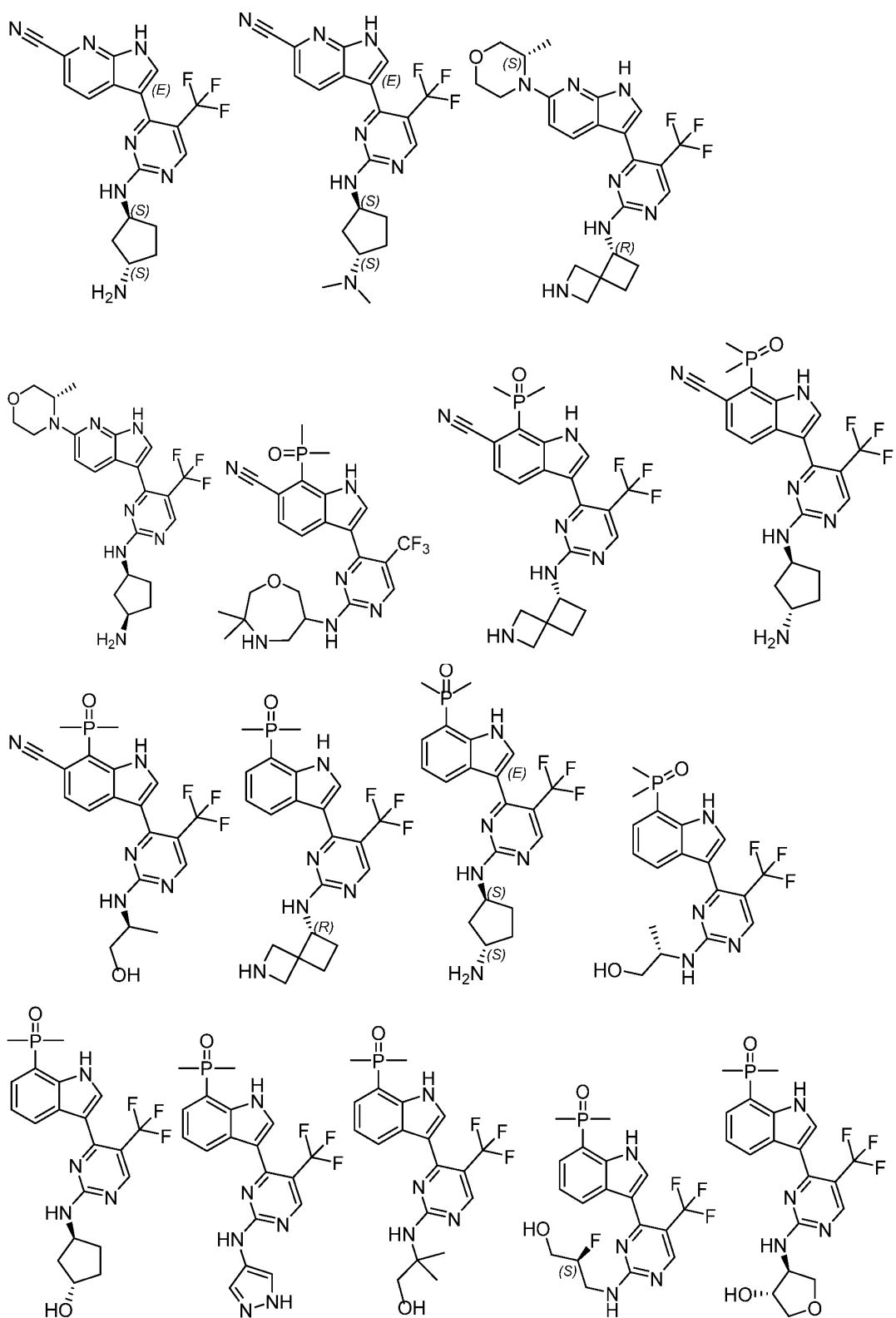


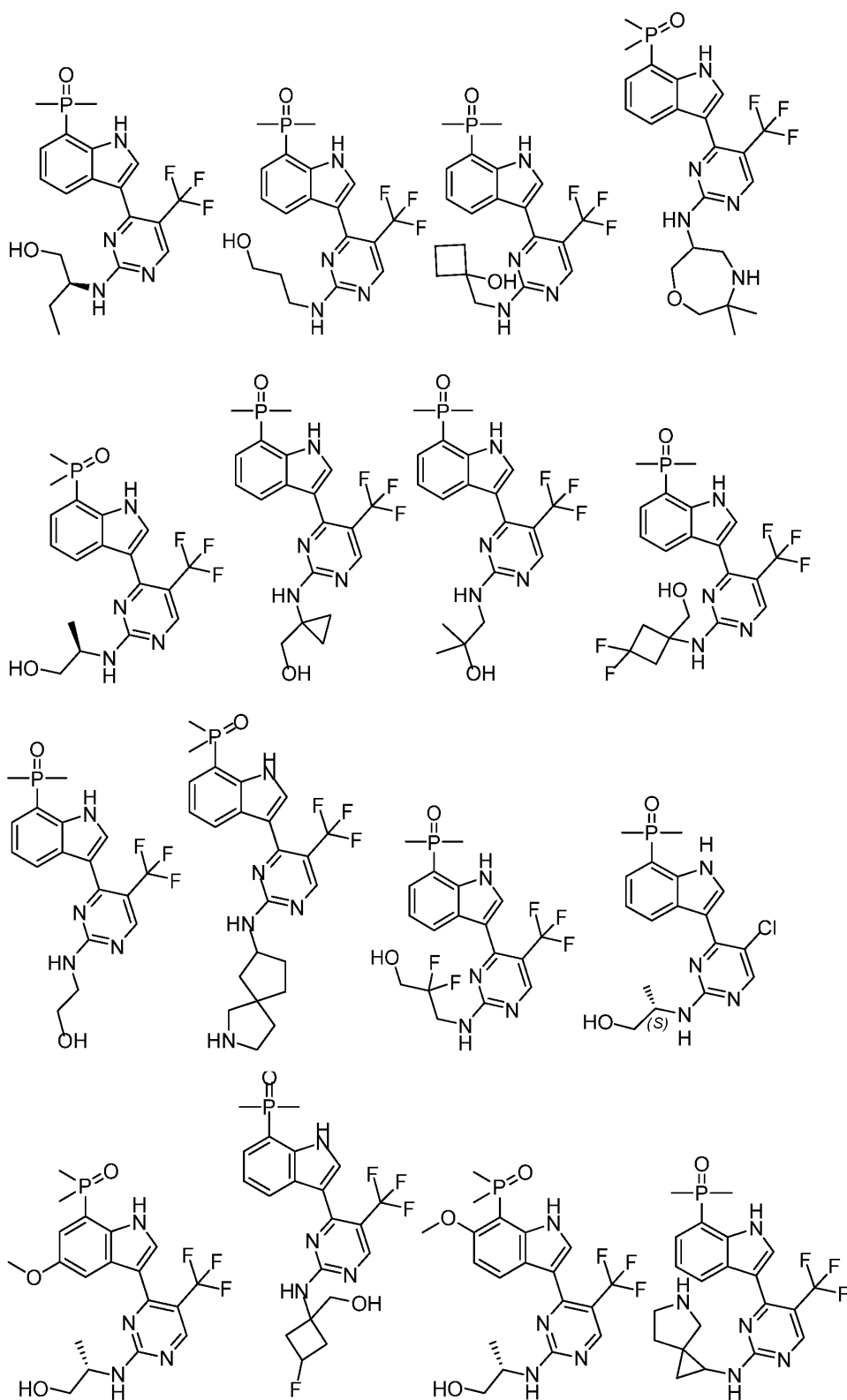
R^{b-1} 、 R^{b-2} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 、 Y 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 具有如权利要求 1 或 2 所定义, 当 Y 为 O 时, n_1 为 1, n_3 为 0。

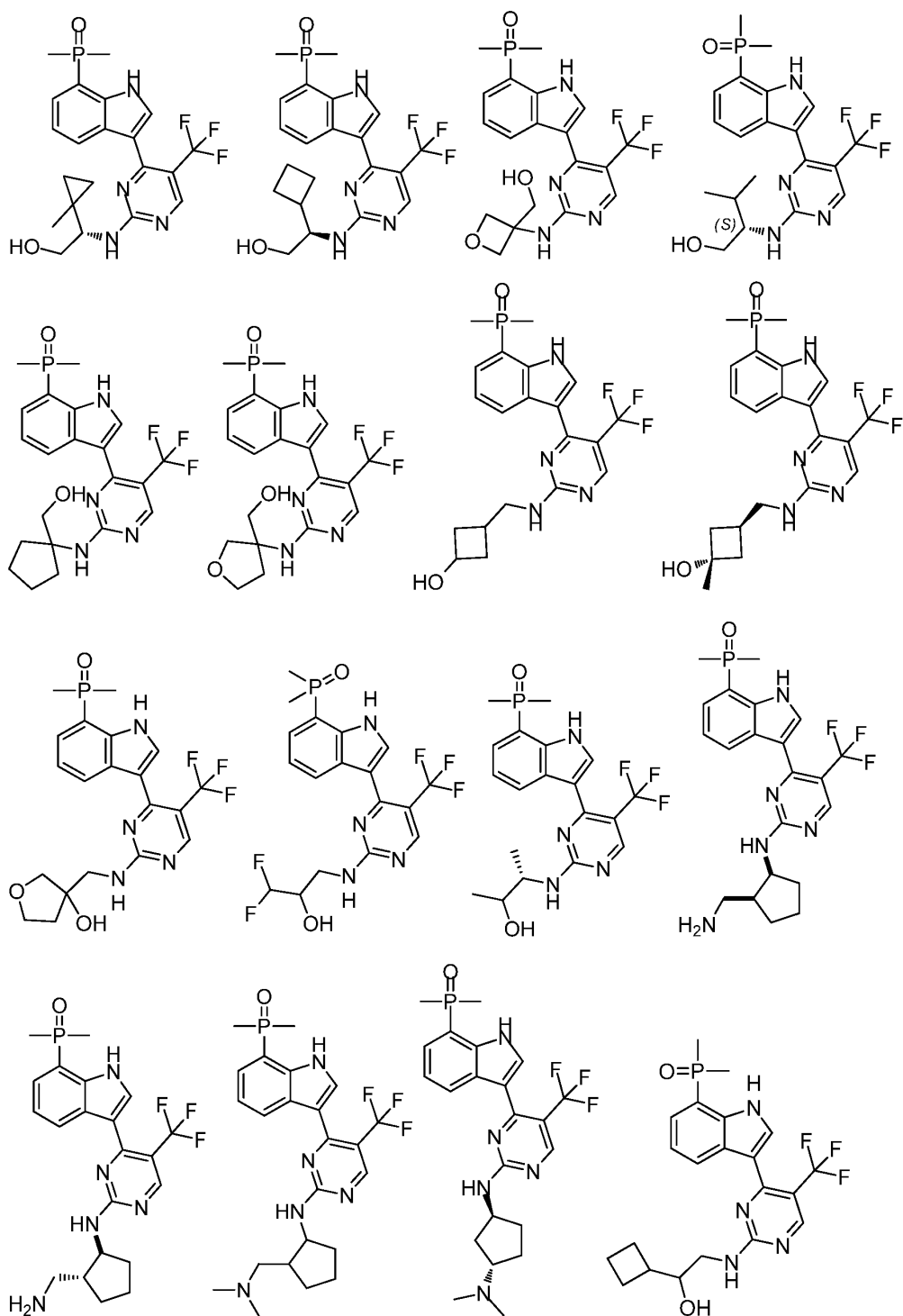
42. 如权利要求 1-41 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体, 或前述任一者的药学上可接受的盐, 或前述任一者的晶型或溶剂合物, 其特征在于, 所述如式 I-A 所示的化合物为如下任一化合物:

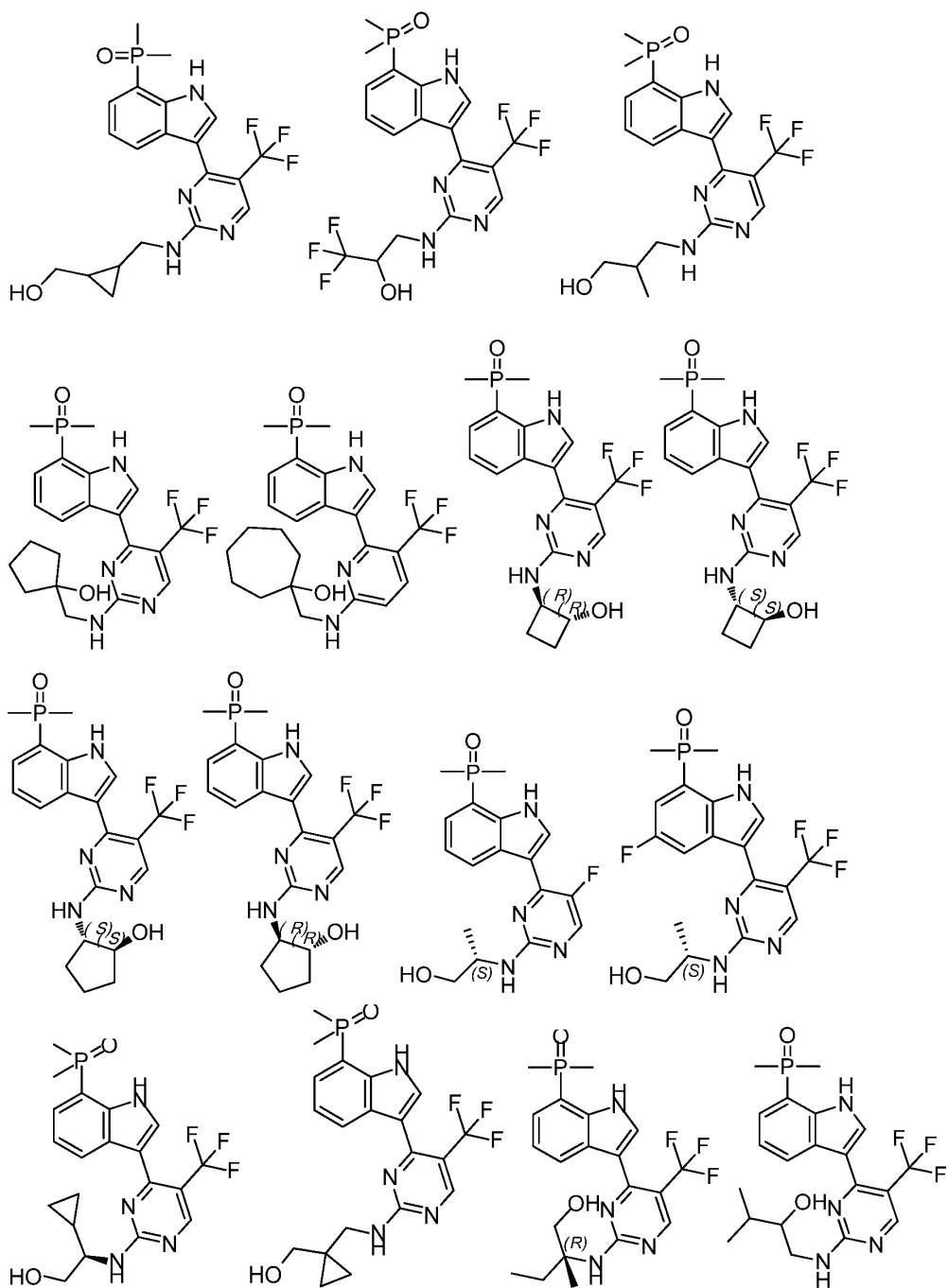


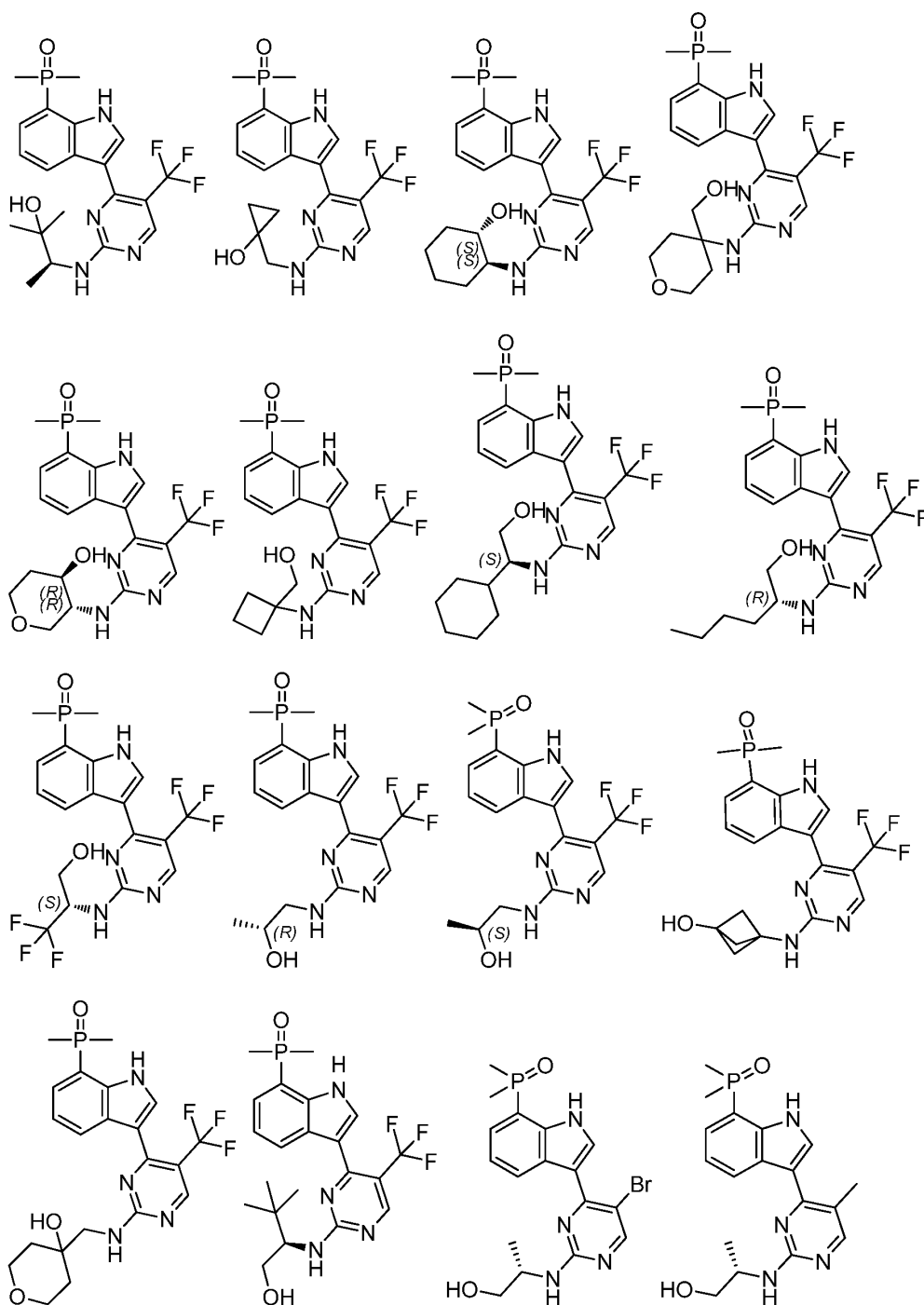


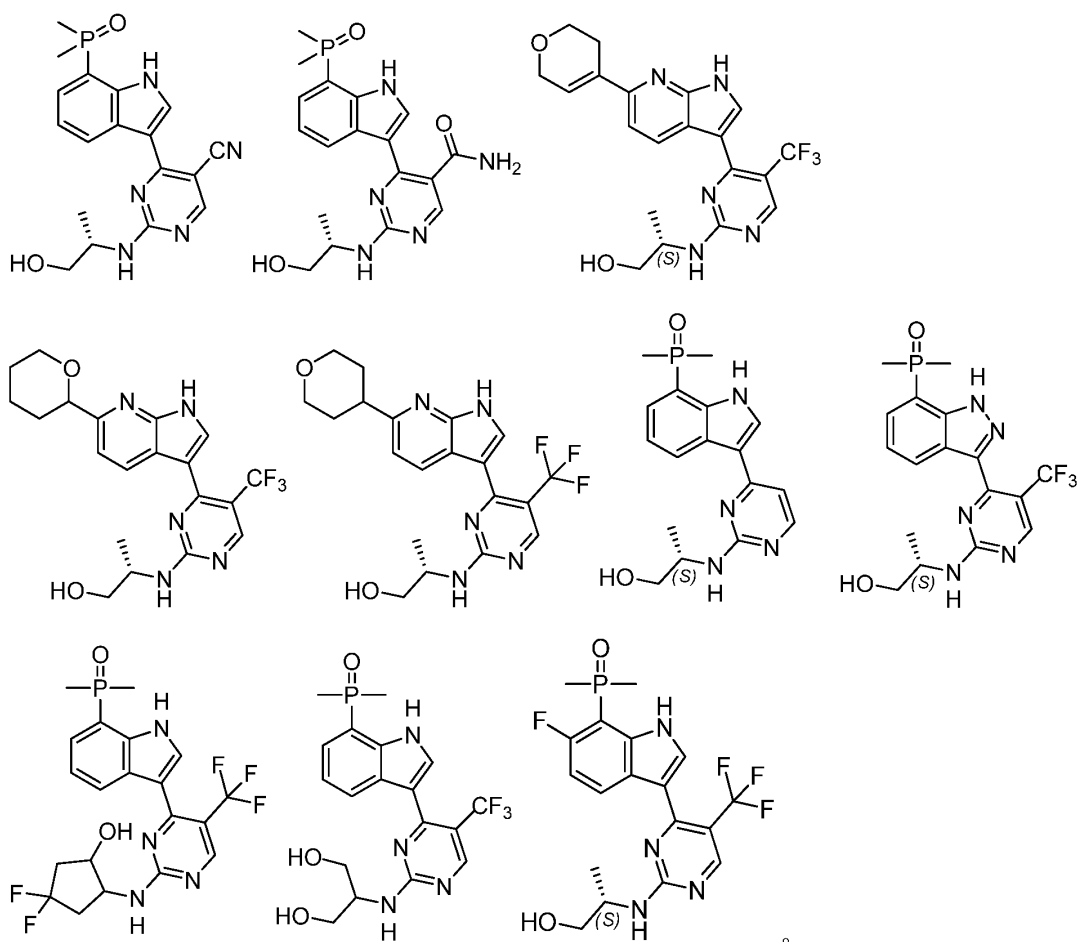












43. 一种药物组合物，其包括如权利要求 1-42 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物，以及药用辅料。

44. 如权利要求 1-42 中至少一项所述的如式 I-A 所示的化合物、其立体异构体、其非对映异构体，或前述任一者的药学上可接受的盐，或前述任一者的晶型或溶剂合物、或如权利要求 43 所述药物组合物用于预防和/或治疗增殖性疾病；较佳地，所述增殖性疾病为癌症(例如，白血病、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、乳腺癌、卵巢癌、脑癌、肺癌、肝癌、小细胞肺癌、黑素瘤、膀胱癌、结肠癌、食道癌、骨癌、神经母细胞瘤、卵巢癌癌症、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌上皮肉瘤、软组织肉瘤、多发性骨髓瘤)、良性赘生物、血管发生、炎症疾病、自身炎症疾病和自身免疫性疾病。