



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I864112 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：109132842

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)****A61P35/00 (2006.01)****A61P29/00 (2006.01)****A61P9/00 (2006.01)****A61P3/00 (2006.01)**

(30)優先權：2019/10/08

中國大陸

201910951369.3

(71)申請人：大陸商上海海和藥物研究開發股份有限公司 (中國大陸) HAIHE BIOPHARMA CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：夏林 (CN)；李 樂平 (US)；楊浩然 (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

CN 109071534A

WO 2015/081189A1

WO 2015/081203A1

WO 2015/081246A1

WO 2016/077380A1

審查人員：官速貞

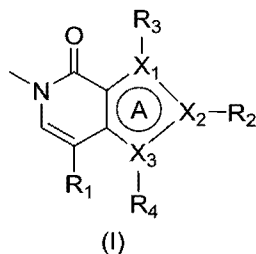
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 215 頁

(54)名稱

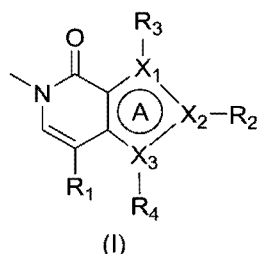
一類具有 BRD4 抑制活性的化合物、其製備方法及用途

(57)摘要

本發明公開了一種具有 BRD4 抑制活性的化合物、其製備方法及用途。本發明的具有 BRD4 抑制活性的化合物，結構如式 I 所示，各取代基的定義如說明書和申請專利範圍所述。本發明的化合物，具有很高的溴結構域蛋白抑制活性，特別是靶向 BRD4 的抑制活性，可用於治療或/和預防由溴結構域蛋白介導的相關疾病。



特徵化學式：





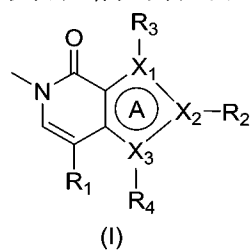
I864112

【發明摘要】

【中文發明名稱】 一類具有BRD4抑制活性的化合物、其製備方法及用途

【中文】

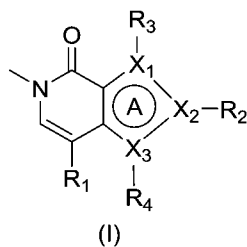
本發明公開了一種具有BRD4抑制活性的化合物、其製備方法及用途。本發明的具有BRD4抑制活性的化合物，結構如式I所示，各取代基的定義如說明書和申請專利範圍所述。本發明的化合物，具有很高的溴結構域蛋白抑制活性，特別是靶向BRD4的抑制活性，可用於治療或/和預防由溴結構域蛋白介導的相關疾病。



【指定代表圖】：無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 一類具有BRD4抑制活性的化合物、其製備方法及用途

【技術領域】

【0001】 本發明屬於藥物化學領域。具體地，本發明涉及一種新的化合物、其氙代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、前藥、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，以及含有它們的藥物組合物，它們是具有全新結構的靶向BRD4的抑制劑。

【先前技術】

【0002】 溴結構域(bromodomain)是一種能識別乙醯化賴胺酸殘基的蛋白結構域，這種識別是一些調節蛋白和組蛋白的結合以及染色質結構重塑的先決條件。含溴結構域蛋白(bromodomain-containing protein, BCPs)根據結構和序列的相似性分為8個家族，BET家族是目前最受研究關注的家族，其包括四個成員：BRD4、BRD3、BRD2和BRDT。BET溴結構域蛋白包含幾組模組化的結構：兩段N端串聯BRD (BD1和BD2)與乙醯化識別有關；一個額外的蛋白-蛋白相互作用區域(ET)；BRDT以及

BRD4的長突變體(BRD4L)都包含一個與正向轉錄延長因數(P-TEFb)作用的C-端區域(CTM)；保守區域以及一段富含絲胺酸-谷胺酸-天冬胺酸的區域(SEED)。

【0003】 研究表明BRD4的表達失調與血癌、乳腺癌以及結腸癌等多種癌症疾病的形成有關。BRD3和BRD4與睪丸中的核蛋白(Nuclear Protein in Testis, NUT)錯誤融合，導致NUT中腺癌的發生。BRD4蛋白能夠與RNA聚合酶II (Pol II)，正向轉錄延長因數(Positive transcription elongation factor, P-TEFb)結合共同參與癌基因MYC、BCL2和BCL6等基因的轉錄過程。2014年紐約大學朗格尼醫學中心一項研究表明，BRD4蛋白佔據了超級增強子的基因位置，能讓癌細胞保持相對不成熟的類幹細胞狀態，在一定程度上驅動了癌症。通過靶向抑制BRD4，可以誘發腫瘤細胞凋亡即增殖減緩，從而達到抗腫瘤作用。因此，BRD4作為一種極具潛力的抗腫瘤靶點，在近些年得到了廣泛關注和開發。

【0004】 目前已有一些文獻報導了小分子BRD4抑制劑的研究，比如專利申請WO2017/177955、WO2018/188047等，公開了一些對BRD4具有抑制作用的化合物。也已有如下一批小分子BRD4抑制劑進入了臨床研究階段。

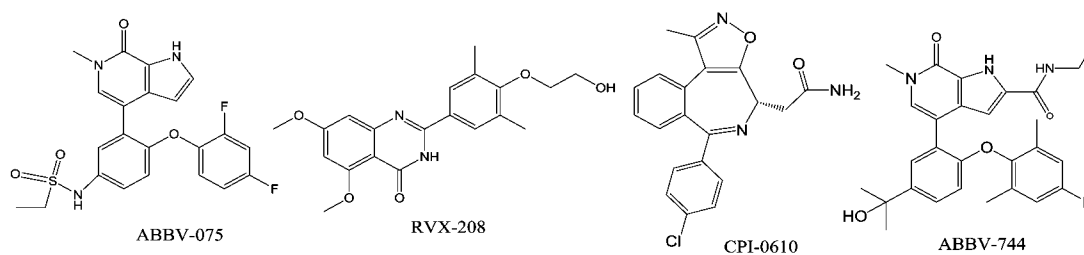
【0005】 化合物Mivebresib (ABBV-075)是由Abbvie研發的吡啶酮類BRD4靶向抑制劑，其顯示出良好的DMPK性質。化合物在

各種腫瘤模型中都顯示出良好的生物學活性，目前正處於治療實體瘤和血液癌症的臨床I期研究階段。

【0006】 化合物Apabetalone (RVX-208)，來自於一種植物多酚-白藜蘆醇的衍生物。該化合物最初由Resverlogix研發，顯示出對BRD4-BD2更強的抑制活性(對BRD4-BD2的 K_d 為135nM，對BRD4-BD1的 K_d 為1142nM)。Apabetalone (RVX-208)能夠有效降低高血脂糖尿病患者的血脂，用於治療前驅糖尿病的研究處於臨床二期，用於治療動脈粥樣硬化、急性冠脈綜合症 (ACS)處於臨床三期。

【0007】 化合物CPI-0610為Constellation公司研發的異噁唑結構BRD4抑制劑，其針對BRD4-BD1的 IC_{50} 為35nM，BRD4-BD2的 IC_{50} 為6nM，有較弱的BD2選擇性。這一化合物在小鼠口服給藥60mg/kg每天時，對急性白血病腫瘤的抑瘤率為41%。在淋巴瘤患者上也顯示出較好的療效，目前正在開展臨床I期試驗。

【0008】 目前報導的AbbV744是唯一一個用於腫瘤的BRD4-BD2選擇性抑制劑，選擇性(BD2/BD1)>100倍，臨床前資料表示該BD2選擇性抑制劑AbbV744具有更好的安全性，目前臨床用於血液瘤和實體瘤，處於一期臨床階段。

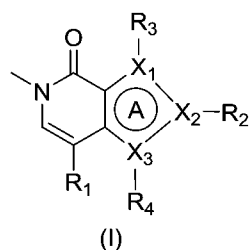


【0009】但目前成熟、穩定、藥效好、毒性低的BRD4抑制劑類藥物還在研究開發中，鑒於BRD4抑制劑作為單藥或者聯合用藥在腫瘤及其他疾病領域所具有廣泛的前景，發現更高效和安全的BRD4抑制劑滿足病人需求仍然至關重要。

【發明內容】

【0010】因此，本發明的目的，即在提供一種具有BRD4抑制活性的化合物、其製備方法及用途。

【0011】於是，本發明的第一方面，提供一種式(I)化合物、其氙代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、前藥、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽：



其中，

環A為五元雜芳環， X_1 、 X_2 和 X_3 各自獨立地選自C、N、O和S且不同時為C；優選地， X_1 、 X_2 和 X_3 中一個為N，另兩個為C；

R_3 、 R_2 、 R_4 分別為 X_1 、 X_2 和 X_3 上的取代基或不存在；

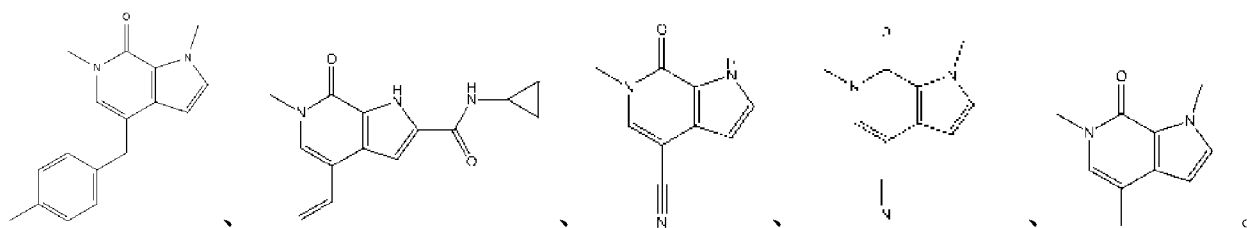
R_1 和 R_4 中一個為氫、鹵素或不存在，另一個選自無取代或取代的C1-C6烷基，無取代或取代的C2-C6烯基，無取代或取代的C3-C6環烷基，無取代或取代的4-8元雜環烷基，無取代或取代的5-12元芳基氧基，無取代或取代的胺基，無取代或取代的5-12元雜芳基，無取代或取代的萘基，無取代或取代的C1-C6烷基胺基醯基，無取代或取代的C1-C6烷基醯胺基；其中，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代： $=O$ 、羥基，鹵素，無取代或鹵代C1-C6烷氧基，無取代或鹵代C3-C8環烷基，C3-C6環烷基氧基，C1-C6酯基，C1-C6烷氧基羰基，C1-C6烷基羰基，C1-C6烷基胺基醯基，C1-C6烷基醯胺基，無取代或被選自A組的一個或多個取代基所取代的C1-C6烷基，無取代或被選自B組一個或多個的取代基所取代的C5-C10芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的5-8元雜芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的4-8元雜環烷基醯基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C5-C8芳氧基；所述A組取代基包括：胺基、硝基、氰基、羥基、鹵素、苯基、無取代或鹵代的C3-C8環烷基、無取代或鹵代的C3-C6環烷氧基；所述B組取代基包括：C1-C6烷基、硝基、氰基、鹵素、鹵代C1-C6烷基、羥基、羥甲基、胺基、無取代或鹵代C1-C6烷氧基、C3-C6環烷氧基、無取代或被C1-C6

烷基取代的3-8元雜環烷基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基、C1-C6烷基胺基鹽基，C1-C6烷基鹽胺基、-SO-(C1-C6烷基)、-SO₂-(C1-C6烷基)；

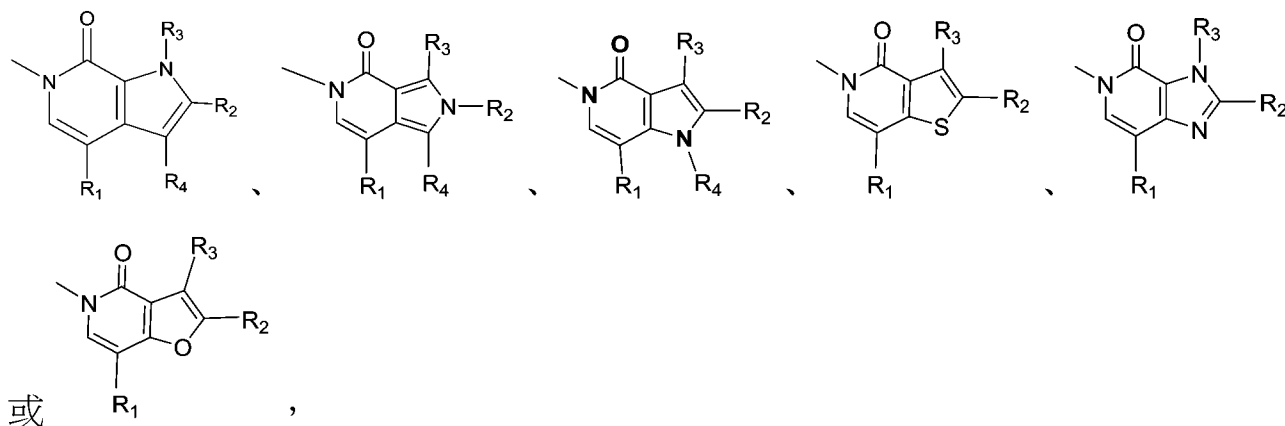
R₂ 選自 H、-COO-R₆、-CO-NH-R₆、-NH-CO-R₆、-SO₂-NHR₆，無取代或取代的5-8元雜芳基，無取代或取代的C1-C6烷基；其中，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：無取代或被選自C組的一個或多個取代基所取代的C1-C6烷基、鹵素、羥基、C5-C8芳基、5-8元雜芳基、3-12元雜環烷基、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、C3-C6環烷氧基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、硝基、氰基、C1-C6烷基鹽胺基、無取代或被選自D組的一個或多個取代基所取代的胺基；所述C組取代基包括：鹵素、羥基、C3-C6環烷基、3-12元雜環烷基、C1-C6烷基取代的3-12元雜環烷基；所述D組取代基包括：C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6烷基鹽胺基、C3-C6環烷基；R₆選自無取代或被鹵素取代的C1-C6烷基，無取代或被鹵素取代的C3-C6環烷基，無取代或被C1-C6烷基取代的5-8元雜芳基，無取代或被C1-C6烷基取代的5-8元雜環烷基；

R₃為C1-C6烷基，鹵素，無取代或被胺基保護劑(如boc、Cbz、Fmoc等)取代的胺基，C1-C6烷基鹽胺基，硝基，氰基，羧基或氫，優選為氫；

且式(I)化合物不為以下化合物：

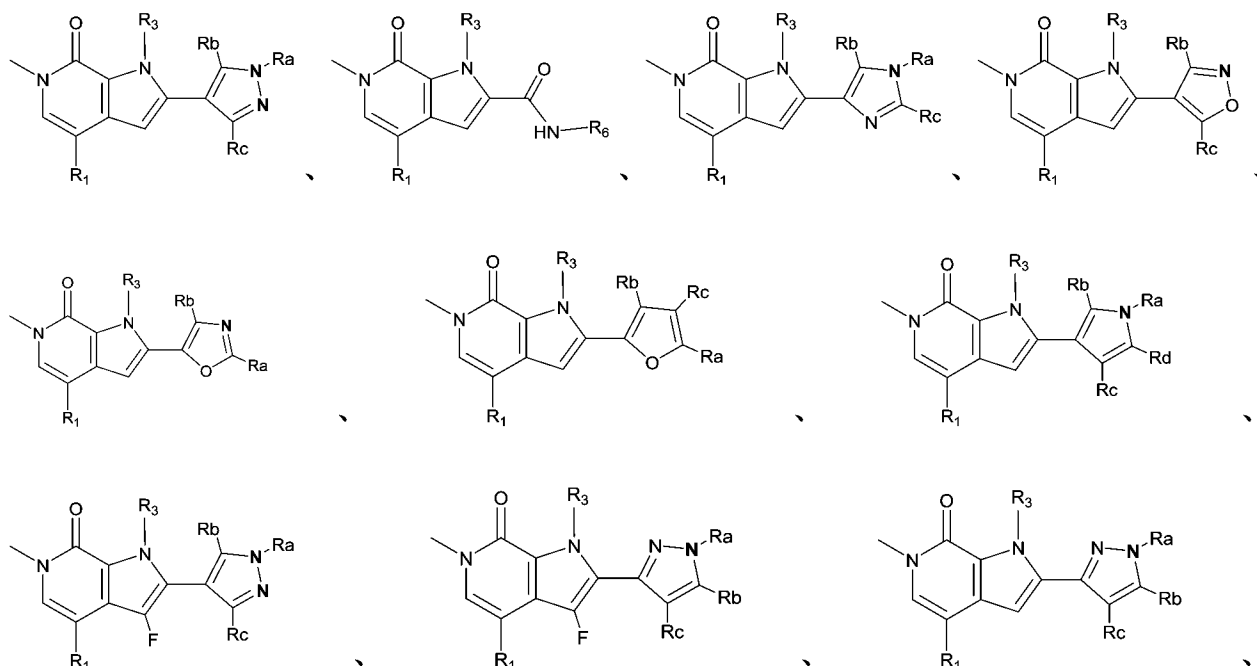


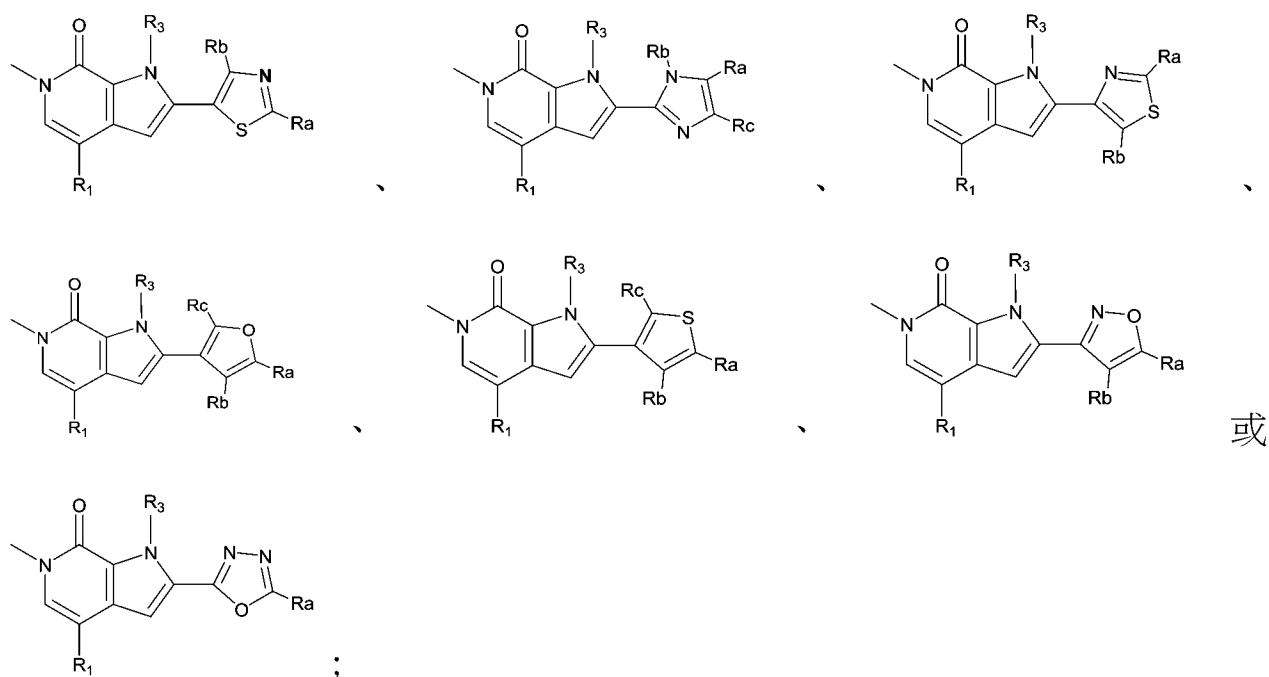
【0012】在另一優選例中，所述化合物為：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 的定義同前。

【0013】在另一優選例中，所述化合物為：





其中，R₁、R₃、R₆的定義同前所述；R_a、R_b、R_c、R_d各自獨立地選自氫、鹵素、無取代或被鹵素取代的C1-C6烷基、無取代或被選自D組的一個或多個取代基所取代的胺基、C1-C6烷基醯胺基，硝基、3-12元雜環烷基；所述D組取代基包括：C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6烷基醯胺基、C3-C6環烷基。

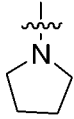
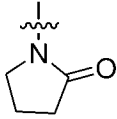
【0014】在另一優選例中，R₁和R₄中一個為氫或不存在，另一個選自無取代或取代的C1-C4烷基，無取代或取代的C2-C4烯基，無取代或取代的C3-C6環烷基，無取代或取代的含N的5元雜環烷基，無取代或取代的胺基，無取代或取代的含N的5-10元雜芳基，無取代或取代的萘基，無取代或取代的C1-C6烷基胺基醯基；

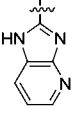
其中，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：
=O，羥基，鹵素，C1-C4烷氧基，C3-C6環烷基，C3-C6環烷基

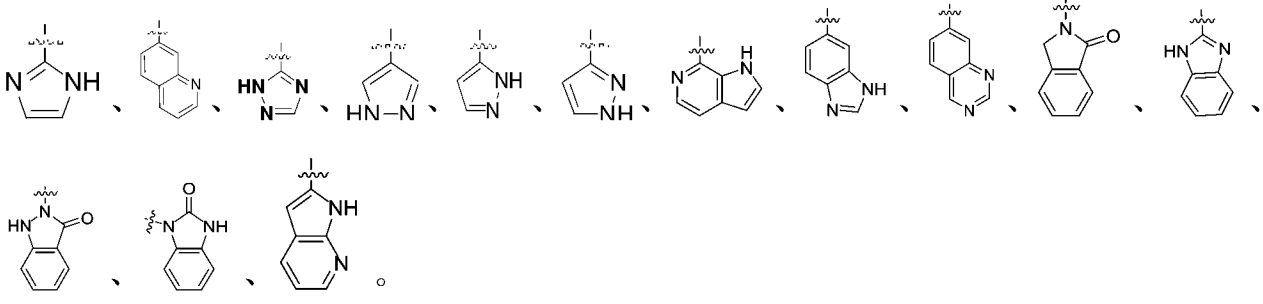
-O-，C1-C6酯基，C1-C4烷氧基羰基，C1-C4烷基羰基，C1-C4烷基胺基醯基，C1-C4烷基醯胺基，無取代或被選自A組的一個或多個取代基所取代的C1-C4烷基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C5-C10芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的5-8元雜芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的4-6元雜環烷基醯基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C6-C8芳氧基；當R₁或R₄為取代的C1-C4烷基或取代的C2-C4烯基時，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：鹵素、羥基、C1-C4烷氧基、無取代或被選自B組一個或多個的取代基所取代的C5-C10芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的5-8元雜芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C6-C8芳氧基；

所述A組取代基包括：胺基、硝基、氰基、羥基、鹵素、苯基、無取代或鹵代的C3-C8環烷基、無取代或鹵代的C3-C8環烷氧基；

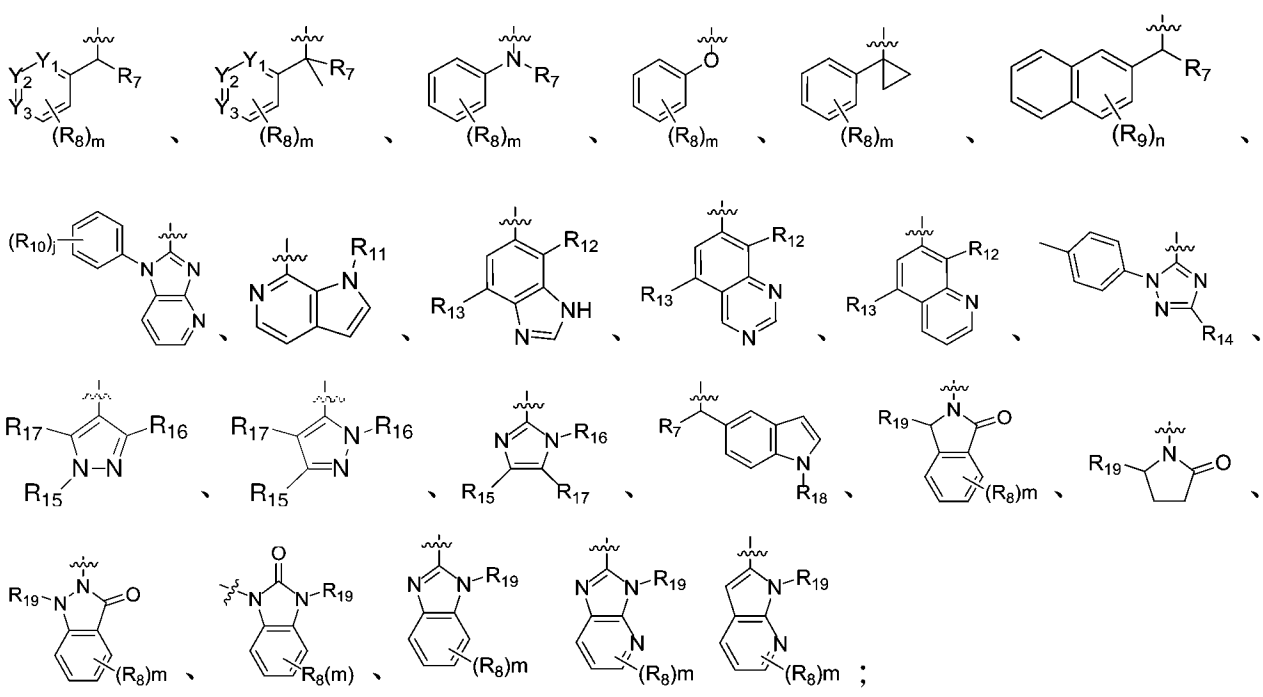
所述B組取代基包括：C1-C4烷基、硝基、氰基、氟、氯、溴、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C4烷氧基、C3-C6環烷氧基、無取代或被C1-C6烷基取代的4-8元雜環烷基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基、C1-C6烷基胺基醯基，C1-C6烷基醯胺基、-SO-(C1-C6烷基)、-SO₂-(C1-C6烷基)。

【0015】 在另一優選例中，含N的5元雜環烷基為或。

【0016】 在另一優選例中，含N的5-10元雜芳基選自：、



【0017】 在另一優選例中，R₁和R₄中一個為氫、鹵素或不存在，
另一個選自：



其中，Y₁、Y₂和Y₃分別選自C和N且不同時為氮；

R₇選自氫、無取代或鹵代的C1-C5烷基、無取代或鹵代的C3-C8環烷基、羥基、羥基取代的C1-C4烷基、甲氧基、鹵素、苯基、苯甲基、苯氧基、三氟甲基取代的苯氧基、三氟甲氧基、三氟

甲氧基取代的苯氧基、5-8元雜芳基、3-8元雜環烷基；

R_8 為所在苯基或六元雜芳基上的取代基， m 為取代基 R_8 的個數， m 選自0~4的整數(m 優選為0，1，2)；當 $m \geq 2$ 時， R_8 相同或不同； R_8 所代表的取代基各自獨立地選自：氫、C1-C6烷基、硝基、氰基、鹵素、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷氧基、無取代或被C1-C6烷基取代的3-8元雜環烷基；

R_9 為所在萘基上的取代基， n 為取代基 R_9 的個數， n 選自0~4的整數(n 優選為0，1，2)；當 $n \geq 2$ 時， R_9 相同或不同； R_9 所代表的取代基各自獨立地選自：C1-C6烷基、硝基、氰基、鹵素、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷氧基、無取代或被C1-C6烷基取代的4-8元雜環烷基；

R_{10} 為所在苯基上的取代基， j 為取代基 R_{10} 的個數， j 選自0~4的整數(j 優選為0，1，2)；當 $j \geq 2$ 時， R_{10} 相同或不同； R_{10} 所代表的取代基各自獨立地選自：C1-C6烷基、硝基、氰基、鹵素、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷氧基；

R_{11} 選自氫或C1-C6烷基；

R_{12} 、 R_{13} 各自獨立地選自氫、C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C3-C6環烷氧基、C1-C6烷基羰基、C1-C6烷氧基、胺基、羥基、羥基取代的C1-C6烷基；

R_{14} 選自C1-C6烷基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6

烷基胺基醯基、C1-C6烷基醯胺基；

R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 各自獨立地選自氫、C1-C6烷基、苯基取代的C1-C6烷基、C3-C6環烷基、環己基取代的C1-C6烷基、苯基、C1-C6烷基取代的苯基、羥基、羥甲基、羥乙基、三氟甲氧基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷基羰基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基胺基醯基、C1-C6烷基醯胺基、苯氧基；

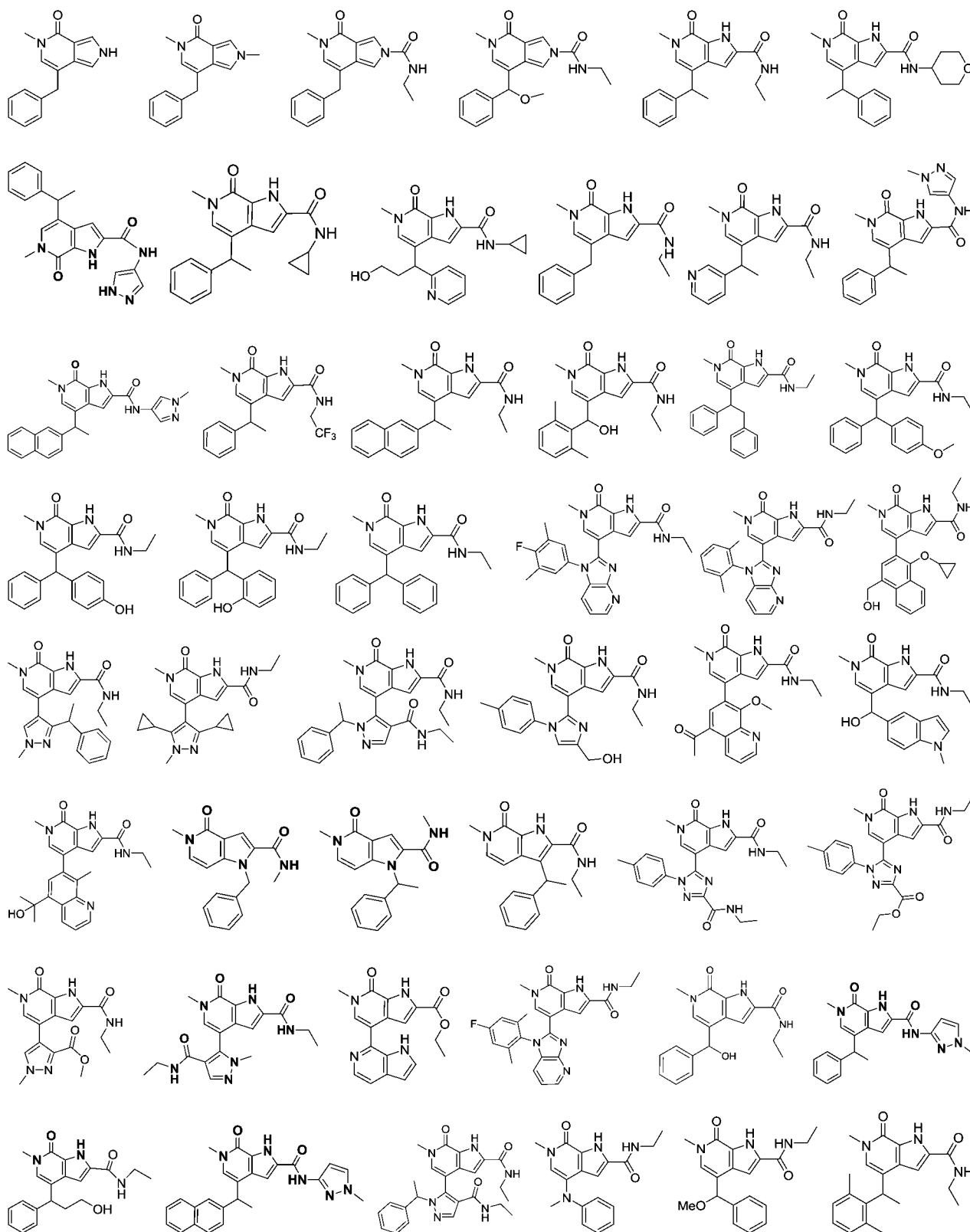
R_{18} 選自氫、C1-C6烷基、羥基；

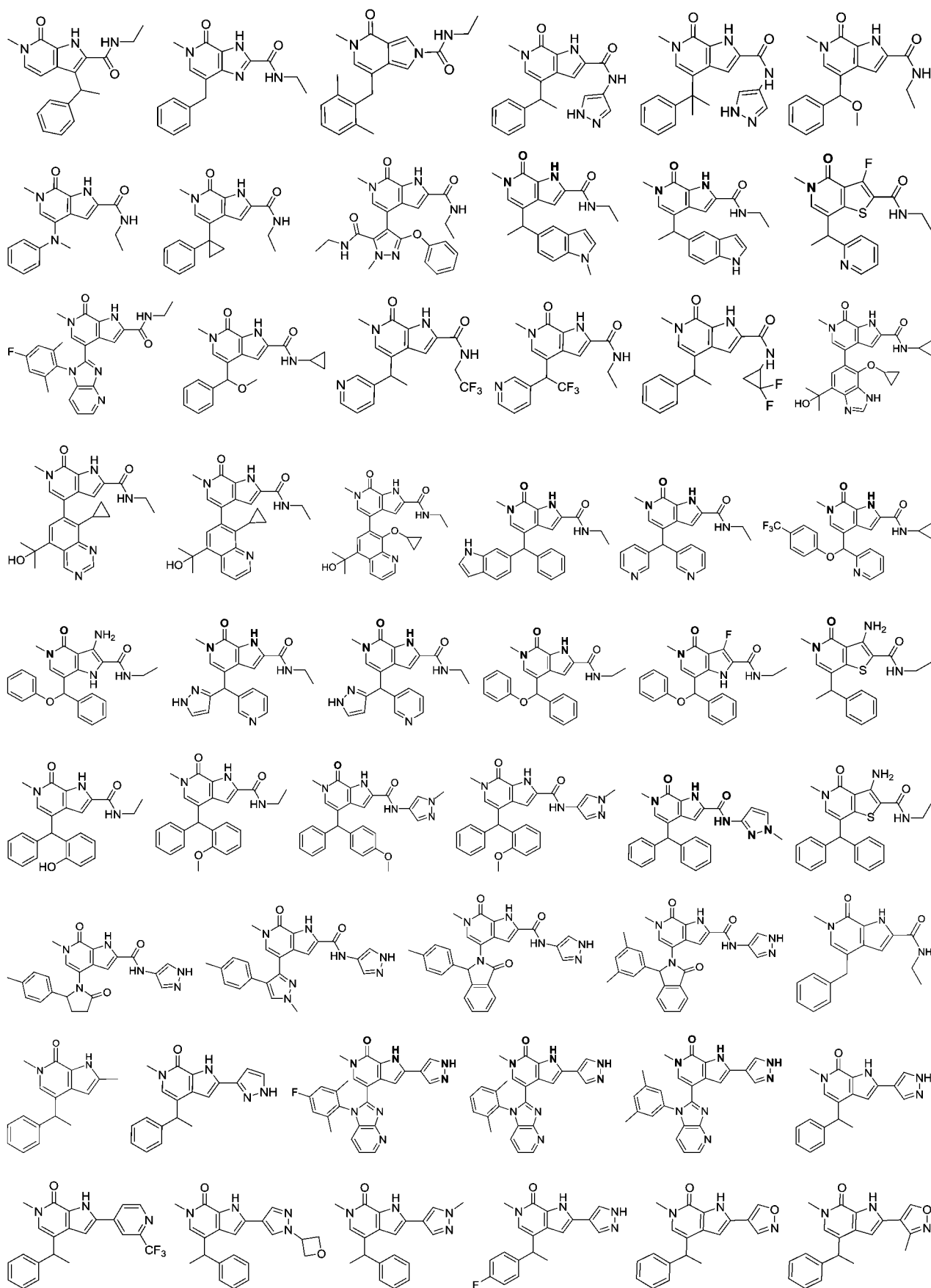
R_{19} 選自無取代或被選自鹵素、無取代或鹵代C1-C6烷基、無取代或鹵代C1-C6烷氧基、羥基、 $-\text{SO}-(\text{C1-C6烷基})$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C1-C6烷基})$ 中的一種或多種取代的苯基。

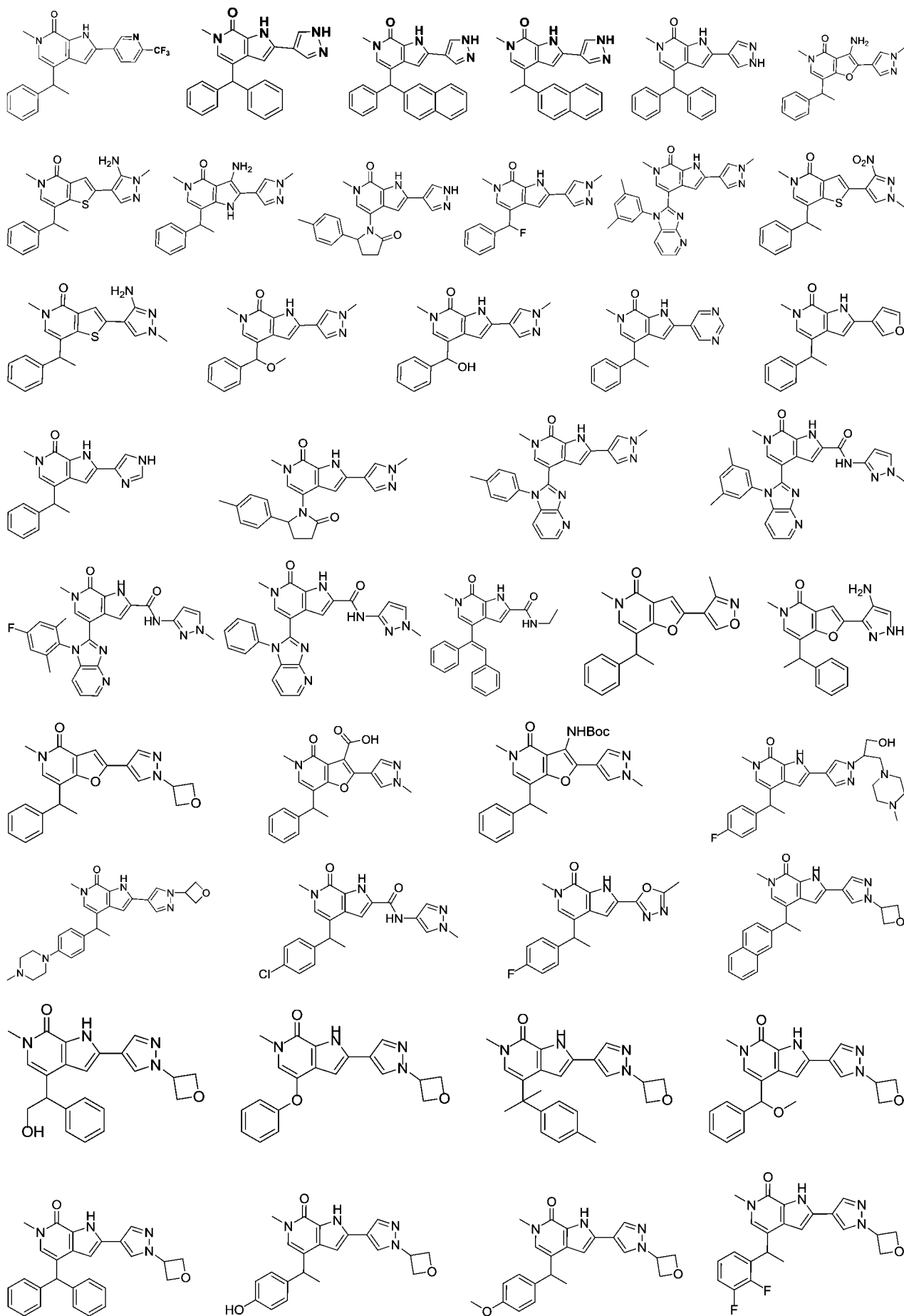
【0018】在另一優選例中， R_2 選自H、 $-\text{COO}-R_6$ ， $-\text{CO}-\text{NH}-R_6$ ， $-\text{NH}-\text{CO}-R_6$ ， $-\text{SO}_2-\text{NHR}_6$ ，無取代或取代的5-8元雜芳基，無取代或取代的C1-C4烷基；其中，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：無取代或被選自C組的一個或多個取代基所取代的C1-C4烷基、鹵素、羥基、胺基、C6-C8芳基、5-6元雜芳基、5-8元雜環烷基、C1-C4烷氧基、C3-C6環烷基、C3-C6環烷氧基、C1-C6酯基、C1-C4烷氧基羰基、硝基、氰基、C1-C4烷基醯胺基； R_6 選自無取代或被鹵素取代的C1-C4烷基，無取代或被鹵素取代的C3-C6環烷基，無取代或被C1-C6烷基取代的5-6元雜芳基，無取代或被C1-C6烷基取代的5-6元雜環烷基；所述C組取代基包括：

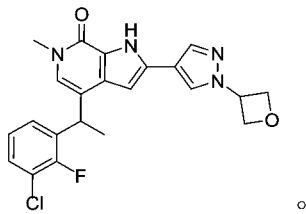
鹵素、羥基、4-6元雜環烷基、C1-C4烷基取代的4-6元雜環烷基。

【0019】 在另一優選例中，式(I)化合物選自如下具體化合物：









【0020】 本發明的化合物具有不對稱中心、手性軸和手性平面，並且可以以外消旋體、**R**-異構體或**S**-異構體的形式存在。本領域技術人員能夠採用常規技術手段由外消旋體拆分獲得**R**-異構體和/或**S**-異構體。

【0021】 本發明的第二方面，提供一種藥物組合物，所述藥物組合物包含第一方面所述的化合物，其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、前藥、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽；以及藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0022】 本發明提供新型的化合物，可以單獨使用，或者將其與可藥用的輔料(例如賦形劑、稀釋劑等)混合，配製成口服給藥的片劑、膠囊劑、顆粒劑或糖漿劑等。該藥物組合物可以按照製藥學上常規方法制得。

【0023】 本發明的第三方面，提供第一方面所述的化合物，其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、前藥、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽或第二方面所述的藥物組合物的用途，用於製備用於治療和/或預防與溴結構域蛋白介導相關的疾病的藥物；或用作溴結構域蛋白抑制劑的產品。

【0024】 在另一優選例中，所述溴結構域蛋白介導相關的疾病選自：癌症、炎症疾病、心血管疾病、病毒感染、纖維化疾病、代謝疾病、移植器官的急性排斥或多器官功能障礙症候群和阿茲海默症。

【0025】 本發明的功效在於：本發明的化合物具有非常好的抑制BRD4-BD2的活性，同時對BD1的活性較低，所以本發明分子為BRD4-BD2選擇性的抑制劑，因此提供了一種新的和有效的治療選擇。

【實施方式】

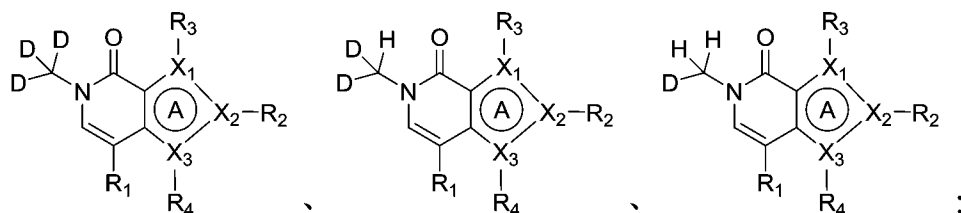
【0026】 本申請的發明人經過廣泛而深入地研究，設計與合成了一系列如通式(I)表示的新型結構的小分子化合物，這些化合物或其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、前藥、水合物、溶劑合物、晶型或其藥學上可接受的鹽及藥物組合物具有很高的溴結構域蛋白抑制活性，特別是靶向BRD4的抑制活性。可用於治療或/和預防由溴結構域蛋白介導的相關疾病，為癌症和炎症等疾病的治療提供了新的治療選擇。在此基礎上，完成了本發明。

【0027】 術語

【0028】 本申請中所用的下列術語和符號具有如下所述的含義，

其所處的上下文中另有說明除外。

【0029】 本發明中所說“氘代化合物”是指化合物上任意氫為氘的形式，尤其包括以下化合物：



不在兩個字母或符號之間的短橫(“-”)表示取代基的連接位點。例如，C1-C6烷基羰基-指通過羰基與分子的其餘部分連接的C1-C6烷基。然而，當取代基的連接位點對本領域技術人員來說是顯而易見的時候，例如，鹵素取代基，“-”可以被省略；

當基團價鍵上帶有波浪線“”時，例如在“”中，波浪線表示該基團與分子其它部分的連接點；

【0030】 本文所用術語“鹵素”是指氟、氯、溴、碘；

【0031】 本文所使用術語“烷基”指的是直鏈或支鏈烷基；

【0032】 本文所用術語“雜芳基”是指具有5、6或7個環原子、例如具有6個環原子的單環芳族烴基，其在環中包含一個或多個、例如1、2或3個、例如1或2個獨立地選自N、O和S (例如N)的環雜原子，其餘環原子是碳原子；和

具有8-12個環原子、例如具有9或10個環原子的二環芳族烴基(稠合)，其在環中包含一個或多個、例如1、2、3或4個、例如1或

2個獨立地選自N、O和S的環雜原子，其餘環原子是碳原子，其中至少一個環是芳族環；

當雜芳基中的S和O原子的總數超過1時，這些S和O雜原子彼此不相鄰；

具體如咪唑基、吡啶基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、噻吩基、嘧啶基、1,2,4-三氮唑基等；優選為五元雜芳基，如咪唑基、異噁唑基、1,2,4-三氮唑基、苯並噁唑基、咪唑並吡啶基、三唑並吡啶基、苯並呋喃基、吡唑並嘧啶基、苯並間二氧雜環戊烯基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基等；

【0033】 本文所用術語“雜環烷基”是指含有至少1個碳原子和1-4個選自O、S、N的雜原子的雜環烷基(包括單環、橋環、螺環)，如3-12元雜環烷基，3-8元雜環烷基，3-6元雜環烷基等；如氧雜環丁烷基、氧雜環己烷基、氮雜環丁烷基、環氧乙烷基、氮丙啶基、硫雜環丁烷基、1,2-二硫雜環丁烷基、1,3-二硫雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、3-氮雜二環[3.1.0]己烷基、3,6-二氮雜二環[3.1.1]庚烷基、6-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、3-氮雜二環[3.1.1]庚烷基、3-氮雜二環[4.1.0]庚烷基、氮雜二環[2.2.2]己烷基、2-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、8-氮雜二環[3.2.1]辛烷基、2-氮雜二環[2.2.2]辛烷基、8-氮雜二環[2.2.2]辛烷基、7-氧雜二環[2.2.1]庚烷基、氮雜螺[3.5]壬烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺

[4.5]癸烷基、氮雜螺[5.5]十一烷基等；

【0034】 本文所用術語“烷基羰基”、“烷基醯基”指通過羰基與其它基團連接的烷基，即，烷基-C(O)-，其中烷基如本文所定義；類似的“環烷基羰基”、“環烷基醯基”、“雜環烷基羰基”、“雜環烷基醯基”均是通過羰基與其他基團相連接；

【0035】 本文所用術語“烷氧基羰基”或“烷氧羰基”指通過羰基與其它基團連接的烷氧基，即，烷氧基-C(O)-；

【0036】 本文所用術語“C1-C6 酯基”指基團 C1-C6 烷基-C(O)-O-，其中烷基如上文所定義。

【0037】 本文所用術語“烷基胺基醯基”是指烷基-NH-C(O)-，如 C1-C6 烷基胺基醯基，即 C1-C6 烷基-NH-C(O)-；

【0038】 本文所用術語“烷基醯胺基”是指烷基-C(O)-NH-，如 C1-C6 烷基醯胺基，即 C1-C6 烷基-C(O)-NH-；

【0039】 本文所用術語“C3-C6 環烷基氧基”或 C3-C6 環烷氧基是指 C3-C6 環烷基-O-；

【0040】 本文所用術語“芳氧基”是指芳基-O-。

【0041】 本文中“取代”為單取代或多取代，如二取代、三取代、四取代或五取代。

【0042】 本文所用的術語“藥學上可接受的鹽”指式(I)化合物的無毒的、生物學上可耐受的適合給個體施用的酸加成鹽或鹼加成

鹽，包括但不限於：式(I)化合物與無機酸形成的酸加成鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽等；以及式(I)化合物與有機酸形成的酸加成鹽，例如甲酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽和與式 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 是 0-4) 的鏈烷二羧酸形成的鹽等。“藥學上可接受的鹽”也包括帶有酸性基團的式(I)化合物與藥學上可接受的陽離子如鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨形成的鹼加成鹽。

【0043】 本發明的化合物可以以溶劑合物的形式存在。術語“溶劑合物”意指包含化學計量的或非化學計量的溶劑的溶劑加形式。如果溶劑是水，則形成的溶劑合物是水合物，當溶劑是乙醇時，則形成的溶劑合物是乙醇合物。

【0044】 本文所用的術語“前藥”指施用於個體後通過體內生理學作用如水解、代謝等被化學修飾成本發明的化合物的有活性或無活性的化合物。製備和使用前藥中所涉及的適合性和技術是本領域技術人員所公知的。舉例性的前藥有例如游離羧酸的酯和硫醇的 S-醯基衍生物和醇或酚的 O-醯基衍生物。適合的前藥通常是可在生理條件下通過溶劑解轉化成母體羧酸的藥學上可接受的酯衍生物，例如低級烷基酯、環烴基酯、低級鏈烯基酯、苄基酯、單-或二-取代

的低級烷基酯，如 ω -(胺基、單-或二-低級烷基胺基、羧基、低級烷氧基羰基)-低級烷基酯、 α -(低級烷醯基氧基、低級烷氧基羰基或二-低級烷基胺基羰基)-低級烷基酯，如新戊醯基氧基甲基酯等，它們在本領域中是常規使用的。

【0045】 本領域技術人員應當理解的是，一些式(I)化合物可以包含一個或多個手性中心，因此存在兩個或更多個立體異構體。因此，本發明的化合物可以以單個立體異構體(例如對映異構體、非對映異構體)及其任意比例的混合物例如外消旋物的形式存在，以及在適當的情況下，可以以其互變異構體和幾何異構體的形式存在。

【0046】 本文所用的術語“立體異構體”指具有相同化學構成、但在原子或基團的空間排列方面不同的化合物。立體異構體包括對映異構體、非對映異構體和構象異構體等。

【0047】 本文所用的術語“對映異構體”指化合物的彼此是不可重疊的鏡像的兩種立體異構體。

【0048】 本文所用的術語“非對映異構體”指具有兩個或更多個手性中心並且其分子彼此不是鏡像的立體異構體。非對映異構體的混合物可以用高解析度分析方法例如電泳和層析例如HPLC分離。

【0049】 術語“外消旋混合物”和“外消旋物”指不具有光學活性的兩種對映異構體的等莫耳混合物。

【0050】 外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者拆分成單個異構體使用。通過拆分可以得到立體化學上的純的化合物或者富集一種或多種異構體的混合物。

【0051】 本文所用的術語“互變異構體”或“互變異構形式”指經由低能量障礙可相互轉化的不同能量的結構異構體。例如，質子互變異構體(也稱為質子轉移互變異構體)包括通過質子遷移進行的相互轉化，例如酮-烯醇和亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構體包括通過一些鍵合電子的重組進行的相互轉化。

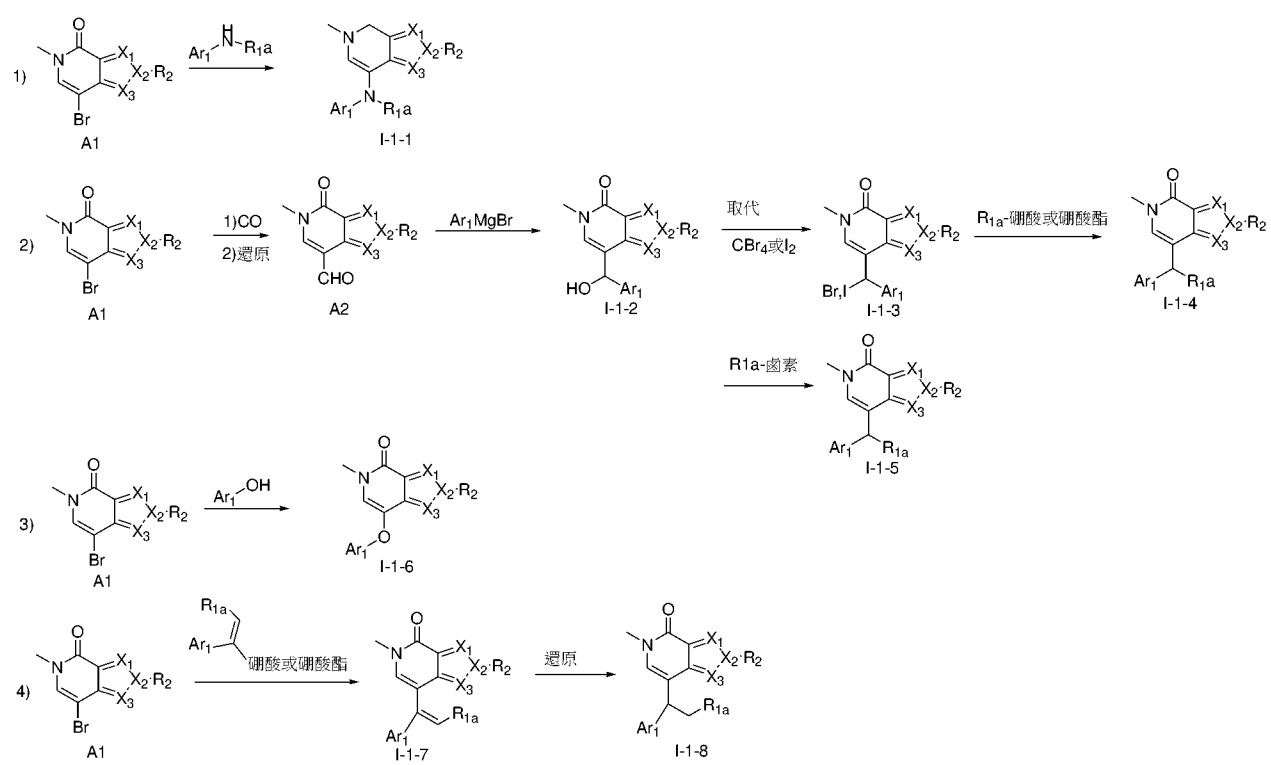
【0052】 本文所用的術語“幾何異構體”是因雙鍵或環碳原子的單鍵不能自由旋轉而引起的異構體，又稱順反異構體，取代基團位於平面的同側為順式異構體，位於平面的對側為反式異構體。

【0053】 本文所用的術語“治療”指給患有疾病或者具有所述疾病的症狀的個體施用一種或多種藥物物質，用以治癒、緩解、減輕、改變、醫治、改善、改進或影響所述疾病或者所述疾病的症狀。

【0054】 本文所用的術語“預防”指給具有易患所述疾病的體質的個體施用一種或多種藥物物質，用以防止個體罹患該疾病。

【0055】 製備方法

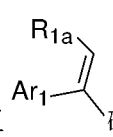
【0056】 在另一優選例中，本發明的化合物的製備方法選自如下方法：



方法1)，化合物A1與Ar₁-NH-R_{1a}發生偶聯反應，得到化合物I-1-1；或

方法2)，化合物A1與CO發生還原反應，得到化合物A2，化合物A2與Ar₁-MgBr發生偶聯反應，得到化合物I-1-2，然後化合物I-1-2與CBr₄或I₂發生取代反應，得到化合物I-1-3，然後化合物I-1-3與R_{1a}-硼酸或R_{1a}-硼酸酯反應得到化合物I-1-4；或化合物I-1-2與R_{1a}-鹵素發生偶聯反應，得到化合物I-1-5；或

方法3)，化合物A1與Ar₁-OH發生偶聯反應，得到化合物I-1-6；或

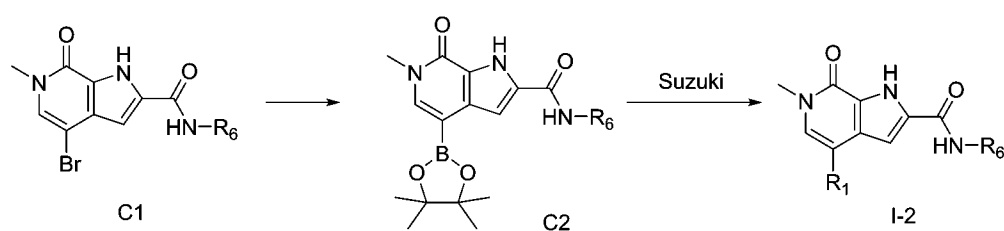
方法4)，化合物A1與  硼酸或硼酸酯發生偶聯反應，得到化合物I-1-7，然後發生還原反應，得到化合物I-1-8；

其中，各取代基的定義如前所述；鹵素選自F、Cl、Br、I；
Ar₁為無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C5-C10芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的5-8元雜芳基；R_{1a}選自氫，無取代或鹵代C1-C6烷氧基，無取代或鹵代C3-C8環烷基，C3-C6環烷基氧基，C1-C6酯基，C1-C6烷氧基羰基，C1-C6烷基羰基，C1-C6烷基胺基鹽基，C1-C6烷基鹽胺基，無取代或被選自A組的一個或多個取代基所取代的C1-C6烷基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C5-C10芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的5-8元雜芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的4-8元雜環烷基鹽基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C5-C8芳氧基；；所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：=O，羥基，鹵素，C1-C4烷氧基，C3-C6環烷基，C3-C6環烷基-O-，C1-C6酯基，C1-C4烷氧基羰基，C1-C4烷基羰基，C1-C4烷基胺基鹽基，C1-C4烷基鹽胺基，無取代或被選自A組的一個或多個取代基所取代的C1-C4烷基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C5-C10芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的5-8元雜芳基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的4-6元雜環烷基鹽基，無取代或被選自B組的一個或多個取代基所取代的C6-C8芳氧基；

所述A組取代基包括：胺基、硝基、氰基、羥基、鹵素、苯基、無取代或鹵代的C3-C8環烷基、無取代或鹵代的C3-C8環烷氧基；

所述B組取代基包括：C1-C4烷基、硝基、氰基、氟、氯、溴、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C4烷氧基、C3-C6環烷氧基、無取代或被C1-C6烷基取代的4-8元雜環烷基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、C1-C6烷基羰基、C1-C6烷基胺基鹽基，C1-C6烷基鹽胺基、-SO-(C1-C6烷基)、-SO₂-(C1-C6烷基)。

在另一優選例中，本發明的化合物的製備方法包括以下步驟：

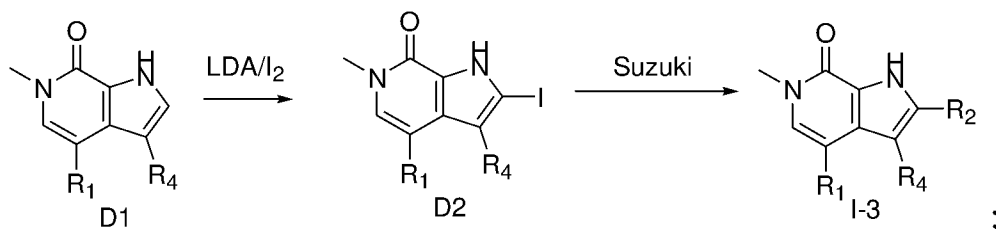


(a) 化合物C1與雙聯硼發生Suzuki偶聯反應，得到硼酸酯化合物C2；

(b) 化合物C2與R₁-Br或R₁-I或R₁-OTf發生Suzuki偶聯反應，再通過還原反應得到化合物I-2；

其中，各取代基定義如前所述，R₁不為氫、鹵素或不存在。

在另一優選例中，本發明的化合物的製備方法包括以下步驟：



(a) 化合物D1低溫下經過LDA(二異丙基胺基鋰)拔氫後發生

碘代反應，得到化合物D2；

(b)化合物D2與硼酸- R_2 或硼酸酯- R_2 發生Suzuki偶聯反應，得到化合物I-3；

其中， R_1 、 R_4 的定義如前所述； R_2 為無取代或取代的5-8元雜芳基；所述取代是指被選自如下的一種或多種取代基所取代：C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、鹵素、羥基、C5-C8芳基、5-8元雜芳基、3-12元雜環烷基、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、C3-C6環烷氧基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、硝基、氰基、C1-C6烷基醯胺基、無取代或被選自D組的一個或多個取代基所取代的胺基；所述D組取代基包括：C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C6烷基醯胺基、C3-C6環烷基。

【0057】 應用

【0058】 本發明的化合物和藥物組合物，用於製備用於治療和/或預防與溴結構域蛋白介導相關的疾病的藥物；或用作溴結構域蛋白抑制劑的產品。

【0059】 在另一優選例中，所述溴結構域蛋白介導相關的疾病選自：癌症、炎症疾病、心血管疾病、病毒感染、纖維化疾病、代謝疾病、移植器官的急性排斥或多器官功能障礙症候群和阿茲海默症。

【0060】 所述癌症指哺乳動物的典型特徵在於不受調節的細胞生

長的生理學狀況。例如，所述癌症選自血液惡性腫瘤、肺癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、結腸癌、睪丸癌、卵巢癌。特別地，所述癌症選自肺癌(例如小細胞肺癌或非小細胞肺癌)、NUT中線癌(例如BRD3-NUT中線癌或BRD4-NUT中線癌)、白血病、混合系白血病(MLL)、急性粒細胞性白血病(AML)、雙表型B骨髓單核細胞性白血病或紅白血病。特別地，所述癌症選自伯基特淋巴瘤、乳腺癌、結腸癌、神經母細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、慢性淋巴細胞性白血病和鱗狀細胞癌。

【0061】 所述炎症疾病為涉及對細菌、病毒、真菌、寄生蟲和/或原蟲感染的炎症應答的疾病。特別地，所述炎症疾病選自骨關節炎、急性痛風、多發性硬化、炎性腸病(例如克羅恩病和潰瘍性結腸炎)、神經炎症、哮喘、慢性阻塞性氣道疾病、肺炎、肌炎、濕疹、皮炎、痤瘡、蜂窩組織炎、閉塞性疾病、血栓形成、脫髮、腎炎、血管炎、視網膜炎、葡萄膜炎、鞏膜炎、硬化性膽管炎、垂體炎、甲狀腺炎、感染性休克、全身性炎症反應症候群(SIRS)、中毒性休克症候群、急性肺損傷、ARDS(成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、燒傷、胰腺炎(例如急性胰腺炎)、手術後症候群、結節病、赫克斯海默反應、腦炎、脊髓炎、髓膜炎和瘧疾。特別地，所述炎症疾病為急性或慢性胰腺炎。特別地，所述炎症疾病為燒傷。特別地，所述炎症疾病為炎性腸病。特別地，所述炎症疾病為神經炎症。

特別地，所述炎症疾病為敗血症或敗血症症候群。特別地，所述炎症疾病為移植物抗宿主病(GVHD)。

【0062】 所述心血管疾病選自動脈粥樣硬化生成、動脈粥樣硬化、動脈支架阻塞、心力衰竭(例如充血性心力衰竭)、冠狀動脈疾病、心肌炎、心包炎、心臟瓣膜疾病、狹窄、再狹窄、支架內狹窄、心絞痛、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、冠狀動脈旁路搭橋術、心肺轉流術、內毒素血症、缺血-再灌注損傷、腦血管缺血(中風)、腎臟再灌注損傷、栓塞(例如肺栓塞、腎栓塞、肝栓塞、胃腸道栓塞或外周肢體栓塞)或心肌缺血；

【0063】 所述病毒感染為DNA病毒感染(如：dsDNA病毒感染、ssDNA病毒感染、RNA病毒感染和dsRNA病毒感染)、RNA病毒感染、逆轉錄(RT)病毒感染、ssRNA-RT病毒感染和dsDNART病毒感染。特別地，所述病毒感染為人免疫缺陷病毒(HIV)感染如後天免疫缺乏症候群(AIDS)、人乳頭狀瘤病毒(HPV)感染、C型肝炎病毒(HCV)感染、皰疹病毒感染(例如單純皰疹病毒(HSV)感染)、伊波拉病毒感染、嚴重急性呼吸道症侯群(SARS)和流感病毒感染。

【0064】 所述纖維化疾病選自腎纖維化、手術後狹窄、癍痕疙瘩形成、肝硬化、膽汁性肝硬化、心纖維化、硬皮病、特發性肺纖維化；

【0065】 所述代謝疾病選自內分泌疾病(如愛迪生氏病)、糖尿病

(如I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠糖尿病)、肥胖症、脂肪肝(NASH或其他)、惡病質、高膽固醇血症或經超載脂蛋白A1(APOA1)調節的脂質代謝的障礙。

【0066】 本發明還提供了非治療性地抑制溴結構域蛋白活性的方法，該方法包括將有效量的式(I)所示的化合物、其氙代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、前藥、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，或所述藥物組合物與溴結構域蛋白接觸，從而抑制溴結構域蛋白。

【0067】 下面結合具體實施例，進一步闡述本發明。應理解，這些實施例僅用於說明本發明而不用於限制本發明的範圍。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件(如Sambrook等人，分子克隆：實驗室手冊(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的條件)或按照製造廠商所建議的條件。除非另外說明，否則百分比和份數是重量百分比和重量份數。除非另外說明，否則液體的比為體積比。

【0068】 除非另行定義，文中所使用的所有專業與科學用語與本領域熟練人員所熟悉的意義相同。此外，任何與所記載內容相似或均等的方法及材料皆可應用于本發明方法中。文中所述的較佳實施方法與材料僅作示範之用。

【0069】 以下實施例中所用的實驗材料和試劑如無特別說明均可

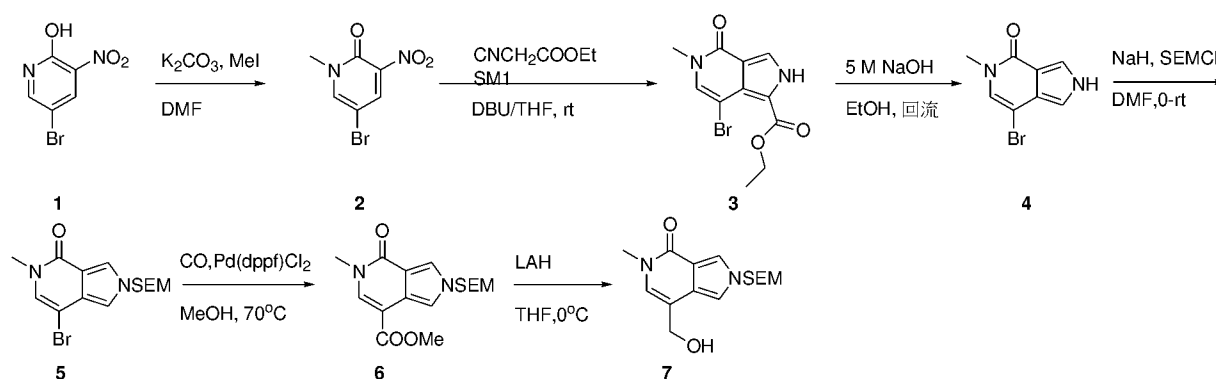
從市售管道獲得。

【0070】 在下列實施例中，¹H-NMR譜是用Bluker AVANCE III 400Hz；質譜是用Waters UPLC H-Class+QDa (ESI)，shimadzu LCMS-2020與Agilent 1260_6120 (ESI)型質譜儀記錄的；反相製備HPLC為 Waters UV引導的全自動純化系統(XBridge Prep C18 10μm OBD柱)；SFC製備系統型號為Waters Prep-80。

【0071】 文中，化學式或英文字母縮寫代表的試劑中文名稱表如下：

AcOH	醋酸
AcONH ₄	乙酸銨
AlMe ₃	三甲基鋁
BF ₃ -Et ₂ O	三氟化硼---乙醚溶液
BOC	第三丁氧基羰基
BOC ₂ O	二碳酸二第三丁酯
CD ₃ OD	氘代甲醇
CDI	N,N'-羰基二咪唑
CH ₃ COOK 或 AcOK	醋酸鉀
conc.	濃
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙醇胺
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIPEA 或 DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶或 N,N-二甲基-4-胺基吡啶
DMEA	N,N-二甲基乙醇胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EA 或 EtOAc	乙酸乙酯
EDCI	1-乙基-(3-二甲基胺基丙基)碳醯二亞胺
EtOH	乙醇
Et ₃ N	三乙胺

Et ₃ SiH	三乙基矽烷
EtI	碘乙烷
FA	甲酸
HOBt	1-羥基苯並三唑
HPLC	高效液相層析法
ⁱ PrOH 或 IPA	異丙醇
LCMS	液相層析法-質譜法聯用
MeCN、ACN 或 CH ₃ CN	乙腈
MeI 或 Me ₃ I	碘甲烷
MW	微波
MeOH	甲醇
N ₂ H ₄	肼
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
Pd/C	鈀/碳
Pd ₂ dba ₃	三(二亞苄基丙酮)二鈀
Pd(dppf)Cl ₂ 或 PdCl ₂ (dppf)	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀
PE	石油醚
PhMgBr	苯基溴化鎂
PPh ₃	三苯基磷
Py	吡啶
r.t.或 RT	室溫
RuPhos Palladacycle	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II)
SEM	2-(三甲基矽)乙氧基甲基
SEMCl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
SFC(Supercritical Fluid Chromatography)	超臨界流體層析
^t BuNC	2-異氰基-2-甲基丙烷
<i>t</i> -BuONa	第三丁醇鈉
T ₃ P	1-丙基磷酸酐
TEA	三乙胺
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
TLC	薄層層析法
TFA 或 CF ₃ COOH	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSI	三甲基碘化亞碲
X-Phos	2-二環己基磷-2，4，6-三異丙基聯苯

【0072】 中間體7的合成路線：**【0073】 步驟1：5-溴-1-甲基-3-硝基吡啶-2(1H)-酮(中間體2)**

的合成

將中間體1(7.0克，32毫莫耳),碳酸鉀(8.8克，64毫莫耳)和碘甲烷(5.5克，38.4毫莫耳)依次加入到N,N-二甲基甲醯胺(70毫升)中，室溫反應過夜。TLC監測反應結束後，反應液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=3/1)分離得到中間體2(5.6克，產率：75%)，產物為黃色固體。LCMS: m/z: 232.9 (M+H)。

【0074】 步驟2：7-溴-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-1-羧酸乙酯(中間體3)的合成

零攝氏度下將中間體2(5.6克，24毫莫耳)，異氰乙酸乙酯(4克，36毫莫耳)，1,8-二氮雜環十一烯、二氮雜二環(7.3克，48毫莫耳)依次加入到四氫呋喃(56毫升)中，室溫反應過夜。TLC監測反應結束後，反應液倒入水中，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽

水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/2)分離得到中間體3(4.6克，產率：64%)，產物為淡黃色固體。LCMS: m/z 299.0 (M+H)。

【0075】 步驟3：7-溴-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(中間體4)的合成

中間體3(4.6克，15.4毫莫耳)，5M氫氧化鈉(15.4毫升，77毫莫耳)加到乙醇(50毫升)中，回流過夜。LC/MS(HHDED0032-129)監測反應結束後，反應液濃縮乾殘留物溶於二氯甲烷中，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到中間體4(3.0克，產率：86%)，產物為淡黃色固體。LCMS: m/z 226.9 (M+H)。

【0076】 步驟4：7-溴-5-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(中間體5)的合成

在冰浴下，將60%氫化鈉(800毫克，20.0毫莫耳)加入到中間體4(3.0克，13.3毫莫耳)的N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)溶液中，冰浴下反應0.5小時。SEMC1(2.7克，16毫莫耳)滴加到反應體系中，加完冰浴下反應0.5小時。LC/MS監測反應結束後，反應液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到中間體5(4.5克，產率：95%)。LCMS: m/z 357.0 (M+H)。

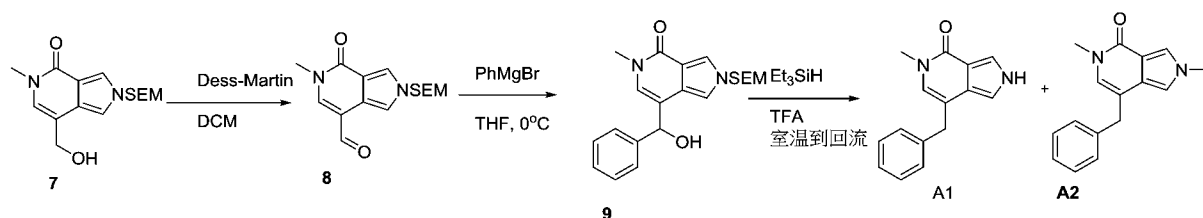
【0077】 步驟5：5-甲基-4-氧代-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-7-羧酸甲酯(中間體6)的合成

室溫下將中間體5(3.5克，9.8毫莫耳)，三乙胺(3.0克，29.4毫莫耳)，1,1-二(二苯基膦)二茂鐵二氯化鈹(358毫克，0.49毫莫耳)依次加入到甲醇(35毫升)中，一氧化碳置換三次，回流過夜。TLC監測反應結束後，反應液濃縮乾殘留物溶於乙酸乙酯中，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液過層析管柱(石油醚、乙酸乙酯(v:v)=2/1)分離得到白色固體中間體6(2.5克，產率：75%)。LCMS: m/z 337.1 (M+H)。

【0078】 步驟6：7-(羥甲基)-5-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(中間體7)的合成

冰浴下，將中間體6(2.5克，7.44毫莫耳)，四氫鋁鋰(707毫克，18.6毫莫耳)依次加到四氫呋喃(20毫升)中，室溫反應過夜。LC/MS監測反應結束後，反應液倒入冰水中，二氯甲烷萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/2)分離得到中間體7(1.0克，產率：43%)，產物為白色固體。LCMS: m/z 309.1 (M+H)。

【0079】 實施例A1和A2合成路線：



【0080】 步驟1：(5-甲基-4-氧代-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-7-甲醛)(中間體8)的合成

冰浴下將戴斯-馬丁氧化劑(2.8克，6.5毫莫耳)加入到中間體7(1.0克，3.25毫莫耳)的二氯甲烷(10毫升)中，冰浴下反應1小時。TLC監測反應結束後，反應液倒入二氯甲烷中，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=5/1)分離得到中間體8(400毫克，產率：40%)。

【0081】 步驟2：7-(羥基(苯基)甲基)-5-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(中間體9)的合成

零攝氏度氮氣保護下，將苯基溴化鎂(3莫耳/升，0.7毫升，1.97毫莫耳)滴加到中間體8(400毫克，1.31毫莫耳)THF(15毫升)溶液中，零攝氏度反應一小時。TLC監測反應結束後，反應液用飽和氯化銨淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1:1)分離得到中間體9(400毫克，產率：79%)，產物為白色固體。LCMS: m/z

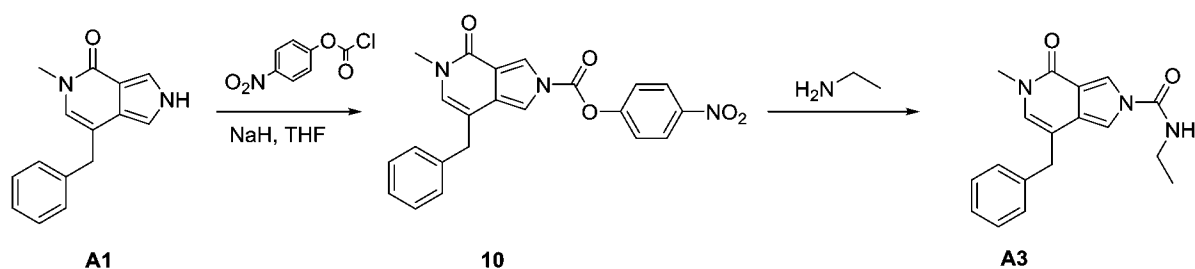
385.2 (M+H)。

【0082】 步驟3：7-苄基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮 (A1) 和 7-苄基-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮 (A2) 的合成

將中間體9(150毫克，0.39毫莫耳)，三乙基矽烷(135毫克，1.17毫莫耳)加到三氟乙酸(10毫升)中，回流過夜。TLC監測反應結束後，反應液濃縮乾，殘留物溶液二氯甲烷中，飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮 Prep-HPLC(二氯甲烷/甲醇(v:v)=10:1)分離得到7-苄基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(A1)(55毫克，60%純度)。LCMS: m/z 239.0 (M+H)。

7-苄基-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮 (A2)(3毫克)，白色固體。LCMS: m/z 253.3 (M+H)。
¹H-NMR(MeOD, 400 MHz): 7.44 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

【0083】 實施例A3合成路線



【0084】 步驟1：4-硝基苯基7-苄基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-羧酸酯(中間體10)的合成

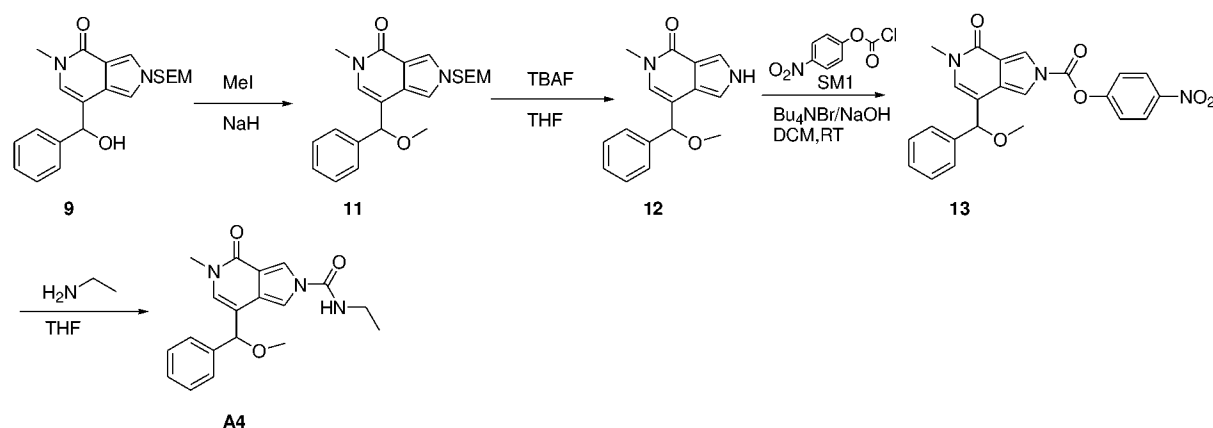
在冰浴下，將60%氫化鈉(13毫克，0.315毫莫耳)加入到中間體A1(50毫克，0.21毫莫耳)的四氫呋喃(10毫升)溶液中，冰浴下反應0.5小時。對硝基苯基氯甲酸酯(42毫克，0.21毫莫耳)加到反應體系中，加完冰浴下反應0.5小時。TLC監測反應結束後，反應液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到中間體10(60毫克，粗產物)。黃色油狀物，粗產物直接用於下一步。

【0085】 步驟2：7-苄基-N-乙基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲醯胺的合成

中間體10(60毫克，粗產物)加入到乙胺(3毫莫耳/升THF溶液，2毫升)中，室溫反應2小時。TLC監測反應結束後，反應液濃縮Prep-HPLC得到實施例A3(7-苄基-N-乙基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲醯胺)，2毫克，白色固體。

LCMS: m/z 310.3 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 8.03 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 3H)。

【0086】 實施例A4合成路線



【0087】 步驟1：7-(甲氧基(苯基)甲基)-5-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(中間體11)的合成

在冰浴下，將60%氫化鈉（62毫克，1.56毫莫耳）加入到中間體9（400毫克，1.04毫莫耳）的N,N-二甲基甲醯胺（3毫升）溶液中，冰浴下反應0.5小時。碘甲烷（162毫克，1.144毫莫耳）滴加到反應體系中，加完室溫過夜。LC/MS監測反應結束後，反應液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到中間體11（400毫克，產率：75%），產物為淡黃色固體。LCMS: m/z：399.3 (M+H)。

【0088】 步驟2：7-(甲氧基(苯基)甲基)-5-甲基-2,5-二氫-4H-吡咯並[3,4-c]吡啶-4-酮(中間體12)的合成

將中間體11（400毫克，1毫莫耳）加入到四丁基氟化銨（1毫莫耳/升，15毫升）中，室溫反應過夜。LC/MS（HHDED0032-130R3）監測反應結束後，反應液濃縮乾殘留物溶於乙酸乙酯中，有機相用

飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液過層析管柱(二氯甲烷/甲醇(v:v)=30/1)分離得到中間體12(230毫克，產率：85%)，產物為黃色油狀物。LCMS: m/z 269.0 (M+H)。

【0089】 步驟3：4-硝基苯基7-(甲氧基(苯基)甲基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-羧酸酯(中間體13)的合成

中間體12(217毫克，0.81毫莫耳)，氫氧化鈉(97毫克，2.43毫莫耳)，對硝基苯基氯甲酸酯(163毫克，0.81毫莫耳)和四丁基溴化銨(13毫克，0.041毫莫耳)加到二氯甲烷(5毫升)中，室溫反應一小時。TLC監測反應結束後，反應液過濾，濃縮得到中間體13(300毫克，粗產物)，產物為黃色固體。

【0090】 步驟4：(N-乙基-7-(甲氧基(苯基)甲基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲醯胺(A4)的合成

中間體13(300毫克，粗產物)加入到乙胺(2 毫莫耳/升THF溶液，3.5毫升)中，室溫反應2小時。TLC監測反應結束後，反應液濃縮Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇(v:v)=20/1)得到化合物A4 N-乙基-7-(甲氧基(苯基)甲基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-甲醯胺(100毫克)，白色固體。

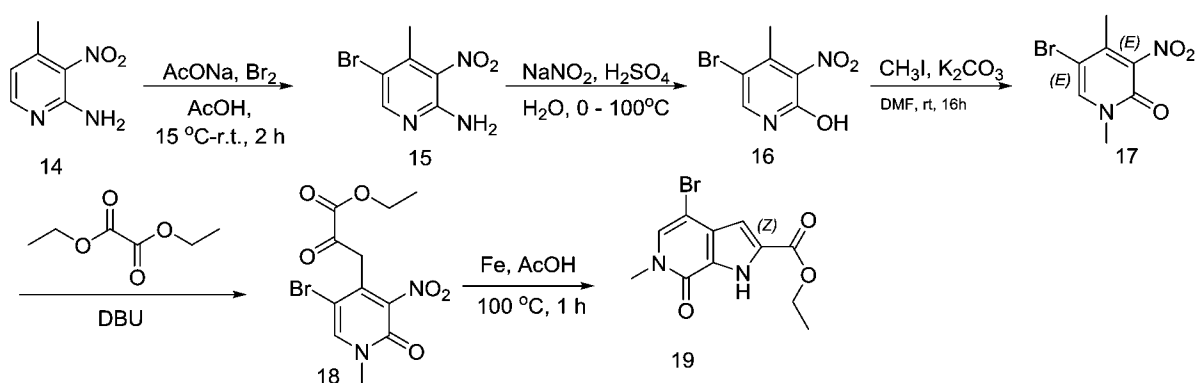
A4送SFC拆分得到A4-P1(16毫克)和A4-P2(18毫克)

A4-P1:LCMS: m/z 308.1 (M-MeO); ¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 8.64-8.61 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H),

7.40 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 5H), 1.15-1.12 (m, 3H)。

A4-P2: LCMS: m/z 308.1 (M-MeO); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 8.65-8.62 (m 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 5H), 1.15-1.12 (m, 3H)。

【0091】中間體 19：4-溴-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體19)的合成路線：



【0092】步驟 1：5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺的合成(中間體 15)

在乾燥的 1000 毫升三口燒瓶中室溫下加入中間體 14(39.0 克，0.25 莫耳)，醋酸(400 毫升)，醋酸鈉(41.8 g，0.51 莫耳)，冷卻至 15 攝氏度，滴加(液溴(61 克)的醋酸溶液(100 毫升)，滴加過程保持反應體系溫度在 15 攝氏度，2 小時滴加完畢，LCMS 監測反應結束後，將反應液倒入冰水中(2000 毫升)，過濾，得到固體，將固體溶解於乙酸乙酯(500 毫升)中，飽和碳酸氫鈉溶液(300 毫

升)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，所得產物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(200 毫升)中，倒入冰水(2000 毫升)，過濾，濾餅經乾燥，得到5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-胺(中間體15)(53.1 克，黃色固體)，產率：89.8%。LCMS: m/z 231.8/233.8(M+H)。

【0093】 步驟2：5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-酚的合成(中間體16)

在乾燥的1000 毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體15(25 g，0.11 毫莫耳)，加入硫酸(25 毫升)的水(600 毫升)溶液，冷卻至零攝氏度，滴加亞硝酸鈉(18.6 g)的水溶液(90 毫升)，兩小時滴加完畢，逐漸升室溫，加熱到100攝氏度攪拌反應2小時。LCMS 監測反應結束後，將反應液倒入冰水中(2000 毫升)，過濾，濾餅經乾燥，得到5-溴-4-甲基-3-硝基吡啶-2-酚(中間體16)(21.3 克，棕色固體)，產率：77%。LCMS: m/z 232.8/234.8(M+H)。

【0094】 步驟3：5-溴-1,4-二甲基-3-硝基吡啶-2(1H)-酮的合成(中間體17)

在乾燥的1000 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體16(41 g，0.17 莫耳)，N,N-二甲基甲醯胺(400 毫升)，碳酸鉀(72.8 克，0.53 莫耳)，碘甲烷(50 g，0.35 莫耳)，室溫攪拌18小時。LCMS 監測反應結束後，LCMS監測反應結束後，將反應液倒入冰水中(2000 毫升)，過濾，所得固體經乾燥，得到5-溴-1,4-二甲基-3-

硝基吡啶-2(1H)-酮(中間體17)(38 克，棕色固體)，產率：87%。

LCMS: m/z 246.8/248.8(M+H)。

【0095】 步驟4：乙基 3-(5-溴-1-甲基-3-硝基-2-羰基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-羰基丙酸酯的合成(中間體18)

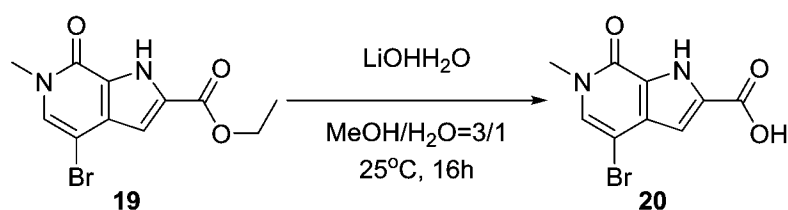
在乾燥的500 毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體17(5.0 克，0.02 莫耳)，乙二酸二甲酯(200 毫升)，置換氮氣三次，冷卻至零下15攝氏度，緩慢滴加1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯(12.3 克，0.08 莫耳)，逐漸升到室溫，加熱到40攝氏度攪拌反應18小時，LCMS監測反應，繼續加熱到50攝氏度攪拌反應3小時，中間體17剩餘較少，用冷的飽和硫酸氫鈉水溶液(500 毫升)淬滅，乙酸乙酯(500 毫升)稀釋，過濾除掉混合液中的固體雜質，乙酸乙酯(500 毫升*3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，直接倒入矽膠管柱中(濕法上樣)，用混合溶劑(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=5：1)沖4-5個管柱體積，再用(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=2：1)沖4-5個管柱體積，最後用(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=1：1)純化，得到乙基 3-(5-溴-1-甲基-3-硝基-2-羰基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-羰基丙酸酯 (中間體18)(3.35 克，深綠色固體)，產率：47.8%。

LCMS: m/z 346.7/348.7(M+H)。

【0096】 步驟5：4-溴-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮的合成(HHX-B38-int)

在乾燥的 500 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體 18(12.86 克, 0.037 莫耳), 鐵粉(10.4 克, 0.18 莫耳), 醋酸(200 毫升), 加熱到 100 攝氏度攪拌反應 1 小時, LCMS 監測反應完畢後, 減壓濃縮, 用二氯甲烷: 甲醇(v:v)=5:1 溶液稀釋, 飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 到 8-9, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用管柱層析法(二氯甲烷: 甲醇(v:v)=15:1)純化所得殘餘物, 所得粗產物加入乙酸乙酯(50 毫升), 過濾, 濾餅經乾燥, 得到 4-溴-2-(乙氧基甲基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (中間體 19).(6.38 克, 褐色固體), 產率: 57.6%。LCMS: m/z 298.8/300.7(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

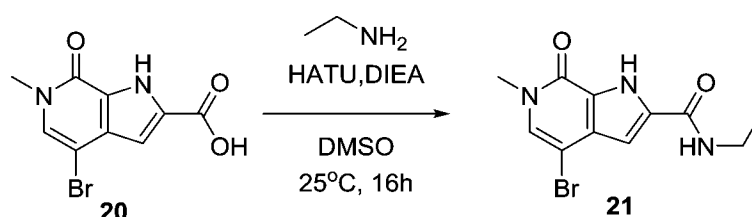
【0097】 中間體 20：4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸 (中間體 20) 的合成



【0098】 在乾燥的 25 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體 19(500 毫克, 1.67 毫莫耳), 甲醇(10 毫升), 水(3 毫升)和一水合氫氧化鋰(210 毫克, 5.01 毫莫耳)。室溫下攪拌反應 16 個小時。減壓濃縮, 殘留物用 1 莫耳每毫升的鹽酸水溶液酸化至 pH=4。減壓過

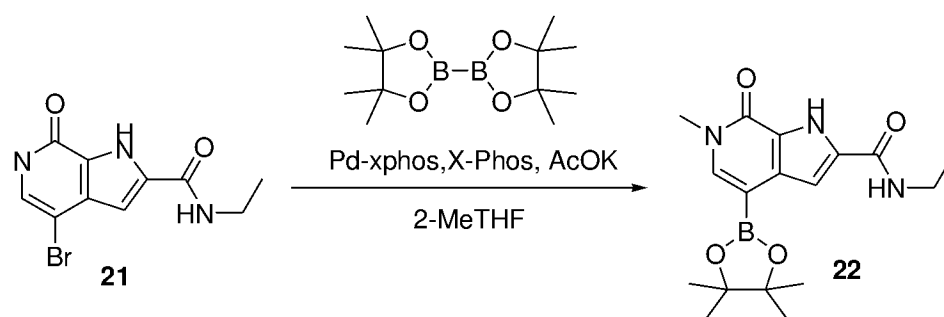
濾，濾餅烘乾，得到產物4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸7(中間體20)(455毫克，黃色固體)，產率：100%。LCMS: m/z 272.9 (M+H)。

【0099】 中間體21：4-溴-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體21)的合成



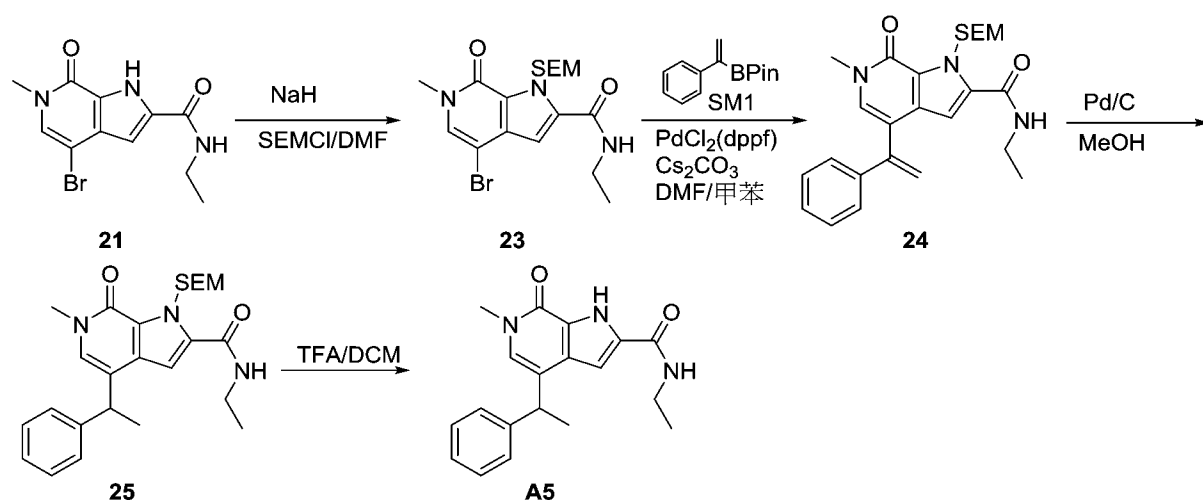
【0100】 在乾燥的25毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體20(455毫克，1.68毫莫耳)，二甲基亞碲(10毫升)，2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(957毫克，2.52毫莫耳)和N,N-二異丙基乙基胺(0.83毫升，5.04毫莫耳)。室溫下攪拌30分鐘，加入乙胺四氫呋喃溶液(2.0M，1.26毫升，2.52毫莫耳)。室溫下攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，倒入100毫升水中。減壓過濾，濾餅烘乾，得到產物4-溴-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體21)(440毫克，黃色固體)，產率：87.92%。LCMS: m/z 298.0 (M+H)。

【0101】 中間體22：N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體22)的合成



【0102】在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體21(200毫克，0.67毫莫耳)，2-甲基四氫呋喃(以下簡稱2-MeTHF，10毫升)，雙聯硼(341毫克，1.34毫莫耳)，氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈰(II)(21毫克，0.03毫莫耳)，2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(13毫克，0.03毫莫耳)和無水乙酸鉀(198毫克，2.01毫莫耳)。加熱至75攝氏度，反應16個小時。LCMS監測，反應完畢，減壓過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用石油醚洗滌，收集濾餅，得到產物N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體22)，120毫克，黃色固體，產率：51.82%。LCMS: m/z 346.1 (M+H)。

【0103】實施例A5合成路線：



【0104】步驟1：4-溴-N-乙基-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體23)的合成

在冰浴下，將60%氫化鈉(81毫克，2.02毫莫耳)加入到中間體21(300毫克，1.01毫莫耳)的DMF(5毫升)溶液中，0攝氏度下反應一個小時。2-氯甲氧基乙基-三甲基矽烷(253毫克，2.02毫莫耳)滴加到反應體系中，加完室溫反應2小時。TLC監測反應結束後，反應液倒入冰水中，二氯甲烷萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到中間體23(300毫克，產率69%)，產物為白色固體。

【0105】步驟2：N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-苯基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體24)的合成

室溫下將中間體23(300毫克，0.7毫莫耳)，1-苯乙烯基硼酸頻

哪醇酯 (SM1, 177 毫克, 0.77 毫莫耳), 1,1-二(二苯基膦)二茂鐵) 二氯化鈮(26 毫克, 0.035 毫莫耳)和碳酸鈹(683 毫克, 2.1 毫莫耳) 依次加入到N,N-二甲基甲醯胺/甲苯(2 毫升/10 毫升)中, 氬氣置換 三次, 110 攝氏度反應2天。TLC 監測反應結束後, 反應液倒入水中, 二氯甲烷萃取, 有機相用飽和食鹽水洗, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=5/1)分離得到中間體 24(162 毫克, 產率: 44%), 產物為白色固體。LCMS: m/z 452.4 (M+H)。

【0106】 步驟 3 : N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-苯乙基)-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯並 [2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體25)的合成

中間體 24(70 毫克, 0.16 毫莫耳), 鈮/碳(5 毫克)加到甲醇(5 毫升)中, 氬氣置換, 零攝氏度反應3小時。LC/MS 監測反應結束後, 反應液過濾, 濾液濃縮得到中間體 25(70 毫克, 粗產物), 產物為白色固體。LCMS: m/z 454.4 (M+H)。

【0107】 步驟4: N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-苯乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並 [2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A5)的合成

將中間體 25(70 毫克, 0.155 毫莫耳), 三氟乙酸(5 毫升)加到二氯甲烷(5 毫升)中, 室溫反應過夜。TLC 監測反應結束後, 反應液濃縮, 殘留物溶於二氯甲烷中, 依次用飽和碳酸氫鈉水溶液和食

鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮 Prep-TLC(二氯甲烷：甲醇 (v:v)=10:1)純化得到化合物A5 (N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-苯乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺)，23毫克，產率：46%。LCMS: m/z 324.2 (M+H)。

A5送SFC拆分得到A5-P1(4毫克)和A5-P2(4毫克)

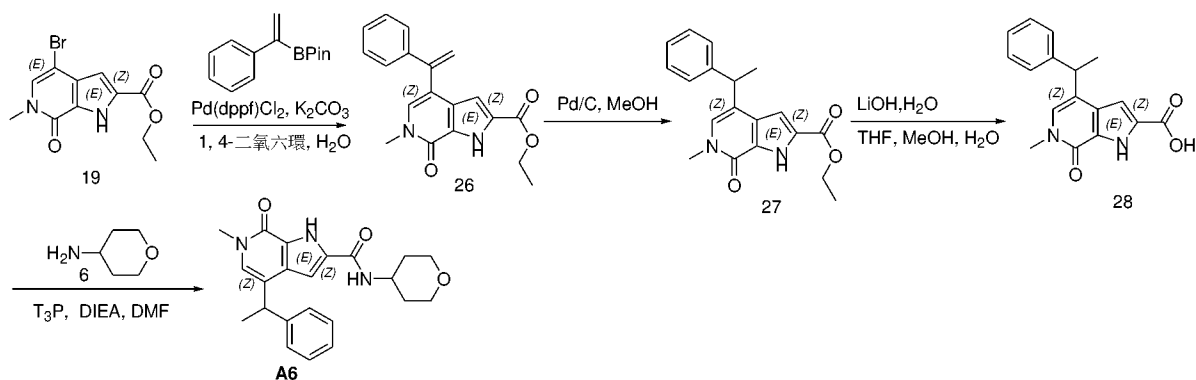
A5-P1的譜圖資料如下：LCMS: m/z 324.2 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.21-7.15 (m, 4H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 2H), 1.55 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 1.11-1.07 (m, 3H)。

A5-P2 的 譜 圖 資 料 如 下：LCMS: m/z 324.2 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.21-7.15 (m, 4H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 2H), 1.55 (d, $J=8$ Hz, 3H), 1.11-1.07 (m, 3H)。

【0108】實施例A6合成路線：



【0109】步驟1：乙基 6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯的合成(中間體26)

在乾燥的100 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體19(120 毫克, 0.4 毫莫耳), 中間體2(120 毫克, 0.52 毫莫耳), 碳酸鉀(166 毫克, 1.2 毫莫耳) 和1,4-二氧六環(40 毫升), 蒸餾水(6 毫升), 加入[1, 1'-雙(三苯基膦)二茂鐵]二氯化鈹二氯甲烷絡合物 (33 毫克, 0.04 莫耳), 置換氮氣3次, 加熱至80攝氏度, 攪拌反應18小時。LCMS監測反應完畢後, 減壓濃縮, 用層析管柱管柱層析法(純乙酸乙酯)純化所得殘餘物, 得到乙基 6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯(中間體26)(60 毫克, 淺黃色油), 產率: 46.5%。LCMS: m/z 322.9 (M+H)。

【0110】 步驟2: 乙基 6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯的合成(中間體27)

在乾燥的100 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體26(40 毫克, 0.12 毫莫耳), 甲醇(40 毫升), 加入含水鈹/碳(40 毫克), 在1大氣壓氮氣氣氛下攪拌反應4小時, LCMS監測反應結束後, 過濾, 濾液濃縮, 得到乙基 6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯(中間體27)(40 毫克, 淺白色固體), 產率: 99%。LCMS: m/z 324.9(M+H)。

【0111】 步驟3: 6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸的合成(中間體28)

在乾燥的100 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體27(40

毫克，0.12 毫莫耳)，氫氧化鋰合一水(16 毫克，0.37 毫莫耳)，蒸餾水(5 毫升)，甲醇(5 毫升)，四氫呋喃(20 毫升)，室溫攪拌反應18小時。LCMS監測反應結束後，減壓濃縮，加入蒸餾水(10 毫升)溶解所得殘餘物，用2 N的鹽酸水溶液調節pH至4-5，過濾，濾餅經乾燥，得到6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸(中間體 28)(26.6 毫克，淺黃色固體)，產率：80%。LCMS: m/z 296.9(M+H)。

【0112】 步驟4：6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺的合成(A6)

在乾燥的100 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體28(30 毫克，0.09 毫莫耳)，中間體6(21 毫克，0.21 毫莫耳)，N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)，1-丙基磷酸環酐(258 毫克，0.39 毫莫耳)，N,N-二異丙基乙胺(51 毫克，0.39 毫莫耳)，室溫攪拌反應18小時。LCMS監測反應結束後，用碳酸氫鈉飽和水溶液調節pH至8-9，加入飽和食鹽水(30 毫升)，乙酸乙酯(20 毫升*3)萃取，合併有機相，飽和食鹽水(30 毫升*2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用prep-HPLC純化所得殘餘物，得到6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A6)(12 毫克，白色固體)，產率：29%。

LCMS: m/z 379.8(M+H)。

A6經手性拆分得到A6-P1：4.3 毫克，白色固體，A6-P2：4.2 毫克，白色固體。

拆分條件：手性柱：OJ-H；

流動相：70% 二氧化碳 + 30% 乙醇(0.2% 二乙胺)

流速：40 g/min

A6-P1的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 380.0(M+H)。

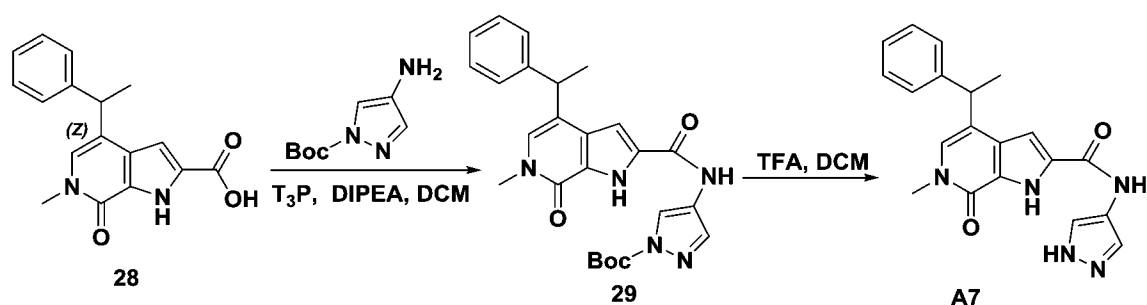
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34–7.23 (m, 4H), 7.19–7.14 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.09–4.02 (m, 1H), 3.98–3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.53–3.47 (m, 2H), 1.88–1.85 (m, 2H), 1.69–1.56 (m, 5H)。

A6-P2的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 380.0 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32–7.24 (m, 4H), 7.19–7.14 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.08–4.03 (m, 1H), 3.98–3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.53–3.47 (m, 2H), 1.89–1.84 (m, 2H), 1.68–1.59 (m, 5H)。

【0113】 實施例A7合成路線：



【0114】步驟1：第三丁基4-(6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3]吡啶-2-碳雜草醯胺基)-1H-吡唑-1-羧酸酯的合成(中間體29)

在乾燥的50 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體28(51 毫克, 0.17 毫莫耳)，第三丁基-3-胺基吡唑羧酸酯 2-(31 毫克, 0.17 毫莫耳)，N,N-二異丙基乙胺(44 毫克, 0.34 毫莫耳)和二氯甲烷(10 毫升)後再加入1-丙基磷酸酐(50%的乙酸乙酯溶液, 216 毫克, 0.34 毫莫耳)。室溫攪拌反應2小時。加入水(5 毫升)，用二氯甲烷萃取(10 毫升×2)，合併有機相。減壓濃縮，用管柱層析法(二氯甲烷:甲醇(v:v)= 20:1)純化所得殘餘物，得到第三丁基4-(6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3]吡啶-2-碳雜草醯胺基)-1H-吡唑-1-羧酸酯(中間體29)(21 毫克, 黃色固體)，產率：27%。LCMS: m/z 362.2(M+H-B^oC)。

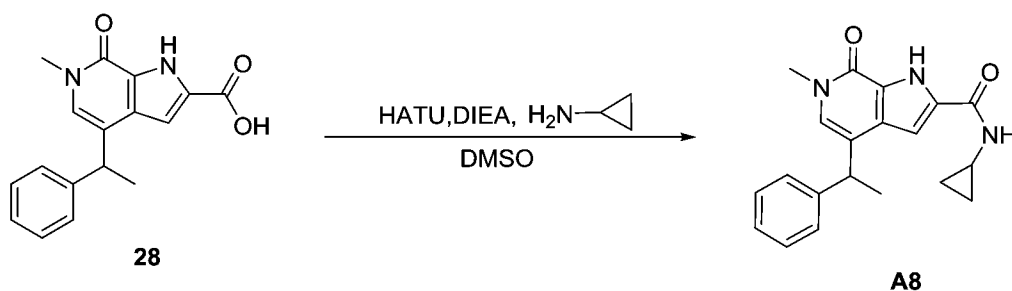
【0115】步驟2：6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-N-(1H-吡唑-4-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3]吡啶-2-甲醯胺的合成(A7)

在乾燥的50 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體29(21 毫

克, 0.045 毫莫耳), 三氟乙酸(1 毫升)和二氯甲烷(10 毫升)。室溫攪拌反應4小時。減壓濃縮, 用反相製備法純化所得殘餘物, 得到6-甲基-7-羰基-4-(1-苯基乙基)-N-(1H-吡啶-4-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3]吡啶-2-甲醯胺(A7)(2.3 毫克, 白色固體), 產率: 14%。

A7的譜圖資料如下: LCMS: m/z 362.2(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.28 (q, $J = 7.6$ Hz 1H), 3.67 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0116】 實施例A8合成路線：



【0117】 步驟1： N-環丙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-苯乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A8)的合成

在50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體28(100毫克, 0.337毫莫耳), 環丙胺(57.8毫克, 1.01毫莫耳), HATU(192毫克, 0.506毫莫耳), N,N-二異丙基乙胺(262毫克, 2.02毫莫耳)和5毫升的二甲亞磺。室溫反應兩個小時後。TLC監測反應完畢, 反應液加水稀釋, 用乙酸乙酯萃取兩次, 收集有機相, 飽和食鹽水洗滌,

無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用層析管柱(二氯甲醇：甲醇(v:v)=15:1)純化粗產物80毫克，手性拆分得到產物A8(P1：26毫克，白色固體；P2：27毫克，白色固體)，拆分方法如A6-P1和A6-P2。

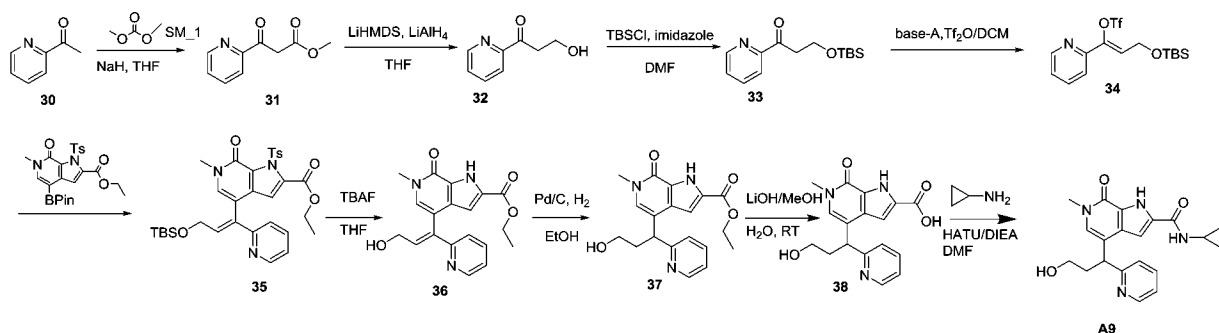
A8-P1的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 336.4(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.05 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.72-0.69 (m, 2H), 0.52-0.49 (m, 2H)。

A8-P2的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 336.4 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.05 (brs, 1H), 8.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.79-2.77 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)。

【0118】實施例A9合成路線：



【0119】步驟1：吡啶-2-甲醯基乙酸甲酯(31)的合成

在乾燥的500毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入四氫呋喃(200

毫升)，氫化鈉(3.6克，89.25毫莫耳)，中間體30(4.32克，35.70毫莫耳)和碳酸二甲酯(12毫升，142.80毫莫耳)。加熱回流4小時，然後室溫下攪拌反應16個小時。冰浴下加入醋酸(20毫升)淬滅。用水(200毫升)稀釋，乙酸乙酯(200毫升×3)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液(300毫升)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到產物吡啶-2-甲醯基乙酸甲酯(中間體31)(3.5克，黃色液體)，產率：54.0%。

【0120】 步驟2： 3-羥基-1-(2-吡啶)-1-丙酮(中間體32)的合成

在乾燥的250毫升圓底燒瓶中零攝氏度下依次加中間體31(8.0克，44.69毫莫耳)，六甲基二矽基胺基鋰(45.7毫升，44.69毫莫耳)，零攝氏度攪拌30分鐘。然後加入四氫鋁鋰(3.40克，89.38毫莫耳)，零攝氏度攪拌4小時。TLC檢測反應完畢。加入水(2.3毫升)，過濾，用乙酸乙酯(200毫升)洗滌。濾液用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到產物3-羥基-1-(2-吡啶)-1-丙酮(中間體32)(9.1克，粗產物，黃色液體)，直接用於下一步。LCMS: m/z 152.2 (M+H)。

【0121】 步驟3： 3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(吡啶-2-基)丙-1-酮(中間體33)的合成

在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體32(4.20克，27.8毫莫耳)，N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)，咪唑(1.89克，

83.4毫莫耳)和第三丁基氯二甲基矽烷(4.2克，41.7毫莫耳)。室溫下攪拌，反應16個小時。反應完畢，加入水(200毫升)。用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到產物3 - ((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(吡啶-2-基)丙-1-酮(中間體33)(1.2克，黃色液體)，兩步產率：35.29%。

【0122】 步驟4：3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-(吡啶-2-基)丙-1-烯-1-基三氟甲磺酸(中間體34)的合成

冰浴下，在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體33(530毫克，2.0毫莫耳)，二氯甲烷(20毫升)，2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶(615毫克，3毫莫耳)和三氟甲磺酸酐(677毫克，2.4毫莫耳)。冰浴下攪拌，反應3個小時。反應完畢，加入水(50毫升)。用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，濃縮物管柱層析(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1)得到產物3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-(吡啶-2-基)丙-1-烯-1-基三氟甲磺酸(中間體34)(300毫克，黃色液體)，產率：38.0%。LCMS: m/z 398.1 (M+H)。

【0123】 步驟5：4-(3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-(吡啶-2-基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體35)的合成

在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體34(300毫

克，0.6毫莫耳)，6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1-對甲苯基-6,7-二氫-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(262毫克，0.66毫莫耳)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(55毫克，0.06毫莫耳)，1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鎢金剛烷(53毫克，0.18毫莫耳)，碳酸鈉(191毫克，1.8毫莫耳)，1,4-二氧六環(20毫升)和水(5毫升)。50攝氏度攪拌，反應3個小時。反應完畢，減壓濃縮，濃縮物管柱層析(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1)得到產物4-(3-((第三丁基二甲基甲矽烷基)氧基)-1-(吡啶-2-基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯35(200毫克，黃色固體)，產率：53.0%。LCMS: m/z 622.3 (M+H)。

【0124】步驟6：4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體36)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體35(180毫克，0.6毫莫耳)，四丁基氟化銨(1毫升，1毫莫耳)和四氫呋喃(5毫升)。室溫攪拌，反應3個小時。反應完畢，減壓濃縮，濃縮物管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到產物4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙-1-烯-1-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體36)(55毫克，黃色固體)，產率：54.0%。LCMS: m/z

354.2 (M+H)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0125】 步驟7：4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體37)的合成

在乾燥的50毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體36(50毫克，0.14毫莫耳)，鈹/碳(50毫克)和乙醇(10毫升)。在氫氣球下室溫攪拌，反應3個小時。反應完畢，過濾，濾液減壓濃縮得到產物4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體37)(38毫克，黃色固體)，產率：76%。LCMS: *m/z* 356.2 (M+H)。

【0126】 步驟8：4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸(中間體38)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體37(38毫克，0.11毫莫耳)，氫氧化鋰(0.33毫升，0.33毫莫耳；1莫耳每升)，甲醇(2毫升)和水(1毫升)。室溫攪拌，反應6個小時。減壓濃縮，調整pH到3-4。減壓濃縮，濃縮物經逆相高效液相層析管柱得到產物4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸(中間體38)(25毫克，白色固體)，產

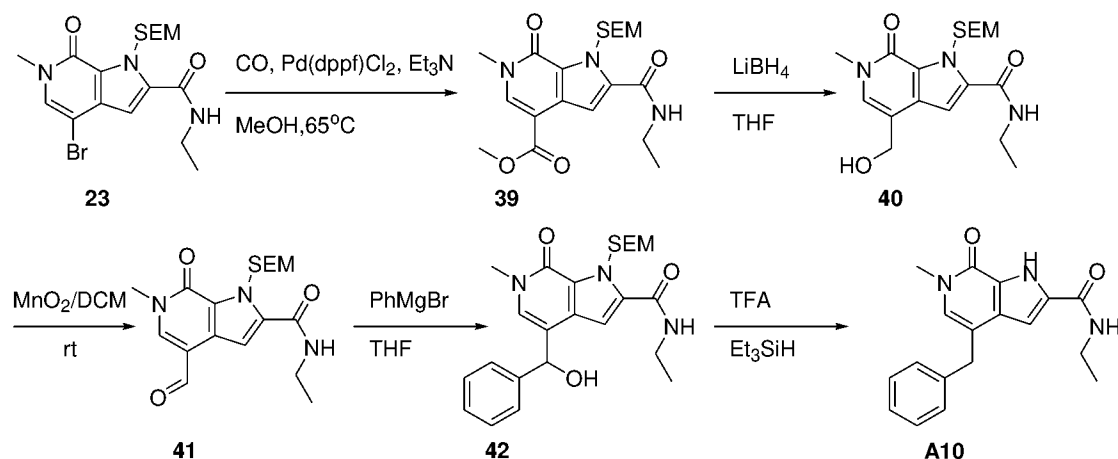
率：71%。LCMS: m/z 328.2 (M+H)。

【0127】 步驟9：N-環丙基-4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A9)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體38(25毫克，0.076毫莫耳)，環丙胺(22毫克，0.382毫莫耳)，N,N-二異丙基乙基胺(50毫克，0.382毫莫耳)和N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)。最後加入2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(44毫克，0.11毫莫耳)。室溫下攪拌，反應2個小時。反應完畢，用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物N-環丙基-4-(3-羥基-1-(吡啶-2-基)丙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A9)(2毫克，白色固體)，產率：12.5%。

LCMS: m/z 367.3 (M+H)。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.48 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 0.76 – 0.64 (m, 2H), 0.57 – 0.46 (m, 2H)。

【0128】 實施例A10合成路線：



【0129】 步驟1：2-(乙基胺基甲醯基)-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-羧酸甲酯(中間體39)的合成

室溫下將中間體23(800毫克，1.87毫莫耳)，三乙胺(567毫克，5.61毫莫耳)，1,1-二(二苯基膦)二茂鐵)二氯化鈣(137毫克，0.187毫莫耳)依次加入到甲醇(50毫升)中，一氧化碳置換三次，回流過夜。TLC監測反應結束後，反應液濃縮乾殘留物溶於乙酸乙酯中，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=4/1)分離得到中間體39(540毫克，產率：70%)，產物為淡黃色固體。LCMS: m/z 380.2 (M-Et)。

【0130】 步驟2：N-乙基-4-(羥甲基)-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體40)的合成

中間體39(540毫克，1.33毫莫耳)，硼氫化鋰(146毫克，6.65毫莫耳)依次加到THF(10毫升)中，50攝氏度反應過夜。LC/MS監

測反應結束後，反應液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到中間體40(277毫克，產率：55%)，產物為白色固體。LCMS: m/z 380.2 (M+H)。

【0131】 步驟3：N-乙基-4-甲醯基-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體41)的合成

將中間體40(277毫克，0.73毫莫耳)，二氧化錳(635毫克，7.3毫莫耳)加到二氯甲烷(15毫升)中，室溫反應過夜。LC/MS(HHC16015-038R)監測反應結束後，反應液過濾，濾液濃縮得到中間體41(240毫克，產率：87%)。LCMS: m/z 378.2 (M+H)。

【0132】 步驟4：N-乙基-4-(羥基(苯基)甲基)-6-甲基-7-氧代-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體42)的合成

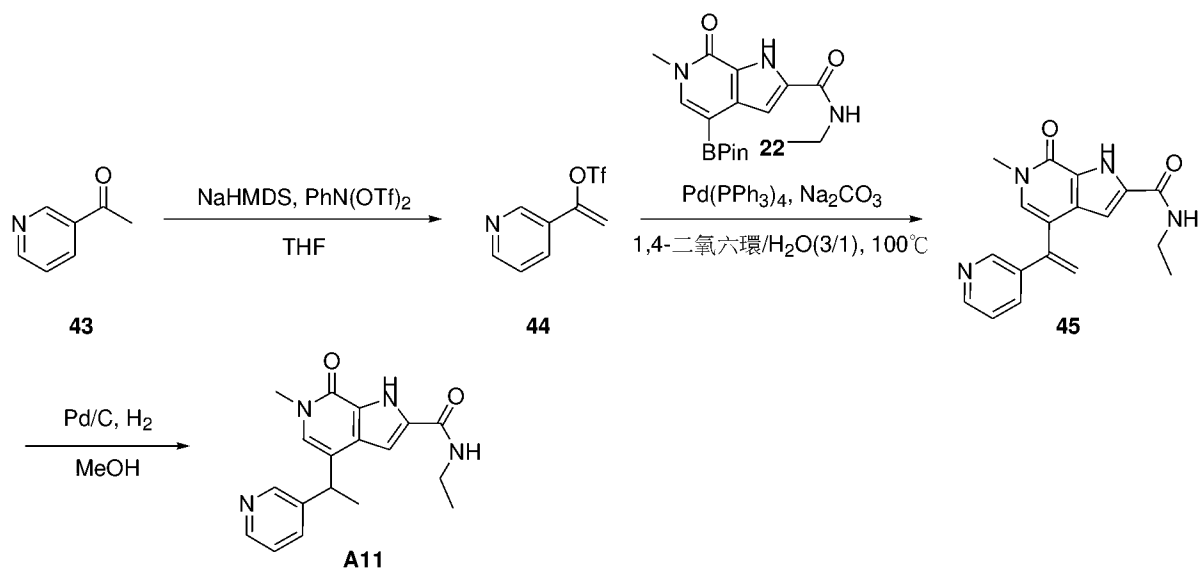
零攝氏度氮氣保護下，將苯基溴化鎂(3毫耳/升，0.64毫升，1.92毫莫耳)滴加到中間體41(240毫克，0.64毫莫耳)四氫呋喃(20毫升)溶液中，零攝氏度反應一小時。TLC監測反應結束後，反應液用飽和氯化銨淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮 Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇(v:v)=20:1)分離得到中間體42(240毫克，產率：82%)，產物為

白色固體。LCMS: m/z 456.2 ($M+H$)。

【0133】 步驟5：4-苄基-N-乙基胺基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺的合成

將中間體42(50毫克, 0.11毫莫耳), 三乙基矽氫(38毫克, 0.33毫莫耳) 加到 TFA(5 毫升) 中, 50 攝氏度反應 2 天。LC/MS(HHC16015-040C)監測反應結束後, 反應液濃縮乾, 殘留物溶液二氯甲烷中, 飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液濃縮 Prep-HPLC(二氯甲烷/甲醇(v:v)=15:1)分離得到化合物A10(7毫克, 產率: 20%)。LCMS: m/z 310.2 ($M+H$)。 ^1H -NMR(DMSO, 400 MHz): 12.16 (br, 1H), 8.32 (br, 1H), 7.29 (br, 4H), 7.15 (br, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.26 (br, 2H), 1.13 (br, 3H)。

【0134】 實施例A11合成路線



【0135】 步驟1：1-(吡啶-3-基)乙烯基三氟甲磺酸酯(中間體44)

的合成

在乾燥的100毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體43(3.00克，24.76毫莫耳)，四氫呋喃(60毫升)。氮氣置換3次。反應體系冷卻至-70攝氏度，慢慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2M，18.57毫升，37.15毫莫耳)。-40攝氏度攪拌，反應1個小時，慢慢加入N-苯基雙(三氟甲烷磺醯)亞胺(8.85克，24.76毫莫耳)的四氫呋喃(15毫升)溶液。0攝氏度攪拌，反應4個小時。TLC監測，反應完畢，-70攝氏度下，用甲醇/乙酸乙酯(1/10，33毫升)淬滅反應，減壓濃縮。殘留物用矽膠管柱(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=5:1)純化，得到產物1-(吡啶-3-基)乙烯基三氟甲磺酸酯(中間體44)(1.8克，黃色的油)，純度：50%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：8.73-8.72 (m, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 8.32 (d, *J* =4.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* =4.8 Hz, 1H)。

【0136】 步驟2：N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-(吡啶-3-基)乙烯基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-2-甲醯胺(中間體45)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體44(150毫克，0.43毫莫耳)，中間體22(440毫克，1.74毫莫耳)，1,4-二氧六環(3毫升)，水(1毫升)，四三苯基磷鉀(50毫克，0.04毫莫耳)和碳酸鈉(115毫克，1.09毫莫耳)。加熱至100攝氏度，反應2個小

時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=10：1)純化，得到產物N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-(吡啶-3-基)乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體45)(110毫克，黃色固體)，產率：78.53%。LCMS: m/z 323.1 (M+H)。

【0137】 步驟3：N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-(吡啶-3-基)乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A11)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體45(110毫克，0.34毫莫耳)，甲醇(5毫升)和鈀/碳(11毫克)。氫氣置換3次。室溫攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=10：1)純化，得到產物N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(1-(吡啶-3-基)乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺A11(30毫克，白色固體)，產率：27.2%。最終中間體送SFC拆分得到A11-P1(15毫克)和A11-P2(15毫克)。

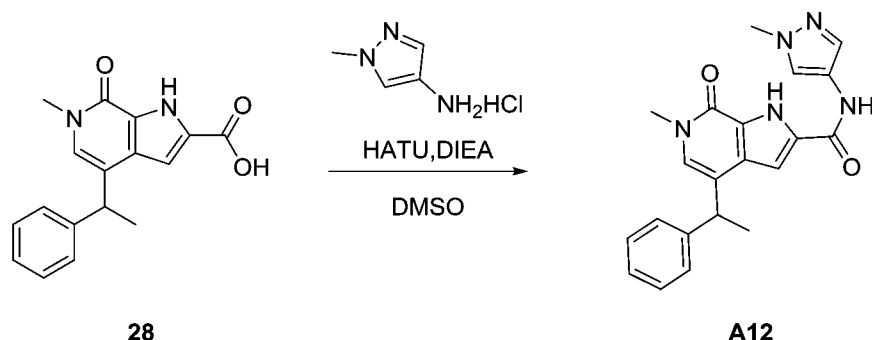
A11-P1的譜圖資料如下：LCMS: m/z 325.2 (M+H)。

RT=0.731min (2.50 min). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.12 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

A11-P2的譜圖資料如下： LCMS: m/z 335.2 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.14 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0138】 實施例A12合成路線



【0139】 在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體28(200毫克，0.67毫莫耳)，二甲基亞砷(3毫升)，2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(385毫克，1.01毫莫耳)和N,N-二異丙基乙基胺(0.67毫升，4.04毫莫耳)。室溫下攪拌30分鐘，加入中間體1-甲基4-胺基吡唑鹽酸鹽(135毫克，1.01毫莫耳)的游離態。室溫下攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，減壓濃縮。殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=10:1)純化，得到產物6-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-4-(1-苯乙基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺A12(52毫克，黃色固體)，產率：20.50%。最終中間體送SFC拆分得到A12-P1(29

毫克)和A12-P2(23毫克)。

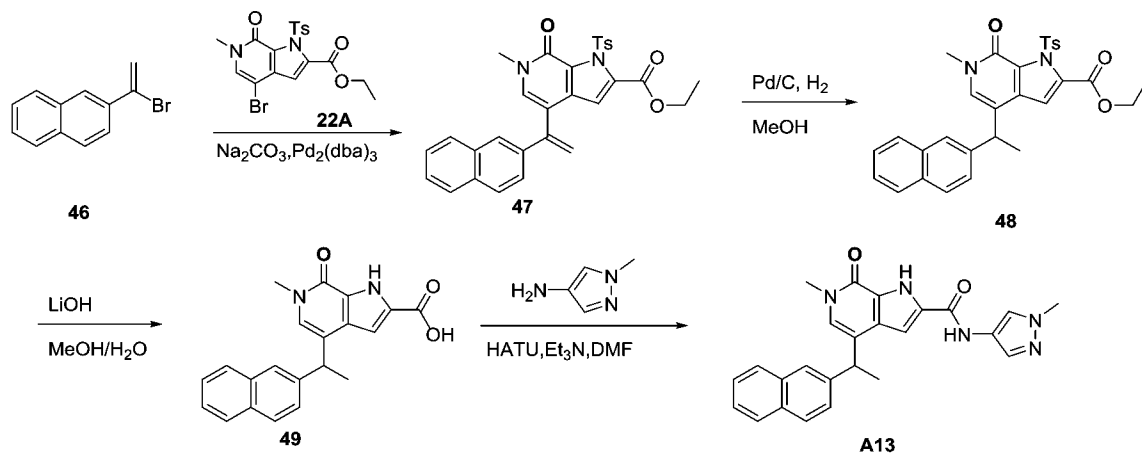
實施例A12-P1的譜圖資料如下：LCMS: m/z 376.2 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.21 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 3H)。

實施例A12-P2的譜圖資料如下：LCMS: m/z 376.1 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.24-12.19 (m, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0140】 實施例A13合成路線：



【0141】 步驟1：乙基6-甲基-4-(1-萘-2-基)乙烯基)-7-氧代-1-甲基苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸的合成(中間體47)

在盛有10毫升1,4二氧六環和2.5毫升水的50毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體22A (180毫克, 0.773毫莫耳), 中間體

46(464毫克, 0.930毫莫耳), 碳酸鈉(246毫克, 2.31毫莫耳), 1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈮(70毫克, 0.077毫莫耳)和金剛烷(67毫克, 0.23毫莫耳)。N₂保護下100攝氏度反應兩小時後。TLC監測反應完畢, 反應液加水稀釋, 用乙酸乙酯萃取兩次, 收集有機相, 飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮。用層析管柱(石油醚: 乙酸乙酯(v:v)=1:1)純化粗產物, 得到產物47(145毫克, 黃色固體), 產率: 32.2%。LCMS: m/z 527.1 (M+H)。

【0142】 步驟2: 乙基6-甲基-4-(1-萘-2-基)乙基)-7-氧代-1-對甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸的合成(中間體48)

在盛有10毫升甲醇的100毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體47(145毫克, 0.276毫莫耳)和Pd/C(15毫克, Wt10%), 氫氣環境下室溫反應過夜, TLC監測反應結束後反應體系過濾, 濾液濃縮, 得到粗產物(中間體48)(130毫克, 黃色固體), 產率: 89.2%。LCMS: m/z 529.2 (M+H)。

【0143】 步驟3: 6-甲基-4-(1-萘-2-基)乙基)-7-6-氧代-2,3-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸的合成(中間體49)

在乾燥的100毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體48(130毫克, 0.25毫莫耳), 氫氧化鈉(29.5毫克, 0.73毫莫耳), 12毫升的甲醇和4毫升的水。60攝氏度反應3小時。TLC監測反應結束後,

反應液濃縮，殘餘物加入少量水，用4莫耳鹽酸調節pH至5-6。過濾，濾餅乾乾燥後得到中間體49(80毫克，白色固體)，產率：82.3%。
LCMS: m/z 347.1 (M+H)。

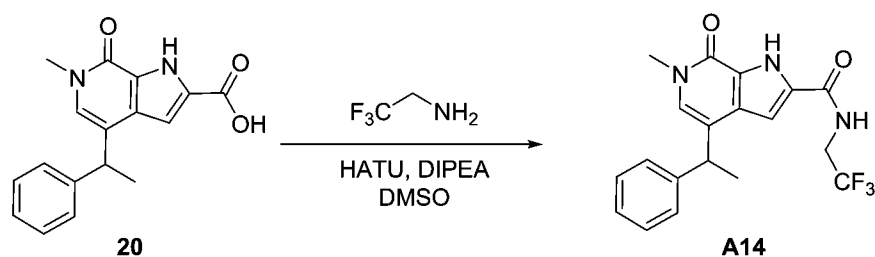
【0144】 步驟4：6-甲基-7-氧代-4-(1-苯乙基)-N-(1H-吡啶-4-基)-6,7-二氫-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A13)

在盛有5毫升二甲基亞碲的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體49(80毫克，0.23毫莫耳)，HATU(132毫克，0.34毫莫耳)，N,N-二異丙基乙胺(179毫克，1.39毫莫耳)和1-甲基-1H-吡啶-4-胺(93毫克，0.69毫莫耳)。室溫反應一小時後。TLC監測反應完畢，反應液加水稀釋，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用層析管柱(二氯甲烷：甲醇=20:1)純化粗產物，得到產物A13(16毫克，白色固體)，產率：16.3%。

實施例A13的譜圖資料如下：LCMS: m/z 426.4(M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.26 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0145】 實施例A14合成路線：



【0146】將中間體20(120毫克，0.41毫莫耳)溶於二甲亞砜(5毫升)中，再依次往反應體系中添加，2-(7-氧化苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(232毫克，0.61毫莫耳)，N,N-二異丙基乙胺(159毫克，1.23毫莫耳)，2,2,2-三氟乙胺(60毫克，0.61毫莫耳)，並在室溫下反應16小時。當LCMS顯示原料消耗完並有新中間體生成後，將反應體系倒入水(10毫升)中，用乙酸乙酯(10毫升)萃取三次，再將合併後的有機相用飽和氯化鈉水溶液(10毫升)水洗三次，無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮後的有機相用prep-TLC (二氯甲烷/甲醇=20/1)分離得到化合物A14(115毫克，產率：74.4%)，產物為黃色固體。最後將所得到的中間體SFC拆分得到A14-P1(17毫克)和A14-P2(24毫克)。

A14-P1的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 378.3 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.14 – 3.96 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -70.56 (s)。

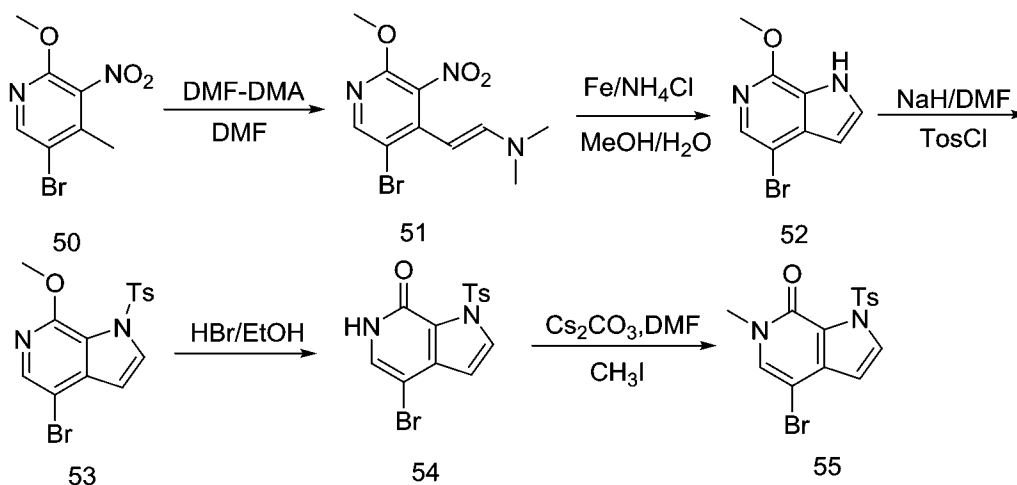
A14-P2的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 378.3 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.25 – 4.03 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -70.28 (s)。

【0147】 中間體55的合成路線：



【0148】 步驟 1：(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺(中間體51)

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中加入化合物1(1.5g，6毫莫耳)以及15毫升的DMF，加熱至80℃，然後緩慢滴加7毫升(48 毫莫耳)的DMF-DMA，滴加完畢後，升溫至95℃，反應過夜。TLC檢測反應完畢，冷卻至室溫，將反應物加入冷水中，過濾可得產物(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N，N-二甲基乙烯-1-胺1.2g 硼酸。

【0149】 步驟2：4-溴-7-甲氧基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡

啖(中間體52)的合成

在乾燥的2000 毫升三口燒瓶中依次加入中間體51(40g，0.14莫耳)、鐵粉(39g，0.7莫耳)、氯化銨(37g，0.7莫耳)以及800毫升甲醇和100毫升水，90℃回流過夜，趁熱過濾，管柱層析分離可得中間體52 (18克，0.08莫耳)。

【0150】 步驟3：1-對甲苯磺醯基-N-4-溴-7-甲氧基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啖(中間體53)的合成

在乾燥的250 毫升三口燒瓶中加入化合物52(18克，0.08莫耳)以及70毫升DMF，冰浴下緩慢加入NaH(9.6克，0.24莫耳)，冰浴下反應1h，然後加入TosCl(23克，0.12莫耳)的DMF溶液，加完後，室溫下反應2h。飽和氯化銨溶液淬滅，管柱層析可得中間體53(25克，0.07莫耳)。

【0151】 步驟4：1-N-對甲苯磺醯基-4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啖(中間體54)的合成

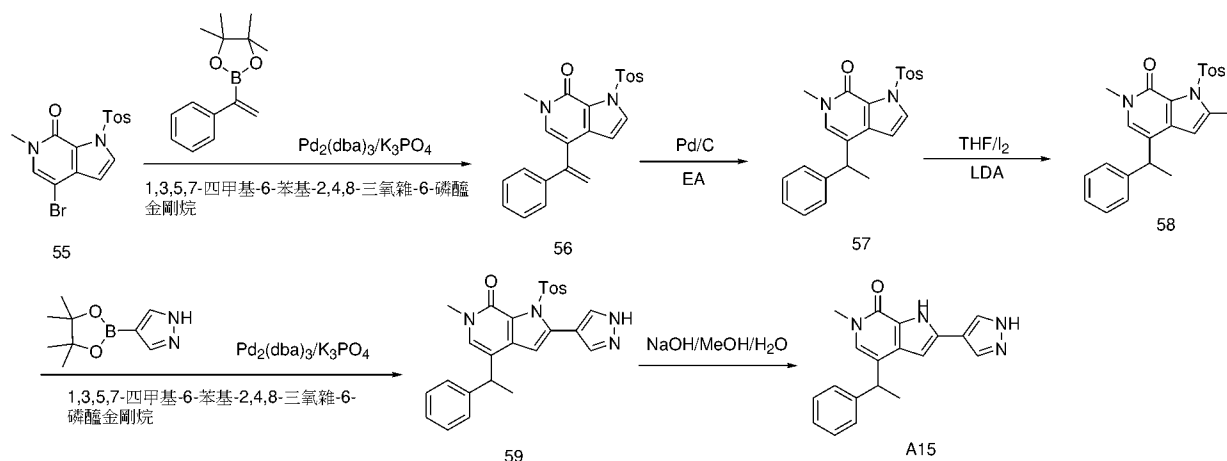
在乾燥的250 毫升三口燒瓶中中間體53(14克，0.04莫耳)以及HBr(70毫升，40%水溶液)和40毫升乙醇，90℃下反應2h，冷卻至室溫過濾可得中間體54(12克，0.03 莫耳)。

【0152】 步驟5：4-溴-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啖(中間體55)的合成

在乾燥的250 毫升三口燒瓶中依次加入化合物5(12克,0.04莫

耳)、碳酸銨(16克, 0.05莫耳)以及100毫升的DMF, 室溫下加入碘甲烷(22克, 0.16莫耳), 室溫反應過夜, 加水淬滅, 萃取, 管柱層析分離可得中間體55(8.5克, 0.03莫耳)。

【0153】 實施例A15合成路線



【0154】 步驟1：6-甲基-4-(1-苯基乙烯基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體56)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入4-溴-6-甲基-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (中間體55)(1 克, 2.63 毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基乙烯基)-1,3,2-二氧硼戊環(604 毫克, 2.63 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (241 毫克, 0.26 毫莫耳)、 K_3PO_4 (1.2 克, 5.26 毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(77 毫克, 0.26 毫莫耳)以及加入8 毫升的1,4-二氧六環溶液和2 毫升的 H_2O , 在氮氣的保護下, 70°C 反應12h。TLC監測反應完畢後, 過濾, 濾餅用大量乙酸乙酯洗滌, 濾

液旋乾，然後向粗產物中緩慢加入100 毫升水，乙酸乙酯萃取(100 毫升×3)，合併有機相，飽和食鹽水洗滌(50 毫升×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產物，最後經過管柱層析，可以得到6-甲基-4-(1-苯基乙烯基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體56) 600 毫克。LCMS: m/z 405.1 (M+H)。

【0155】 步驟2：6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(57)的合成

在乾燥的100 毫升三口燒瓶中依次加入6-甲基-4-(1-苯基乙烯基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體56)(600 毫克，1.49 毫莫耳)以及40 毫升乙酸乙酯，氫氣置換後加入Pd/C 220 毫克，氫氣置換後反應過夜，TLC監測反應完畢後，過濾，濾餅用大量乙酸乙酯洗滌，濾液旋乾即可得6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體57)600 毫克。LCMS: m/z 407.1 (M+H)。

【0156】 步驟3：2-碘-6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體58)的合成

在乾燥的100 毫升三口燒瓶中依次加入6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(57)(250 毫克,0.615 毫莫耳)以及4 毫升的THF,在零下70℃下緩

慢加入LDA(0.9 毫升,1.8毫莫耳),零下70℃下反應40分鐘,然後加入碘單質(460 毫克, 1.8毫莫耳),反應十分鐘,TLC監測反應完畢,加入飽和氯化銨淬滅,乙酸乙酯萃取(50 毫升×3),合併有機相,飽和食鹽水洗滌(50 毫升×3),無水硫酸鈉乾燥,過濾,濾液減壓濃縮得到粗產物,最後經過管柱層析,可以得到2-碘-6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體58)130 毫克。LCMS: m/z 533.0 (M+H)。

【0157】 步驟4: 6-甲基-4-(1-苯乙基)-2-(1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體59)的合成

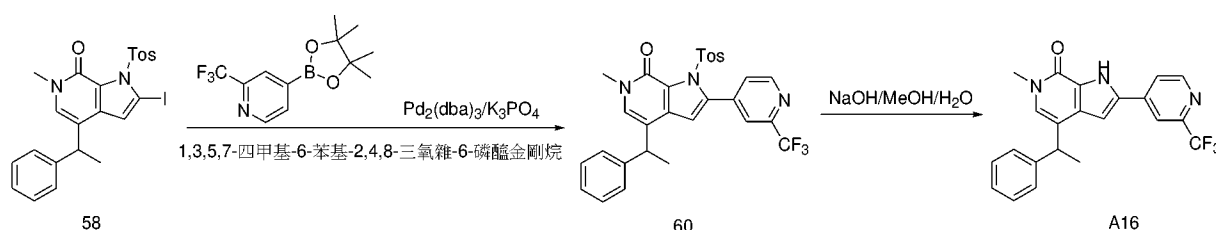
在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入2-碘-6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體58)(50 毫克, 0.1 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(6)(60 毫克, 0.3 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃(9 毫克, 0.01 毫莫耳)、K₃PO₄(53 毫克, 0.25 毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(3 毫克, 0.01 毫莫耳)以及加入4 毫升 的1,4-二氧六環溶液和1 毫升的H₂O,在氮氣的保護下,70℃反應12h。TLC監測反應完畢後,過濾,濾餅用大量乙酸乙酯洗滌,濾液旋乾,然後向其中加入50 毫升水,乙酸乙酯萃取(50 毫升×3),合併有機相,飽和食鹽水洗滌(50 毫升×3),無水硫

酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產物，最後經過管柱層析，可以得到6-甲基-4-(1-苯乙基)-2-(1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體59)30 毫克。LCMS: m/z 473.0 (M+H)。

【0158】 步驟5：6-甲基-4-(1-苯乙基)-2-(1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A15)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入6-甲基-4-(1-苯乙基)-2-(1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(7)(30 毫克,0.064 毫莫耳)，甲醇2 毫升和水0.5 毫升，然後向其中加入氫氧化鈉(7 毫克，0.18 毫莫耳)，80℃反應2h，TLC監測反應完畢後，粗產物減壓濃縮得到，經過管柱層析，可以得到6-甲基-4-(1-苯乙基)-2-(1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A15)7 毫克。LCMS: m/z 319.0 (M+H)。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): δ 12.92 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0159】 實施例A16合成路線：



【0160】 步驟1：6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-甲苯磺醯基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體60)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入2-碘-6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體58)(50 毫克, 0.1 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(82 毫克, 0.3 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 毫克, 0.01 毫莫耳)、 K_3PO_4 (53 毫克, 0.25 毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(3 毫克, 0.01 毫莫耳)以及加入4 毫升 的1,4-二氧六環溶液和1 毫升的 H_2O ，在氮氣的保護下，70℃反應12h。TLC監測反應完畢後，過濾，濾餅用大量乙酸乙酯洗滌，濾液旋乾，然後向其中加入50 毫升水，乙酸乙酯萃取(50 毫升×3)，合併有機相，飽和食鹽水洗滌(50 毫升×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產物，最後經過管柱層析，可以得到6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-甲苯磺醯基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體60)40 毫克。LCMS: m/z 552.0 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0161】 步驟2：6-甲基-4-(1-苯乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A16)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入6-甲基-4-(1-苯乙

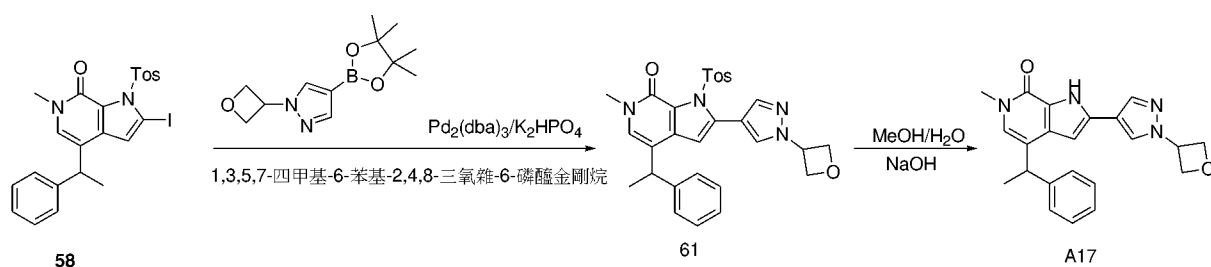
基)-1-甲磺醯基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(60)(40 毫克, 0.73 莫耳)以及2 毫升甲醇和0.5 毫升水, 然後向其中加入氫氧化鈉(8 毫克, 0.22 毫莫耳), 80°C 反應2h, TLC監測反應完畢後, 粗產物減壓濃縮得到, 經過管柱層析, 可以得到6-甲基-4-(1-苯乙基)-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A16)12 毫克。

實施例A16的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 398.0 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 12.77 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0162】 實施例A17合成路線：



【0163】 步驟1：6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1-甲磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體61)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入2-碘-6-甲基-4-(1-苯乙

基)-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體58)(130 毫克, 0.24 毫莫耳)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶 (92 毫克, 0.37 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 毫克, 0.024 毫莫耳)、 K_2HPO_4 (63 毫克, 0.36 毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(7 毫克, 0.024 毫莫耳)以及加入4 毫升的1,4-二氧六環溶液和1 毫升的 H_2O , 在氮氣的保護下, 50°C 反應12h。TLC監測反應完畢後, 過濾, 濾餅用大量乙酸乙酯洗滌, 濾液旋乾, 然後向其中加入50 毫升水, 乙酸乙酯萃取(50 毫升 $\times$ 3), 合併有機相, 飽和食鹽水洗滌(50 毫升 $\times$ 3), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮得到粗產物, 最後經過管柱層析, 可以得到6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體61)40 毫克。LCMS: m/z 529.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

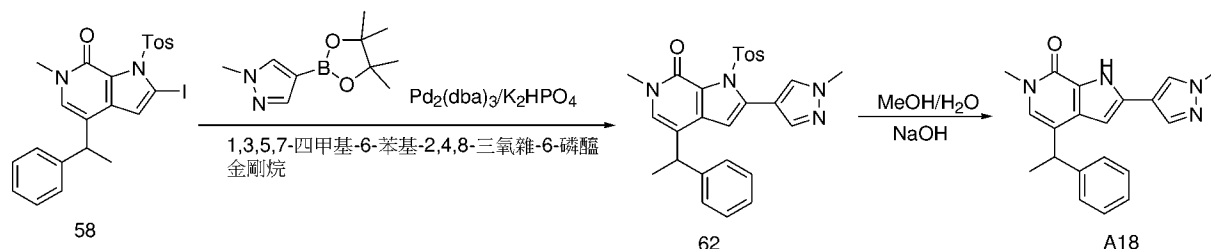
【0164】 步驟2：6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A17)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體61)(40 毫克, 0.076 毫莫耳)

耳)，甲醇2 毫升和水0.5 毫升，然後向其中加入碳酸銨(74 毫克，0.23 毫莫耳)，70℃反應12h，TLC監測反應完畢後，粗產物減壓濃縮得到，經過管柱層析，可以得到6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (A17)18 毫克。LCMS: m/z 375.0 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 12.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 4.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0165】實施例A18合成路線：



【0166】步驟1：6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體62)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入2-碘-6-甲基-4-(1-苯乙基)-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體58)(130 毫克，0.24 毫莫耳)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(76 毫克，0.37 毫莫耳)、

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 毫克, 0.024 毫莫耳)、 K_2HPO_4 (63 毫克, 0.36 毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鎓金剛烷(7 毫克, 0.024 毫莫耳)以及加入4 毫升 的1,4-二氧六環溶液和1 毫升的 H_2O ，在氮氣的保護下， 50°C 反應12h。TLC監測反應完畢後，過濾，濾餅用大量乙酸乙酯洗滌，濾液旋乾，然後向其中加入50 毫升水，乙酸乙酯萃取(50 毫升 $\times$ 3)，合併有機相，飽和食鹽水洗滌(50 毫升 $\times$ 3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產物，最後經過管柱層析，可以得到6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體62)57 毫克。LCMS: m/z 487.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

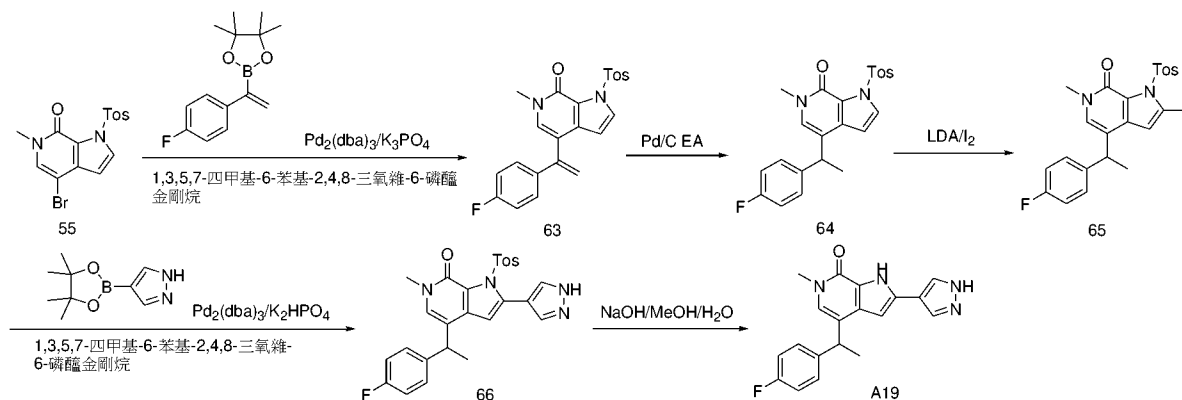
【0167】 步驟2：6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A18)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體62)(57 毫克,0.18 毫莫耳)，甲醇2 毫升和水0.5 毫升，然後向其中加入氫氧化鈉(22 毫克，0.54 毫莫耳)， 80°C 反應2h，TLC監測反應完畢後，粗產物減壓濃縮得到，經過管柱層析，可以得到6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(1-苯乙基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A18) 9.7 毫克。

LCMS: m/z 333.0 ($\text{M}+\text{H}$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 12.02

(s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0168】 實施例A19合成路線



【0169】 步驟1：4-(1-(4-氟苯基)乙烯基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體63)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入4-溴-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (中間體55)(307 毫克, 0.81 毫莫耳)、2-(1-(4-氟苯基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(200 毫克, 0.81 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73 毫克, 0.08 毫莫耳)、 K_3PO_4 (342 毫克, 1.62 毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(24 毫克, 0.08 毫莫耳)以及加入4 毫升的1,4-二氧六環溶液和1 毫升的 H_2O ，在氮氣的保護下， 70°C 反應12h。TLC監測反應完畢後，過濾，濾餅用大量乙酸乙酯洗滌，濾液旋乾，然後向粗產物中緩慢加入100 毫升水，乙酸乙酯萃取(100 毫升 $\times$ 3)，合併有機相，飽和食鹽水洗滌(50 毫

升×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產物，最後經過管柱層析，可以得到4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體63) 210 毫克。LCMS: m/z 405.1 (M+H)。

【0170】 步驟2：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體64)的合成

在乾燥的100 毫升三口燒瓶中依次加入4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體63)(210 毫克，0.50 毫莫耳)以及40 毫升乙酸乙酯，氫氣置換後加入Pd/C 80 毫克，氫氣置換後反應過夜，TLC監測反應完畢後，過濾，濾餅用大量乙酸乙酯洗滌，濾液旋乾即可得4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體64)200 毫克。LCMS: m/z 407.1 (M+H)。

【0171】 步驟3：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-碘-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體65)的合成

在乾燥的100 毫升三口燒瓶中依次加入4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體64)(200 毫克,0.47 毫莫耳)以及4 毫升的THF,在零下70℃下緩慢加入LDA(0.7 毫升,1.41 毫莫耳)，零下70℃下反應40分鐘，然後加入碘單質(360 毫克，1.41 毫莫耳)，反應十分鐘，

TLC監測反應完畢，加入飽和氯化銨淬滅，乙酸乙酯萃取(50 毫升×3)，合併有機相，飽和食鹽水洗滌(50 毫升×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產物，最後經過管柱層析，可以得到4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-碘-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體65)210 毫克。LCMS: m/z 533.0 (M+H)。

【0172】 步驟4：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體66)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-碘-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體65)(210 毫克, 0.38 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(111 毫克, 0.57 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃(35 毫克, 0.038 毫莫耳)、K₂HPO₄(100 毫克, 0.57 毫莫耳)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(11 毫克, 0.038 毫莫耳)以及加入4 毫升的1,4-二氧六環溶液和1 毫升的H₂O，在氮氣的保護下，50℃反應12h。TLC監測反應完畢後，過濾，濾餅用大量乙酸乙酯洗滌，濾液旋乾，然後向其中加入50 毫升水，乙酸乙酯萃取(50 毫升×3)，合併有機相，飽和食鹽水洗滌(50 毫升×3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產物，

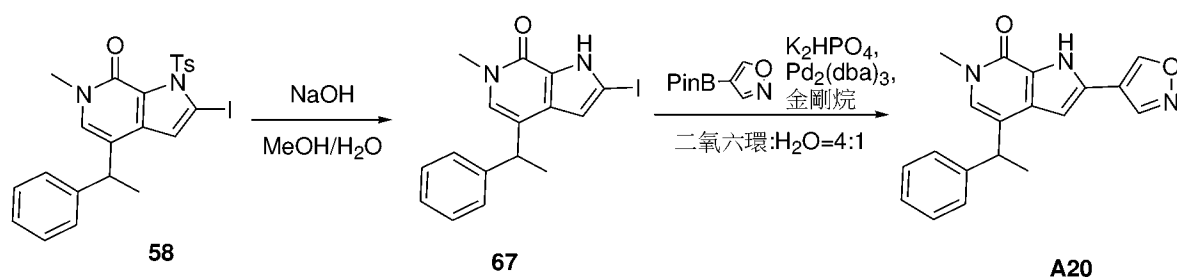
最後經過管柱層析，可以得到4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體66)90 毫克。LCMS: m/z 491.0 (M+H)。

【0173】 步驟5：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A19)的合成

在乾燥的50 毫升三口燒瓶中依次加入4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體66)(90 毫克,0.18 毫莫耳)，甲醇2 毫升和水0.5 毫升，然後向其中加入氫氧化鈉(22 毫克，0.54 毫莫耳)，80℃反應2h，TLC監測反應完畢後，粗產物減壓濃縮得到，經過管柱層析，可以得到4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A19)25 毫克。

LCMS: m/z 337.1 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 12.92 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 2H), 7.16 – 6.95 (m, 3H), 6.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0174】 實施例A20合成路線：



【0175】 步驟1：42-碘-6-甲基-4-(1-苯乙基)-1H-吡咯[2,3-c]

吡啶-7(6H)-酮 (中間體67)

在乾燥的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體58(150毫克，0.28毫莫耳)，氫氧化鈉(56.4毫克，1.41毫莫耳)，9毫升的甲醇和3毫升的水。60攝氏度反應2小時。TLC監測反應結束後，反應降至室溫，反應液加入水後有白色固體析出，過濾，濾餅乾燥後得到產物(中間體67)(90毫克，白色固體)，粗產物。LCMS: m/z 379.2 (M+H)。

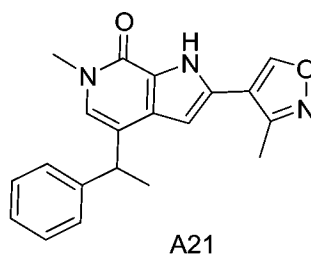
【0176】 步驟2: 2-(異噁唑-4-基)-6-甲基-4-(1-苯乙基)-1H吡咯[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮(A20)

在盛有3.2毫升1,4二氧六環和0.8毫升水的25毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體5(70毫克，0.132毫莫耳)，4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊環-2-基)異噁唑(28.4毫克，0.146毫莫耳)，磷酸氫二鉀(45毫克，0.198毫莫耳)，三(二亞苄基茚丙酮)二鈹(6.0毫克，0.007毫莫耳)和金剛烷(3.9毫克，0.013毫莫耳)。50攝氏度反應三小時後。TLC監測反應完畢，反應液加水稀釋，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到產物A20(7毫克，白色固體)，產率：11.8%。LCMS: m/z 320.1 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.33 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.35-7.14 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.60 (d,

$J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)。

【0177】 實施例A21合成路線：

【0178】 依照實施例A20用原料4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊環-2-基)-3-甲基異噁唑合成實施例A21，結構如下：



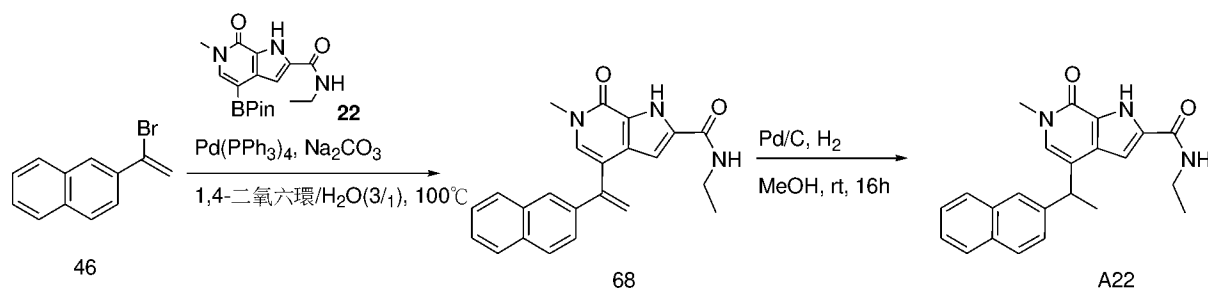
得到產物A21(81毫克，白色固體)，手性拆分得到產物(P1：32毫克，白色固體；P2：33毫克，白色固體)產率：45.7%。LCMS： m/z 334.4 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.22 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.37-7.14 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H)。

A21-P1資料如下：

LCMS： m/z 334.1 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.21 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)。

A21-P2資料如下：

LCMS： m/z 334.1 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.22 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H)。

【0179】 實施例A22合成路線：

【0180】 步驟1：N-乙基-6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙烯基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體68)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體46(150毫克，0.43毫莫耳)，中間體3(122毫克，0.52毫莫耳)，1,4-二氧六環(3毫升)，水(1毫升)，四三苯基膦鈀(50毫克，0.04毫莫耳)和碳酸鈉(115毫克，1.09毫莫耳)。加熱至100攝氏度，反應2個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=20：1)純化，得到產物N-乙基-6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙烯基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體68)(120毫克，白色固體)，產率：74.35%。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz)：8.28-8.26 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0181】 步驟2：N-乙基-6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A22)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體68(110毫

克，0.30毫莫耳)，甲醇(10毫升)和鈹/碳(11毫克)。氫氣置換3次。室溫攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=20：1)純化，得到產物N-乙基-6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(化合物A22)(41毫克，白色固體)，產率：37.10%。最終中間體送SFC拆分得到A22-P1(20毫克)和A22-P2(21毫克)。

A22-P1的譜圖資料如下：

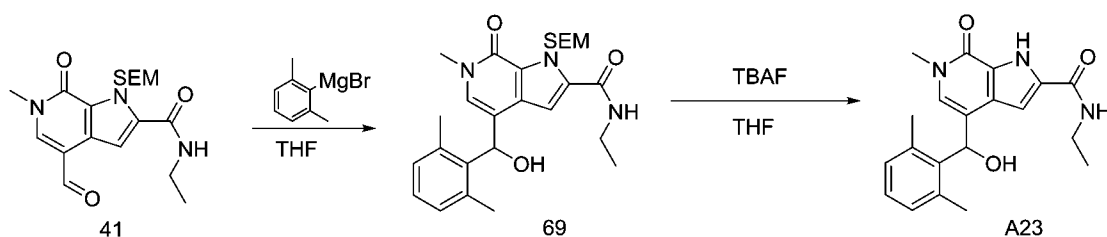
LCMS: m/z 374.1 (M+H)。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 12.11 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

A22-P1的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 374.1 (M+H)。

¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 12.10 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0182】實施例A23合成路線：



【0183】 步驟1：(4 -(2,6-二甲基苯)(羥基)甲基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-1-(2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)- 6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺的合成 (中間體69)

在乾燥的25毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體41(190毫克，0.503毫莫耳)和10毫升四氫呋喃，氮氣置換3次，零攝氏度下加入6毫升二甲基苯基格氏試劑。室溫反應過夜。TLC監測反應結束後，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮後得到產物(4 -(2,6-二甲基苯)(羥基)甲基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-1-(2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)- 6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體69)(270毫克，黃色油狀物)，粗產物。LCMS: m/z 484.3 (M+H)。

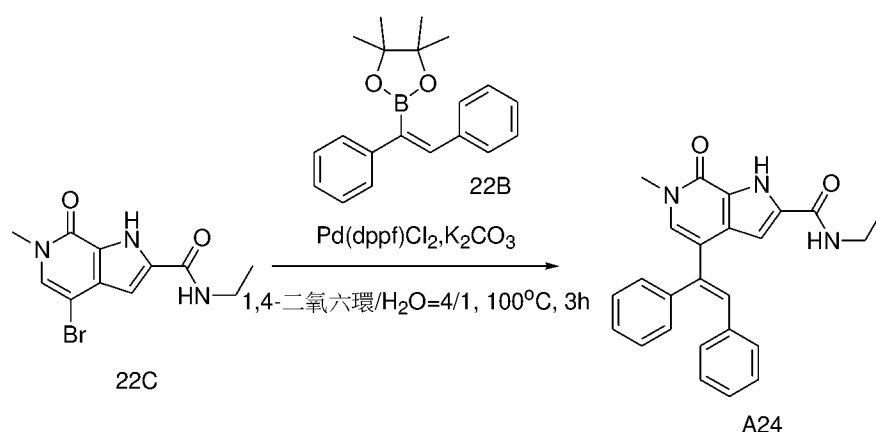
【0184】 步驟2：(4 -(2,6-二甲基苯)(羥基)甲基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺的合成 (A23)

在盛有5毫升四丁基氟化銨的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體69(20毫克)。60攝氏度反應過夜後。TLC監測反應完畢，反應液加水稀釋，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用Prep-HPLC純化，得到產物(4 -(2,6-二甲基苯)(羥基)甲基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(化合物A23)(9

毫克，白色固體)，產率：61.6%。LCMS: m/z 354.4 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.19 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.22-6.21 (m, 1H), 5.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.18-1.15 (m, 3H)。

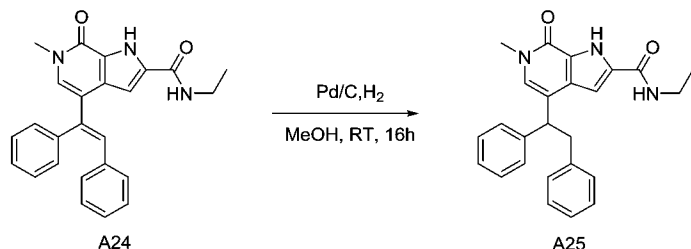
【0185】 實施例A24合成路線：



【0186】 在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體22C(160毫克，0.54毫莫耳)，中間體22B(214毫克，0.70毫莫耳)，1,4-二氧六環(2毫升)，水(0.5毫升)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈦(39毫克，0.05毫莫耳)和碳酸鉀(148毫克，1.07毫莫耳)。N₂保護下加熱至100攝氏度，反應3個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用prep-TLC(二氯甲烷：甲醇(v:v)=10：1)純化，得到產物(E)-4-(1,2-二苯基乙烯基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A24)(113.8毫克，黃色固體)，產率：53.38%。LCMS: m/z 398.2 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.24 (s, 1H), 8.32 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.22-7.08 (m, 6H), 7.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.96 (s,

1H), 6.40 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0187】 實施例A25合成路線：



【0188】 在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體A24(110毫克，0.28毫莫耳)，甲醇(15毫升)和鈀/碳(11毫克)。氫氣置換3次。室溫攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=10：1)純化，得到產物N-乙基-6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺HHX-M63(37毫克，黃色固體)，產率：33.5%。最終中間體送SFC拆分得到A25-P1(16毫克)和A25-P2(21毫克)。

A25-P1的譜圖資料如下：

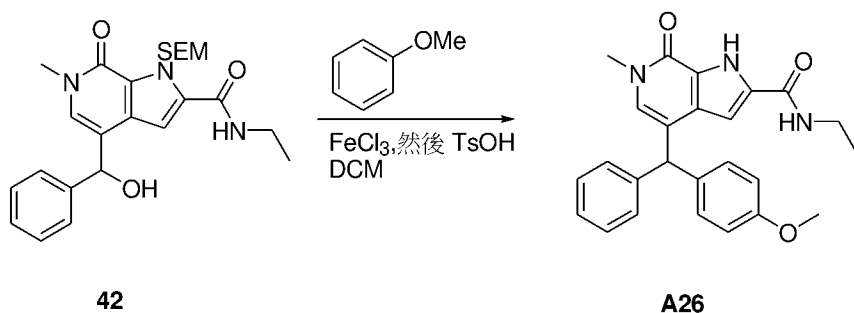
LCMS: m/z 400.1 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.11 (s, 1H), 8.30 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.25-7.08 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

A25-P2的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 400.1 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：

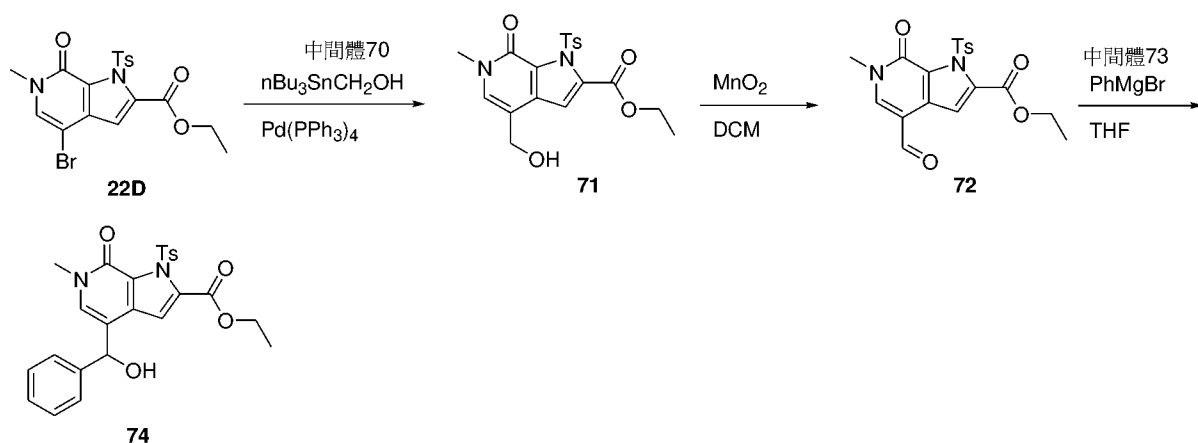
8.23 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.24-7.09 (m, 9H), 6.82 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0189】 實施例A26合成路線



【0190】 在盛有無水二氯甲烷(8毫升)的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體42(100毫克，0.21毫莫耳)，茴香醚(70毫克，0.65毫莫耳)和無水 FeCl_3 (4毫克，0.02毫莫耳)，氮氣保護室溫下反應3小時後，向反應體系中加入 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50毫克，0.2毫莫耳)和茴香醚(70毫克，0.65毫莫耳)，再在室溫下攪拌3小時，LCMS監測反應結束後，濃縮後prep-TLC(DCM/MeOH=10/1)分離得到A26(16毫克，白色固體)，產率：7%。 $^1\text{H-NMR}$ (d-DMSO, 400Hz)：12.17 (s, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0191】 中間體74的合成路線：



【0192】 步驟1：4-(羥甲基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體71)的合成

在盛有30毫升1,4-二氧六環的100毫升三圓底燒瓶中加入化合物4-溴-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體22D)(2.0克，4.4毫莫耳)，(三丁基錫烷基)甲醇(中間體70，2.1克，6.6毫莫耳)和四三苯基磷鉀(508毫克，0.44毫莫耳)。氮氣置換三次，加熱到80攝氏度反應過夜。TLC 監測反應結束後，反應體系過濾，濃縮後用管柱層析(乙酸乙酯)分離得到產物71(550毫克，產率：30%)為白色固體。LCMS: m/z 405.2(M+H)。

【0193】 步驟2：4-甲醯基-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體72)

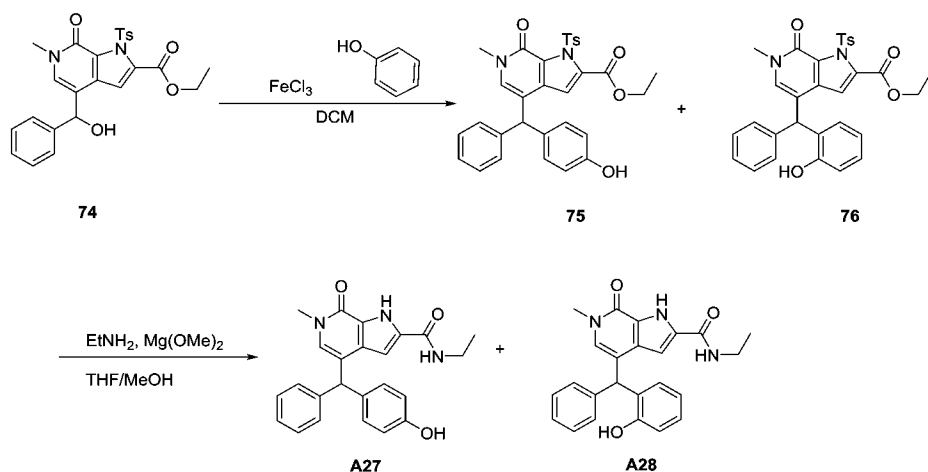
室溫下，在盛有20毫升的二氯甲烷的50毫升單口瓶中依次加入中間體71(550毫克，1.36毫莫耳)和二氧化錳(1.2克，13.6毫莫耳)，室溫反應過夜，TLC 監測反應結束後，反應液過濾濃縮後得

到中間體 72 (475 毫克，產率：86%) 為白色固體。LCMS: m/z 403.1 (M+H)。

【0194】 步驟 3：4-(羥基(苯基)甲基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體 74)

在盛有 10 毫升的四氫呋喃的 50 毫升三口瓶中加入 PhMgBr (中間體 73) 和中間體 72 (300 毫克，0.75 毫莫耳)，反應體系降到零攝氏度，氮氣保護下滴加苯基溴化鎂 (3 毫莫耳/升，0.28 毫升，0.825 毫莫耳)，加完室溫反應一個小時，TLC 監測反應結束後，反應液用飽和氯化銨水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後 Prep-TLC (二氯甲烷/甲醇 (v : v)=15/1) 分離得到中間體 74 (300 毫克，產率：83%) 為白色固體。

【0195】 實施例 A27 和 A28 合成路線：

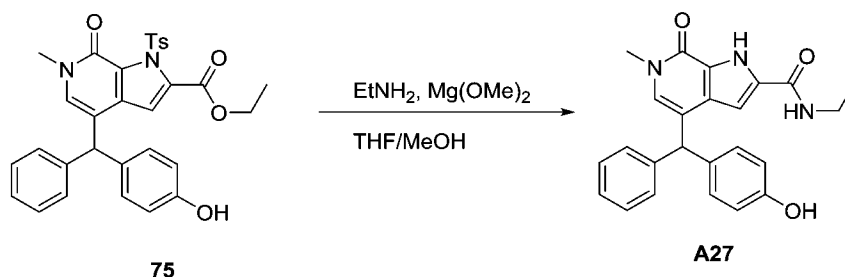


【0196】 步驟 1：4-((4-羥基苯基)(苯基)甲基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯基-6,7-二氫-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(75)和

4-((2-羥基苯基)(苯基)甲基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯基-6,7-二氫-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(中間體76)的合成

在50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體74(200毫克，0.42毫莫耳)，苯酚(40毫克，0.45毫莫耳)，氯化鐵(6.7毫克，0.021毫莫耳)和6毫升的二氯甲烷。室溫反應兩個小時後。TLC監測反應完畢，反應液加水稀釋，用二氯甲烷萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=1:1)純化粗產物，得到中間體75(80毫克，白色固體)和中間體76(30毫克，橙色固體)。LCMS: m/z 557.2 (M+H)。

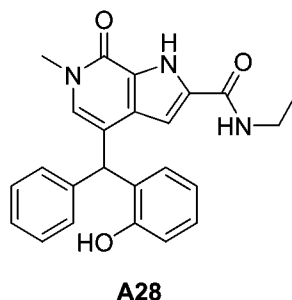
【0197】 實施例A27合成路線：



【0198】 在100毫升的密閉容器中室溫下依次加入中間體75(80毫克，0.144毫莫耳)，乙胺四氫呋喃溶液(0.58毫升，1.151毫莫耳)和7%的甲醇鎂溶液(37毫克，0.432毫莫耳)。55攝氏度反應15個小時後。TLC監測反應完畢，反應液濃縮乾，用Prep-HPLC純化粗產物，得到產物A27(16毫克，白色固體)，產率：27.7%。LCMS: m/z 402.3 (M+H)。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 12.20 (s, 1H),

9.34 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.36-7.23(m, 5H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 3H)。

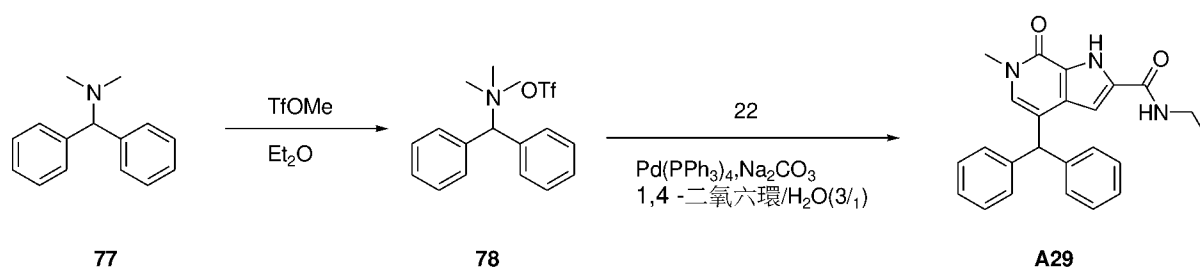
【0199】 實施例A28：



A28 的 譜 圖 資 料 如 下：LCMS: m/z 402.2 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.20-7.17 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 3H)。

【0200】 實施例A29的合成路線：



【0201】 步驟1：二苯甲基三甲基-1,4-氮雜三氟甲磺酸鹽(中間體78)

在盛有10毫升無水乙醚的100毫升單口圓底燒瓶中0攝氏度下依次加入中間體77(900毫克，4.26毫莫耳)和三氟磺酸甲酯(699毫克，4.26毫莫耳)，反應體系在0攝氏度下攪拌3小時，TLC 監測反

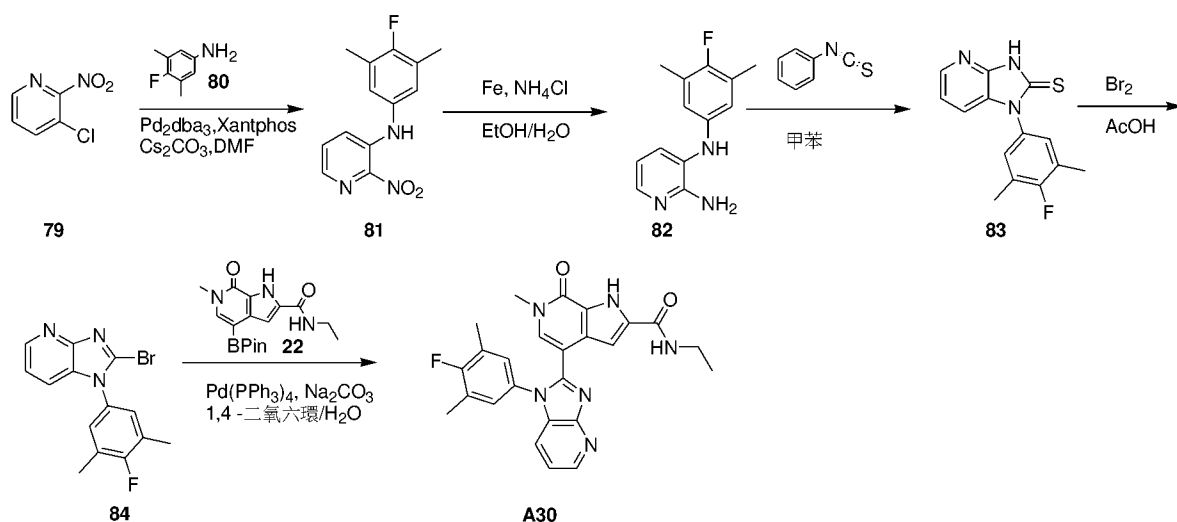
應結束後，過濾，濾餅用無水乙醚洗滌得到產物78(500毫克，產率：31%)為白色固體。LCMS: m/z 375.1 (M-OTf)；

【0202】 步驟2：4-二苯甲基-N-乙基胺基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A29)

在盛有混合溶劑二氧六環/水(v:v)=3/1(5毫升)的50毫升的三口燒瓶中室溫下依次加入中間體78(100毫克，0.26毫莫耳)，中間體22(120毫克，0.34毫莫耳)，碳酸鈉(57毫克，1.57毫莫耳)和催化量的Pd(PPh₃)₄，氮氣保護下70攝氏度下反應3小時，LCMS監測反應結束後，反應液用水稀釋，EA萃取，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後prep-TLC(DCM/MeOH(v:v)=15/1)得到中間體A29(45毫克，白色固體)，產率：45%。

A29的譜圖資料如下：¹H-NMR(d-DMSO,400Hz): 12.23 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0203】 實施例A30合成路線：



【0204】步驟1：N-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2-硝基-吡啶-3-胺
(中間體81)的合成

在乾燥的50毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體79(500毫克，3.15毫莫耳)，4-氟-3,5-二甲基苯胺(438毫克，3.15毫莫耳)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(365毫克，0.63毫莫耳)，三(二亞苄基丙酮)二鈀(289毫克，0.315毫莫耳)，碳酸銨(2054毫克，6.3毫莫耳)和N,N-二甲基乙醯胺(20毫升)。100攝氏度加熱過夜。用水(100毫升)稀釋，乙酸乙酯(200毫升×3)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液(300毫升)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。濃縮物管柱層析(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=5/1)得到產物N-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2-硝基-吡啶-3-胺(中間體81)(200毫克，黃色固體)，產率：24.0%，LCMS: m/z 262.0 (M+H)。

【0205】步驟2：N-3-(4-氟-3,5-二甲基苯基)吡啶-2,3-二胺(中間體82)的合成

在乾燥的50毫升圓底燒瓶中零攝氏度下依次加中間體81(370毫克，1.42毫莫耳)，鐵粉(397.6毫克，7.1毫莫耳)，氯化銨(383.4毫克7.1毫莫耳)，乙醇(20毫升)和水(5毫升)。70攝氏度攪拌2小時。TLC檢測反應完畢。過濾，濾液減壓濃縮。濃縮物管柱層析(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=2/1)得到產物N3-(4-氟-3,5-二甲基苯基)吡啶-2,3-二胺(中間體82)(200毫克，淡黃色固體)，產率：60.9%。LCMS: m/z 232.1 (M+H)。

【0206】步驟3：1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-硫酮(中間體83)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體82(180毫克，0.78毫莫耳)，硫代異氰酸苯酯(212毫克，1.56毫莫耳)和甲苯(10毫升)120攝氏度加熱攪拌，反應16個小時。反應完畢，過濾，濾餅減壓乾燥得到產物1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-硫酮(中間體83)(120毫克，棕色固體)，產率：56.3%。LCMS: m/z 274.2 (M+H)。

【0207】步驟4：2-溴-1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶(中間體84)的合成

冰浴下，在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體83(120毫克，0.34毫莫耳)，氫溴酸(86毫克，0.51毫莫耳，48%)，單質溴(218毫克，1.36毫莫耳)和乙酸(15毫升)。冰浴下攪拌，反

應2個小時。反應完畢，加入水(20毫升)，胺水(30毫升)，用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，濃縮物管柱層析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到產物2-溴-1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶(中間體84)(64毫克，黃色固體)，產率：42.8%。LCMS: m/z 320.1 (M+H)。

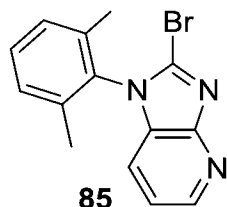
【0208】步驟5：N-乙基-4-(1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A30)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體84(50毫克，0.16毫莫耳)，N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(65毫克，0.18毫莫耳)，四三苯基磷鉀(19毫克，0.016毫莫耳)，碳酸鈉(34毫克，0.32毫莫耳)，二氧六環(6毫升)和水(1.5毫升)。100攝氏度加熱攪拌，反應2個小時。反應完畢，溶劑減壓濃縮，濃縮物用製備薄層層析純化，得到產物N-乙基-4-(1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A30)(34毫克，白色固體)，產率：45.9%。LCMS: m/z 459.3 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.4-8.39 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H),

第 101 頁，共 205 頁(發明說明書)

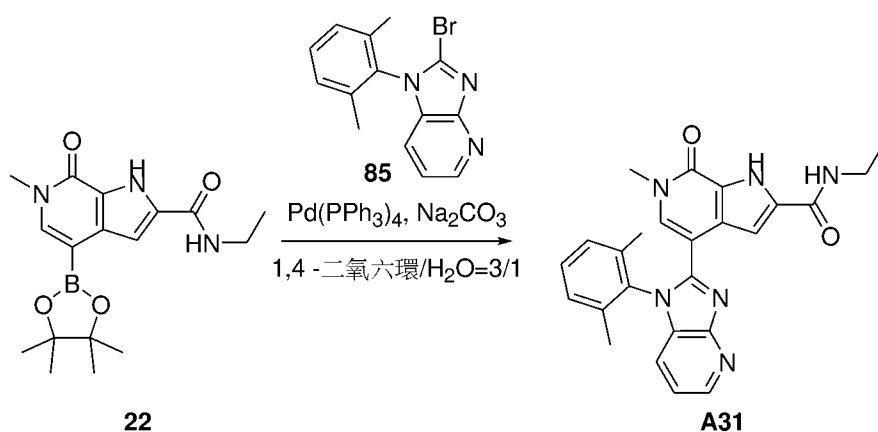
3.37 (s, 3H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0209】 中間體85的合成路線



中間體85的合成方法參考中間體84，將中間體80替換為3,5-二甲基苯胺，依照相同路線可得到中間體85。

【0210】 實施例A31合成路線：



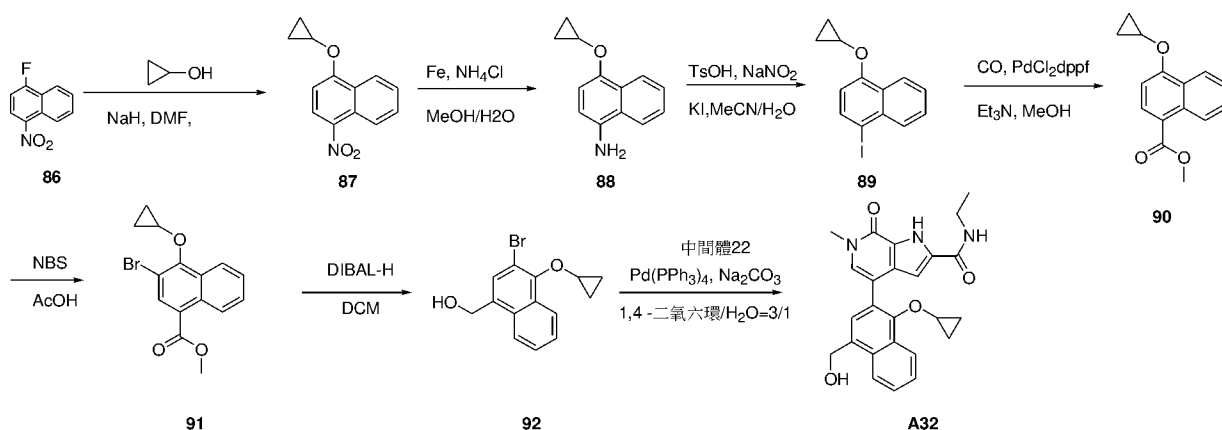
【0211】 在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體22(750毫克，2.17毫莫耳)，中間體85(788毫克，2.61毫莫耳)，1,4-二氧六環(6毫升)，水(2毫升)，四(三苯基膦)鈀(251毫克，0.22毫莫耳)和碳酸鈉(576毫克，5.43毫莫耳)。加熱至103攝氏度，反應2個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=20:1)純化，得到產物4-(1-(2,6-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並

[2,3-*c*]吡啶-2-甲醯胺(A31)(315 毫克，白色固體)，產率：
32.90%。

實施例A31的譜圖資料如下：LCMS: m/z 441.2 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 12.38 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22-7.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.19-7.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0212】實施例A32合成路線



【0213】步驟1：1-環丙氧基-4-二硝基萘(中間體87)的合成

在盛有乾燥N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)的50毫升三口燒瓶中加入氫化鈉(132毫克，3.31毫莫耳)，冷卻到0攝氏度後向其中緩慢加入中間體86(160毫克，2.76毫莫耳)的N,N-二甲基甲醯胺溶液，0攝氏度下反應30分鐘後，緩慢加入環丙醇(580毫克，3.03毫莫耳)的N,N-二甲基甲醯胺溶液，室溫反應過夜後，TLC監測反應結束，反應體系用飽和氯化銨溶液淬滅，水稀釋，乙酸乙酯萃取，飽和氯化鈉洗滌有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後粗產物用

層析管柱純化(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1)後得到中間體87(500毫克, 黃色固體), 產率: 60%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 4H)。

【0214】 步驟2: 4-環丙氧基萘基-1-胺(中間體88)的合成

在盛有甲醇/水(v:v, 7/1)的混合溶液的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體87(100毫克, 0.436毫莫耳), 還原鐵粉(122毫克, 2.18毫莫耳)和氯化銨(128毫克, 2.40毫莫耳), 70攝氏度下反應2小時後, TLC監測反應結束, 反應液過濾, 濾液加水稀釋, 乙酸乙酯萃取, 有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮後prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1)純化得到中間體88(60毫克, 棕色固體), 產率: 86%。LCMS: *m/z* 200.1 (M-H₂O);

【0215】 步驟3: 1-環丙氧基-4-碘萘(中間體89)的合成

在盛有乙腈(5毫升)的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體88(140毫克, 0.703毫莫耳)和一水對甲苯磺酸(400毫克, 2.1毫莫耳), 在0攝氏度下攪拌10分鐘後, 向其中滴加亞硝酸鈉(97毫克, 1.41毫莫耳)和碘化鉀(291毫克, 1.75毫莫耳)的水溶液, 反應體系在室溫下攪拌1小時後, TLC監測反應結束, 反應液加水稀釋, 乙酸乙酯萃取, 有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥,

過濾，濃縮後prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1)純化得到中間體89(100毫克，無色油狀物)，產率：46%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 0.88-0.87 (m, 4H)。

【0216】 步驟4：4-環丙氧基-1-萘甲酸甲酯(中間體90)的合成

在盛有甲醇(5毫升)的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入89(100毫克，0.322毫莫耳)，三乙胺(0.13毫升，0.967毫莫耳)和1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈹(20毫克)，一氧化碳下70攝氏度攪拌2小時後，TLC監測反應結束，反應液濃縮後prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=5/1)純化得到中間體90(80毫克，無色油狀物)，產率：100%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 9.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 4H), 0.92-0.91 (m, 4H)。

【0217】 步驟5：3-溴-4-環丙氧基-1-萘甲酸甲酯(中間體91)的合成

在盛有冰乙酸(5毫升)的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體90(77毫克，0.318毫莫耳)和N-溴代丁二醯亞胺(62毫克, 0.35毫莫耳)，70攝氏度攪拌2小時後，TLC監測反應結束，反應液加水稀釋後，EA萃取，有機相依次用飽和碳酸氫鈉溶液，水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮後

prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=5/1)純化得到中間體91(60毫克,無色油狀物),產率:67%。LCMS: m/z 321.1,323.1 (M+H)。

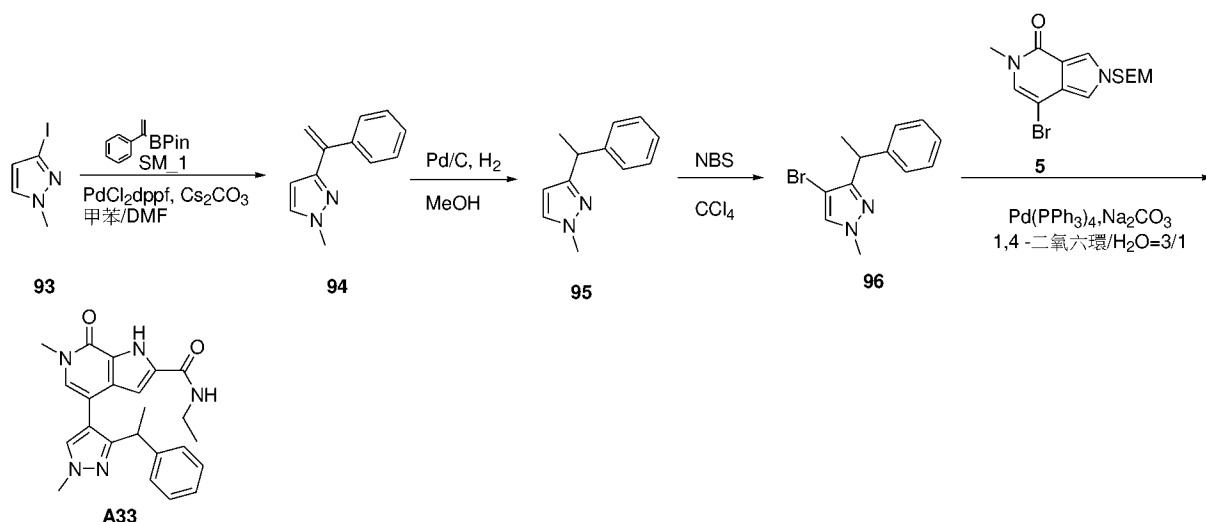
【0218】 步驟6:(3-溴-4-環丙基萘-1-基)甲醇(中間體92)的合成
在乾燥的25毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體91(80毫克,0.25毫莫耳),二氯甲烷(2毫升)。氮氣置換3次。反應體系冷卻至0攝氏度,慢慢滴加二異丁基氫化鋁(0.33毫升,0.50毫莫耳)。室溫攪拌,反應16個小時。TLC監測,反應完畢,用飽和氯化銨水溶液淬滅反應,二氯甲烷(20毫升×2)萃取。收集有機相,無水硫酸鈉乾燥,過濾,濾液減壓濃縮,得到產物(3-溴-4-環丙基萘-1-基)甲醇(中間體92)(50毫克,黃色的油),產率:68.47%。LCMS: m/z 275.0 (M-H₂O);

【0219】 步驟7:4-(1-環丙基-4-(羥甲基)萘-2-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A32)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(40毫克,0.12毫莫耳),中間體22(50毫克,0.17毫莫耳),1,4-二氧六環(3毫升),水(1毫升),四三苯基膦鉀(13毫克,0.01毫莫耳)和碳酸鈉(31毫克,0.22毫莫耳)。加熱至100攝氏度,反應2個小時。反應完畢,

減壓濃縮，殘留物用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物4-(1-環丙基-4-(羥甲基)萘-2-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A32)(13毫克，白色固體)，產率：26.0%。LCMS: m/z 432.1 ($M+H$)。 ^1H -NMR(DMSO, 400 MHz): 12.03 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.05-0.00 (m, 2H)。

【0220】實施例A33合成路線



【0221】步驟1：1-甲基-3-(1-苯基乙烯基)-1H-吡啶(中間體94)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體93(199毫克，0.956毫莫耳)，中間體1-苯乙烯基硼酸頻哪醇酯(200毫克，0.869毫莫耳)，甲苯/DMF(5毫升，v:v，20/1)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈾(10毫克，0.01毫莫耳)和碳酸銨(424毫克，1.3毫

莫耳)。加熱至100攝氏度，氮氣下反應2個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用，得到中間體94(100毫克，黃色油狀物)，產率：63%。LCMS: m/z 185.2 (M+H)。

【0222】 步驟2：1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-吡啶(中間體95)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體94(30毫克，0.09毫莫耳)，鈀/碳(20毫克)，氮氣室溫下反應過夜。LCMS監測反應完畢後，過濾，濾液減壓濃縮得到中間體95(100毫克，粗產物)。LCMS: m/z 187.2 (M+H)。

【0223】 步驟3：4-溴-1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-吡啶(中間體96)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體95(90毫克，0.48毫莫耳)，中間體N-溴代丁二醯亞胺(94毫克，0.532毫莫耳)和四氯化碳(5毫升)。室溫下反應1個小時。TLC監測反應完畢，反應液過濾，濾液濃縮後 prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1))分離得到中間體96(80毫克，白色固體)，產率：63%。
 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.32-7.25 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.65 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)。

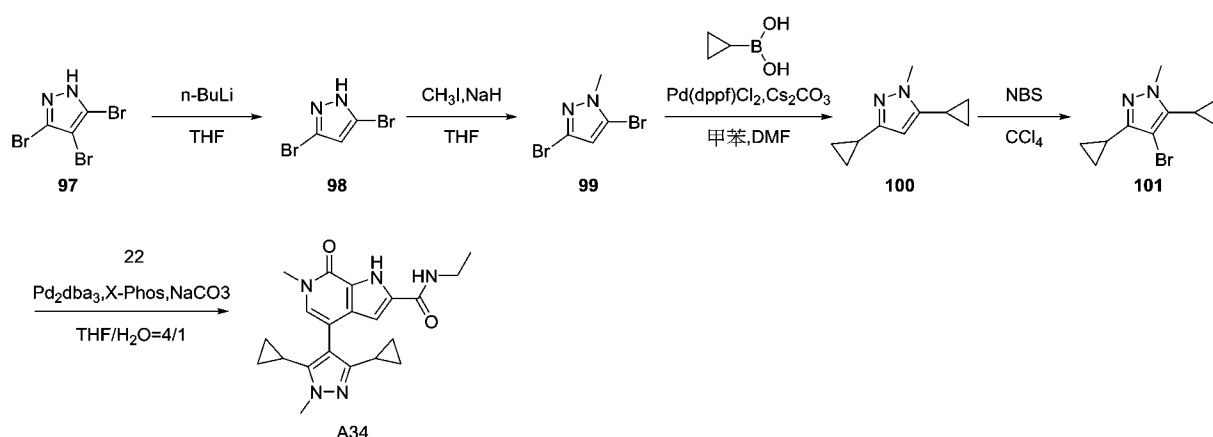
【0224】 步驟4：N-乙基-6-甲基-4-(1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3c]吡啶-2-

甲醯胺(A33)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體96(30毫克，0.09毫莫耳)，中間體5(46毫克，0.17毫莫耳)，1,4-二氧六環(3毫升)，水(1毫升)，四(三苯基膦)鈀(10毫克，0.01毫莫耳)和碳酸鈉(23毫克，0.22毫莫耳)。加熱至100攝氏度，反應2個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物N-乙基-6-甲基-4-(1-甲基-3-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3c]吡啶-2-甲醯胺(A33)(5毫克，褐色固體)，產率：14.26%。LCMS: m/z 404.3 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.68 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.23-1.20 (m, 3H)。

【0225】實施例A34合成路線



【0226】步驟1：3,5-二溴-1H-吡啶（中間體98）的合成

在乾燥的100毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體97(2.00

克，6.56毫莫耳)和四氫呋喃(30毫升)。將反應體系冷卻至-78攝氏度，慢慢加入正丁基鋰(2.5M，5.25毫升，13.12毫莫耳)。-78攝氏度下攪拌反應30分鐘，向反應體系中慢慢加入甲醇：四氫呋喃=2：3(10毫升)。慢慢恢復至室溫，攪拌1.5個小時。減壓濃縮，殘留物用25毫升乙酸乙酯稀釋，用3毫升0.5莫耳每毫升的鹽酸水溶液洗滌。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到產物3,5-二溴-1H-吡唑(中間體98)(1.33克，黃色固體)，產率：89.73%。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz)：6.18 (s, 1H)。

【0227】 步驟2：3,5-二溴-1-甲基-1H-吡唑 (中間體99)的合成

在乾燥的50毫升三口瓶中零攝氏度下依次加入氫化鈉(60%wt，353毫克，8.83毫莫耳)，四氫呋喃(20毫升)和中間體98(1.33克，5.89毫莫耳)。0攝氏度下攪拌30分鐘後，加入碘甲烷(0.55毫升，8.83毫莫耳)。室溫下攪拌反應2個小時。TLC監測反應完畢，倒入50毫升水中，用乙酸乙酯(20毫升×2)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用矽膠管柱(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=5：1)純化，得到產物3,5-二溴-1-甲基-1H-吡唑(中間體99)(630毫克，黃色的油)，產率：44.60%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：6.30 (s, 1H)，3.85 (s, 3H)。

【0228】 步驟3：3,5-二環丙基-1-甲基-1H-吡唑(中間體100)的合成

在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體99(530毫克，2.21毫莫耳)，甲苯(25毫升)，N,N-二甲基甲醯胺(2.5毫升)，環丙基硼酸(569毫克，6.63毫莫耳)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(323毫克，0.44毫莫耳)和碳酸鉍(2880毫克，8.84毫莫耳)。加熱至100攝氏度，反應3個小時。反應完畢，減壓濃縮。殘留物用矽膠管柱(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=3:1)純化，得到產物3,5-二環丙基-1-甲基-1H-吡啶(中間體100)(160毫克，黃色固體)，產率：44.64%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 5.47 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.88-1.71 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 4H), 0.67-0.61 (m, 4H)。

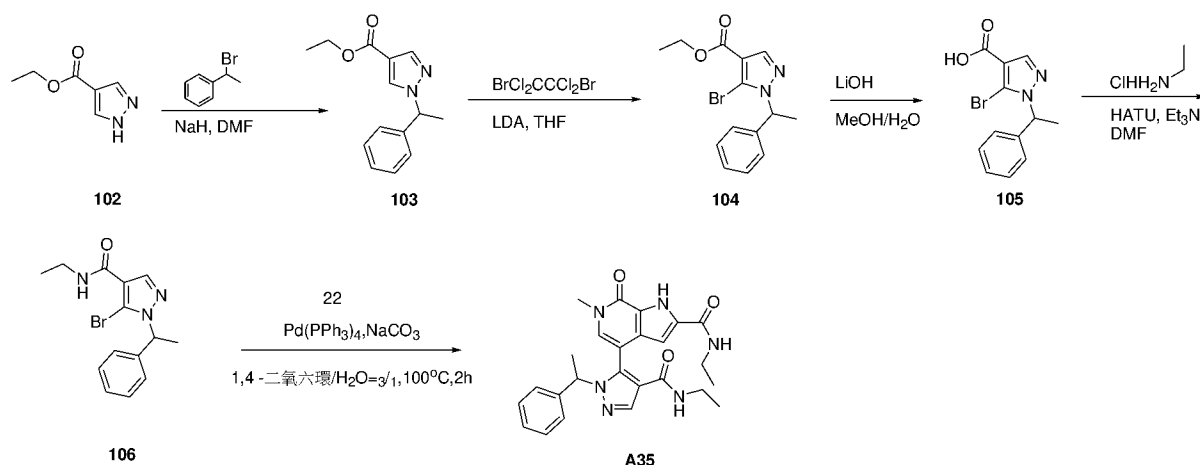
【0229】 步驟4：4-溴-3,5-二環丙基甲基-1-甲基-1H-吡啶(中間體101)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體100(160毫克，0.99毫莫耳)，四氯化碳(3毫升)和N-溴代丁二醯亞胺(176毫克，0.99毫莫耳)。室溫下攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，倒入20毫升水中，用乙酸乙酯(100毫升×2)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到產物4-溴-3,5-二環丙基甲基-1-甲基-1H-吡啶(中間體101)(160毫克，黃色固體)，產率：67.28%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 3.80 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 6H)。

【0230】 步驟5：4-(3,5-二環丙基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A34)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體101(100毫克，0.29毫莫耳)，中間體5(70毫克，0.29毫莫耳)，四氫呋喃(4毫升)，水(1毫升)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(27毫克，0.03毫莫耳)，2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(14毫克，0.03毫莫耳)和碳酸鈉(123毫克，1.16毫莫耳)。加熱至75攝氏度，反應16個小時。反應完畢，用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物4-(3,5-二環丙基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A34)(4.1毫克，褐色固體)，產率：3.72%。LCMS: m/z 380.3 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.11 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.78-0.76 (m, 6H), 0.42-0.34 (m, 2H)。

【0231】 實施例A35合成路線：



【0232】 步驟1：1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(中間體103)的合成

在乾燥的50毫升三口瓶中室溫下加入 NaH (342毫克，8.56毫莫耳)和無水 N,N -二甲基甲醯胺(15毫升)，冷卻到0攝氏度後加入中間體102(1.0克，7.14毫莫耳)的 N,N -二甲基甲醯胺溶液，在該溫度下反應30分鐘後，加入(1-溴乙基)苯(1.58克，8.56毫莫耳)的 N,N -二甲基甲醯胺溶液，室溫攪拌2小時後， TLC 監測反應完畢，反應體系用飽和氯化銨溶液淬滅，水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後層析管柱純化(石油醚/乙酸乙酯($v:v$)=10/1))得到中間體103(1.7克，白色固體)，產率：99%。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$ ：7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 1.90 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.35-1.31 (m, 3H)。

【0233】 步驟2：5-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(中間體104)的合成

在乾燥的50毫升三口瓶中室溫下加入中間體103(100毫克，0.409毫莫耳)和無水THF，冷卻到-78攝氏度後緩慢加入正丁基鋰(0.256毫升，0.409毫莫耳)，在該溫度下反應60分鐘後，緩慢加入1,1,2,2-四氯-1,2-二溴乙烷(147毫克，0.45毫莫耳)的四氫呋喃溶液，室溫攪拌2小時後，TLC監測反應完畢，反應體系用飽和氯化銨溶液淬滅，水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1)純化得到中間體104(1.7克，黃色油狀物)，產率：38%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.95 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 5.72-5.67 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29-1.25 (m, 3H)。

【0234】 步驟3：5-溴-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-羧酸(中間體105)的合成

在乾燥的50毫升三口瓶中室溫下加入中間體104(1.8克，5.59毫莫耳)，氫氧化鋰(441毫克，11.2毫莫耳)，15毫升甲醇和5毫升水。室溫過夜後，TLC監測反應完畢，反應體系旋掉甲醇，加入少量水，用4莫耳的鹽酸調節pH至3-4。過濾，乾燥，得到中間體105(1.6克，白色固體)，產率：88%。LCMS: *m/z* 295.0 (M+H)。

【0235】 步驟4：5-溴-N-乙基-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(中間體106)的合成

在盛有20毫升的100毫升N,N-二甲基甲醯胺單口燒瓶中室溫下依次加入中間體105(1.6克, 5.4毫莫耳), 2-(7-氧化苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(2.46克, 6.5毫莫耳), 三乙胺(1.64克, 16毫莫耳)和乙胺鹽酸鹽(570毫克, 7.0毫莫耳)。室溫反應兩小時後。TLC監測反應完畢, 反應液加水稀釋, 用乙酸乙酯萃取兩次, 收集有機相, 飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮。用層析管柱(石油醚: 乙酸乙酯(v:v)=3:1)純化粗產物, 得到中間體106(1.6克, 黃色固體), 產率: 91.7%。
 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.98 (s, 1H), 7.33-7.21(m, 5H), 5.87-5.82 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.20-1.17 (m, 3H)。

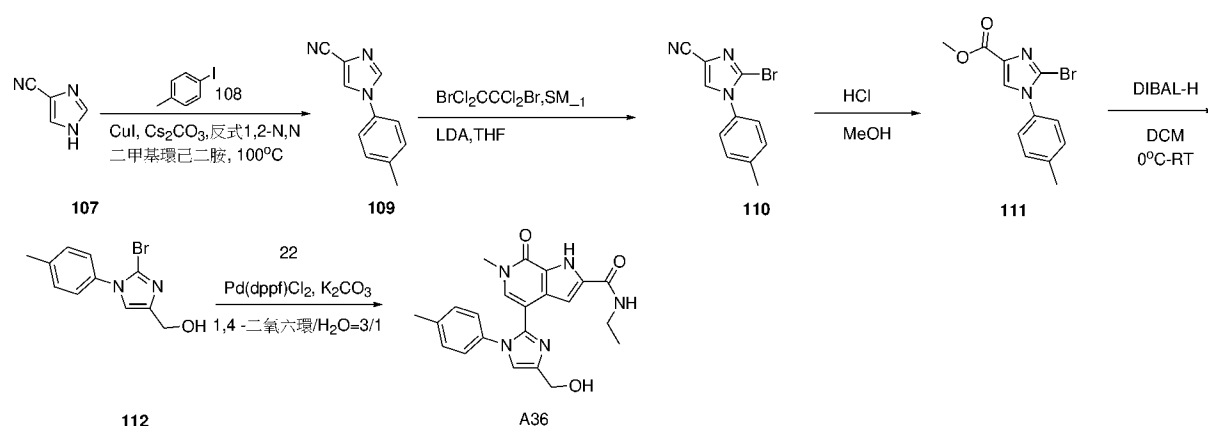
【0236】 步驟5: N-乙基-4-(4-(乙基胺基甲醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-5-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A35)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入N-乙基-6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(中間體22, 30毫克, 0.09毫莫耳), 中間體106(56毫克, 0.17毫莫耳), 四氫呋喃(3毫升), 水(1毫升), 四三苯基磷鈹(10毫克, 0.01毫莫耳)和碳酸鈉(23毫克, 0.22毫莫耳)。加熱至100攝氏度, 反應2個小時。反應完畢, 減壓濃縮,

殘留物用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物N-乙基-4-(4-(乙基胺基甲醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-5-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A35)(5.3毫克，白色固體)，產率：13.24%。LCMS: m/z 461.4 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 8.13-8.05 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.61-5.29 (m, 1H), 3.69-3.45 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 3H)。

【0237】實施例A36合成路線



【0238】步驟1：1-(對-甲苯基)-1H-咪唑-4-甲腈(中間體109)的合成

在盛有DMF(10毫升)的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體107(1.0克，10.74毫莫耳)，中間體108 (2.8毫克，12.89毫莫耳)，碳酸鉀(7.0克，21.43毫莫耳)，反式1,2-N,N二甲基環己二胺(100毫克)和碘化亞銅(100毫克)，氮氣保護下100攝氏度反應過夜，TLC監測反應結束後，反應體系用水稀釋，EA萃取，有

機相用水，飽和氯化鈉洗滌，乾燥，過濾，濃縮後層析管柱純化(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/1)得到中間體109(1.0克，白色固體)，產率：51%。

【0239】 步驟2：2-溴-1-(對甲苯基)-1H-咪唑-4-甲腈(中間體110)的合成

在盛有乾燥THF(10毫升)的50毫升的三口燒瓶中室溫下加入中間體109(1.0克，5.46毫莫耳)，氮氣保護下冷卻到-78攝氏度後向其中滴加二異丙基胺基鋰(2.73毫升，5.46毫莫耳)，在該溫度下反應1小時後，在其中滴加1,1,2,2-四氯-1,2-二溴乙烷(1.95克，6.01毫莫耳)的THF溶液，室溫下攪拌2小時後，TLC監測反應結束，飽和氯化銨溶液淬滅反應，水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，層析管柱純化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到中間體110(240毫克，白色固體)，產率：17%。LCMS: m/z 262.0 264.0 (M+H)。

【0240】 步驟3：2-溴-1-(對-甲苯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(中間體111)的合成

在盛有鹽酸甲醇(3毫升)的50毫升的單口燒瓶中室溫下加入中間體110(35毫克，0.133毫莫耳)，65攝氏度下反應過夜後，TLC監測反應結束，水稀釋，用飽和碳酸鈉水溶液調節pH值到10，乙酸乙酯萃取，有機相用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾

燥，過濾，濃縮，prep-TLC純化(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=5/1)得到中間體111(35毫克，白色固體)，產率：89%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.74 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

【0241】步驟4. (2-溴-1-(對甲苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(中間體112)的合成

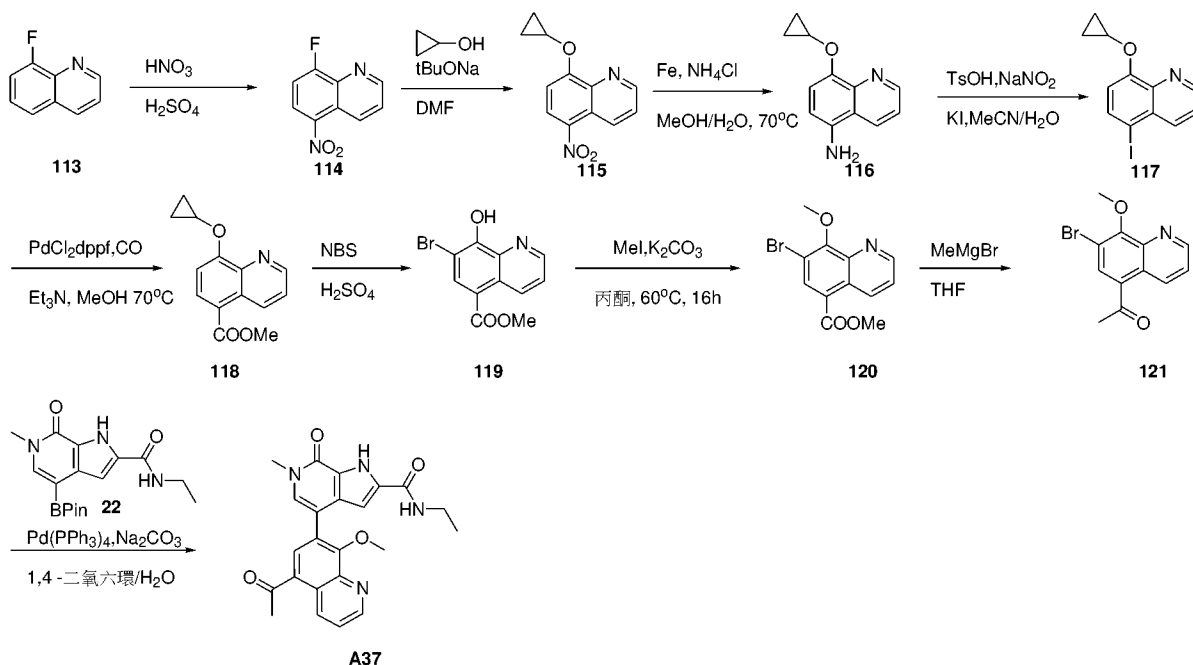
在乾燥的25毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體111(160毫克，0.54毫莫耳)，二氯甲烷(5毫升)。氮氣置換3次。反應體系冷卻至0攝氏度，慢慢滴加二異丁基氫化鋁(0.72毫升，1.08毫莫耳)。室溫攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，用飽和氯化銨水溶液淬滅反應，乙酸乙酯(20毫升×2)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用TLC板(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=1：1)純化，得到產物(2-溴-1-(對甲苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(中間體112)(100毫克，白色固體)，產率：69.05%。LCMS: *m/z* 267.0 (M+H)。

【0242】步驟5：N-乙基-4-(4-(羥甲基)-1-(對甲苯基)-1H-咪唑-2-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-2-甲醯胺(A36)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體112(60毫克，0.17毫莫耳)，中間體22(70毫克，0.26毫莫耳)，1,4-二氧六

環(3毫升)，水(1毫升)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鉀(13毫克，0.02毫莫耳)和碳酸鉀(48毫克，0.34毫莫耳)。加熱至100攝氏度，反應2個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物N-乙基-4-(4-(羥甲基)-1-(對甲苯基)-1H-咪唑-2-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A36)(5毫克，白色固體)，產率：7.10%。LCMS： m/z 406.21 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.25-12.17 (m, 1H), 8.29 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0243】實施例A37合成路線：



【0244】步驟1：5-硝基-8-氟喹啉(中間體114)的合成

在乾燥的50毫升三口瓶中冰浴 0°C 下依次加入中間體113(5

克，34毫莫耳)，濃硫酸(17.5毫升)，濃硝酸(7.5毫升)，撤去冰浴後室溫下反應4個小時。TLC監測，反應完畢，將反應液用冰塊淬滅，並用碳酸鉀將pH調至7。水相用二氯甲烷萃取五次，待乾燥濃縮後，過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/1)純化，得到產物5-硝基-8-氟喹啉(中間體114)(3.9 g，黃色固體)，產率：69.2 %。LCMS: m/z 193.1 (M+H)。

【0245】 步驟2：5-硝基-8-環丙氧基-喹啉(中間體115)的合成

在乾燥的25毫升三口瓶中冰浴0°C下依次加入中間體114(1.9克，9.9毫莫耳)，N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)，環丙醇(861毫克，14.8毫莫耳)和第三丁醇鈉(1.42克，14.8毫莫耳)。氮氣保護。冰浴0°C下攪拌，反應6個小時。TLC監測，反應完畢，用水淬滅反應，乙酸乙酯萃取水相三次，乾燥濃縮後，過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化得到產物5-硝基-8-環丙氧基-喹啉(中間體115)(1.3克，黃色固體)，產率：57%。LCMS: m/z 231.1 (M+H)。

【0246】 步驟3：5-胺基-8-環丙氧基-喹啉(中間體116)的合成

在乾燥的100毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體115(1.3克，5.7毫莫耳)，甲醇(30毫升)，鐵粉(1.58克，28.3毫莫耳)和氯化銨(1.51克，28.3毫莫耳)。加熱至75°C，反應6個小時。TLC監測，反應完畢，過濾減壓濃縮，移除有機溶劑，得到產物5-胺基-8-環丙氧基-喹啉(中間體116)(800毫克，黃色固體)，產率：70.8%。

LCMS: m/z 201.2 (M+H)。

【0247】 步驟4：5-碘-8-環丙氧基-喹啉(中間體117)的合成

在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體116(800毫克，4毫莫耳)，乙腈(15毫升)，水(15毫升)，對甲苯磺酸一水合物(4.56克，24毫莫耳)，亞硝酸鈉(304毫克，4.4毫莫耳)，0°C下攪拌30分鐘後加入碘化鉀(1.99克，12毫莫耳)。室溫下攪拌，反應6個小時。TLC監測，反應完畢，過濾並用乙酸乙酯萃取三次，乾燥過濾並濃縮。殘留物過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=10/1)純化，得到產物5-碘-8-環丙氧基-喹啉(中間體117)(720毫克，黃色固體)，產率：57.7%。LCMS: m/z 312.0 (M+H)。

【0248】 步驟5：5-羧酸甲酯-8-環丙氧基喹啉(中間體118)的合成

在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體117(1.1克，3.73毫莫耳)，甲醇(20毫升)，1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵合氯化鈾(549毫克，0.75毫莫耳)和三乙胺(753毫克，7.46毫莫耳)，抽換一氧化碳三次。75°C下攪拌，反應12個小時。TLC監測，反應完畢，過濾並濃縮。殘留物過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)純化，得到產物5-羧酸甲酯-8-環丙氧基喹啉(中間體118)(645毫克，黃色固體)，產率：72.1%。LCMS: m/z 228.2 (M+H)。

【0249】 步驟6：5-羧酸甲酯-7-溴-8-羥基喹啉(中間體119)的合

成

在乾燥的50毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體118(900 毫克，3.7毫莫耳)，濃硫酸(10毫升)，N-溴代丁二醯亞胺(791毫克，4.4毫莫耳)室溫下攪拌，反應6個小時。TLC監測，反應完畢，將反應用冰塊淬滅，用碳酸氫鈉將反應體系pH調至9，用乙酸乙酯萃取三次，乾燥並過濾濃縮。殘留物過層析管柱(乙酸乙酯)純化，得到產物5-羧酸甲酯-7-溴-8-羥基喹啉(中間體119)(600毫克，黃色固體)，產率：57.7%。LCMS: m/z 282.2 (M+H)。

【0250】 步驟7：7-溴-8-甲氧基喹啉-5-羧酸甲酯(中間體120)的合成

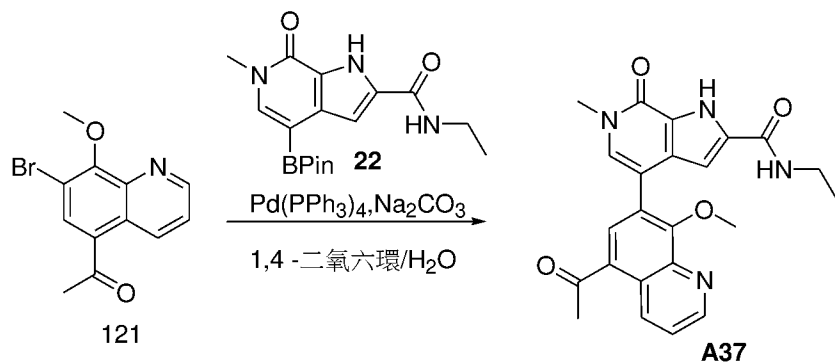
在乾燥的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體119(250毫克，0.89毫莫耳)，丙酮(10毫升)和碳酸鉀(244毫克，1.77毫莫耳)。室溫攪拌30分鐘，加入碘甲烷(0.11毫升，1.77毫莫耳)。加熱至60攝氏度，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，減壓濃縮。殘留物用TLC板(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=3:1)純化，得到產物7-溴-8-甲氧基喹啉-5-羧酸甲酯(中間體120)(130毫克，白色固體)，產率：49.54%。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 9.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

【0251】 步驟8：1-(7-溴-8-甲氧基喹啉-5-基)乙-1-酮(中間體

121)的合成

在乾燥的25毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體120(100毫克，0.34毫莫耳)和四氫呋喃(5毫升)。氮氣置換3次，0攝氏度下，慢慢加入甲基溴化鎂(3M，0.23毫升，0.68毫莫耳)。0攝氏度攪拌，反應2個小時。TLC監測，反應完畢，加入1毫升甲醇淬滅反應，減壓濃縮。殘留物用TLC板(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=5：1)純化，得到產物1-(7-溴-8-甲氧基喹啉-5-基)乙-1-酮(中間體121)(60毫克，白色固體)，產率：63.43%。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz)：9.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)。

【0252】實施例A37合成路線的合成

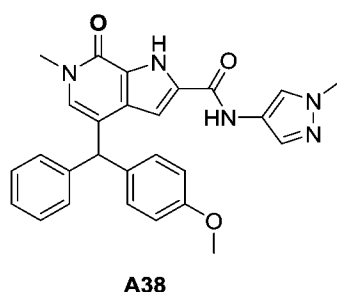


【0253】在乾燥的25毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體121(55毫克，0.16毫莫耳)，中間體22(44毫克，0.16毫莫耳)，1,4-二氧六環(3毫升)，水(1毫升)，四三苯基膦鈀(18毫克，0.02毫莫耳)和碳酸鈉(42毫克，0.40毫莫耳)。加熱至100攝氏度，反應2個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇

(v:v)=10:1)純化，得到產物4-(5-乙醯基-8-甲氧基喹啉-7-基)-N-乙基-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A37)(17毫克，白色固體)，產率：25.50%。LCMS: m/z 419.2 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.36 (brs, 1H), 9.29-9.26 (m, 1H), 9.09-9.08 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0254】 實施例A38

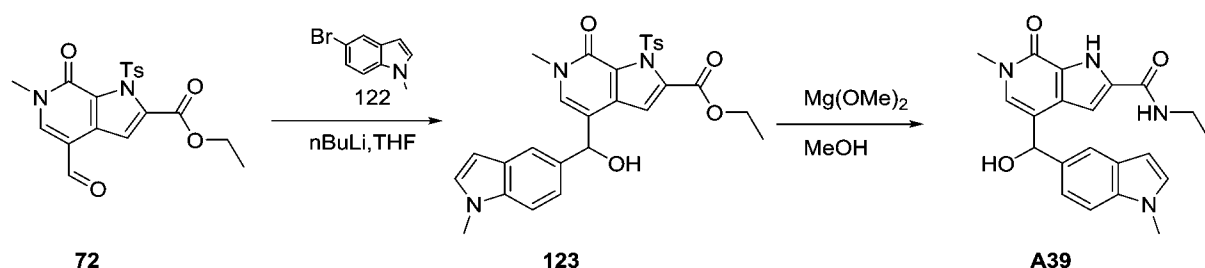
【0255】 用類似實施例A29的合成方法得到4-((4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-6-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A38)



實施例A38的譜圖資料如下：

LCMS: m/z 468.3(M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400Hz): 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31-7.30 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H)。

【0256】 實施例A39合成路線：



【0257】 步驟 1：4-(羥基(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸(中間體123)的合成

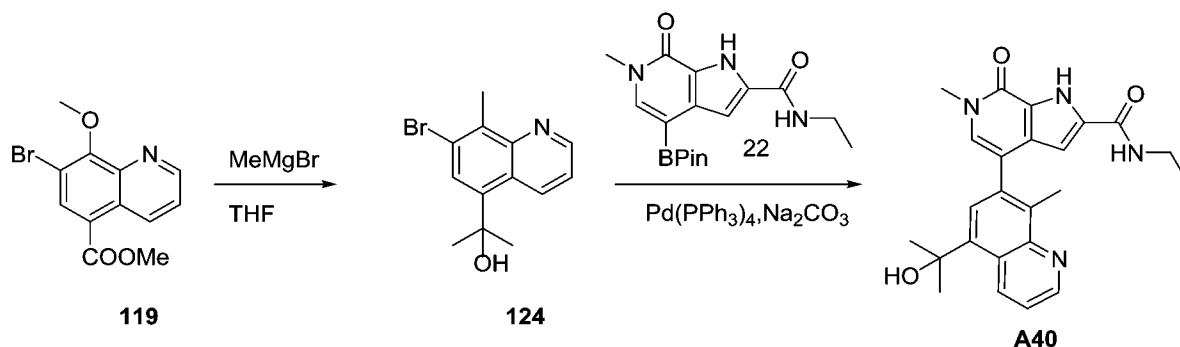
在盛有8毫升無水THF的25毫升三圓底燒瓶中加入中間體72(80毫克，0.2毫莫耳)，氮氣保護下冷卻到-78攝氏度後，向反應體系中滴加正丁基鋰(0.14毫升，0.22毫莫耳，1.6N)，加完在-78攝氏度下攪拌30分鐘。 -78攝氏度下，將中間體122(63毫克，0.3毫莫耳)的四氫呋喃(2毫升)溶液滴加到反應體系中， -78攝氏度下反應一個小時。LC/MS 監測反應結束後，反應體系用飽和氯化銨溶液淬滅，水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後用prep-TLC(乙酸乙酯)分離得到中間體123(30毫克，產率：28%)為白色固體。 LCMS: m/z 534.2(M+H)；

【0258】 步驟 2：N-乙基-4-(羥基(1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A39)

室溫下，向悶罐中依次加入中間體123(30毫克，0.06毫莫

耳)，甲醇鎂的甲醇溶液(7%，2毫升)和乙胺的四氫呋喃溶液(1莫耳/升，2毫升)，50攝氏度下反應過夜，反應液濃縮後prep-TLC(二氯甲烷/甲醇(v:v)=10/1)分離得到A39(1毫克，白色固體)，產率：4%。LCMS: m/z 379.2(M+H)。¹H-NMR(MeOD, 400Hz): 7.65 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H), 1.18-1.15 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

【0259】 實施例A40合成路線：



【0260】 步驟 1：2-(7-溴-8-甲基喹啉-5-基)丙-2-醇(中間體124)的合成

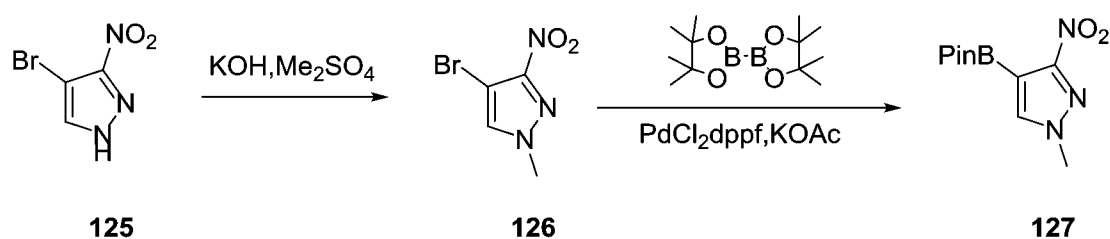
在乾燥的25毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體119(80毫克，0.27毫莫耳)和四氫呋喃(5毫升)。氮氣置換3次，0攝氏度下，慢慢加入甲基溴化鎂(3M，0.0毫升，2.70毫莫耳)。0攝氏度攪拌，反應2個小時。TLC監測，反應完畢，加入1毫升甲醇淬滅反應，減壓濃縮。殘留物用TLC板(石油醚：乙酸乙酯(v:v)=2：1)純化，得到產物2-(7-溴-8-甲基喹啉-5-基)丙-2-醇(中間體124)(32毫克，

白色固體)，產率：42.28%。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz)：9.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 5.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.67 (s, 6H)。

【0261】 步驟2：N-乙基-4-(5-(2-羥基丙烷-2-基)-8-甲基喹啉-7-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A40)的合成

在乾燥的25毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體124(40毫克，0.12毫莫耳)，中間體22(32毫克，0.12毫莫耳)，1,4-二氧六環(3毫升)，水(1毫升)，四三苯基磷鈹(13毫克，0.01毫莫耳)和碳酸鈉(31毫克，0.29毫莫耳)。加熱至100攝氏度，反應2個小時。反應完畢，減壓濃縮，殘留物用TLC板(二氯甲烷：甲醇(v:v)=10：1)純化，得到產物N-乙基-4-(5-(2-羥基丙烷-2-基)-8-甲基喹啉-7-基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A40)(14毫克，白色固體)，產率：28.87%。LCMS: m/z 419.2 (M+H)。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz)：12.33 (s, 1H), 9.35-9.32 (m, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0262】 中間體126合成路線



【0263】 步驟1：4-溴-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑(中間體126)的合成

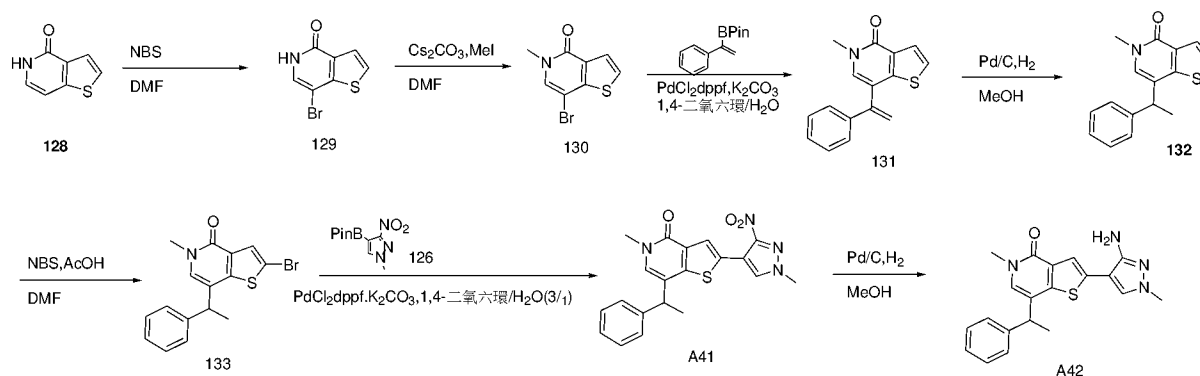
在盛有10毫升水的50毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體125(500毫克，2.62毫莫耳)和氫氧化鉀(147毫克，2.62毫莫耳)，0攝氏度下向其中慢慢加入硫酸二甲酯(297毫克，2.36毫莫耳)。室溫下反應16小時。LCMS監測反應完畢，過濾得到濾餅，濾餅用水洗滌兩遍得到產物中間體126(270毫克，白色固體)，產率：51%。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$ ：7.55 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0264】 步驟2：1-甲基-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(中間體127)的合成

在盛有乾燥1,4-二氧六環的50毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體126(600毫克，2.91毫莫耳)，聯硼酸頻那醇酯(1.1克，4.37毫莫耳)，無水醋酸鉀(855毫克，8.73毫莫耳)和1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈮(100毫克)。氮氣保護下加熱至90攝氏度反應16小時。LCMS監測反應完畢，反應液用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/1)純化得到中間體127(600毫克，

含有一部分掉溴產物，白色固體)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.55 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.26 (s, 12H)。

【0265】 實施例A41和A42合成路線：



【0266】 步驟1：7-溴噻吩並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體129)的合成

在盛有30毫升N,N-二甲基甲醯胺的100毫升單口瓶中冰浴0°C下加入中間體128(2.7克，17.8毫莫耳)，然後緩慢加入N-溴代丁二醯亞胺(3.5克，19.58毫莫耳)撤去冰浴後室溫下反應16個小時。LCMS監測反應完畢，反應體系用水稀釋，乙酸乙酯萃取3次，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產物129(2.7 g，白色固體)，產率：68 %。LCMS: m/z 232.1 (M+H)。

【0267】 步驟2：7-溴-5-甲基噻吩並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體130)的合成

在盛有乾燥N,N-二甲基甲醯胺的100毫升單口瓶中冰浴0°C下依次加入中間體129(2.2克，9.56毫莫耳)和碳酸鉍(4.66克，

14.34 毫莫耳)，然後滴加碘甲烷(1.2 毫升，19.12 毫莫耳)的N,N-二甲基甲醯胺溶液，室溫下反應1個小時。TLC監測反應完畢，用水稀釋反應體系，乙酸乙酯萃取水相三次，乾燥濃縮後，過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化得到中間體130(2.0 克，白色固體)，產率：87%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.75 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.31 s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.62 (s, 3H)。

【0268】 步驟3：5-甲基-7-(1-苯基乙烯基)噻吩並[3,2-*c*]吡啶-4(5H)-酮(中間體131)的合成

在乾燥的100 毫升三口圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體130(1.2 克，4.91 毫莫耳)，苯乙烯基硼酸酯(1.35 克，5.90 毫莫耳)，無水碳酸鉀(2.03 克，14.73 毫莫耳)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈹(100 毫克)和二氧六環：水(20 毫升，3/1)。氮氣保護下加熱至100°C反應2個小時。TLC監測反應完畢，反應體系冷卻到室溫後用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後用層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=3/1)純化得到中間體131(1.1 克，白色固體)，產率：85%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.66 (d, *J*= 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.23 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.58 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H)。

【0269】 步驟4：5-甲基-7-(1-苯基乙基)噻吩並[3,2-*c*]吡啶

-4(5H)- 酮(中間體132)的合成

在盛有甲醇(20毫升)的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體131(1.1克，4.12毫莫耳)和鈀/碳(100毫克)，氫氣保護室溫下攪拌4小時後 TLC監測反應完畢，過濾後濾液濃縮後得到粗產物132(1.1克，黃色固體)直接用到下一步，產率：100%，LCMS: m/z 270.2 (M+H)。

【0270】 步驟5：2-溴-5-甲基-7-(1-苯基乙基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體133)的合成

在盛有N,N-二甲基甲醯胺的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體132(1.0克，3.71毫莫耳)和10滴醋酸，然後緩慢加入N-溴代丁二醯亞胺(661毫克，3.71毫莫耳)。60°C下攪拌反應10分鐘後。TLC監測反應完畢，反應體系冷卻到室溫後加水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘留物過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=3/1)純化得到中間體133(980毫克，黃色固體)，產率：73%，¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.58 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.67 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0271】 步驟6：5-甲基-2-(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-苯基乙基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(A41)的合成

在盛有混合溶劑二氧六環/水(3/1,8毫升)乾燥的50毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體133(180 毫克, 0.517毫莫耳), 1-甲基-3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑(中間體124, 400毫克, 1.56毫莫耳), 無水碳酸鉀(142毫克, 1.03毫莫耳)和1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈮(100毫克), 氮氣保護100攝氏度下反應16個小時。TLC監測反應完畢, 反應體系冷卻到室溫後加水稀釋, 乙酸乙酯萃取, 有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮後殘留物用prep-TLC(乙酸乙酯)純化, 得到產物A40(55毫克, 黃色固體), 產率: 27%。

$^1\text{H-NMR}$ (d-DMSO, 400 MHz): 8.43 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.61 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

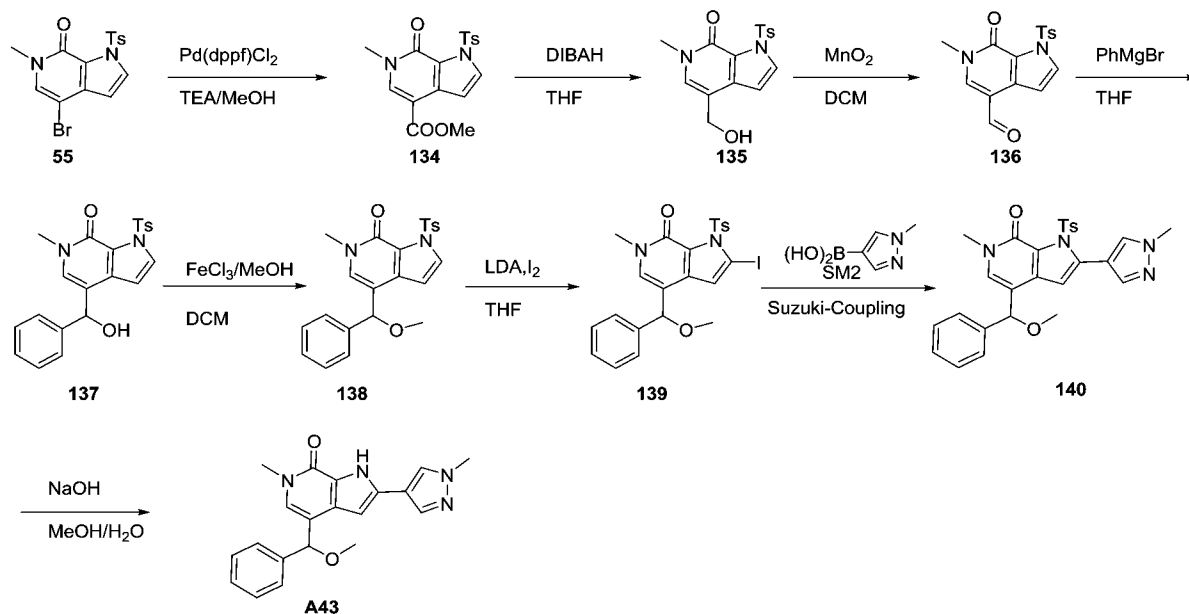
【0272】 步驟7: 2-(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-7-(1-苯基乙基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(A41)的合成

在乾燥的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入化合物5-甲基-2-(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-苯基乙基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(40毫克, 0.1毫莫耳)和鈮/碳(10毫克)。室溫攪拌30分鐘後TLC監測反應完畢, 過濾, 濾液濃縮後用prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=20:1)純化得到產物A42(12毫克, 白色固體), 產率: 33%。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.21-7.19 (m,

第 132 頁, 共 205 頁(發明說明書)

1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.67 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0273】 實施例A43合成路線：



【0274】 步驟1：6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-羧酸甲酯(中間體134)

在盛有20毫升甲醇的50毫升三圓底燒瓶中加入化合物4-溴-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(1.5克, 3.95毫莫耳)，(三乙胺(1.2克, 11.85毫莫耳)和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈦 (288毫克, 0.395毫莫耳)。一氧化碳置換三次，加熱到回流反應過夜。TLC 監測反應結束後，反應體系過濾，濃縮後用管柱層析(乙酸乙酯/石油醚(v:v)=1:1)分離得到中間體 134(1.2 克，產率：84%) 為白色固體。LCMS: m/z 361.1(M+H)。

【0275】 步驟2：4-(羥甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫

-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮

零下50攝氏度氮氣保護下，將二異丁基氫化鋁（1 莫耳/升甲苯溶液，5 毫升，5 毫莫耳）滴加到6-甲基-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-羧酸甲酯（900毫克，2.5毫莫耳）的四氫呋喃（15毫升）溶液中化合物，加完零下50攝氏度反應半小時。LC/MS 監測反應結束後，反應液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取，有機相用飽和氯化鈉水溶液洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後得到中間體135（800毫克，產率：96%）為白色固體。LCMS： m/z 333.1(M+H)。

【0276】 步驟3：6-甲基-7-氧代-1-對甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-甲醛

室溫下，在盛有20毫升的二氯甲烷的50毫升單口瓶中依次加入4-(羥甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮（800毫克，2.4毫莫耳）和二氧化錳（1.2克，24毫莫耳），室溫反應過夜，TLC 監測反應結束後，反應液過濾濃縮後得到中間體136（770毫克，產率：96%）為白色固體。

【0277】 步驟 4：4-(羥基(苯基)甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體137)的合成

在盛有10毫升的四氫呋喃的50毫升三口瓶中加入6-甲基-7-氧代-1-對甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-4-甲醛（770

毫克，2.33毫莫耳)，反應體系降到零攝氏度，氮氣保護下滴加苯基溴化鎂(3莫耳/升，1.2毫升，3.5毫莫耳)，加完零攝氏度反應一個小時。TLC 監測反應結束後，反應液用飽和氯化銨水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後管柱層析(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/1)分離得到中間體137(770毫克，產率：80%)為白色固體。LCMS: m/z 409.1(M+H)。

【0278】 步驟5：4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體138)的合成

室溫下，在盛有10毫升二氯甲烷的50毫升三口瓶中依次加入4-(羥基(苯基)甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(440毫克，1.1毫莫耳)，三氯化鐵(232毫克，1.43毫莫耳)和甲醇(0.1毫升)，室溫反應半小時，TLC 監測反應結束後，反應液過濾過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=2/1)分離後得到中間體138(400毫克，產率：87%)為白色固體。LCMS: m/z 423.2(M+H)；¹H-NMR(CDCl₃,400Hz)：8.00 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.40 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

【0279】 步驟6：2-碘-4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(139)

室溫下，在盛有10毫升四氫呋喃的50毫升三口瓶中4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(400毫克，0.95毫莫耳)，反應體系降至零下78攝氏度，氮氣保護下滴加二異丙基胺基鋰(2 毫耳/升，0.7毫升，1.43毫莫耳)，加完後零下78攝氏度下反應半小時。零下78攝氏度氮氣保護下碘單質(267毫克，1.05毫莫耳)的四氫呋喃(2毫升)溶液滴加到反應體系中，加完零下78攝氏度下反應一個小時。LC/MS 監測反應結束後，反應液用飽和氯化銨水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和亞硫酸鈉水溶液和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮得到中間體139 (350毫克，產率：67%)為白色固體。LCMS: m/z 549.1(M+H)。

【0280】 步驟7：4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體140)

室溫下，在盛有15毫升1,4-二氧六環和5毫升水的50毫升三口瓶中依次加入2-碘-4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(350毫克，0.64毫莫耳)，(1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸(88毫克，0.704毫莫耳)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(58毫克，0.064毫莫耳)，三水合磷酸氫二鉀(292毫克，1.28毫莫耳)和1,3,5,7-四(4-苯甲醛基)金剛烷(35毫克，0.064

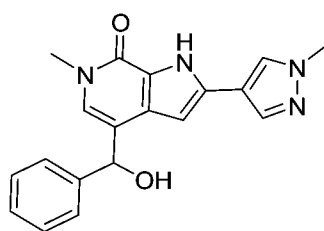
毫莫耳)，氮氣置換三次，100攝氏度反應過夜。TLC 監測反應結束後，反應液過濾過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=2/1)分離後得到中間體140 (170毫克，產率：53%)為白色固體。LCMS: m/z 503.2(M+H)。

【0281】 步驟8： 4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(實施例A43)

室溫下，在盛有5毫升甲醇和3毫升水的25毫升單口瓶中依次加入4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(40毫克，0.08毫莫耳)，氫氧化鈉(16毫克，0.4毫莫耳)，50攝氏度反應一個小時，LC/MS (HHC16015-097R1) 監測反應結束後，反應液濃縮Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)分離後得到實施例A43 (18毫克，產率：64%)為白色固體。LCMS: m/z 349.2(M+H)。

¹H-NMR(DMSO,400Hz)：12.08 (br, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

【0282】 實施例A44

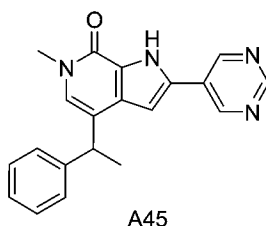


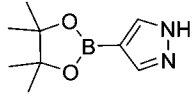
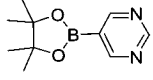
A44

用類似于A43的合成方法合成實施例A44 (產率：93%)。

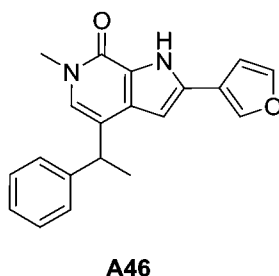
A44 的 資 料 如 下：LCMS: m/z 335.2(M+H)；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400Hz): 12.02 (br, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)。

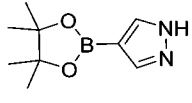
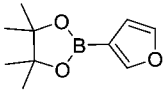
【0283】 實施例A45的合成



按照實施例A15的合成方法，將  替換為 ，合成化合物A45。化合物A45的資料如下：LCMS: m/z 331.1 (M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 9.29 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 7.41-7.13 (m, 6H), 6.97 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0284】 實施例A46



按照實施例A15的合成方法，將  替換為 ，合成化合物A46。化合物A46的資料如下：LCMS: m/z 319.1

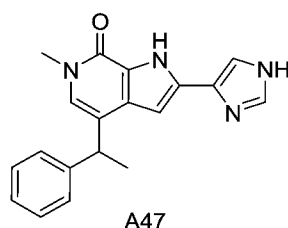
(M+H)⁺。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 12.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35-7.11 (m, 6H), 6.97 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

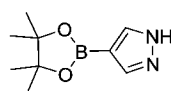
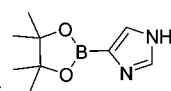
A46 送 SFC 拆分得到 A46-P1 和 A46-P2，資料如下：

A46-P1: LCMS: *m/z* 319.4 (M+H)⁺。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 12.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.35-7.11 (m, 6H), 6.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

A46-P2: LCMS: *m/z* 319.4 (M+H)⁺。¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 12.11 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.35-7.11 (m, 6H), 6.97 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0285】 實施例 A47

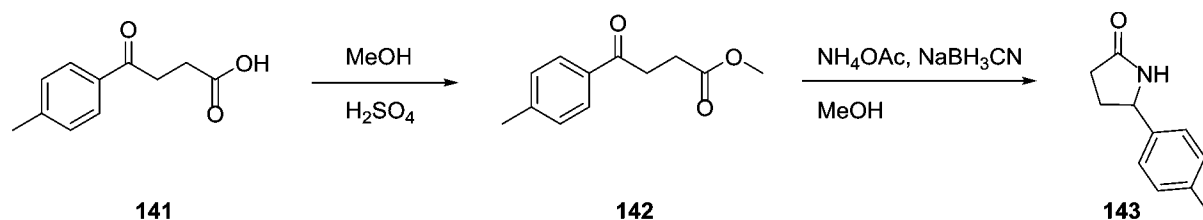


按照實施例 A15 的合成方法，將  替換為 ，合成化合物 A47。

化合物 A47 的資料如下：¹H-NMR(d-DMSO, 400Hz): 12.5-11.5 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.63

(s, 3H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0286】 中間體143的合成路線：



【0287】 步驟1：4-氧代-4-(對甲苯基)丁酸甲酯(中間體142)的合成

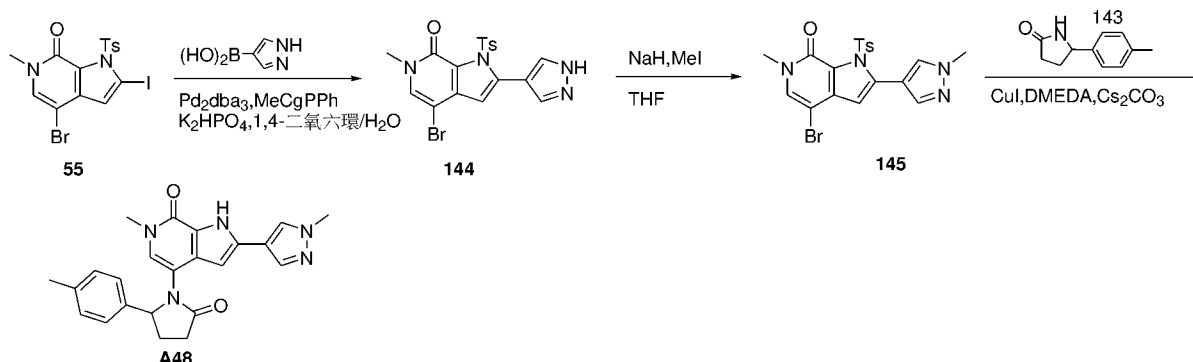
在乾燥的100 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入4-氧代-4-(對甲苯基)丁酸(4.5 克，23.4毫莫耳)，甲醇(50毫升)和硫酸(1毫升)。70攝氏度攪拌反應5個小時。溶劑旋掉，加水(50毫升)，二氯甲烷萃取(50 x 3)。合併有機相，飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到產物4-氧代-4-(對甲苯基)丁酸甲酯(中間體142)(4.8克，黃色油)，產率：100%。LCMS: m/z 207.2 (M+H)。

【0288】 步驟2：5-(對甲苯基)吡咯烷-2-酮(中間體143)的合成

在乾燥的250毫升圓底燒瓶中依次加中間體142(8.2克，40.0毫莫耳)，醋酸銨(30.8克，400.0毫莫耳)，氰基硼氫化鈉(5.04克，80.0毫莫耳)和甲醇(200毫升)。70攝氏度攪拌24小時。TLC檢測反應完畢。溶劑旋掉，加水(50毫升)，飽和碳酸鈉調整pH值到11左右。乙酸乙酯萃取(100 x 3)。合併有機相，飽和氯化鈉洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，管柱層析(二氯甲烷/甲醇=20/1)

得到產物5-(對甲苯基)吡咯烷-2-酮(中間體143)(1.5克，白色固體)。LCMS: m/z 176.2 ($M+H$)。

【0289】 實施例A48的合成路線：



【0290】 步驟1：4-溴-6-甲基-2-(1H-吡啶-4-基)-1-甲磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體144)的合成

在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物55(1572毫克，3.1毫莫耳)，(1H-吡啶-4-基)硼酸(521毫克，4.65毫莫耳)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(284毫克，0.31毫莫耳)，1,3,5,7-四甲基-6-苺基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(88毫克，0.31毫莫耳)，碳酸鈉(822毫克，7.75毫莫耳)，1,4-二氧六環(100毫升)和水(25毫升)。50攝氏度攪拌過夜。反應完畢，過濾，減壓濃縮，濃縮物管柱層析(二氯甲烷/甲醇=20/1)得到產物4-溴-6-甲基-2-(1H-吡啶-4-基)-1-甲磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體144)(700毫克，棕色固體)，產率：53%。LCMS: m/z 449.1 ($M+H$)。

【0291】 步驟2：4-溴-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-甲

苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體145)的合成

在盛有無水四氫呋喃乾燥的50毫升三口瓶中加入氫化鈉(65毫克, 1.61毫莫耳), 0攝氏度下氮氣保護下緩慢滴加中間體144(600毫克, 1.34毫莫耳)的四氫呋喃溶液, 反應30分鐘後再向反應體系中滴加碘甲烷(0.1毫升), 室溫下反應1小時後, TLC監測反應結束, 反應用飽和氯化銨溶液淬滅, 水稀釋, 乙酸乙酯萃取, 有機相依次用水, 飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮得到粗產物用層析管柱純化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到中間體145(300毫克, 產率: 49%), 產物為白色固體。LCMS: m/z 461.1(M+H)。

【0292】步驟3: 6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-氧代-5-(對甲苯基)吡咯烷-1-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物A48)的合成

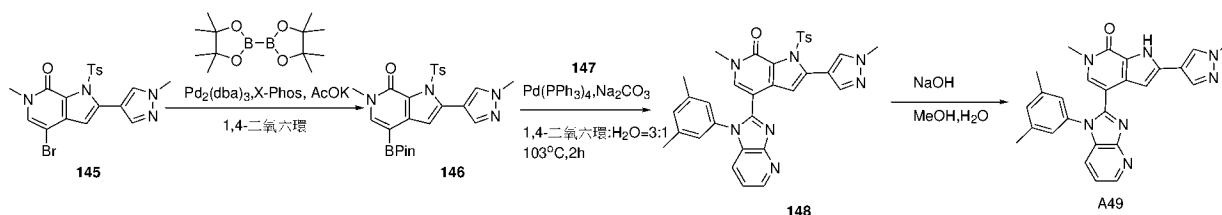
在盛有乾燥甲苯的50毫升的三口燒瓶中依次加入中間體145(270毫克, 0.59毫莫耳), 碳酸銨(290毫克, 0.885毫莫耳), 5-(對甲苯基)吡咯烷-2-酮(123毫克, 0.703毫莫耳), 碘化亞銅(50毫克)和N,N'-二甲基乙二胺(50毫克), 氮氣保護下130攝氏度反應4小時後, TLC監測反應結束後, 反應體系冷卻到室溫後, 過濾, 濃縮後prep-TLC(乙酸乙酯)純化得到最後產物A48(10毫克, 產

率：4%)，產物為白色固體。

化合物A48的資料如下：

¹H-NMR(d-DMSO,400Hz): 12.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H)。

【0293】 實施例A49的合成路線：

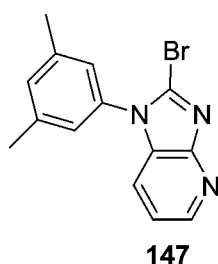


【0294】 步驟1：6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(146)的合成

在乾燥的25毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體145(800毫克，1.74毫莫耳)，1,4-二氧六環(20毫升)，4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)(663毫克，2.61毫莫耳)，2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(83毫克，0.17毫莫耳)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(159毫克，0.17毫莫耳)和乙酸鉀(341毫克，3.48毫莫耳)。氮氣置換3次，加熱至100攝氏度，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，減壓濃縮。殘留物用矽膠管柱(石油醚：乙酸乙酯=10：1)純化，得到產物6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-

基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體146, 440 毫克, 黃色固體), 產率: 49.94%。LCMS: m/z 508.9 (M+H)。

中間體147: 依據中間體84的合成方法將3,5-二甲基苯胺代替3,5-二甲基-4-氟苯胺合成中間體147。



【0295】 步驟2: 中間體148: 4-(1-(3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體148)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體146(120 毫克, 0.24 毫莫耳), 中間體147(71 毫克, 0.24 毫莫耳), 1,4-二氧六環(3 毫升), 水(1 毫升), 四三苯基磷鉍(27 毫克, 0.02 毫莫耳)和碳酸鈉(63 毫克, 0.59 毫莫耳)。加熱至103攝氏度, 反應2個小時。TLC監測, 反應完畢, 減壓濃縮, 殘留物用TLC板(二氯甲烷: 甲醇=20: 1)純化, 得到產物4-(1-(3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體148,

125 毫克，黃色固體)，產率：87.72%。LCMS: m/z 604.5 (M+H)。

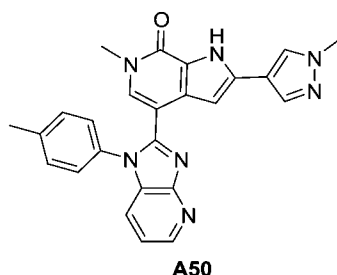
【0296】 步驟3： 4-(1-(3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A49)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物148(60 毫克，0.10 毫莫耳)，甲醇(4 毫升)，水(1 毫升)和氫氧化鈉(12 毫克，0.30 毫莫耳)。加熱至60攝氏度，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，減壓濃縮。殘留物用純乙酸乙酯洗滌，過濾，收集固體，得到產物 4-(1-(3,5-二甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-6-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(化合物A49，13 毫克，黃色固體)，產率：29.10%。

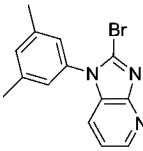
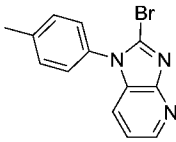
實施例 A49 資料如下：LCMS: m/z 450.2 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}, 400 \text{ MHz})$: 12.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.14 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.29 (s, 6H)。

【0297】 實施例A50

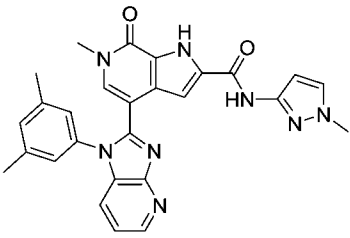


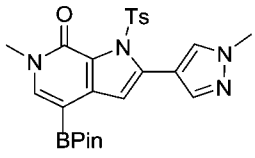
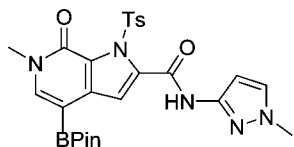
第 145 頁，共 205 頁(發明說明書)

依據化合物A49的合成方法，將  替換為 ，合成化合物A50。

化合物A50的資料如下：LCMS: m/z 436.3 (M+H)。
 $^1\text{H-NMR(DMSO, 400 MHz)}$: 12.24 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 6H), 6.52-6.51 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

【0298】 實施例A51：

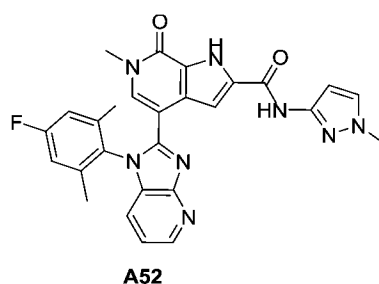

A51

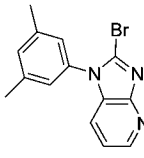
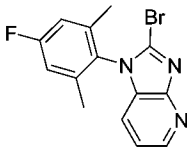
依據化合物A49的合成方法，將  替換為 ，合成化合物A51。

化合物例A51的資料如下：

LCMS: m/z 493.2 (M+H)。 **$^1\text{H-NMR(DMSO, 400 MHz)}$** ：12.61 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.58(s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

【0299】 實施例A52

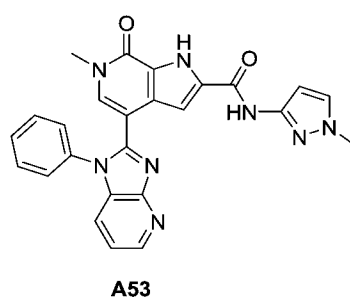


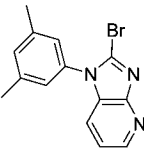
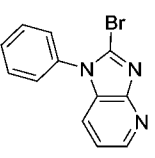
依據化合物A51的合成方法，將  替換為 ，合
成化合物A52；

化合物A52的資料如下：

LCMS: m/z 511.0 (M+H)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 4H), 6.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H)。

【0300】 實施例A53：

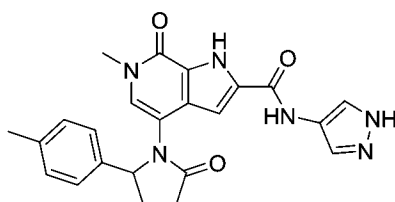


依據化合物A51的合成方法，將  替換為 ，合成
化合物A53。

化合物A53的資料如下：

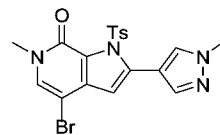
LCMS: m/z 465.4(M+H) ; **$^1\text{H-NMR(DMSO,400Hz)}$:**
 12.62 (br, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.53 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (s, 3H)。

【0301】 實施例A54

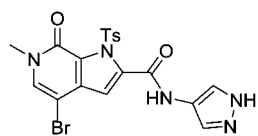


A54

依據化合物 A48 的合成條件，將



替換為



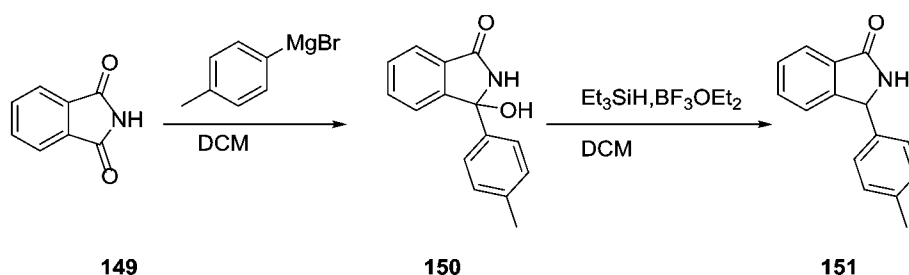
，合成化合物 A54。

用 SFC 的合成方法手性拆分得到化合物 A54-P1 和化合物 A54-P2，資料分別如下：

A54-P1: $^1\text{H-NMR(d-DMSO,400Hz)}$: 12.70 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.20 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 5.23-5.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H)。

A54-P2: $^1\text{H-NMR(d-DMSO,400Hz)}$: 12.70 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.20 (d, $J=12.0$ Hz, 3H), 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 5.23-5.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H)。

【0302】 中間體151：



【0303】 步驟 1：3-羥基-3-(對甲苯基)異吲哚啉-1-酮(中間體 150)的合成

在盛有 20 毫升二氯甲烷的 50 毫升三口圓底燒瓶中加入化合物異二氫吲哚-1,3-二酮(2.0 克，13.6 毫莫耳)，反應體系降至零攝氏度，氮氣保護下滴加對苯基溴化鎂(1 莫耳/升，41 毫升，40.8 毫莫耳)，加完室溫反應過夜。TLC 監測反應結束後，反應液用飽和氯化銨水溶液淬滅，二氯甲烷萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥過濾，濃縮後用管柱層析(乙酸乙酯/石油醚=1:2)分離得到中間體 150(1.5 克，產率：46%)為白色固體。LCMS: m/z 222.2(M-OH)。

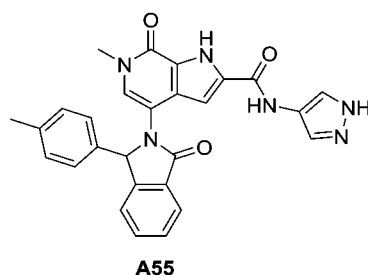
【0304】 步驟 2：3-(對甲苯基)異吲哚啉-1-酮(中間體 151)的合成

室溫下，在盛有 30 毫升的二氯甲烷的 50 毫升三口瓶中依次加入 3-羥基-3-(對甲苯基)異吲哚啉-1-酮(1.5 克，6.3 毫莫耳)反應體系降至零下 15 攝氏度，氮氣保護下滴加三乙基矽烷(7.3 克，63 毫莫耳)和 40% 三氟化硼乙醚(5.7 克，18.9 毫莫耳)，加完室溫反應過夜。TLC 監測反應結束後，反應液依次用飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後管柱層析(石油醚/

乙酸乙酯=1/1)得到中間體151 (1.2 克，產率：86%)為白色固體。

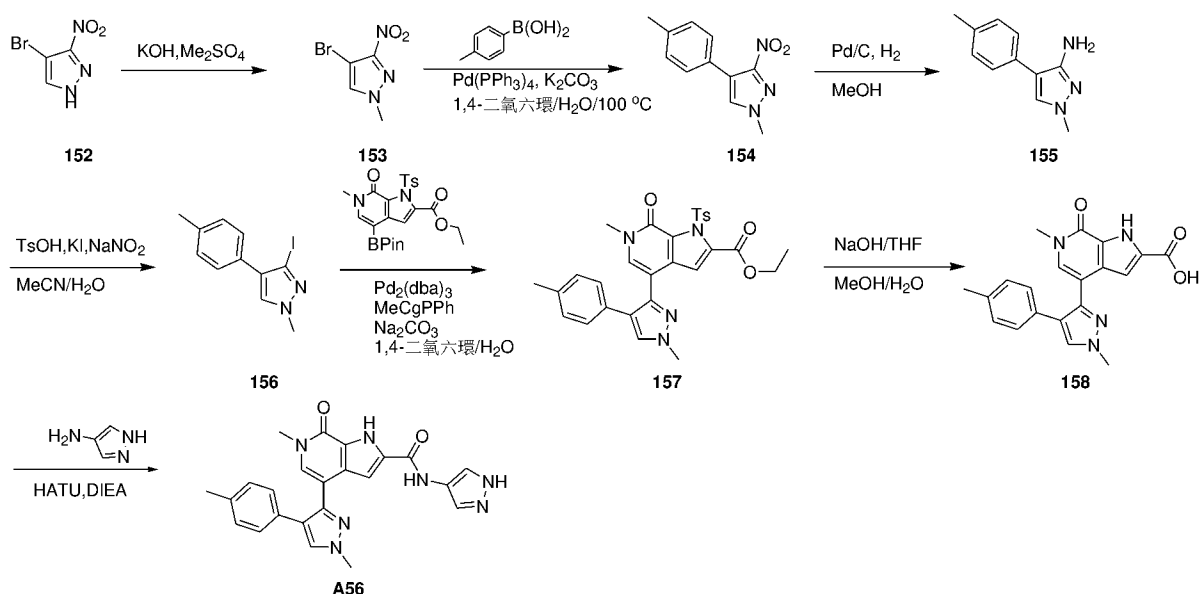
中間體151的資料如下：**LCMS**: m/z 224.2(M+H)；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO,400Hz)：9.04 (br, 1H), 7.71 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 4H), 5.69 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)。

【0305】實施例A55：



依據化合物A54的合成條件，用中間體151代替中間體143合成化合物A55，資料如下： **$^1\text{H-NMR}$ (d-DMSO,400Hz)**: 12.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 12.32-12.29 (m, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

【0306】實施例A56的合成路線：



【0307】 步驟 1：4-溴-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑(中間體153)的合成

在乾燥的250 毫升圓底燒瓶中室溫下依次加入4-溴-3-硝基-1H-吡唑(6.0 克，31.25毫莫耳)，氫氧化鉀(3.6 克，89.25毫莫耳)，水(60 毫升)和硫酸二甲酯(3938毫克，31.25 毫莫耳)。室溫下攪拌反應16個小時。過濾，濾餅用乙醇/水(50毫升/50毫升)洗滌，乾燥濾餅得到產物4-溴-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑153(4.2克，棕色粉末)，產率：65.0%， LCMS: m/z 206.1 (M+H)。

【0308】 步驟2：1-甲基-3-硝基-4-(對甲苯基)-1H-吡唑(中間體154)的合成

在乾燥的250毫升圓底燒瓶中依次加中間體153(4120毫克，20.0毫莫耳)，對甲基苯硼酸(4080毫克，30.0毫莫耳)，四三苯基磷鉀(2312 毫克，2.0毫莫耳)，碳酸鉀(5520毫克，40.0毫莫耳)，1,4-二氧六環(100毫升)和水(25毫升)。氮氣保護下100攝氏度攪拌5小時。TLC檢測反應完畢。過濾，濾液旋乾，管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到產物1-甲基-3-硝基-4-(對甲苯基)-1H-吡唑(中間體154，2.5克，黃色固體)，產率：57%。LCMS: m/z 218.2 (M+H)。

【0309】 步驟3：1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡唑-3-胺(中間體155)的合成

在乾燥的500毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物154(1.5克，6.9毫莫耳)，鈀/碳(750毫克)和甲醇(300毫升)。氫氣下室溫下攪拌反應3個小時。過濾，濾液減壓濃縮，得到產物1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶-3-胺(中間體155，1.25克，棕色固體)，產率：97%，LCMS: m/z 188.2 (M+H)。

【0310】 步驟4：3-碘-1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶(中間體156)的合成

冰浴下，在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體155(374毫克，2毫莫耳)，乙腈(15毫升)，一水合對甲苯磺酸(1140毫克，6毫莫耳)。混合液冰浴下攪拌10分鐘，然後把碘化鉀(830毫克，5毫莫耳)和亞硝酸鈉(276毫克，4毫莫耳)的水溶液緩慢滴加到上述溶液中。室溫攪拌反應1個小時。反應完畢，加入水(50毫升)。用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，濃縮物管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)得到產物3-碘-1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶(中間體156，300毫克，棕色固體)，產率：50%。LCMS: m/z 299.1 (M+H)。

【0311】 步驟5：6-甲基-4-(1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶-3-基)-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯烷基[2,3]-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體157)的合成

在乾燥的100毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物6-甲基-7-

氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯烷基[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(460毫克, 0.92 毫莫耳), 中間體156(250毫克, 0.84毫莫耳), 三(二亞苄基丙酮)二鈹(77毫克, 0.084毫莫耳), 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(73毫克, 0.25毫莫耳), 碳酸鈉(265毫克, 2.5毫莫耳), 1,4-二氧六環(20 毫升)和水(5毫升)。50攝氏度攪拌, 反應3個小時。反應完畢, 過濾, 減壓濃縮, 濃縮物管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到產物6-甲基-4-(1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶-3-基)-7-氧代-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯烷基[2,3]-c]吡啶-2-羧酸乙酯157(280毫克, 黃色固體), 產率: 51.0%。LCMS: m/z 545.2 (M+H)。

【0312】 步驟6: 6-甲基-4-(1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶-3-基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸(中間體158)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物157(100毫克, 0.18 毫莫耳), 氫氧化鈉(36毫克, 0.9毫莫耳), 甲醇(6毫升), 四氫呋喃(3毫升)和水(2毫升)。60攝氏度攪拌, 反應3個小時。減壓濃縮, 調整pH到3-4。乙酸乙酯萃取, 乾燥, 過濾, 減壓濃縮得到產物6-甲基-4-(1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶-3-基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸(中間體158, 60毫克,

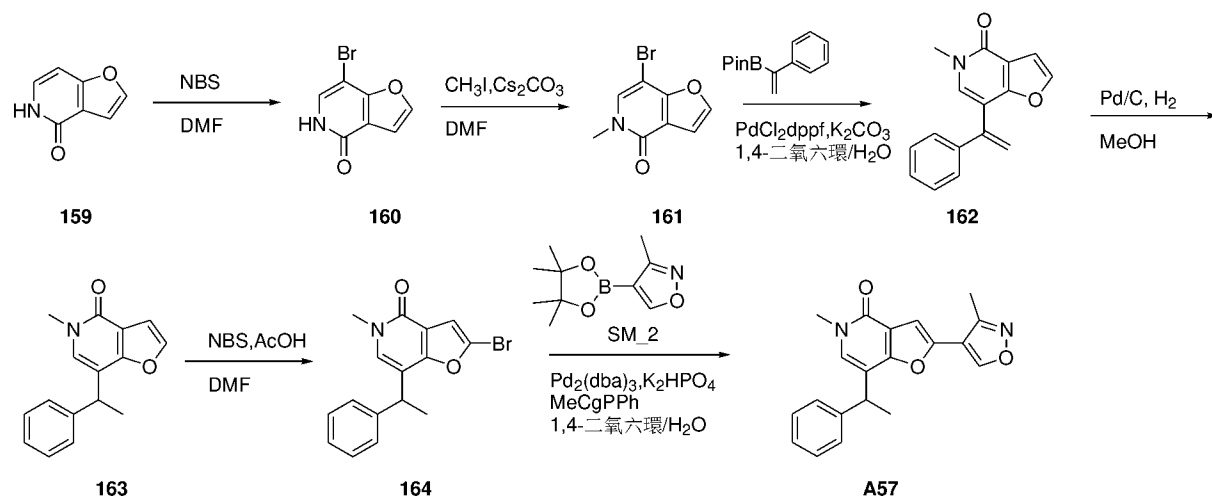
黃色固體)，產率：92%。LCMS: m/z 363.2 (M+H)。

【0313】 步驟7：6-甲基-4-(1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶-3-基)-7-氧代-N-(1H-吡啶-4-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A56)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體158(60 毫克，0.16 毫莫耳)，1H-吡啶-4-胺(21毫克，0.25毫莫耳)，2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(95 毫克，0.25 毫莫耳)，N,N-二異丙基乙基胺(62毫克，0.48 毫莫耳)和N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)。室溫下攪拌，反應2個小時。反應完畢，用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物6-甲基-4-(1-甲基-4-(對甲苯基)-1H-吡啶-3-基)-7-氧代-N-(1H-吡啶-4-基)-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A56)(5 毫克，白色固體)，產率：

7%。LCMS: m/z 428.2 (M+H)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 7.05 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

【0314】 實施例A57的合成路線：



【0315】 步驟1：7-溴-5H-呋喃並[3,2-c]吡啶-4-酮(中間體160)的合成

在盛有25毫升N,N-二甲基甲醯胺的100毫升單口瓶中冰浴0℃下加入中間體159(2.0克，14.8毫莫耳)，然後緩慢加入N-溴代丁二醯亞胺(2.9克，16.3毫莫耳)撤去冰浴後室溫下反應2個小時。LCMS監測反應完畢，反應體系用水稀釋，乙酸乙酯萃取3次，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到中間體160(1.5 g，黃色固體)，產率：47 %。LCMS: m/z 216.0 (M+H)；

【0316】 步驟2：7-溴-5-甲基呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體161)的合成

在盛有20毫升乾燥N,N-二甲基甲醯胺的100毫升單口瓶中冰浴0℃下依次加入化合物160(1.5 克，7.0 毫莫耳)和碳酸鉀(3.4 克，10.5毫莫耳)，然後滴加碘甲烷(2.0克，14.0毫莫耳)，室溫下

反應4個小時。LCMS監測反應完畢，用水稀釋反應體系，乙酸乙酯萃取水相三次，乾燥濃縮後，過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/1)純化得到中間體161(1.0克，白色固體)，產率：63%。
LCMS: m/z 230.1 (M+H)；

【0317】 步驟3：5-甲基-7-(1-苯基乙烯基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體162)的合成

在乾燥的100 毫升三口圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體161(1.0克，4.39毫莫耳)，苯乙烯基硼酸酯(1.21克，5.26毫莫耳)，無水碳酸鉀(1.51 克，11.00 毫莫耳)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈹(161毫克)和二氧六環：水(18毫升，5/1)。氮氣保護下加熱至100℃反應5個小時。LCMS監測反應完畢，反應體系冷卻到室溫後用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後用層析管柱(石油醚/乙酸乙酯(v:v)=1/1)純化得到中間體162(0.74克，白色固體)，產率：67%。
LCMS: m/z 252.1 (M+H)；

【0318】 步驟4：5-甲基-7-(1-苯基乙基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體163)的合成

在盛有甲醇(60毫升)的100毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物4(0.74克，2.94毫莫耳)和鈹/碳(37毫克)，氮氣保護室溫下攪拌3小時後 LCMS監測反應完畢，過濾後濾液濃縮後得到中間體163

(0.61 克，黃色固體)直接用到下一步，產率：82%。LCMS: m/z 254.3 (M+H)；

【0319】 步驟5：2-溴-5-甲基-7-(1-苯基乙基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體164)的合成

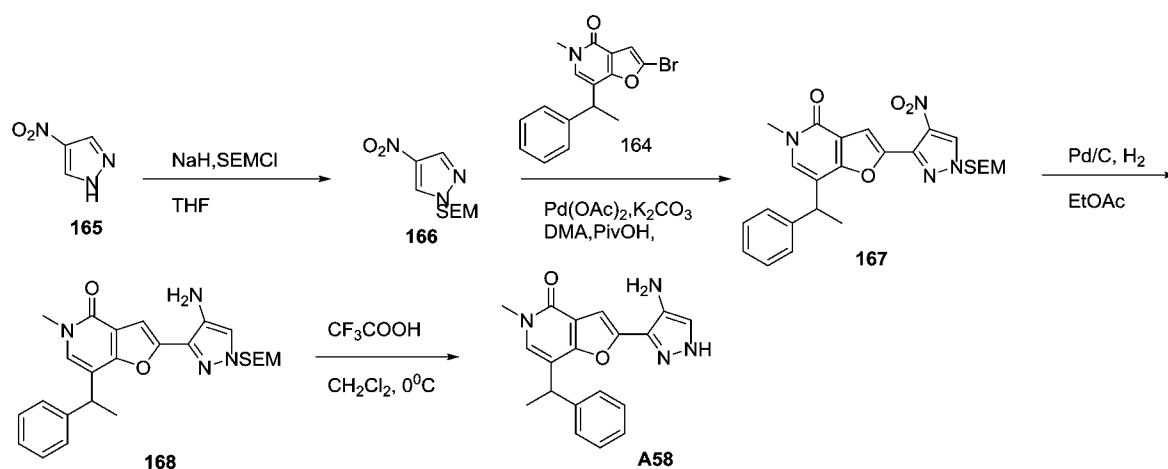
在盛有N,N-二甲基甲醯胺的100毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物5(560 毫克，2.21毫莫耳)和6滴醋酸，然後緩慢加入N-溴代丁二醯亞胺(590毫克，3.32毫莫耳)。60℃下攪拌反應2小時後。LCMS監測反應完畢，反應體系冷卻到室溫後加水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘留物過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)純化得到中間體164(420 毫克，淡黃色固體)，產率：57%。LCMS: m/z 332.1 (M+H)； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 7.36-7.23 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$ 1H), 3.55 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)。

【0320】 步驟6：5-甲基-2-(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-苯基乙基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(A57)的合成

在盛有混合溶劑二氧六環/水(5/1,12毫升)乾燥的50毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體164(50 毫克，0.15毫莫耳)，3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基) 異噁唑(35毫克，0.17毫莫耳)，磷酸氫二鉀(78 毫克，0.45毫莫耳)，1,3,5,7-四甲

基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鹽金剛烷(9毫克)和三(二亞苺基丙酮)二鈣(14毫克)，氮氣保護60攝氏度下反應4個小時。LCMS監測反應完畢，反應體系冷卻到室溫後加水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後殘留物用prep-HPLC純化，得到化合物A57(7 毫克，白色固體)，產率：14%。LCMS: m/z 335.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR(d-DMSO, 400 MHz): 9.30 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0321】 實施例A58合成路線：



【0322】 步驟1：4-硝基-1-(((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(中間體166)的合成

在盛有50毫升四氫呋喃的100毫升單口瓶中冰浴0℃下加入中間體165(6.6克，58.4 毫莫耳)，緩慢加入氫化鈉(4.8克，120.8毫莫耳，60%)，冰浴後室溫下反應10分鐘。然後緩慢滴加(2-(氯

甲氧基)乙基)三甲基矽烷(12.0毫升，67.8毫莫耳)，撤下冰浴後室溫下反應1.5小時。TLC監測反應完畢，反應體系用飽和氯化銨淬滅，乙酸乙酯萃取3次，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化得到中間體166 (12 g，黃色液體)，產率：84 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$ 2H), 0.95 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$ 2H), 0.02 (s, 9H)。

【0323】 步驟2：5-甲基-2-(4-硝基-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-7-(1-苯乙基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體167)的合成

在盛有20毫升乾燥N,N-二甲基乙醯胺的100毫升三口瓶中依次加入中間體166(228毫克，0.94毫莫耳)，中間體164(280毫克，0.84毫莫耳)，碳酸鉀(348毫克，2.52毫莫耳)，醋酸鈮(18毫克，0.08毫莫耳)，特戊酸(17毫克，0.17毫莫耳)和正丁基二(1-金剛烷基)膦(29毫克，0.08毫莫耳)，氮氣保護下120℃反應6個小時。LCMS監測反應完畢，用水稀釋反應體系，乙酸乙酯萃取水相三次，乾燥濃縮後，過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=1/2)純化得到中間體167(140毫克，黃色液體)，產率：30%。LCMS: m/z 495.2 (M+H)； $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 5.49-5.38 (m, 2H),

第 159 頁，共 205 頁(發明說明書)

4.36-4.34 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60-3.56 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

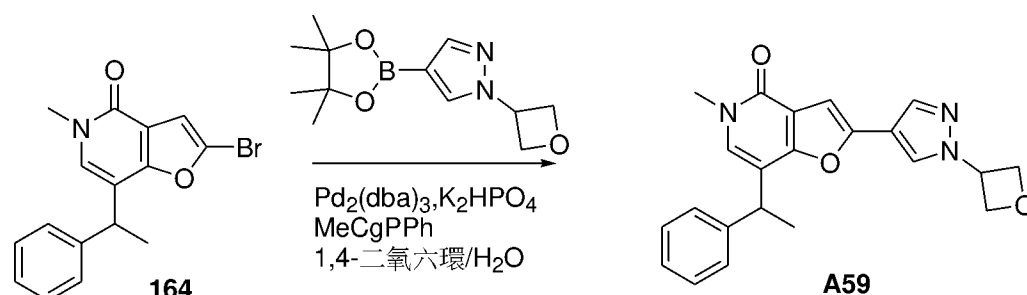
【0324】 步驟3：2-(4-胺基-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)-5-甲基-7-(1-苯乙基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(中間體168)的合成

在盛有20毫升無水乙酸乙酯的100 毫升三口圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體167(140毫克，0.28 毫莫耳)和鈀/碳(20毫克，10%)。氫氣氣氛下室溫反應2個小時。LCMS監測反應完畢，反應體系過濾，濃縮得到中間體168 (100毫克，無色液體)，產率：76%。LCMS: m/z 465.2 (M+H)；

【0325】 步驟4：2-(4-胺基-1H-吡啶-3-基)-5-甲基-7-(1-苯乙基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(A58)的合成

在盛有二氯甲烷(4毫升)的25毫升單口瓶中0℃下依次加入中間體168(30毫克，0.06毫莫耳)和三氟乙酸(2毫升)，氮氣保護下攪拌6小時後 LCMS 監測反應完畢，過濾後濾液濃縮用 prep-HPLC(鹼性)純化，得到化合物A58 (5毫克，白色固體)，產率：23%。LCMS: m/z 335.1 (M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (d-DMSO, 400 MHz)：7.59 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0326】 實施例A59合成路線：

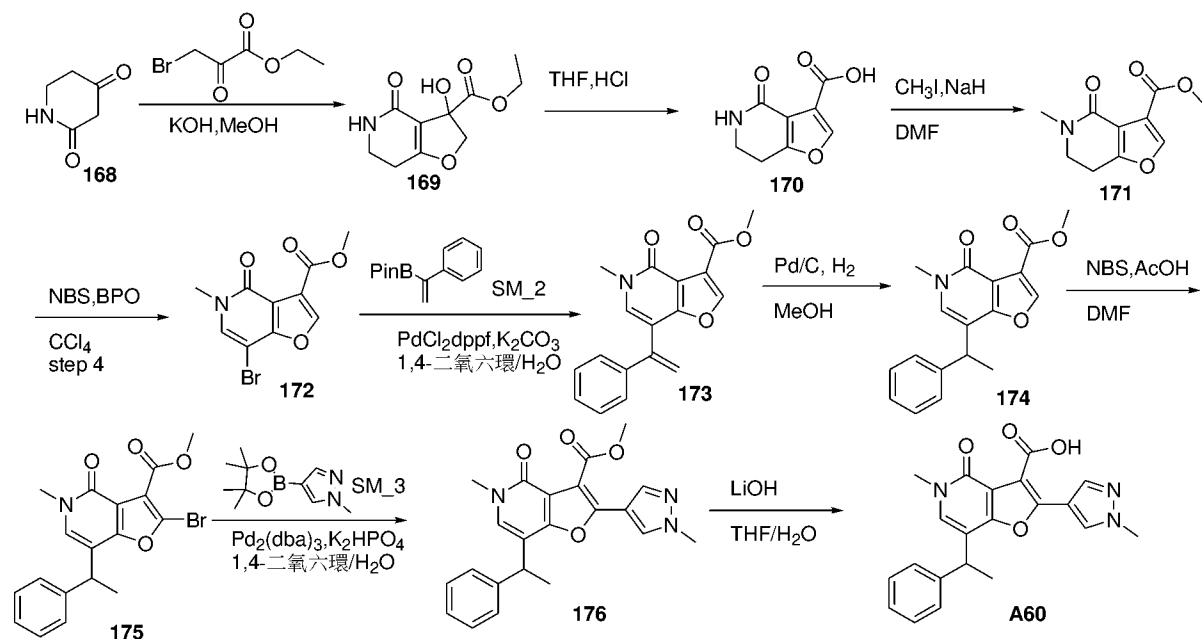


5-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-7-(1-苯乙基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4(5H)-酮(A59)的合成

在盛有混合溶劑二氧六環/水(5/1,12毫升)乾燥的50毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體164(50 毫克, 0.15毫莫耳), 1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(41毫克, 0.17毫莫耳), 磷酸氫二鉀(78 毫克, 0.45毫莫耳), 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鎓金剛烷(9毫克)和三(二亞苺基丙酮)二鉀(14毫克), 氮氣保護60攝氏度下反應4個小時。LCMS監測反應完畢, 反應體系冷卻到室溫後加水稀釋, 乙酸乙酯萃取, 有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮後殘留物用prep-HPLC純化, 得到化合物A59(30毫克, 白色固體), 產率: 53%。LCMS: m/z 376.2 ($M+H$);

^1H -NMR(d -DMSO, 400 MHz): 8.31 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 4H), 4.30-4.38 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0327】 實施例A60合成路線



【0328】 步驟 1：3-羥基-4-氧代-2,3,4,5,6,7-六氫呋喃[3,2-c]

吡啶-3-羧酸乙酯(中間體169)的合成

在盛有250毫升無水甲醇的500毫升單口瓶中冰浴 0°C 下加入氫氧化鉀(9.9克, 176.8 毫莫耳), 緩慢加入中間體168(20克, 176.8 毫莫耳), 冰浴後室溫下反應1小時。然後緩慢滴加3-溴-2-氧代丙酸乙酯(36.2 克, 185.7毫莫耳), 撤下冰浴後室溫下反應2.5小時。LCMS監測反應完畢, 反應體系濃縮過層析管柱(二氯甲烷/甲醇=10/1)純化得到中間體169 (19g, 黃色液體), 產率: 46.6 %。LCMS: m/z 228.1 (M+H)。

【0329】 步驟 2：4-氧代-4,5,6,7-四氫呋喃[3,2-c]吡啶-3-羧酸(中間體170)的合成

在盛有300毫升乾燥四氫呋喃的500毫升三口瓶中下依次加入中間體169(19克, 83.6 毫莫耳), 緩慢加入鹽酸水溶液(40 毫升,

4M)，80℃下反應3個小時。LCMS監測反應完畢，濃縮除去部分溶劑後，過濾得到中間體170(10克，黃色固體)，產率：65.5%。
LCMS: m/z 182.1 (M+H)；

【0330】 步驟3：5-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氫呋喃[3,2-c]吡啶-3-羧酸甲酯(中間體171)的合成

在盛有500毫升無水N,N-二甲基甲醯胺的1000 毫升三口圓底燒瓶中零度下依次加入中間體170(9克，49.7 毫莫耳)，氫化鈉(5.6克，60%)。氮氣氣氛下0℃反應1個小時。然後緩慢滴加碘甲烷(35.3克，248.5毫莫耳)，撤下冰浴後室溫下反應16小時。LCMS監測反應完畢，反應體系飽和氯化銨淬滅，加水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=0/1)純化得到中間體171 (4.7克，白色固體)， 產率：45.2 %。LCMS: m/z 210.1 (M+H)；

【0331】 步驟4：7-溴-5-甲基-4-氧代-4,5-二氫呋喃[3,2-c]吡啶-3-羧酸甲酯(中間體172)的合成

在盛有500毫升無水四氯化碳的1000 毫升三口圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體171(2.5克，12.0 毫莫耳)，N-溴代丁二醯亞胺(4.3克，24.0 毫莫耳)和過氧苯甲醯(581毫克，2.4 毫莫耳)。氮氣氣氛下90℃反應1個小時。LCMS監測反應完畢，反應體系加水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，

無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)
純化得到中間體172(1.15 克，黃色固體)，產率：33.6 %。LCMS：
m/z 288.0 (M+H)；

【0332】步驟5：5-甲基-4-氧代-7-(1-苯基乙烯基)-4,5-二氫呋喃[3,2-c]吡啶-3-羧酸甲酯(中間體173)的合成

在乾燥的100 毫升三口圓底燒瓶中室溫下依次加入中間體172(1.15 克，4.02 毫莫耳)，苯乙烯基硼酸頻哪醇酯(1.11克，4.86毫莫耳)，無水碳酸鉀(1.66 克，12.06 毫莫耳)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈾(292毫克)和二氧六環：水(18毫升，5/1)。氮氣保護下加熱至70℃反應4個小時。LCMS監測反應完畢，反應體系冷卻到室溫後用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後用層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)純化得到中間體173(0.9 克，白色固體)，產率：72.4 %。LCMS: m/z 310.1 (M+H)；¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：8.28 (s, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 5H), 5.71 (d, J = 14.8 Hz 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

【0333】步驟6：5-甲基-4-氧代-7-(1-苯乙基)-4,5-二氫呋喃[3,2-c]吡啶-3-羧酸甲酯(中間體174)的合成

在盛有甲醇(60毫升)的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體173(0.9克，2.91毫莫耳)和鈾/碳(90毫克)，氮氣保護室溫下攪

拌3小時後 LCMS 監測反應完畢，過濾後濾液濃縮後得到中間體 174 (0.8 克，黃色固體)直接用到下一步，產率：88.3%。LCMS: m/z 312.1 (M+H)。

【0334】 步驟7：2-溴-5-甲基-4-氧代-7-(1-苯乙基)-4,5-二氫呋喃[3,2-c]吡啶-3-羧酸甲酯(175)的合成

在盛有N,N-二甲基甲醯胺的100毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體174(0.8 毫克，2.57毫莫耳)和6滴醋酸，然後緩慢加入N-溴代丁二醯亞胺(686毫克，3.86毫莫耳)。60℃下攪拌反應3小時後。LCMS 監測反應完畢，反應體系冷卻到室溫後加水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水，飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘留物過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)純化得到中間體175(520 毫克，淡黃色固體)，產率：51.9%。LCMS: m/z 390.1 (M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：7.73 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0335】 步驟8：5-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-7-(1-苯乙基)-4,5-二氫呋喃[3,2-c]吡啶-3-羧酸甲酯(中間體176)的合成

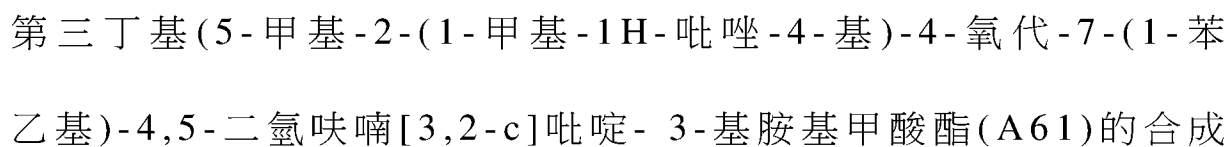
在盛有混合溶劑二氧六環/水(5/1,30毫升)乾燥的50毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體175(520 毫克，1.33毫莫耳)，(1-甲基

-1H-吡啶-4-基)硼酸(201毫克, 1.60毫莫耳), 磷酸氫二鉀(694 毫克, 3.99毫莫耳), 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鹽金剛烷(30毫克)和三(二亞苄基丙酮)二鈹(60毫克), 氮氣保護60攝氏度下反應4個小時。LCMS監測反應完畢, 反應體系冷卻到室溫後加水稀釋, 乙酸乙酯萃取, 有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 殘留物過層析管柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)純化得到中間體176(315 毫克, 淡黃色固體), 產率: 60.4%。LCMS: m/z 392.2 ($M+H$);

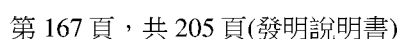
【0336】 步驟9: 5-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-氧代-7-(1-苯乙基)-4,5-二氫呋喃[3,2-*c*]吡啶-3-羧酸(A60)的合成

在盛有四氫呋喃/水(3/1, 20毫升)的100毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物9(315毫克, 0.8毫莫耳)和一水合氫氧化鋰(168毫克, 4毫莫耳), 氮氣保護室溫下攪拌16小時後 LCMS監測反應完畢, 用稀鹽酸水溶液調節pH等於5到6, 過濾, 純水洗滌濾餅, 乾燥後得到化合物A60(0.2 克, 白色固體), 產率: 65.9%。LCMS: m/z 378.1 ($M+H$); ^1H -NMR(DMSO, 400 MHz): 8.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0337】 實施例A61合成路線



【0338】 實施例 A 62 合成路線：



【0339】 步驟1：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體177)

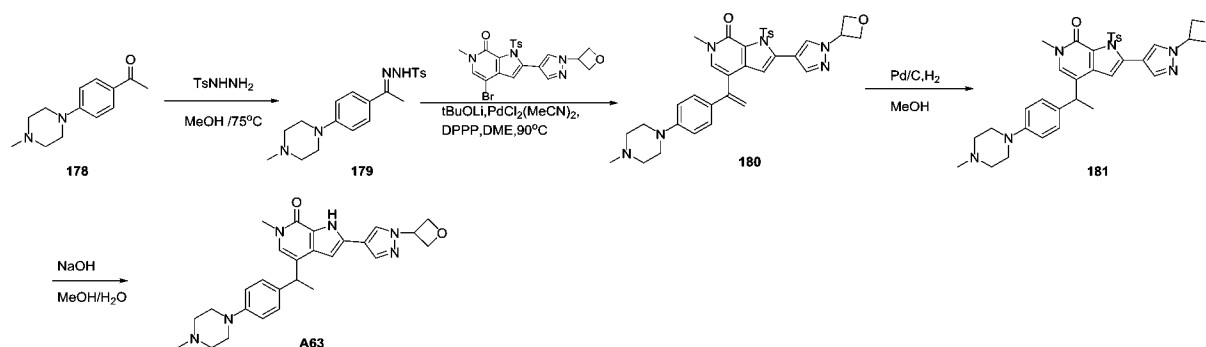
在盛有12毫升1,4-二氧六環和3毫升水的50毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體65(200毫克, 0.36毫莫耳), 1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(109毫克, 0.44毫莫耳), 磷酸氫二鉀(124毫克, 0.55毫莫耳), 三二亞苺基丙酮二鈹(50毫克)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鹽金剛烷(60毫克)。氮氣保護50度反應三小時後。TLC監測反應完畢, 反應液加水稀釋, 用乙酸乙酯萃取兩次, 收集有機相, 飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得到中間體177(130毫克, 白色固體), 產率: 65.3%。LCMS: m/z 546.9 (M+H);

【0340】 步驟2：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-(1-(1-羥基-3-(4-甲基吡嗪-1-基)丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(A62)

在乾燥的25毫升三口瓶中-78攝氏度下依次加入N-甲基吡嗪(6毫克, 0.06毫莫耳), 四氫呋喃(5毫升)和正丁基鋰(0.1毫升, 0.08毫莫耳)。-78攝氏度攪拌0.5小時, 緩慢加入中間體177(20毫克, 0.04毫莫耳)的四氫呋喃溶液。恢復至室溫後繼續攪拌1小

時。LC-MS監測反應結束後加入甲醇淬滅，溶液濃縮乾，加入二甲基亞碸，過濾送prep-HPLC(鹼性)，得到實施例A62(4毫克，白色固體)，產率：22.2%。LCMS: m/z 493.1 (M+H)；¹H-NMR(MeOD, 400 MHz)：8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.57-2.38 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0341】實施例A63合成路線



【0342】步驟1：(Z)-4-甲基-N'-(1-(4-(4-甲基吡嗪-1-基)苯基)亞乙基)苯磺醯肼 (179)

在盛有40毫升甲醇的100毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體178(2.0克，9.2毫莫耳)，對甲苯磺醯肼(5.2克，27.5毫莫耳)。75度反應兩小時後。TLC監測反應完畢，反應液濃縮乾，用層析管柱(二氯甲烷：甲醇=40:1)純化粗產物，得到中間體179(2.7克，白色固體)，產率：75.8%。LCMS: m/z 387.5 (M+H)。

【0343】步驟2：6-甲基-4-(1-(4-(4-甲基吡嗪-1-基)苯基)乙烯

基)-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體180)

在盛有15毫升乙二醇二甲醚的50毫升的三口燒瓶中室溫下依次加入中間體179(46毫克, 0.12 毫莫耳), 4-溴-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(50毫克, 0.100毫莫耳), 第三丁醇鋰(24毫克, 0.30毫莫耳)1,3-雙(二苯基膦)丙烷和雙(乙腈)氯化鈣(II)(10毫克)。90度下反應4小時, TLC監測反應結束後, 用乙酸乙酯萃取兩次, 收集有機相, 飽和食鹽水洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮。用層析管柱(二氯甲烷: 甲醇=20:1)純化粗產物, 得到中間體180(30毫克, 白色固體), 產率: 48.3%。LCMS: m/z 625.7 (M+H)。

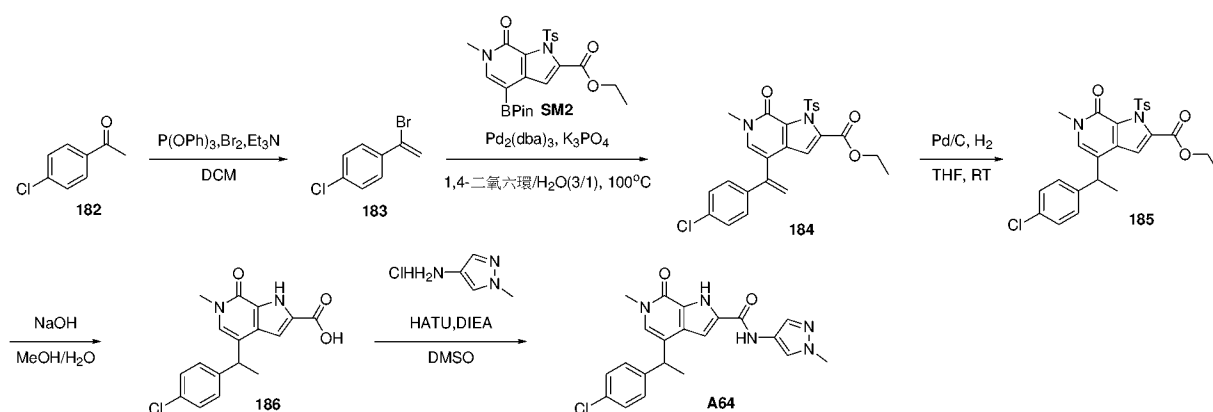
【0344】 步驟3: 6-甲基-4-(1-(4-(4-甲基吡嗪-1-基)苯基)乙基)-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體181)

在盛有10毫升甲醇的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體180(30毫克, 0.05 毫莫耳)和Pd/C(3毫克, Wt10%), 氫氣環境下室溫反應過夜, TLC監測反應結束後反應體系過濾, 濾液濃縮, 得到中間體181(30毫克, 白色固體), 產率: 99.7%。LCMS: m/z 627.7 (M+H)。

【0345】 步驟4： 6-甲基-4-(1-(4-(4-甲基吡嗪-1-基)苯基)乙基)-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(A63)

在盛有8毫升甲醇的乾燥的25 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體181(30毫克，0.05 毫莫耳)，氫氧化鈉(6毫克，0.15毫莫耳)。60度反應兩小時。TLC監測反應結束後，反應液濃縮乾，加入二甲基亞碲溶解，過濾，送prep-HPLC(鹼性)，得到實施例A63(6毫克，白色固體)，產率：26.5%。LCMS: m/z 473.1 (M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.04 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.93-4.83 (m, 4H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 4H), 2.41-2.38 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0346】 實施例A64合成路線



【0347】 步驟1： 1-(1-溴乙基)-4-氯苯(中間體183)的合成

在乾燥的250毫升三口燒瓶中室溫下依次加入亞磷酸三苯酯(18.30 克，58.90 毫莫耳)，二氯甲烷(30 毫升)。氮氣置換3次。

反應體系冷卻至-70攝氏度，慢慢滴加液溴(11.00 克，68.00 毫莫耳)。-70攝氏度攪拌，反應30分鐘，依次加入三乙胺(9.20 克，90.60 毫莫耳)和中間體182(7.00 克，45.30 毫莫耳)的二氯甲烷(30 毫升)溶液。室溫攪拌，反應16個小時。加熱至50攝氏度，繼續反應2個小時。TLC監測，反應完畢，倒入100毫升水中，用2莫耳每升的氫氧化鈉水溶液調節pH=8，用二氯甲烷(100 毫升×2)萃取。收集有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用矽膠管柱(純石油醚)純化，得到產物1-(1-溴乙烯基)-4-氯苯(中間體183)(3.00 克，黃色的油)，產率：61.15%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.54-7.50 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.10 (d, J =2.0 Hz, 1H) , 5.78 (d, J =2.0 Hz, 1H)。

【0348】步驟2：4-(1-(4-氯苯基)乙烯基)-6-甲基-7-氧代-1-甲苯基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體184)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體SM2(1000 毫克，2.00 毫莫耳)，中間體183(650 毫克，3.00 毫莫耳)，1,4-二氧六環(9 毫升)，水(3 毫升)，三(二亞苄基丙酮)二鈹(92 毫克，0.10 毫莫耳)和磷酸鉀(1100 毫克，5.00 毫莫耳)。氮氣置換3次，加熱至70攝氏度，反應16個小時。LCMS監測，反應完畢，減壓濃縮，殘留物用矽膠管柱(石油醚：乙酸乙酯=1：1)純化，得到產物

4-(1-(4-氯苯基)乙烯基)-6-甲基-7-氧代-1-甲基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(184)(525 毫克，黃色固體，純度：50%)，產率：30.47%。LCMS: m/z 511.1 (M+H)。

【0349】 步驟3：4-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-甲基-7-氧代-1-甲基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯(中間體185)的合成

在乾燥的50毫升單口瓶中室溫下依次加入化合物3(525 毫克，0.54 毫莫耳，純度：50%)，四氫呋喃(10 毫升)和鈀/碳催化劑(50 毫克)。氫氣置換3次。室溫攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，過濾，濾液減壓濃縮，得到產物4-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-甲基-7-氧代-1-甲基-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸乙酯185(550 毫克，黃色固體，純度：50%)，產率：99.61%。LCMS: m/z 513.1 (M+H)。

【0350】 步驟4：4-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸(中間體186)的合成

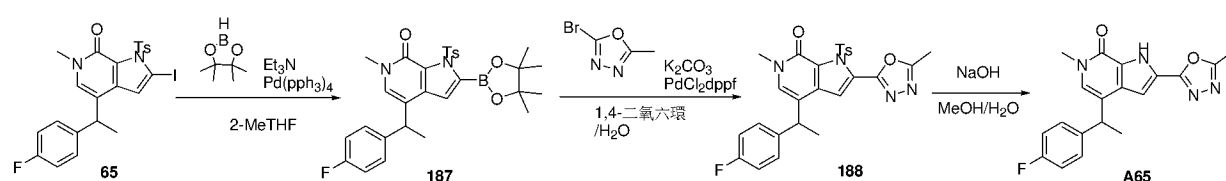
在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體185(550 毫克，0.64 毫莫耳；純度：50%)，甲醇(6 毫升)，水(2 毫升)和氫氧化鈉(64 毫克，1.61 毫莫耳)。加熱至60攝氏度，反應3個小時。TLC監測，反應完畢，減壓濃縮。殘留物用1莫耳/升的鹽酸水溶液調節至pH=6，有白色固體析出，過濾，收集固體，得到產物4-(1-(4-

氯苯基)乙基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-羧酸186(80 毫克, 白色固體), 產率: 45.12%。LCMS: m/z 331.1 (M+H)。

【0351】 步驟5: 4-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-甲基-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(A64)的合成

在乾燥的25毫升單口瓶中室溫下依次加入中間體186(80 毫克, 0.24 毫莫耳), 二甲基亞砷(3毫升), 2-(7-偶氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(138 毫克, 0.36 毫莫耳)和N,N-二異丙基乙基胺(0.24 毫升, 1.45 毫莫耳)。室溫下攪拌30分鐘, 加入1-甲基-1H-吡啶-4-胺鹽酸鹽(65 毫克, 0.48 毫莫耳)。室溫下攪拌, 反應20個小時。反應液用逆相高效液相層析管柱純化, 得到產物4-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-甲基-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-7-氧代-6,7-二氫-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺A64(42 毫克, 近白色固體), 產率: 42.37%。LCMS: m/z 451.1 (M+H+MeCN); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 12.22 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

【0352】 實施例A65合成路線



【0353】步驟1：4-(1-(4-氟苯基)乙烯基)-6-甲基-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體187)

在盛有10毫升2-甲基四氫呋喃的50毫升的三口燒瓶中室溫下依次加入化合物5(300毫克，0.55毫莫耳)，頻那醇硼酸酯(104毫克，0.82毫莫耳)，三乙胺(137毫克，1.36毫莫耳)，四-(三苯基膦)鈀(50毫克)。氮氣保護85度下反應5小時，LC-MS監測反應結束後，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=2:1)純化粗產物，得到粗產物187(400毫克，黃色油狀物)，混合物粗產物。LCMS: m/z 551.0 ($M+H$)。

【0354】步驟2：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲苯-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體188)

在盛有10毫升1,4二氧六環和3毫升水的50毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體187(200毫克，0.36毫莫耳)，2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(77毫克，0.47毫莫耳)，碳酸鉀(151毫克，1.1毫莫耳)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈀(催化量)。氮氣保護下110

【0355】 步驟 3：4-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮 (A65)

在盛有8毫升甲醇的乾燥的25 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體188(25毫克，0.05 毫莫耳)，氫氧化鈉(6毫克，0.15毫莫耳)。60度反應兩小時。TLC監測反應結束後，反應液加入水有白色固體析出，過濾，prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=20/1)，得到產物實施例A65(10毫克，無色透明油)，產率：57.8%。LCMS: m/z 353.1 (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz): 7.33-7.30 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.92-6.98 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0357】 步驟1：(Z)-4-甲基-N'-(1-(萘-2-基)亞乙基)苯磺醯肼
(中間體190)

在盛有10毫升甲醇的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體189(200 毫克，1.18 毫莫耳)，對甲苯磺醯肼(284毫克，1.53 毫莫耳)。室溫反應兩小時後。TLC監測反應完畢，反應液濃縮乾，用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=2:1)純化粗產物，得到中間體190(350毫克，白色固體)，產率：88%。LCMS: m/z 339.2 (M+H)。

【0358】 步驟2：6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙基)-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體191)

在盛有10毫升1，4二氧六環的50毫升的三口燒瓶中室溫下依次加入中間體190(52毫克，0.15 毫莫耳)，4-溴-6-甲基-2-(1-(氧雜丁環-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(50毫克，0.12毫莫耳)，碳酸銨(96毫克，0.29 毫莫耳)1,3-雙(二苯基膦)丙烷和雙(乙腈)氯化鈮(II)(催化量)。90度下反應過夜，TLC監測反應結束後，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用層析管柱(二氯甲烷：甲醇=20:1)純化粗產物，得到中間體191(45毫克，白色固體)，產率：64%。LCMS: m/z 577.1 (M+H)。

【0359】 步驟3：6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙基)-2-(1-(氧雜環丁

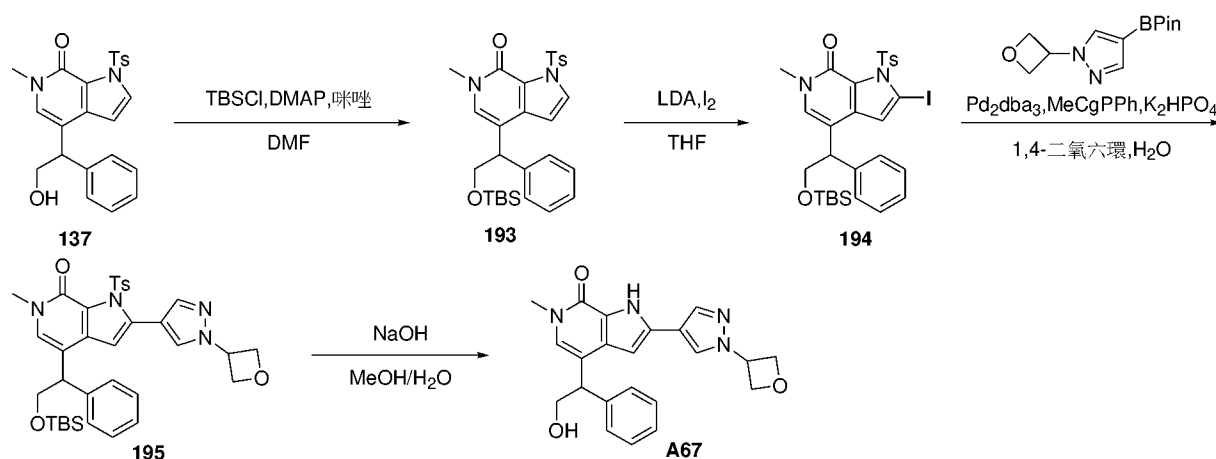
烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (中間體192)

在盛有10毫升甲醇的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體191(45毫克, 0.15 毫莫耳)和Pd/C(10毫克, Wt10%), 氫氣環境下室溫反應過夜, TLC監測反應結束後反應體系過濾, 濾液濃縮, 得到中間體192(40毫克, 白色固體), 產率: 89%。LCMS: m/z 579.0 (M+H)。

【0360】 步驟4: 6-甲基-4-(1-(萘-2-基)乙基)-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯 並[2,3-c]吡啶-7-酮 (A66)

在盛有8毫升甲醇的乾燥的50 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體192(40毫克, 0.07 毫莫耳), 氫氧化鈉(14毫克, 0.35毫莫耳)。600°C反應2.5小時。TLC監測反應結束後, 反應液濃縮乾燥後送鹼性製備分離, 得到實施例A66(9毫克, 白色固體), 產率: 31%。LCMS: m/z 425.1 (M+H); ¹H-NMR(DMSO, 400 MHz): 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 4H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.53 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.92-4.82 (m, 4H), 4.34-4.32 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0361】 實施例A67合成路線



【0362】 步驟 1： 2. 4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-苯乙基)-6-甲基-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體 193)的合成

在盛有 20 毫升 N,N-二甲基甲醯胺的 100 毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體 137(1.4 克，3.32 毫莫耳)，咪唑(316 毫克，4.64 毫莫耳)，第三丁基二甲基氯矽烷(750 毫克，4.98 毫莫耳)和 4-二甲胺基吡啶(催化量)。室溫下反應過夜，TLC 監測反應結束後，倒入 100 毫升水中，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=2:1)純化粗產物，得到中間體 193(960 毫克，白色固體)，產率：54.0%。LCMS: m/z 537.1 (M+H)。

【0363】 步驟 2： 4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-苯乙基)-2-碘-6-甲基-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體 194)的合成

在乾燥盛有 10 毫升四氫呋喃的 100 毫升三口瓶中-78 攝氏度下

依次加入中間體193(400毫克，0.74毫莫耳)，二異丙基胺基鋰(0.58毫升，1.10毫莫耳)。-78攝氏度攪拌1小時，緩慢滴加N-碘代丁二醯亞胺(218毫克，0.96毫莫耳)的四氫呋喃溶液。-78攝氏度繼續攪拌1小時。LC-MS監測反應結束後加入飽和氯化銨淬滅，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗產物用管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化，得到中間體194(310毫克，黃色油)，產率：62.8%。LCMS: m/z 663.0 (M+H)。

【0364】步驟3：4-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-1-苯乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體195)的合成

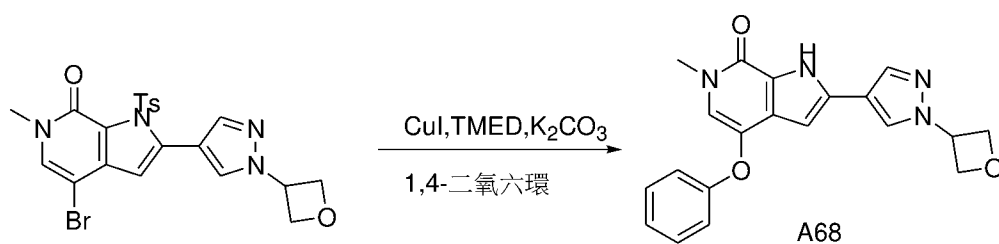
在盛有8毫升1,4二氧六環和2毫升水的100毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體194(310毫克，0.47毫莫耳)，1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環-2-基)-1H-吡啶(140毫克，0.56毫莫耳)，磷酸氫二鉀(160毫克，0.70毫莫耳)，三(二亞苺基丙酮)二鉀(催化量)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鎢金剛烷(催化量)。50攝氏度反應三小時後。TLC監測反應完畢，反應液加水稀釋，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。粗產物用管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=1/2)純化，得到中間體195(260毫

克，黃色固體)，產率：84.4%。LCMS: m/z 659.1 (M+H)。

【0365】 步驟4：4-(2-羥基-1-苯乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮 (A67)

在盛有1.5毫升甲醇和0.5毫升水的乾燥的25 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體195(50毫克，0.08 毫莫耳)，氫氧化鈉(46毫克，1.20毫莫耳)。70攝氏度反應6小時。TLC監測反應結束後，反應液用逆相高效液相層析管柱純化，得到實施例A67(16毫克，白色固體)，產率：54.1%。LCMS: m/z 391.2 (M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38-7.14 (m, 6H), 6.43 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 4.96-4.81 (m, 4H), 4.12-3.92 (m, 3H), 3.53 (s, 3H)。

【0366】 實施例A68合成路線

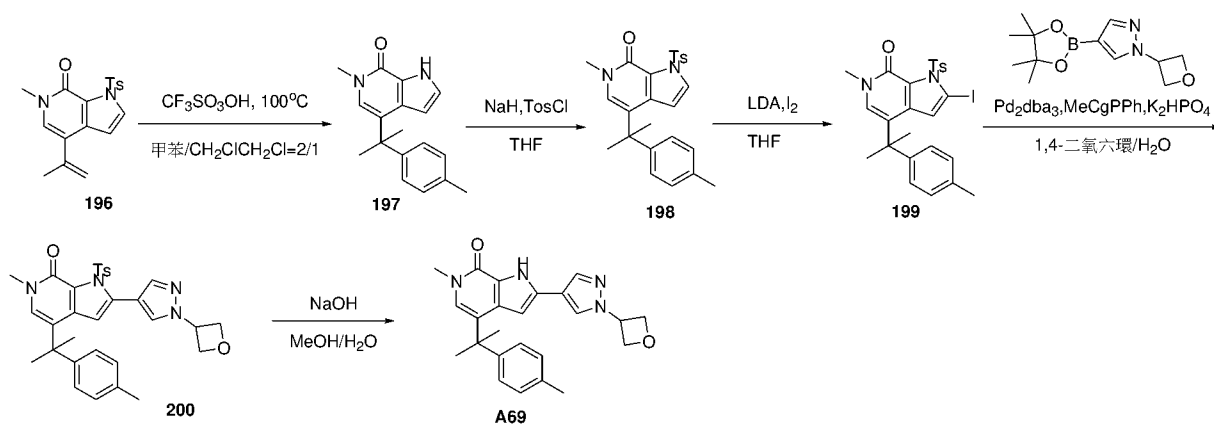


【0367】 步驟1：6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-苯氧基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (A68) 的合成

在盛有二氧六環(10毫升)的30毫升微波管中依次加入化合物2(80毫克，0.16毫莫耳)，苯酚(75毫克，0.8毫莫耳)，碘化亞銅(15

毫克，0.08毫莫耳)，四甲基乙二胺(19毫克，0.16毫莫耳)，碳酸鉍(261毫克，0.8毫莫耳)，氮氣保護下微波反應2.5小時後 LCMS 監測反應完畢，過濾後濾液濃縮用prep-HPLC純化，得到實施例 A68(2毫克，白色固體)，產率：3.5%。LCMS: m/z 363.1 (M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400 MHz)：8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 4H), 3.63 (s, 3H)。

【0368】 實施例A69合成路線



【0369】 步驟 1：6-甲基-4-(2-(對甲苯基)丙-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體197)的合成

在盛有4毫升甲苯和2毫升1,2-二氯乙烷的50毫升圓底燒瓶中加入化合物6-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(380毫克，1.11毫莫耳)和三氟甲磺酸(921毫克，5.55毫莫耳)。氮氣保護，加熱到100度，反應過夜。LCMS 監測反應結束後，反應液用水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，用管柱層

析(二氯甲烷/甲醇=15/1)純化,得到中間體197(300毫克,產率:96.4%)為白色固體。LCMS: m/z 281.2(M+H); $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{Hz})$: 7.17-7.14 (m, 3H), 7.05-7.03 (m, 3H), 5.65 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

【0370】 步驟2: 6-甲基-4-(2-(對甲苯基)丙-2-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體198)的合成

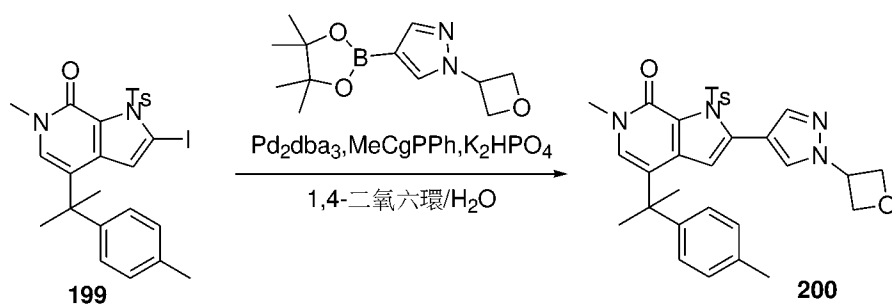
零攝氏度氮氣保護下,將氫化鈉(128毫克,3.21毫莫耳,60%wt)加到6-甲基-4-(2-(對甲苯基)丙-2-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(300毫克,1.07毫莫耳)的四氫呋喃(10毫升)溶液中,加完零攝氏度反應1個小時。然後加入對甲苯磺醯氯(306毫克,1.61毫莫耳),加完零攝氏度反應3個小時。LCMS 監測反應結束後,反應液用水溶液淬滅,乙酸乙酯萃取,有機相用飽和食鹽水洗,無水硫酸鈉乾燥,過濾,濃縮,用管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)純化,得到中間體198(220毫克,產率:47.3%)為白色固體。LCMS: m/z 435.3(M+H)。

【0371】 步驟3: 2-碘-6-甲基-4-(2-(對甲苯基)丙-2-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體199)的合成

室溫下,在盛有10毫升四氫呋喃的50毫升三口瓶中加入6-甲基-4-(2-(對甲苯基)丙-2-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並

[2,3-*c*]吡啶-7-酮(220 毫克，0.51 毫莫耳)，反應體系降至零下78攝氏度，氮氣保護下滴加二異丙基胺基鋰 (2 莫耳/升，0.38 毫升，0.76 毫莫耳)，加完後零下78攝氏度下反應半小時。零下78攝氏度氮氣保護下，將碘單質(193 毫克，0.76 毫莫耳)的四氫呋喃(2 毫升)溶液滴加到上述反應體系中，加完零下78攝氏度下反應1個小時。LC/MS 監測反應結束後，反應液用飽和氯化銨水溶液淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和亞硫酸鈉水溶液和飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到中間體199 (250 毫克，產率：88%)為白色固體。LCMS: m/z 561.1(M+H)。

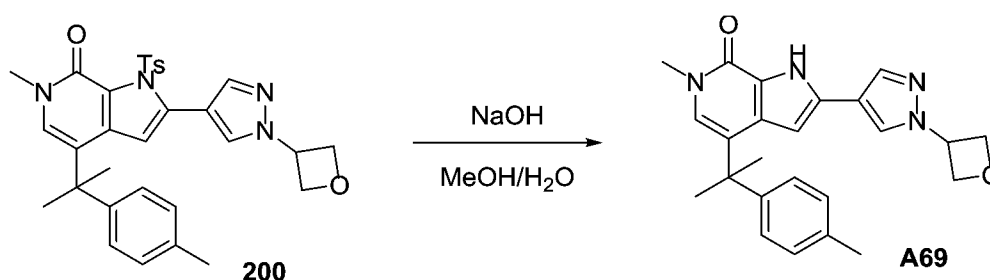
【0372】 步驟4：6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-(對甲苯基)丙烷-2-基)-1-甲苯基-1,6 二氫-7H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-7-酮(中間體200)的合成



室溫下，在盛有5毫升1,4-二氧六環和1毫升水的25毫升三口瓶中依次加入2-碘-6-甲基-4-(2-(對甲苯基)丙-2-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-*c*]吡啶-7-酮(100毫克，0.18 毫莫耳)，1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-

基)-1H-吡啶(54 毫克， 0.22 毫莫耳)，三(二亞苄基丙酮)二鉀 (18 毫克， 0.02 毫莫耳)，三水合磷酸氫二鉀 (93 毫克， 0.54 毫莫耳)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鎢金剛烷(12 毫克， 0.04 毫莫耳)，氮氣置換三次，60攝氏度反應3小時。LCMS 監測反應結束後，反應液過濾，濃縮，用TLC板(石油醚/乙酸乙酯=1/2)純化，得到中間體200 (68 毫克，產率：68.5%)為白色固體。LCMS: m/z 557.3(M+H)。

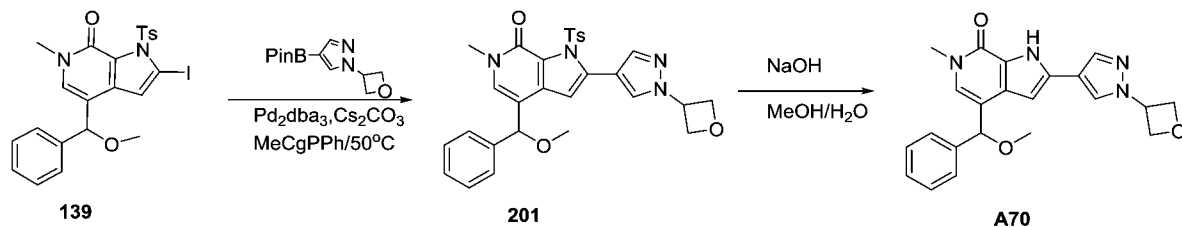
【0373】 步驟5： 6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-(對甲苯基)丙烷-2-基)-1,6-二氫-7H 吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A69)的合成



室溫下，在盛有6毫升甲醇和2毫升水的25毫升單口瓶中依次加入6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-4-(2-(對甲苯基)丙烷-2-基)-1-甲苯基-1,6 二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(68 毫克，0.12 毫莫耳)，氫氧化鈉 (24 毫克， 0.6 毫莫耳)。加熱至70攝氏度，反應2個小時，LCMS監測反應結束後，反應液加水稀釋，過濾，收集濾餅，乾燥，得到化合物HHX-M136-1 (20 毫克，產率：40.7%)為白色固體。LCMS: m/z 403.2(M+H)；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400Hz) : 12.01 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.93-4.83 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)。

【0374】 實施例A70合成路線



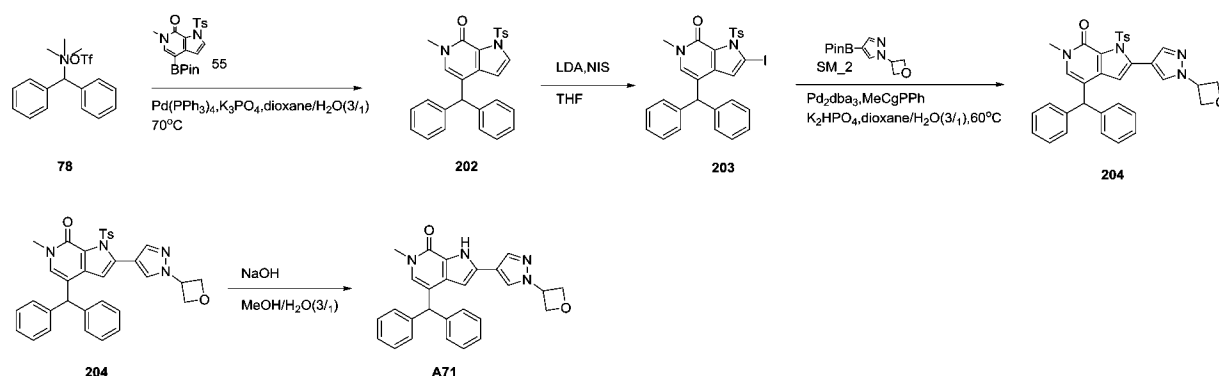
【0375】 步驟1：4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體201)的合成

室溫下，在盛有10毫升1,4-二氧六環和2毫升水的25毫升三口瓶中依次加入2-碘-4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(135毫克，0.246毫莫耳)，1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑(68毫克，0.271毫莫耳)，三(二亞苺基丙酮)二鉀(23毫克，0.025毫莫耳)，三水合磷酸氫二鉀(10毫克，0.492毫莫耳)和1,3,5,7-四(4-苯甲醛基)金剛烷(7毫克，0.025毫莫耳)，氮氣置換三次，50攝氏度反應兩小時。TLC監測反應結束後，反應液過濾濃縮Prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分離後得到化合物8(90毫克，產率：67%)為白色固體。LCMS: m/z 545.2(M+H)。

【0376】 步驟2：4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A70)的合成

室溫下，在盛有5毫升甲醇和2毫升水的25毫升單口瓶中依次加入4-(甲氧基(苯基)甲基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(90毫克，0.165毫莫耳)，氫氧化鈉(33毫克，0.825毫莫耳)，70攝氏度反應兩個小時，TLC監測反應結束後，反應液濃縮Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)分離後得到實施例A70(17毫克，產率：64%)為白色固體。LCMS: m/z 391.1(M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400Hz): 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.95-4.91 (m, 2H), 4.89-4.85 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

【0377】 實施例A71合成路線



【0378】 步驟1：4-二苯甲基-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體202)

在盛有10毫升混合溶劑二氧六環：水(3:1)的50毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體78(500毫克，1.33毫莫耳)，6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(855毫克，1.99毫莫耳)，磷酸鉀(561毫克，2.66毫莫耳)和四-(三苯基膦)鈀(100毫克)。氮氣保護下70攝氏度反應三小時後。TLC監測反應完畢，反應液用水稀釋，乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮後管柱層析(石油醚：乙酸乙酯=1:1)純化粗產物，得到中間體202(600克，白色固體)，產率：96%。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{Hz})$ ：8.02 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 8H), 7.13-7.10 (m, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

【0379】 步驟2:4-苯甲基-2-碘-6-甲基-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(203)

在盛有8毫升無水四氫呋喃的50毫升的三口燒瓶中室溫加入中間體202(100毫克，0.21毫莫耳)氮氣保護下冷卻到-78攝氏度後，滴加二異丙基胺基鋰(0.14毫升，0.28毫莫耳，2N)，滴加結束後在該溫度下反應45分鐘後，緩慢滴加N-碘代丁二醯亞胺(58毫克，0.25毫莫耳)的四氫呋喃溶液，在-78攝氏度下反應1小時後，TLC監測反應結束後，用飽和氯化銨溶液淬滅，水稀釋後用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，

濾液減壓濃縮。用prep-TLC(石油醚：乙酸乙酯=1:1)純化粗產物，得到中間體203(63毫克，白色固體)，產率：51%。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{Hz})$: 8.28 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.37-7.25 (m, 8H), 7.10-7.18 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

【0380】 步驟3：4-苯甲醯基-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體204)

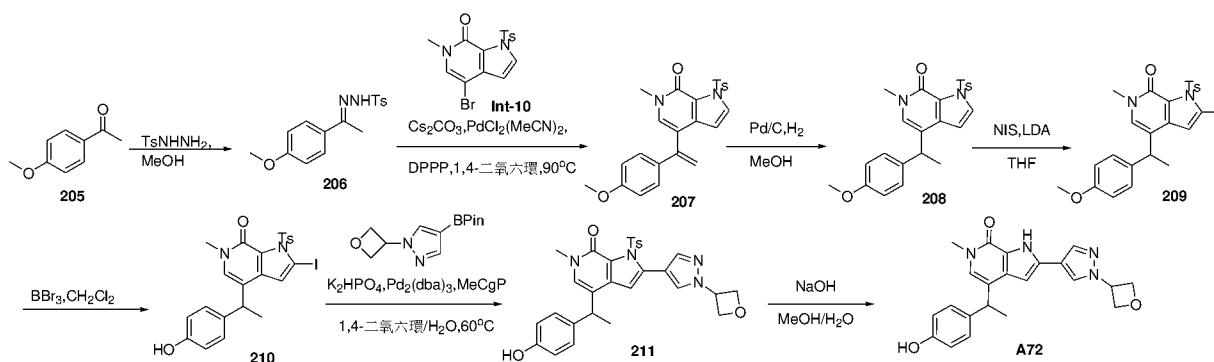
室溫下，在盛有10毫升1,4-二氧六環和2毫升水的50毫升三口瓶中依次加入203(63毫克，0.105毫莫耳)，1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶(32毫克，0.127毫莫耳)，三(二亞苺基丙酮)二鈹(23毫克，0.025毫莫耳)，三水合磷酸氫二鉀(28毫克，0.158毫莫耳)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(7毫克，0.025毫莫耳)，氮氣置換三次，60攝氏度反應過夜。TLC監測反應結束後，反應液過濾濃縮Prep-TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)分離後得到中間體204(40毫克，產率：66%)為白色固體。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{Hz})$: 7.96 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 8H), 7.10 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 4H), 6.36 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.08-5.03 (s, 2H), 5.08-5.03 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

【0381】 步驟4：4-苯甲醯基-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-

基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (A71)

室溫下，在盛有5毫升甲醇和2毫升水的25毫升單口瓶中依次加入204(40 毫克，0.067 毫莫耳)，氫氧化鈉 (5 毫克，0.135 毫莫耳)，60攝氏度反應兩個小時，TLC監測反應結束後，反應液濃縮Prep-HPLC(鹼性)分離後得到實施例A71(20 毫克，產率：69%)為白色固體。¹H-NMR(DMSO-d,400Hz)：8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.56-5.50 (m, 2H), 4.92-4.88 (m, 2H), 4.85-4.82 (m, 2H), 3.40 (s, 3H)。

【0382】實施例A72合成路線



【0383】步驟1：(Z)-N'-(1-(4-(甲氧基苯基)亞乙基)-4-甲基苯磺醯肼(中間體206)的合成

在盛有10毫升甲醇的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體205(1.0 克，6.7 毫莫耳)，對甲苯磺醯肼(1.86克，10.0毫莫耳)，室溫反應6小時後。TLC監測反應完畢，反應液濃縮。殘留物用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯= 2:1)純化，得到中間體206(1.5克，白

色固體)，產率：70.8%。LCMS: m/z 319.1 (M+H)。

【0384】步驟2：4-(1-(4-甲氧基苯基)乙烯基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體207)的合成

在盛有20毫升1,4-二氧六環的50毫升的三口燒瓶中室溫下依次加入中間體206(1克，3.14毫莫耳)，4-溴-6-甲基-1-甲苯-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(1.2克，3.14毫莫耳)，碳酸鉍(3.1克，9.42毫莫耳)，1,3-雙(二苯基膦)丙烷(催化量)和雙(乙腈)氯化鈹(II)(催化量)。90攝氏度下反應過夜，TLC監測反應結束後，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=1:1)純化，得到中間體207(1克，白色固體)，產率：73.3%。LCMS: m/z 435.1 (M+H)。

【0385】步驟3：4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體208)的合成

在盛有100毫升甲醇的250毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入化合物3(1.0克，2.30毫莫耳)和鈹/碳催化劑(100毫克，10% wt)，氫氣環境下室溫反應15小時，TLC監測反應結束後反應體系過濾，濾液濃縮，得到產物4(900毫克，白色固體)，產率：89.7%。LCMS: m/z 437.1 (M+H)。

【0386】步驟4：2-碘-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-1-對

甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (中間體209)的合成

在乾燥的100毫升三口瓶中-78攝氏度下依次加入中間體207(900毫克，2.06毫莫耳)，四氫呋喃(15毫升)和二異丙基胺基鋰(1.55毫升，3.10毫莫耳)。-78攝氏度攪拌1小時，緩慢滴加N-碘代丁二醯亞胺(695毫克，3.1毫莫耳)的四氫呋喃溶液。-78攝氏度繼續攪拌2小時。LCMS監測，反應結束後加入飽和氯化銨淬滅，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)純化，得到中間體208(580毫克，白色固體)，產率：50.0%。LCMS: m/z 563.1 (M+H)。

【0387】 步驟5：4-(1-(4-羥基苯基)乙基)-2-碘-6-甲基-1-對甲苯磺醯-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體210)的合成

在盛有15毫升二氯甲烷的50毫升單口燒瓶中零度下依次加入中間體208(100毫克，0.18毫莫耳)，三溴化硼(0.27毫升，0.54毫莫耳)。零度反應5小時後。TLC監測反應完畢，加入甲醇淬滅，反應液濃縮。殘留物用TLC板(石油醚：乙酸乙酯=0:1)純化，得到中間體209(60毫克，白色固體)，產率：61.5%。LCMS: m/z 549.0 (M+H)。

【0388】 步驟6：4-(1-(4-羥基苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體211)

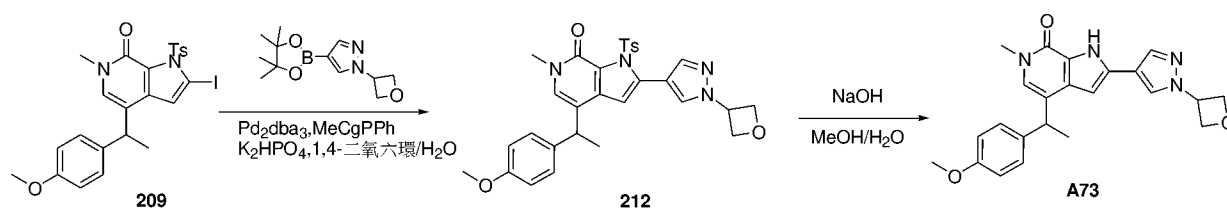
在盛有15毫升1,4-二氧六環和3毫升水的50毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體209(60毫克，0.11 毫莫耳)，1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環-2-基)-1H-吡啶(36毫克，0.14毫莫耳)，磷酸氫二鉀(75毫克，0.33 毫莫耳)，三(二亞苄基丙酮)二鈣(催化量)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷醯金剛烷(催化量)。60攝氏度反應4個小時。LCMS監測反應完畢，反應液加水稀釋，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用TLC板(二氯甲烷/甲醇=10/1)純化，得到中間體211(50毫克，白色固體)，產率：83.9%。LCMS: m/z 545.2 (M+H)。

【0389】 步驟7：4-(1-(4-羥基苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A72)的合成

在盛有3毫升甲醇和1毫升水的乾燥的25 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體211(50毫克，0.092 毫莫耳)，氫氧化鈉(18毫克，0.46毫莫耳)。60攝氏度反應3個小時。TLC監測反應結束後，過濾，濾液製備分離得到實施例A72(12毫克，白色固體)，產率：

33.5%。 LCMS: m/z 391.2 ($M+H$) ; ^1H -NMR(DMSO, 400 MHz) : 12.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 4H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.54 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0390】 實施例A73合成路線



【0391】 步驟1：4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體206)

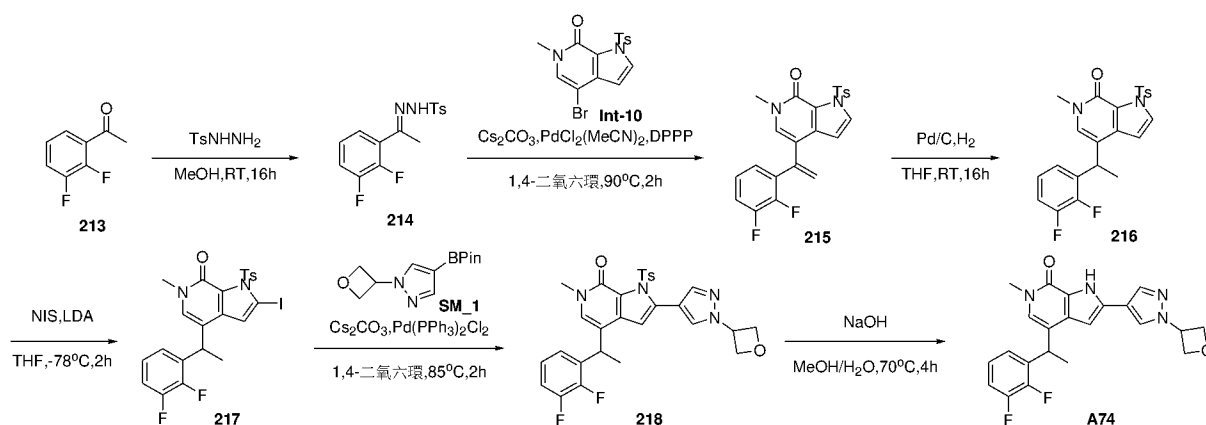
在盛有8毫升1,4-二氧六環和2毫升水的100毫升三口燒瓶中室溫下依次加入化合物1(100毫克，0.18毫莫耳)，1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環-2-基)-1H-吡唑(53毫克，0.21毫莫耳)，磷酸氫二鉀(61毫克，0.27毫莫耳)，三(二亞苄基丙酮)二鈀(催化量)和1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧雜-6-磷鎓金剛烷(催化量)。50攝氏度反應三小時。TLC監測，反應完畢，反應液加水稀釋，用乙酸乙酯萃取兩次。收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=1/2)純化，得到產物206(70毫克，白色

固體)，產率：71.8%。LCMS: m/z 559.1 (M+H)。

【0392】步驟2：4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯[2,3-c]吡啶-7-酮(A73)

在盛有9毫升甲醇和3毫升水的乾燥的50 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體206(70毫克，0.13 毫莫耳)，氫氧化鈉(15毫克，0.38毫莫耳)。70攝氏度反應2小時。TLC監測，反應結束後，反應液加入30毫升水後有白色固體析出，過濾，收集濾餅，乾燥，得到產物A73(37毫克，白色固體)，產率：73.0%，LCMS: m/z 405.2 (M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 4H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0393】實施例A74合成路線



【0394】步驟1：((Z)-N'-(1-(2-(2-, 3-二氟苯基)亞乙基)-4-甲基苯磺醯肼(中間體214)的合成

在乾燥的100毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體213(1.0克，6.40毫莫耳)，甲醇(40毫升)和對甲苯磺醯肼(1.79克，9.61毫莫耳)。室溫攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，反應液減壓濃縮。殘留物用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=5:1)純化，得到產物(Z)-N'-(1-(2-(2-, 3-二氟苯基)亞乙基)-4-甲基苯磺醯肼(中間體214)(2.00克，白色固體)，產率：96.27%。LCMS: m/z 325.2 (M+H)。

【0395】 步驟2：4-(1-(2,3-二氟苯基)乙烯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體215)的合成

在乾燥的100毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入化合物Int-10(1.00克，2.62毫莫耳)，中間體214(1.28克，3.93毫莫耳)，1,4-二氧六環(20毫升)，碳酸鉍(1.71克，5.25毫莫耳)，1,3-雙(二苯基膦)丙烷(101毫克，0.26毫莫耳)和雙(乙腈)氯化鈮(II)(68毫克，0.26毫莫耳)。氮氣置換3次，加熱至90攝氏度，反應2個小時。TLC監測，反應完畢，倒入50毫升水中，用乙酸乙酯(30毫升×2)萃取。收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=4:1)純化，得到粗產物4-(1-(2,3-二氟苯基)乙烯基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體215)(0.80克，白色固體)，產率：69.24%。LCMS: m/z 441.1

(M+H)。

【0396】 步驟3： 4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (中間體216)的合成

在乾燥的100毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入中間體215(800 毫克，1.82 毫莫耳)，四氫呋喃(30 毫升)和鈀/碳催化劑(80毫克，10% Wt)。氫氣置換3次，室溫攪拌，反應16個小時。TLC監測，反應完畢，反應液過濾，收集濾液，減壓濃縮，得到產物4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-6-甲基-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體216)(800 毫克，白色固體)，產率：99.54%。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)： 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0397】 步驟4： 4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-2-碘-6-甲基-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮 (中間體217)的合成

在乾燥的100毫升三口瓶中室溫下依次加入中間體216(400 毫克，0.90 毫莫耳)和四氫呋喃(20 毫升)。反應體系氫氣置換3次，降至-78攝氏度，緩慢滴加二異丙基胺基鋰(2M，0.59 毫升，1.18 毫莫耳)。-78攝氏度攪拌1小時，緩慢滴加N-碘代丁二醯亞胺(244 毫克，1.08 毫莫耳)的四氫呋喃(5 毫升)溶液。 -78攝氏度攪拌，

反應1小時。LCMS監測，反應完畢，加入飽和氯化銨水溶液(30 毫升)淬滅，用乙酸乙酯(25 毫升×2)萃取。收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化，得到產物4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-2-碘-6-甲基-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體217)(270 毫克，白色固體)，產率：52.55%。

¹H-NMR(DMSO, 400 MHz)：8.09 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (d, J =7.2 Hz, 3H)。

【0398】步驟5：4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體218)的合成

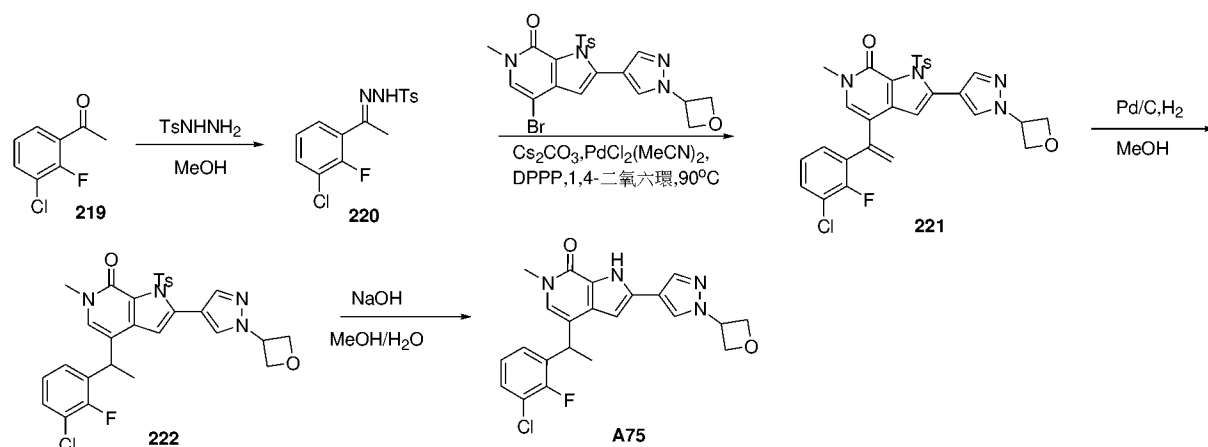
在乾燥的100毫升三口燒瓶中室溫下依次加入中間體217(100 毫克，0.185 毫莫耳)，1,4-二氧六環(6 毫升)，水(2 毫升)，1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼環-2-基)-1H-吡啶(57 毫克，0.23 毫莫耳)，碳酸銨(115 毫克，0.35 毫莫耳)和雙三苯基磷二氯化鈮(12 毫克，0.02 毫莫耳)。氮氣置換3次，加熱至85攝氏度，反應2個小時。TLC監測，反應完畢，倒入20毫升水中，用乙酸乙酯(20 毫升×2)萃取。收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。殘留物用層析

管柱(石油醚：乙酸乙酯=1:2)純化，得到產物4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體218)(80毫克，黃色固體)，產率：80.53%。LCMS: m/z 565.1 (M+H)。

【0399】 步驟6：4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯 [2,3-c]吡啶-7-酮 (A74)的合成

在乾燥的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體218(80 毫克，0.14 毫莫耳)，甲醇(3 毫升)，水(1 毫升)和氫氧化鈉(17 毫克，0.43 毫莫耳)。加熱至70攝氏度，反應4個小時。TLC監測，反應完畢，倒入9毫升水中，有白色固體析出，過濾，收集濾餅，乾燥，得到產物4-(1-(2,3-二氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H-吡咯 [2,3-c]吡啶-7-酮 A74(13 毫克，白色固體)，產率：22.35%。LCMS: m/z 411.1 (M+H)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz)：12.15 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.26 d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 5.60-5.53 (m, 1H), 4.93-4.87 (m, 4H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。

【0400】 實施例A75合成路線



【0401】 步驟 1：(Z)-N'-(1-(3-氯-2-氟苯基)亞乙基)-4-甲基苯磺醯肼（中間體220）的合成

在盛有5毫升甲醇的50毫升單口燒瓶中室溫下依次加入化合物1(500 毫克，2.9 毫莫耳)，對甲苯磺醯肼(809毫克，4.35毫莫耳)。室溫反應16小時後。TLC監測反應完畢，反應液濃縮乾。用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=2:1)純化粗產物，得到中間體220(900 毫克，白色固體)，產率：91.2%。LCMS: m/z 341.0 (M+H)。

【0402】 步驟 2：4-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙烯基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體221)的合成

在盛有10毫升1,4-二氧六環的50毫升的三口燒瓶中室溫下依次加入化合物2(44毫克，0.13 毫莫耳)，4-溴-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(50毫克，0.10毫莫耳)，碳酸鉍(98毫克，0.30毫莫耳)，雙(乙腈)氯化鈮(II)(催化量)和1,3-雙(二苯基膦)丙烷(催

化量)。90攝氏度下反應過夜，TLC監測反應結束後，用乙酸乙酯萃取兩次，收集有機相，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮。用層析管柱(石油醚：乙酸乙酯=1:1.5)純化粗產物，得到中間體221(50毫克，白色固體)，產率：86.9%，LCMS： m/z 579.6 (M+H)。

【0403】步驟3：4-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲苯磺醯基-1,6-二氫-7H-吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(中間體222)的合成

在盛有10毫升甲醇的50毫升的單口燒瓶中室溫下依次加入化合物3(50毫克，0.09毫莫耳)和Pd/C(5毫克，10% Wt)，氬氣環境下室溫反應過夜，TLC監測反應結束後，反應體系過濾，濾液濃縮，得到中間體222(50毫克，無色液體)，產率：99.7%。LCMS： m/z 581.0 (M+H)。

【0404】步驟4：4-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-6-甲基-2-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,6-二氫-7H 吡咯並[2,3-c]吡啶-7-酮(A75)的合成

在盛有3毫升甲醇和1毫升水的乾燥的25 毫升單口燒瓶中室溫下依次加入中間體222(50毫克，0.086毫莫耳)，氫氧化鈉(34毫克，0.86毫莫耳)，700°C反應2小時。TLC監測反應結束後，反應液減壓濃縮，殘留物用逆相高效液相層析管柱純化，得到產物

A75(7毫克，白色固體)，產率：19.1%。LCMS: m/z 468.1 (M+H+CH₃CN)；¹H-NMR(DMSO, 400 MHz)：12.15 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 4.95-4.91 (m, 2H), 4.88-4.85 (m, 2H), 4.47-4.45 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0405】效果實施例：體外酶活性測定

【0406】在本實施例中測定了本發明的化合物對溴結構域蛋白 BRD4 BD1 的半數抑制活性(IC₅₀)。

【0407】1. 測試方法

【0408】使用均相時間分辨螢光技術(Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, HTRF)，測試化合物對BRD4 BD1 和的抑制活性。

【0409】2. 試劑、耗材與儀器

【0410】實驗中所用蛋白BRD4 BD1/BD2購自Active Motif公司(貨號31380/31446)；Streptavidin XL-665 (# 610SAXLA)和EPIgeneous Binding Domain Kit A (# 62BDAPEG)均購自Cisbio Bioassays 公司，[Lys(5,8,12,16)Ac] H4(1-21)-biotin(# 64989)、[Lys(5,8,12,16)Ac] H4(1-25)為AnaSpec公司產品；OTX015和ABBV-075購自SelleckChem公司。384孔ProxiPlate(#6008280)購自PerkinElmer公司。實驗讀

板用多功能酶標儀為PerkinElmer公司產品，型號：Envision 2104。實驗用水為Millipore-Q純水。

【0411】 3. 化合物配製

【0412】 10 mM化合物DMSO儲液用DMSO稀釋到1mM保存，然後用Binding Domain稀釋緩衝液(購自Cisbio Bioassays公司)稀釋10倍備用(終反應體系中DMSO濃度為0.1%)，1:5梯度稀釋，共5個濃度。

【0413】 4. 試驗方法: 1批次，2複孔

【0414】 1) 轉移5 µL待測試化合物至45 µL Binding Domain稀釋緩衝液。

2) 轉移2 µL 10x化合物(4 µL Binding Domain稀釋緩衝液：陽性對照；6 µL酶緩衝液(購自Cisbio Bioassays公司)：陰性對照)到反應板中。

3) 在反應板中加入4 µL 5x BRD4(BD1)或BRD4(BD2) (終反應體系中30 nM)。

4) 在反應板中加 4 µL 5x [Lys(5,8,12,16)Ac] H4(1-21)-biotin，貼上貼膜，37°C 孵育30min。

5) 用檢測緩衝液(購自Cisbio Bioassays公司)配製SA-XL665(2x)和anti-H3K9me0-Eu(K) (2x)的檢測混合物。

6) 每孔加入10 µL檢測混合物(2x)，室溫孵育3h，使用多功

能酶標儀Envision讀取mp值，參數設置如下：

Top mirror	LANCE/DELFLIA Dual / Bias(446)
Exc. Filter	UV2 (TRF) 320
Ems. Filter	APC 665
2nd Ems. Filter	Europium 615

【0415】 5. 實驗結果

【0416】 本發明的實施例的化合物均具有小於或等於1 μM的對溴結構域蛋白BRD4 BD1和BRD4 BD2的抑制活性資料(IC₅₀)，優選小於或等於100nM的對溴結構域蛋白BRD4 BD1的抑制活性資料(IC₅₀)。例如，本發明的一些化合物對溴結構域蛋白BRD4 BD1和BRD4 BD2的抑制活性資料(IC₅₀)如下表1中所示，其中：

- A：代表化合物的IC₅₀小於或等於10nM；
- B：代表化合物的IC₅₀大於10nM但是小於或等於100nM；
- C：代表化合物的IC₅₀大於100nM但是小於或等於1 μM。

【0417】 表1. 本發明的化合物對BRD4 BD1結合抑制的IC₅₀值 (nM)

化合物編號	BRD4(BD1) IC ₅₀	BRD4(BD2) IC ₅₀	化合物編號	BRD4(BD1) IC ₅₀	BRD4(BD2) IC ₅₀
A1	C	B	A2	C	B
A3	C	B	A4	C	B
A5	C	A	A6	C	A
A7	C	A	A8	C	A
A9	C	B	A10	C	B
A11	C	A	A12	C	A
A13	C	A	A14	C	A
A15	C	A	A16	C	B
A17	C	A	A18	C	A
A19	C	A	A20	C	B
A21	C	B	A22	C	B
A23	C	B	A24	C	B
A25	C	B	A26	C	B
A27	C	B	A28	C	B

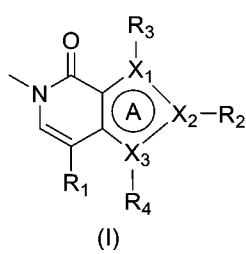
A29	C	B	A30	B	A
A31	B	A	A32	B	A
A33	C	B	A34	C	B
A35	C	B	A36	C	B
A37	C	B	A38	C	B
A39	C	B	A40	B	A
A41	C	C	A42	C	B
A43	C	B	A44	C	B
A45	B	A	A46	B	A
A47	B	A	A48	C	B
A49	B	A	A50	B	B
A51	B	A	A52	B	A
A53	C	B	A54	C	B
A55	C	B	A56	C	B
A57	C	A	A58	C	A
A59	C	B	A60	C	B
A61	C	A	A62	C	A
A63	C	B	A64	C	B
A67	C	B	A68	C	B
A69	C	B	A70	C	B
A71	C	B	A72	C	B
A73	C	A	A74	C	A
A75	C	A			

【0418】可以看出，本申請的化合物具有非常好的抑制BRD4-BD2的活性，同時對BD1的活性較低，所以本發明分子為BRD4-BD2選擇性的抑制劑，因此提供了一種新的和有效的治療選擇。

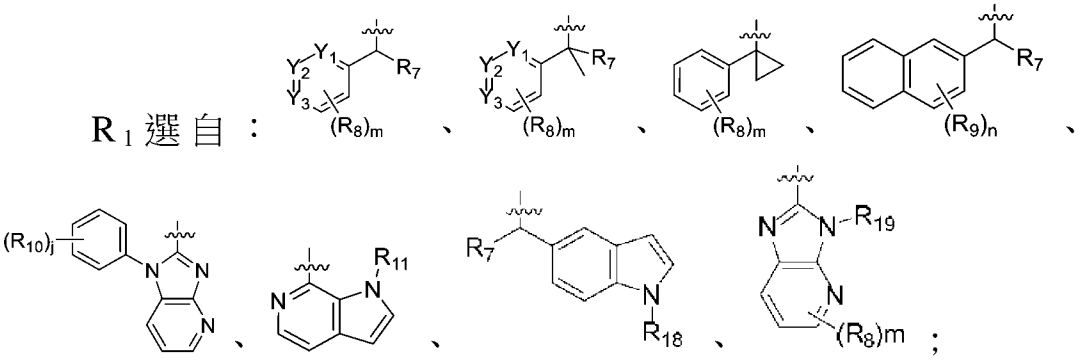
【0419】本發明提及的所有文獻都在本申請中引用作為參考，就如同每一篇文獻被單獨引用作為參考那樣。此外應理解，在閱讀了本發明的上述講授內容之後，本領域技術人員可以對本發明作各種改動或修改，這些等價形式同樣落於本申請所附申請專利範圍所限定的範圍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)化合物、其氕代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽：



其中，
環A為五元雜芳環，X₁為N，X₂和X₃為C；
R₄為氫；



其中，
Y₁、Y₂和Y₃分別選自C和N且不同時為氮；
R₇選自氫、無取代或鹵代的C1-C5烷基；
R₈為所在苯基或六元雜芳基上的取代基，m為取代基R₈的個數，m選自0~4的整數；當m≥2時，R₈相同或不同；
R₈所代表的取代基各自獨立地選自：氫、C1-C6烷基、硝基、氰基、鹵素、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷氧基、無取代或被C1-C6烷基取代的3-8元雜環烷基；

R_9 為所在萘基上的取代基， n 為取代基 R_9 的個數， n 選自 0~4 的整數；當 $n \geq 2$ 時， R_9 相同或不同； R_9 所代表的取代基各自獨立地選自：C1-C6 烷基、硝基、氰基、鹵素、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷氧基、無取代或被 C1-C6 烷基取代的 4-8 元雜環烷基；

R_{10} 為所在苯基上的取代基， j 為取代基 R_{10} 的個數， j 選自 0~4 的整數；當 $j \geq 2$ 時， R_{10} 相同或不同； R_{10} 所代表的取代基各自獨立地選自：C1-C6 烷基、硝基、氰基、鹵素、三氟甲氧基、羥基、羥甲基、胺基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷氧基；

R_{11} 為氫或 C1-C6 烷基；

R_{18} 選自氫、C1-C6 烷基、羥基；

R_{19} 選自無取代或被選自鹵素、無取代或鹵代 C1-C6 烷基、無取代或鹵代 C1-C6 烷氧基、羥基、-SO-(C1-C6 烷基)、-SO₂-(C1-C6 烷基) 中的一種或多種取代的苯基；

R_2 選自 -CO-NH- R_6 、無取代或取代的 5-8 元雜芳基；其中，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：無取代或被選自 C 組的一個或多個取代基所取代的 C1-C6 烷基、鹵素、羥基、3-12 元雜環烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷基、C3-C6 環烷氧基、C1-C6 酯基、C1-C6 烷氧基羰基、硝基、氰基、C1-C6 烷基醯胺基、胺基；所述 C 組取代基包括：鹵素、羥基、C3-C6 環烷基、3-12 元雜環烷基、C1-C6 烷基取代的 3-12 元雜環烷基； R_6 選自無取代或被鹵素取代的 C1-C6 烷基、無取代或被鹵素取代的

C3-C6環烷基、無取代或被C1-C6烷基取代的5-8元雜芳基、無取代或被C1-C6烷基取代的5-8元雜環烷基；

R_3 為C1-C6烷基、鹵素、無取代或被胺基保護基取代的胺基或氫；

其中，所述雜環烷基含有至少1個碳原子和1-4個選自O、S、N的雜原子；所述雜芳基包含1、2或3個獨立地選自N、O和S的環雜原子，其餘環原子是碳原子。

【請求項2】如請求項1所述的化合物、其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

R_2 選自-CO-NH- R_6 、無取代或取代的5-8元雜芳基；其中，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、鹵素、羥基、3-12元雜環烷基、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、C3-C6環烷氧基、C1-C6酯基、C1-C6烷氧基羰基、硝基、氰基、C1-C6烷基醯胺基、胺基； R_6 選自無取代或被鹵素取代的C1-C6烷基、無取代或被鹵素取代的C3-C6環烷基、無取代或被C1-C6烷基取代的5-8元雜芳基、無取代或被C1-C6烷基取代的5-8元雜環烷基；

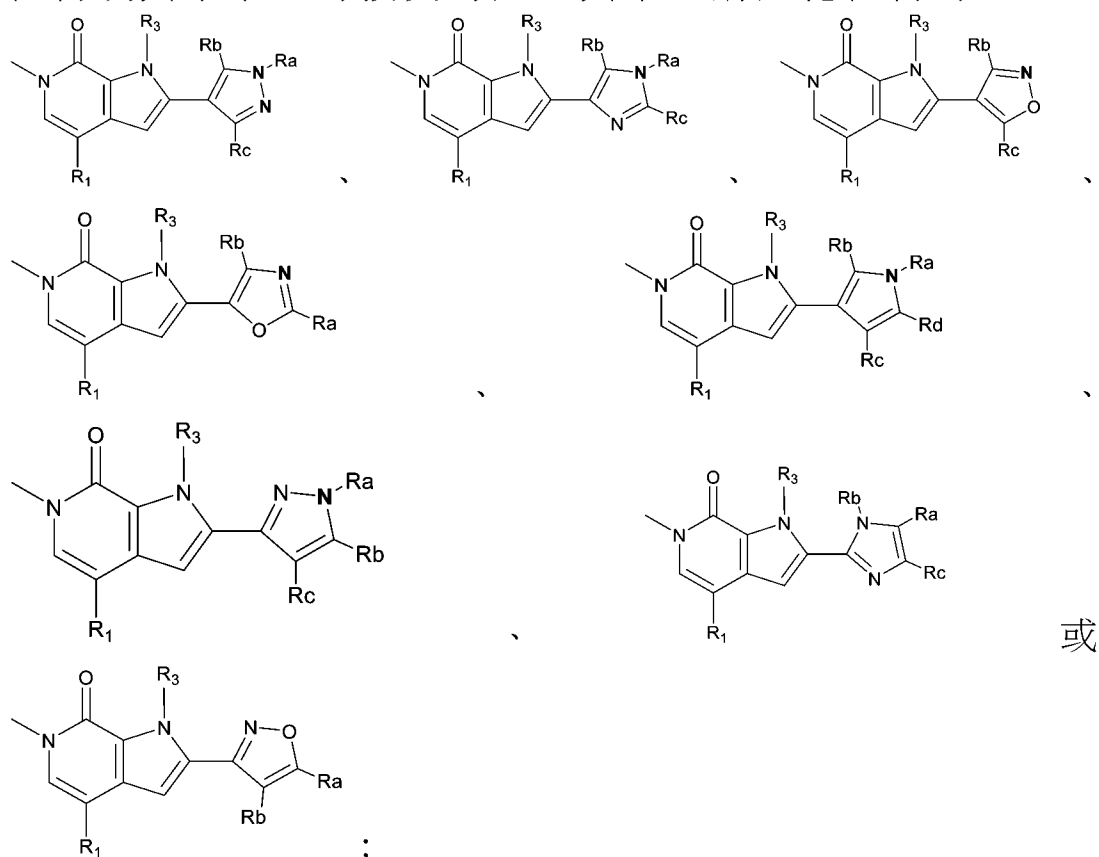
R_3 為C1-C6烷基、鹵素、胺基、或氫。

【請求項3】如請求項1或2所述的化合物、其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，其中，m為0、1或2；n為0、1或2；j為0、1或2。

第3頁，共9頁(發明申請專利範圍)

【請求項4】如請求項1或2所述的化合物、其氕代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_3 為氫。

【請求項5】如請求項1或2所述的化合物、其氕代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化合物為：



其中， R_1 、 R_3 、 R_6 的定義同請求項1或2所述；

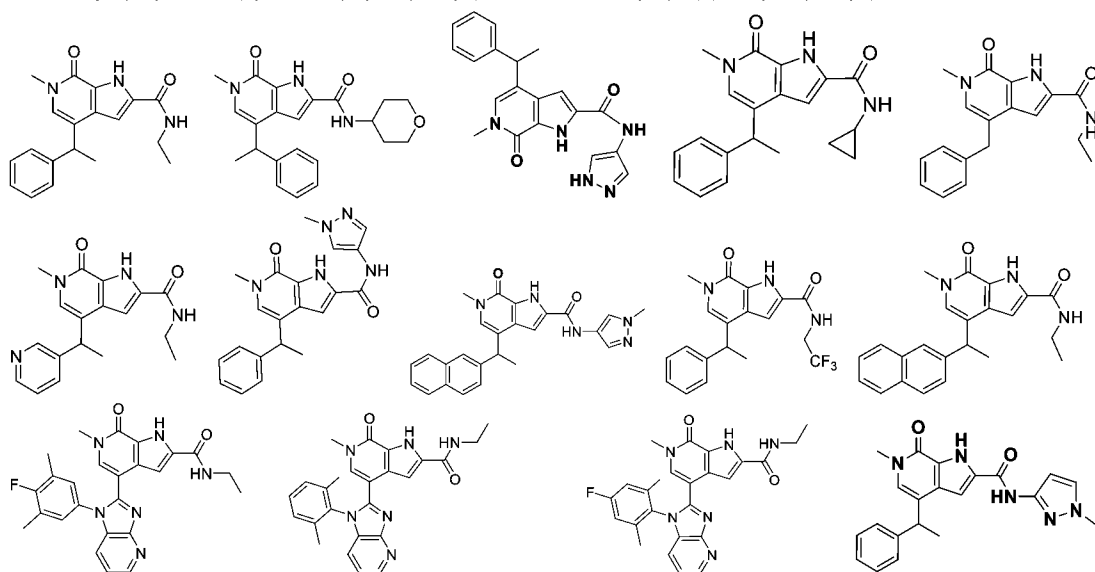
R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 各自獨立地選自氫、鹵素、無取代或被鹵素取代的C1-C6烷基、胺基、C1-C6烷基醯胺基、硝基、3-12元雜環烷基。

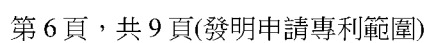
【請求項6】如請求項1或2所述的化合物、其氕代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_2 選自-CO-NH- R_6 、

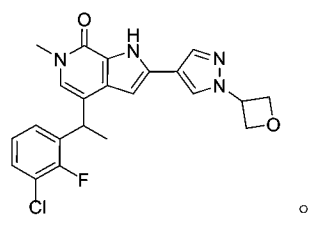
無取代或取代的5-8元雜芳基；其中，所述取代是指被選自如下的一個或多個取代基所取代：無取代或被選自C組的一個或多個取代基所取代的C1-C4烷基、鹵素、羥基、胺基、5-8元雜環烷基、C1-C4烷氧基、C3-C6環烷基、C3-C6環烷氧基、C1-C6酯基、C1-C4烷氧基羰基、硝基、氰基、C1-C4烷基醯胺基；R₆選自無取代或被鹵素取代的C1-C4烷基、無取代或被鹵素取代的C3-C6環烷基、無取代或被C1-C6烷基取代的5-6元雜芳基、無取代或被C1-C6烷基取代的5-6元雜環烷基；所述C組取代基包括：鹵素、羥基、4-6元雜環烷基、C1-C4烷基取代的4-6元雜環烷基。

【請求項7】如請求項1所述的化合物、其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽，

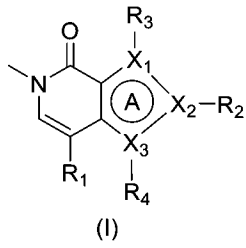
其中，所述的化合物選自如下具體化合物：



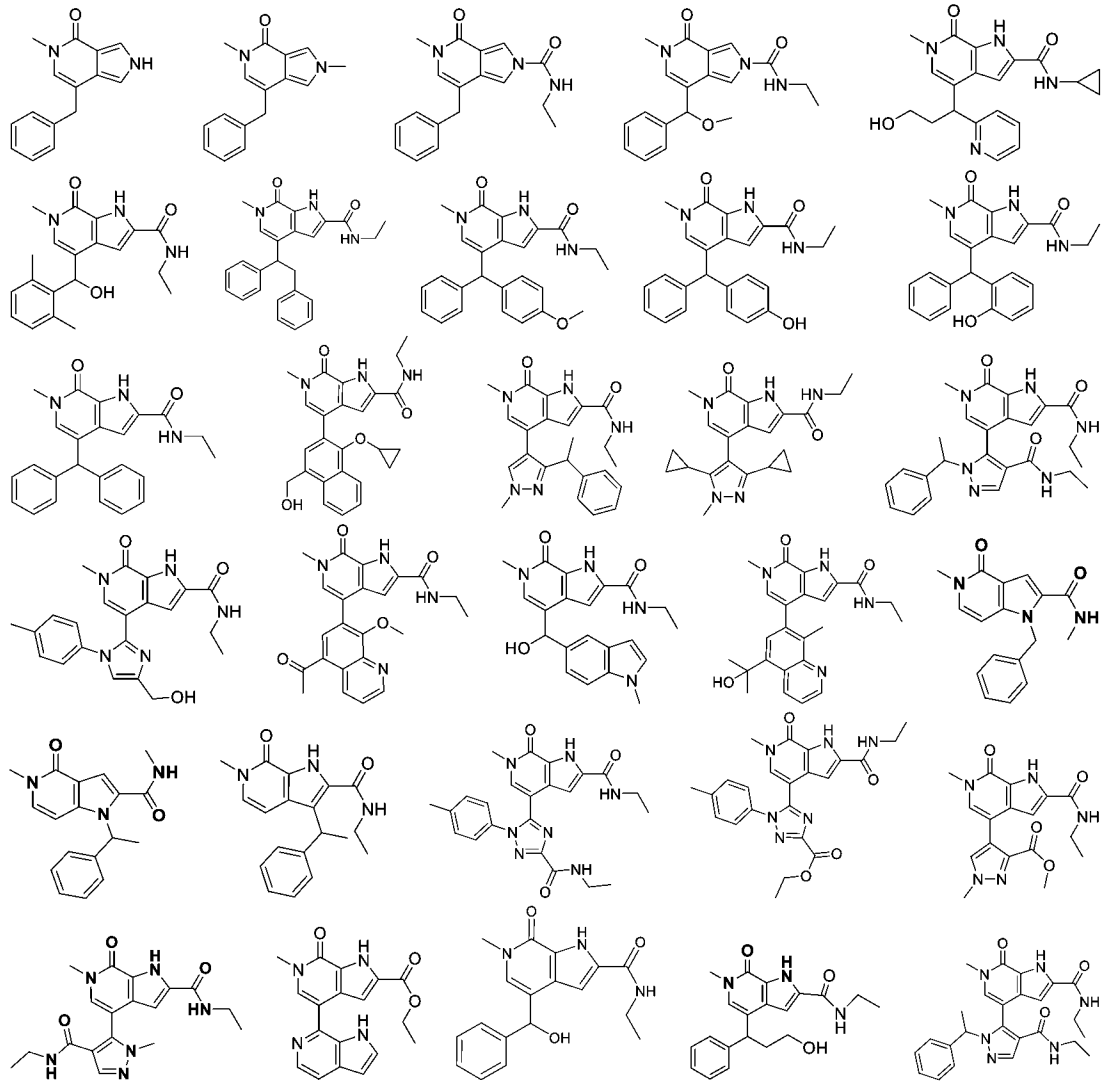


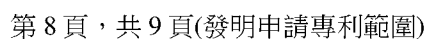


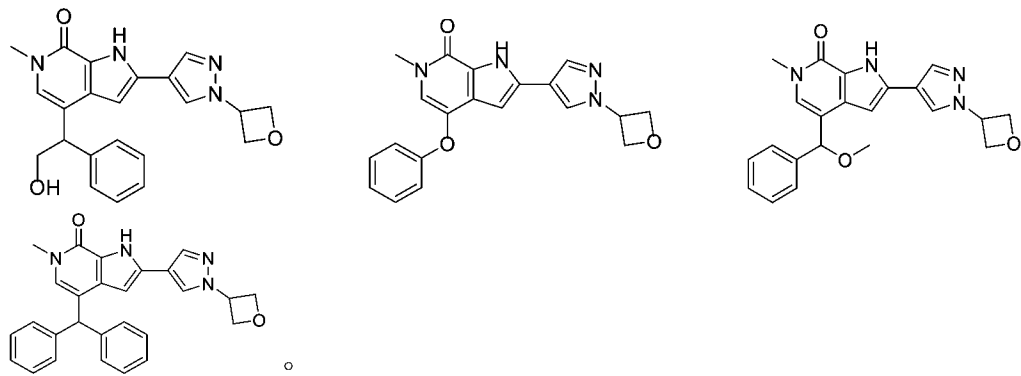
【請求項8】一種式(I)化合物、其氙代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽：



其中，式(I)化合物選自如下具體化合物：







【請求項9】一種藥物組合物，包含：如請求項1至8中任一項所述的式(I)所示化合物、其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽；和藥學上可接受的載體。

【請求項10】一種如請求項1至8中任一項所述的化合物、其氘代化合物、立體異構體、外消旋物、幾何異構體、互變異構體、水合物、溶劑合物或其藥學上可接受的鹽、或請求項9所述的藥物組合物的用途，是用於製備用於治療和/或預防與溴結構域蛋白介導相關的疾病的藥物；或用作溴結構域蛋白抑制劑的產品。

【請求項11】如請求項10所述的用途，其中，所述溴結構域蛋白介導相關的疾病選自：癌症、炎症疾病、心血管疾病、病毒感染、纖維化疾病、代謝疾病、移植器官的急性排斥或多器官功能障礙症候群和阿茲海默症。