



(21)申請案號：110146964

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/435 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**C07D401/12 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**C07D403/12 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)*

(30)優先權：2020/12/16

美國

63/126,416

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：布克 桑 BOOKER, SHON (US)；鮑比優 馬修 保羅 BOURBEAU, MATTHEW PAUL (US)；包特勒 約翰 R BUTLER, JOHN R. (US)；格拉德 桑內 歐姆霍特 施羅德 GLAD, SANNE ORMHOLT SCHRODER (DK)；蘭門 布萊恩 艾倫 LANMAN, BRIAN ALAN (US)；洛培茲 派翠西亞 LOPEZ, PATRICIA (US)；瑪諾尼 弗蘭塞斯科 MANONI, FRANCESCO (IT)；皮特斯 林平 H PETTUS, LIPING H. (US)；薩維利 伊恩 SARVARY, IAN (SE)；塔瑪亞 路里亞 A TAMAYO, NURIA A. (US)；維斯特蓋德 麥克爾 VESTERGAARD, MIKKEL (DK)；魏爾斯 尼可拉斯 安東尼 WEIRES, NICHOLAS ANTHONY (US)

(74)代理人：陳長文

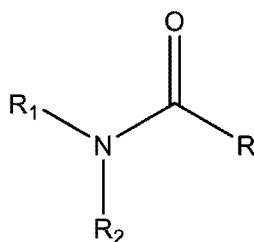
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 222 頁

(54)名稱

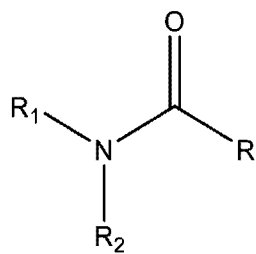
新型 PRMT5 抑制劑

(57)摘要

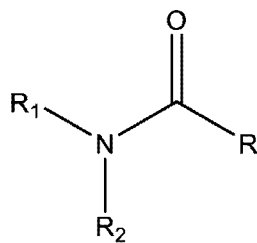
本文描述了具有式 I 之化合物及其藥學上可接受的鹽以及其藥物組成物。本發明之化合物可用於抑制 PRMT5 活性並且可以在治療增生失調、代謝疾病和血液障礙中使用。具有式 I 之化合物具有以下結構：



Described herein are compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salt thereof, as well we pharmaceutical compositions thereof. Compounds of the present invention are useful for inhibiting PRMT5 activity and may have use in treating proliferative, metabolic and blood disorders. Compounds of Formula I have the following structure:



特徵化學式：



I

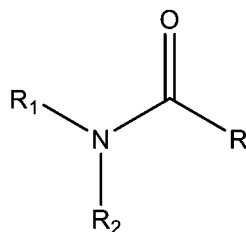
【發明摘要】

【中文發明名稱】 新型PRMT5抑制劑

【英文發明名稱】 NOVEL PRMT5 INHIBITORS

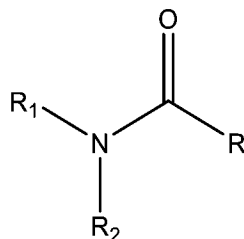
【中文】

本文描述了具有式I之化合物及其藥學上可接受的鹽以及其藥物組成物。本發明之化合物可用於抑制PRMT5活性並且可以在治療增生失調、代謝疾病和血液障礙中使用。具有式I之化合物具有以下結構：



【英文】

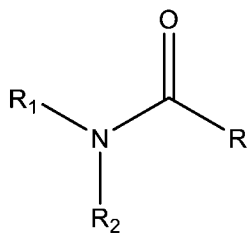
Described herein are compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salt thereof, as well we pharmaceutical compositions thereof. Compounds of the present invention are useful for inhibiting PRMT5 activity and may have use in treating proliferative, metabolic and blood disorders. Compounds of Formula I have the following structure:



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 新型PRMT5抑制劑

【英文發明名稱】 NOVEL PRMT5 INHIBITORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 基因表現之表觀遺傳性調節係蛋白質生產和細胞分化的重要生物學決定因素，並在許多人類疾病中起到重要的病原性作用。

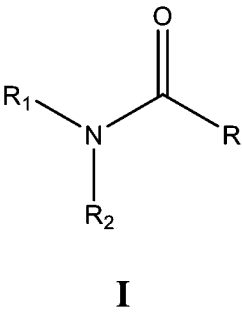
【0002】 表觀遺傳性調節涉及遺傳物質之可遺傳修飾，而不改變其核苷酸序列。通常，表觀遺傳性調節由DNA和蛋白質（例如，組蛋白）之選擇性和可逆性修飾（例如，甲基化）介導，這種修飾控制染色質之轉錄活性和非活性狀態之間的組態轉變。該等共價修飾可以藉由酶例如甲基轉移酶（例如，PRMT5）控制，其中許多酶與可能導致人類疾病的特定遺傳改變相關。PRMT5在疾病（例如增生失調、代謝疾病和血液障礙）中起作用。

【0003】 抑瘤基因之純合性缺失係癌症之關鍵驅動因子，通常導致位於緊鄰腫瘤抑制因子的基因組中乘客基因（passenger gene）之附帶丟失。該等乘客基因之缺失可以產生腫瘤細胞特有的治療上易處理的漏洞。染色體9p21基因座（攜帶熟知的腫瘤抑制因子CDKN2A（週期蛋白依賴性激酶抑制劑2A））之純合性缺失發生在所有腫瘤的15%中，並通常包括乘客基因MTAP（甲基硫腺苷磷酸化酶，一種在甲硫胺酸和腺嘌呤補救途徑中的關鍵酶）。MTAP之缺失導致其底物甲基硫腺苷（MTA）之累積。MTA與S-腺苷甲硫胺酸（SAM）（II型甲基轉移酶PRMT5之底物甲基供體）共用緊密的結構相似性。由MTAP之丟失驅動的升高的

MTA水平選擇性地與SAM競爭與PRMT5的結合，這使甲基轉移酶處於亞對偶元基因狀態，易受到進一步的PRMT5抑制。在大型腫瘤細胞系組中進行的多重基因組規模shRNA退出篩選（drop out screen）已經鑒定出MTAP丟失與細胞系對PRMT5的依賴性之間的強相關性，進一步突出了這種代謝漏洞之強度。然而，PRMT5係一種已知的細胞必需基因，並且條件性PRMT5敲除和siRNA敲低研究表明，重大負擔（例如，全血球減少症、不育症、骨骼肌損失、心肥大）可能與在正常組織中抑制PRMT5相關。因此，需要新策略來利用這種代謝漏洞，並優先靶向MTAP無效腫瘤中的PRMT5，同時不妨礙正常組織（MTAP WT）中的PRMT5。用MTA協作小分子抑制劑靶向PRMT5可以優先靶向在MTAP無效腫瘤細胞中富集的PRMT5之MTA結合態，同時提供了超過正常細胞（其中MTAP完整且MTA水平低）的改善的治療指數。

【發明內容】

【0004】 在一方面，本發明提供了具有式I之化合物



其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽；

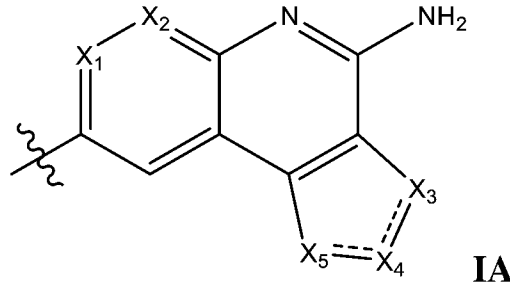
其中R¹、R²和與它們所附接的氮原子形成五員、六員或七員環，該五員、六員或七員環可為飽和的或部分飽和的，並且包含0、1或2個另外的選自O、N或S的相同或不同的雜原子，其中S原子可以視需要地被一或兩個側氧基基團取代；

其中由 R^1 、 R^2 和與它們所附接的氮原子形成的環可以被0、1、2或3個 R^3 取代；

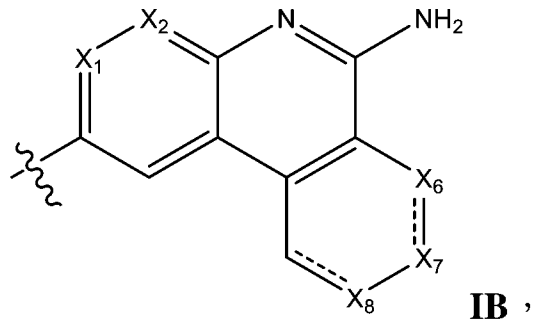
其中 R^3 在每種情況下選自相同或不同的 C_{1-6} 烷基、鹵代、 C_{1-6} 鹵代烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 鹵代烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-6}$ 鹵代烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 鹵代烷基和五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一個、兩個或三個 R^a 取代；

其中 R^a 在每種情況下選自鹵代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、五氟氫硫基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $-OC_{1-3}$ 鹵代烷基；

其中R係選自式IA和IB的三環：



和



其中 --- 係單鍵或雙鍵，

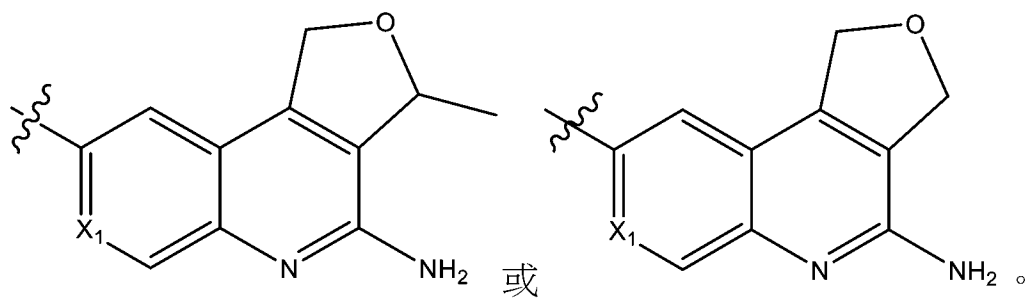
X^1 、 X^2 、 X^6 、 X^7 和 X^8 在每種情況下選自視需要地經取代的N和C，其中取代基在每種情況下可以選自 C_{1-3} 烷基；

其中 X^1 和 X^2 兩者不能同時為N，並且 X^6 和 X^7 以及 X^7 和 X^8 不能同時為N；

其中如果 X^1 係C，其可以視需要地被鹵代取代；

X^3 、 X^4 和 X^5 在每種情況下可以選自視需要地經取代的C、O、N和S，其中取代基可以選自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷基(OH)，其中烷基可以視需要地被鹵代取代。

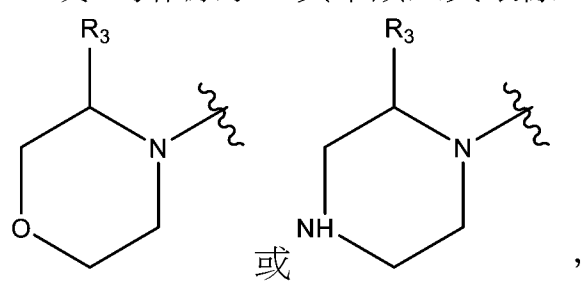
【0005】 在一方面，本發明提供了化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R可為具有式IA的三環。在一個實施方式中，本發明提供了化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R可為



【0006】 在一個實施方式中， X^1 可為C。在另一個實施方式中， X^1 可以被鹵代取代。在一個實施方式中，鹵代可為氟。在另一個實施方式中，鹵代可為氯。

【0007】 在另一個實施方式中， X^1 可為N。

【0008】 在一個實施方式中， R^2 和 R^1 以及與它們所附接的氮原子可以形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且可以包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子，其中該六員環係



其中 R^3 係五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一個、兩個或三個 R^a 取代；並且

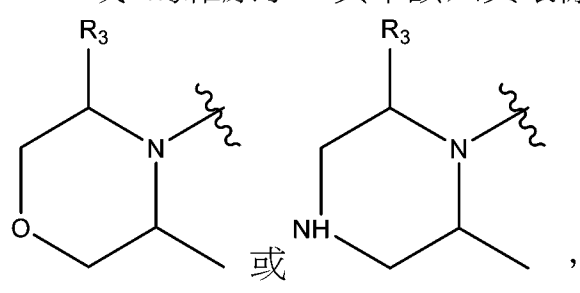
R^a在每種情況下係相同或不同的，且選自鹵代、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。

【0009】 在一個實施方式中，本發明提供了具有式IA之化合物，其中R³可為苯基、吡啶基、嗒咩基或嘧啶基，視需要地被一或多個R^a取代；

【0010】 在一個實施方式中，R³係苯基，在另一個實施方式中，R³係嗒咩基。

【0011】 在一個實施方式中，R^a選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。在另一個實施方式中，R^a係CF₃。

【0012】 在另一個實施方式中，R²和R¹以及與它們所附接的氮原子可以形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且可以包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子，其中該六員環係



其中R³係五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一個、兩個或三個R^a取代；並且

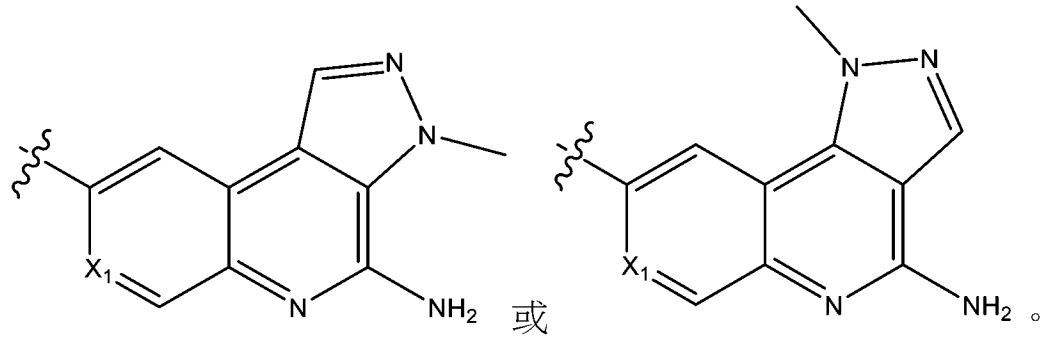
R^a在每種情況下係相同或不同的，且選自鹵代、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。

【0013】 在一個實施方式中，本發明提供了具有式IA之化合物，其中R³可為苯基、吡啶基、嗒咩基或嘧啶基，視需要地被一或多個R^a取代；

【0014】 在一個實施方式中，R³係苯基，在另一個實施方式中，R³係嗒咩基。

【0015】 在一個實施方式中， R^a 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $-OC_{1-3}$ 鹵代烷基。在另一個實施方式中， R^a 係 CF_3 。

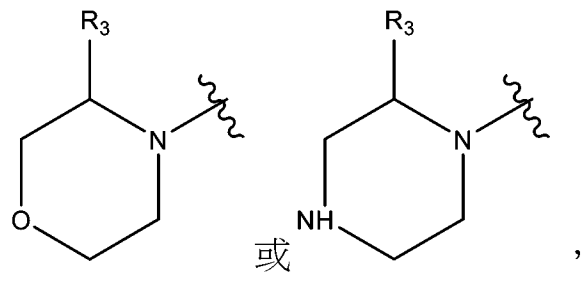
【0016】 本發明進一步提供了具有式IA之化合物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R可以獨立地是



【0017】 在一個實施方式中， X^1 可為C。在另一個實施方式中， X^1 可以被鹵代取代。在一個實施方式中，鹵代可為氟。在另一個實施方式中，鹵代可為氯。

【0018】 在另一個實施方式中， X^1 可為N。

【0019】 在一個實施方式中， R^2 和 R^1 以及與它們所附接的氮原子可以形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且可以包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子，其中該六員環係



其中 R^3 係五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一個、兩個或三個 R^a 取代；並且

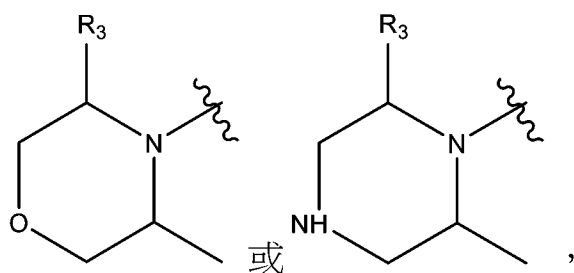
R^a 在每種情況下係相同或不同的，且選自鹵代、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $-OC_{1-3}$ 鹵代烷基。

【0020】 在一個實施方式中，本發明提供了具有式IA之化合物，其中R³可為苯基、吡啶基、嗒咭基或嘧啶基，視需要地被一或多個R^a取代；

【0021】 在一個實施方式中，R³係苯基，在另一個實施方式中，R³係嗒咭基。

【0022】 在一個實施方式中，R^a選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。在另一個實施方式中，R^a係CF₃。

【0023】 在另一個實施方式中，R²和R¹以及與它們所附接的氮原子可以形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且可以包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子，其中該六員環係



其中R³係五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一個、兩個或三個R^a取代；並且

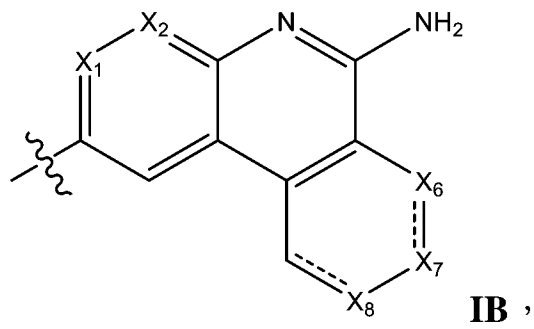
R^a在每種情況下係相同或不同的，且選自鹵代、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。

【0024】 在一個實施方式中，本發明提供了具有式IA之化合物，其中R³可為苯基、吡啶基、嗒咭基或嘧啶基，視需要地被一或多個R^a取代；

【0025】 在一個實施方式中，R³係苯基，在另一個實施方式中，R³係嗒咭基。

【0026】 在一個實施方式中，R^a選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。在另一個實施方式中，R^a係CF₃。

【0027】 在一方面，R係具有式IB的三環：



其中 --- 係單鍵或雙鍵，

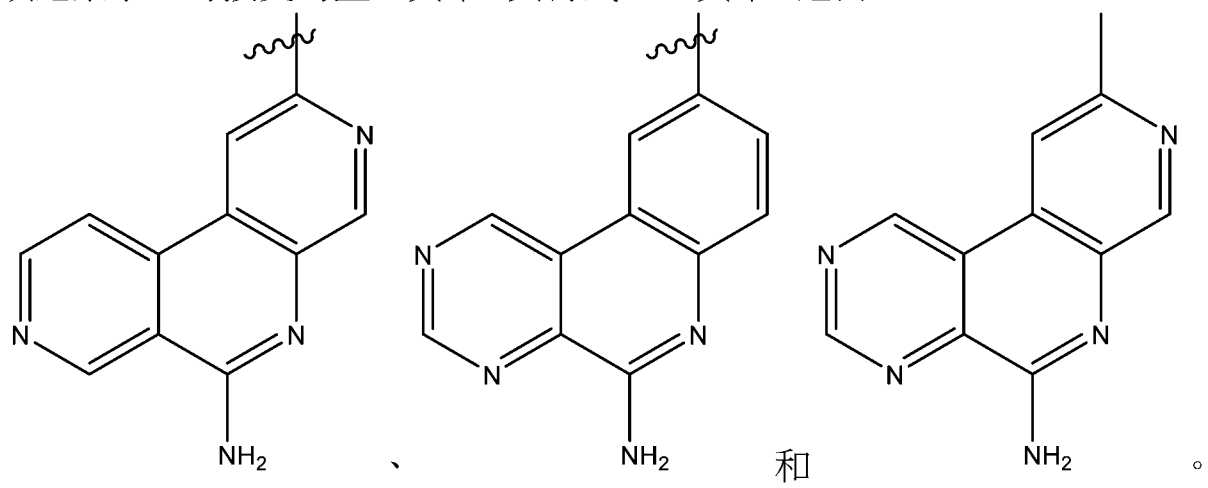
X^1 、 X^2 、 X^6 、 X^7 和 X^8 在每種情況下選自視需要地經取代的N和C，其中取代基選自 C_{1-3} 烷基；

其中 X^1 和 X^2 兩者不能同時為N，並且 X^6 和 X^7 以及 X^7 和 X^8 不能同時為N；

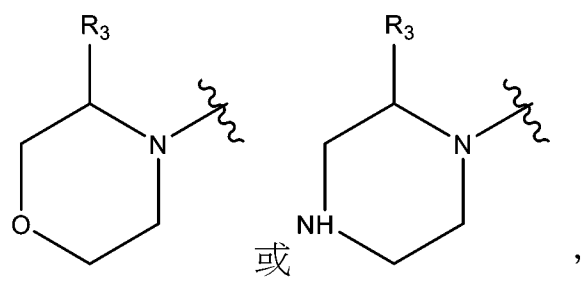
進一步地，其中如果 X^1 係C，其可以視需要地被鹵代取代；

X^3 、 X^4 和 X^5 在每種情況下選自視需要地經取代的C、O、N和S，其中該等取代基選自 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷基(OH)，其中烷基可以視需要地被鹵代取代。

【0028】 本發明提供了化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R具有式IB，其中R選自



【0029】 在一個實施方式中， R^2 和 R^1 以及與它們所附接的氮原子可以形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且可以包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子，其中該六員環係



【0030】 其中R³係五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一個、兩個或三個R^a取代；並且

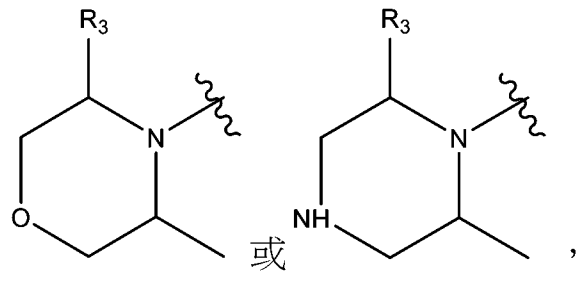
【0031】 R^a在每種情況下係相同或不同的，且選自鹵代、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。

【0032】 在一個實施方式中，本發明提供了具有式IA之化合物，其中R³可為苯基、吡啶基、嗒咭基或嘧啶基，視需要地被一或多個R^a取代；

【0033】 在一個實施方式中，R³係苯基，在另一個實施方式中，R³係嗒咭基。

【0034】 在一個實施方式中，R^a選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。在另一個實施方式中，R^a係CF₃。

【0035】 在另一個實施方式中，R²和R¹以及與它們所附接的氮原子可以形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且可以包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子，其中該六員環係



【0036】 其中R³係五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一個、兩個或三個R^a取代；並且

【0037】 R^a 在每種情況下係相同或不同的，且選自鹵代、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $-OC_{1-3}$ 鹵代烷基。

【0038】 在一個實施方式中，本發明提供了具有式IA之化合物，其中 R^3 可為苯基、吡啶基、噻吩基或嘧啶基，視需要地被一或多個 R^a 取代；

【0039】 在一個實施方式中， R^3 係苯基，在另一個實施方式中， R^3 係噻吩基。

【0040】 在一個實施方式中， R^a 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵代烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $-OC_{1-3}$ 鹵代烷基。在另一個實施方式中， R^a 係 CF_3 。

【0041】 本發明包含如以上揭露的方面和實施方式之間所有可能的組合。

【0042】 在一方面，本發明提供了化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中該化合物選自：

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟- λ -6-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-乙氧基-3-噁基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噁基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噁基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((2R,4R)-4-(4-氯苯基)-2-環丙基-1-吡咯啶基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((2R,4S)-4-(4-氯苯基)-2-環丙基-1-吡咯啶基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((2S,4R)-4-(4-氯苯基)-2-環丙基-1-吡咯啶基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((2S,4S)-4-(4-氯苯基)-2-環丙基-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(6-乙氧基-3-嗒咭基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aR,6aR)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aR,6aS)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aR,7aR)-3-苯基六氫哌喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aR,7aS)-3-苯基六氫哌喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aS,6aR)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aS,6aS)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aS,7aR)-3-苯基六氫吡喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aS,7aS)-3-苯基六氫吡喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4R)-3-(4-溴苯基)-4-甲基-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4R)-3,4-二苯基-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(4-溴苯基)-4-甲基-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(4-氯苯基)-4-羥基-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(4-氟苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟- λ -6-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-氟-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aR,6aR)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aR,6aS)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aR,7aR)-3-苯基六氫哌喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aR,7aS)-3-苯基六氫哌喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aS,6aR)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aS,6aS)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aS,7aR)-3-苯基六氫哌喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aS,7aS)-3-苯基六氫哌喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4R)-3-(4-溴苯基)-4-甲基-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4R)-3-(4-氯苯基)-4-羥基-1-吡咯啉基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4R)-3-(4-氟苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡咯啉基)甲酮、

- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4R)-3-乙基-4-(4-甲基苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4S)-3-(4-溴苯基)-4-甲基-1-吡咯啶基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4S)-3,4-二苯基-1-吡咯啶基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-嗒吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4R)-4-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啶基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-4-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啶基)甲酮、

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-四氫吡喃基)甲酮、

((3R)-4-胺基-7-氟-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(3,3,3-三氟丙氧基)-3-噻吩基)-4-咪唑基)甲酮、

((3R)-4-胺基-7-氟-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪唑基)甲酮、

((3R)-4-胺基-7-氟-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪唑基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((1R,3S)-1-氧化-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-硫代咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((1S,3S)-1-氧化-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-硫代咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((2S)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-哌啶基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((2R)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1-哌啶基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)-2-苯硫基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4,5-二氯-2-苯硫基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-苯硫基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(6-(2-丙基氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-噻吩基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(2-丙基氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(3,3,3-三氟丙氧基)-3-噻吩基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-噻吩基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲硫酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-硫代咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-硫代咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-苯硫基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-(2-丙基氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-噻吩基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(環丙基氧基)-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(2-丙基氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(2R)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(2R)-4,4-二氟-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(2R)-4,4-二氟-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(2S)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(2S)-4,4-二氟-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、

- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(2S)-4,4-二氟-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3R)-3-(6-甲基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3R)-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3R)-3-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3R,5S)-3-異丁基-5-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S)-3-(6-甲基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S,5R)-3-異丁基-5-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(6-環丙基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,8]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,8]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,8]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲硫酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((5S)-2,2-二甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(2R,5S)-2-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(2R,5S)-2-甲基-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(2S,5R)-2-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-(3-氯苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-(4-氯苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-(5-溴-2-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-(6-甲基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R,5S)-3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-(3-氯苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-(4-氯苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-(5-溴-2-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-(6-甲基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S,5R)-3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S,5R)-3-甲基-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S,5S)-3-甲基-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(2R)-2-(4-溴苯基)-4,4-二氟-1-哌啶基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3R)-3-(6-甲基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(2-氯苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(3-溴苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(3-氟苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(4-溴苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(4-氟苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(4-甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(6-溴嗒吡-3-基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(鄰甲苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(對甲苯基)咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-苯基咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-嘧啶-2-基咪啉-4-基]甲酮、

(4-胺基-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,8]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]噻啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、

- (4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、
- (4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-2,3-二氫呋喃并[3,2-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3,3-二甲基-1H-呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、
- (4-胺基-3,7-二甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(4-氟苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-乙基-4-(4-甲基苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟- λ -6~氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-乙氧基-3-噁吩基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4R)-3-乙基-4-(4-甲基苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噁吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(羥基甲基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-四氫吡啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氯-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟- λ^6 -氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4R)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-3,3-二甲基-4-(4-甲基苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-4-(4-溴苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-4-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-四氫吡啶基)甲酮、

- (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((1R,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((1S,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-((5-(三氟甲基)-2-吡啶基)氧基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(羥基甲基)-1-吡咯啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-((5-(三氟甲基)-2-吡啶基)氧基)-1-吡咯啶基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒吡基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-嗒吡基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-嗒吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((4R)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((4S)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-四氫吡啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-2,3-二氫呋喃并[3,2-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
- (4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-
嗒咭基)-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-嗒
咭基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮、

(4-胺基咪唑并[1,2-a]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲
酮、

(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(2R)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、
(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(2S)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮、
(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、
(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、
(5-胺基-1,4-二氫-2H-哌喃并[3,4-c]喹啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-
4-咪啉基)甲酮、

(5-胺基苯并[c][2,6]噻啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
(5-胺基吡啶并[4,3-c][1,7]噻啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲
酮、

(5-胺基嘧啶并[4,5-c][1,7]噻啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲
酮、

(5-胺基嘧啶并[4,5-c]喹啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮、
(6-胺基-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,7]噻啉-2-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲
基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮、

(6-胺基-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,7]噻啉-2-基)((3S)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-
咪啉基)甲酮、

(R)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(3-(4-(五氟-16-氫硫基)苯
基)咪啉代)甲酮、

(R)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪啉代)甲酮、

(S)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(3-(4-(五氟-16-氫硫基)苯基)咪啉代)甲酮、

[(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基]-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

[(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基]-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮、

1-((3S)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-哌啶基)乙酮、

4-((3R)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-3-咪啉基)苯甲腈、

4-((3R,5S)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-5-甲基-3-咪啉基)苯甲腈、

4-((3S)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-3-咪啉基)苯甲腈、

4-((3S,5R)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-5-甲基-3-咪啉基)苯甲腈、

4-氯-6-[外消旋-(3S)-4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-羰基)咪啉-3-基]吡啶-3-甲腈、

6-[(3R)-4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-羰基)咪啉-3-基]吡啶-3-甲腈、

6-[(3S)-4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-羰基)咪啉-3-基]吡啶-3-甲腈、

甲基 (3R,4S)-1-((4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)羰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)-3-吡咯啉甲酸酯、

甲基 (3S,4R)-1-((4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)羰基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)-3-吡咯啉甲酸酯、

三級丁基 (3R)-4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酸酯、以及

三級丁基 (3S)-4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酸酯。

【0043】 在一方面，本發明提供了以下組成物：

(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(環丙基氧基)-3-噻啉基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-噻啉基)-4-咪啉基)甲酮；

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噻啉基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻啉基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S,5S)-3-甲基-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮；

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮；

[(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基]-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-3-甲基-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啶基)甲酮；和

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮。

【0044】本發明進一步提供了治療癌症之方法，該方法包括向受試者投與有效量的本發明之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽。在一方面，該癌症選自卵巢癌、肺癌、淋巴癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌、黑色素瘤、胃癌、胰臟癌或膀胱癌。

【0045】本發明進一步提供了藥物組成物，該藥物組成物包含本發明之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0046】本發明還提供了治療癌症之方法，該方法包括向受試者投與有效量的本發明之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽。在一方面，該癌症可為卵巢癌、肺癌、淋巴癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌、黑色素瘤、胃癌、胰臟癌或膀胱癌。

【0047】本發明還提供了本發明之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症之方法中使用，該方法包括向受試者投與有效量的這種化合物。在一方面，該癌症可為卵巢癌、肺癌、淋巴癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌、黑色素瘤、胃癌、胰臟癌或膀胱癌。

【0048】本發明還提供了本發明之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽在製備用於治療癌症的藥物中之用途。在一方面，該癌症選自卵巢癌、肺癌、淋巴癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌、黑色素瘤、胃癌、胰臟癌或膀胱癌。

【0049】自以下說明及請求項，熟悉該項技術者將明瞭本發明之其他目標、特徵及優點。

【圖式簡單說明】無

【實施方式】**定義**

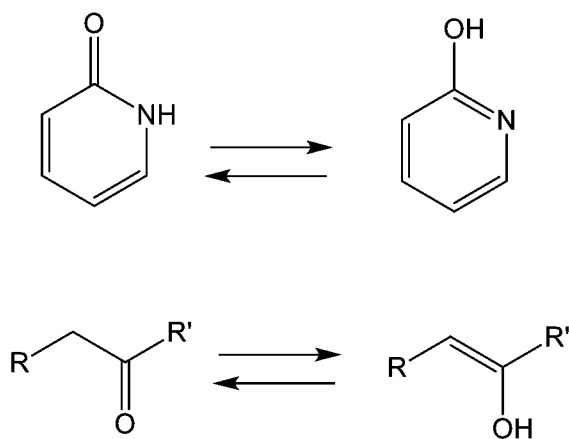
【0050】 如本文所用，如果任何變量在化學式中出現一次以上，則其在每次出現時的定義獨立於其在每一次其他出現時的定義。如果化學結構和化學名稱衝突，則化學結構將確定化合物之身份。本揭露之該等化合物可以包含一或多個手性中心和/或雙鍵，並且因此可以作為立體異構物存在，例如雙鍵異構物（即，幾何異構物）、鏡像異構物或非鏡像異構物。因此，在所描述的本說明書之範圍內的（全部或部分）具有相對組態的任何化學結構涵蓋所示化合物之所有可能的鏡像異構物和立體異構物，包括立體異構純形式（例如，幾何純形式、鏡像異構純形式或非鏡像異構純形式）以及鏡像異構物混合物和立體異構物混合物。可以使用技術者熟知的分離技術或手性合成技術，將鏡像異構物混合物和立體異構物混合物拆分成組分鏡像異構物或立體異構物。

【0051】 本發明之某些化合物可以具有不對稱碳原子（光學中心）或雙鍵；外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物以及單獨的異構物全部旨在涵蓋在本發明之範圍內。此外，構型異構物及其混合物（例如由彼此鍵合的約兩個芳香族環或雜芳香族環之受限旋轉產生的那些）旨在涵蓋在本發明之範圍內。例如，當取代基係苯基基團且被鍵合至與三唑的N原子附接點相鄰的C原子的兩個基團取代時，則苯基之旋轉可能受到限制。在一些情況中，旋轉之障壁足夠高，可以將不同的構型異構物分離和分開。

【0052】 如本文所用且除非另有說明，術語「立體異構物」或「立體異構純的」意指化合物之一種立體異構物，該立體異構物基本不含該化合物之其他立體異構物。例如，具有一個手性中心的立體異構純的化合物將基本不含該化合物

之鏡像鏡像異構物。具有兩個手性中心的立體異構純的化合物將基本不含該化合物之其他非鏡像異構物。典型的立體異構純的化合物包含按重量計大於約80%的化合物之一種立體異構物和按重量計小於約20%的化合物之其他立體異構物、更較佳地按重量計高於約90%的化合物之一種立體異構物和按重量計小於約10%的化合物之其他立體異構物、甚至更較佳地按重量計高於約95%的化合物之一種立體異構物和按重量計小於約5%的化合物之其他立體異構物以及最較佳地按重量計高於約97%的化合物之一種立體異構物和按重量計小於約3%的化合物之其他立體異構物。如果未用例如粗線或虛線指示結構或結構的一部分之立體化學，則該結構或結構的一部分應被解釋為涵蓋其所有立體異構物。用波浪線繪製的鍵表示兩種立體異構物均被涵蓋。請勿將其與垂直於鍵繪製的表示基團與分子其餘部分的附接點的波浪線相混淆。

【0053】 如熟悉該項技術者已知的，本發明之某些化合物能以一或多種互變異構物形式存在。因為一種化學結構僅可用於代表一種互變異構物形式，所以為方便起見應理解為提及具有給定結構式的化合物包括由該結構式表示的結構之互變異構物。取決於化合物，一些化合物可以主要以一種形式存在，而不是另一種形式。此外，取決於化合物和將一種互變異構物轉化為另一種互變異構物所需的能量，一些化合物可以在室溫下作為混合物存在，而其他化合物可以以互變異構物形式或其他形式被分離。與本發明之化合物相關的其他互變異構物之實例係具有吡啶酮基團（吡啶基）的那些（其中羥基吡啶係互變異構物）和具有酮基團的化合物（具有烯醇互變異構物）。下文示出了該等的實例。



【0054】 本揭露之化合物包括但不限於，具有式I之化合物和所有其藥學上可接受的形式。本文所述之化合物之藥學上可接受的形式包括藥學上可接受的鹽、溶劑化物、晶體形式（包括多形體和晶籠化合物）、螯合物、非共價複合物、前驅藥及其混合物。在某些實施方式中，本文所述之化合物呈藥學上可接受的鹽的形式。如本文所用，術語「化合物」不僅涵蓋該化合物本身，而且涵蓋其藥學上可接受的鹽、其溶劑化物、其螯合物、其非共價複合物、其前驅藥以及任何前述物質之混合物。在一些實施方式中，術語「化合物」涵蓋該化合物本身、其藥學上可接受的鹽、該化合物之互變異構物、互變異構物之藥學上可接受的鹽以及酯前驅藥（例如(C₁-C₄)烷基酯）。在其他實施方式中，術語「化合物」涵蓋該化合物本身、其藥學上可接受的鹽、該化合物之互變異構物、互變異構物之藥學上可接受的鹽。

【0055】 本發明之化合物之藥學上可接受的鹽包括與無機酸（例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸）以及與有機酸（例如酒石酸、乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、富馬酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、馬來酸、琥珀酸、樟腦磺酸、異硫磺酸、黏酸、龍膽酸、異菸鹼酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、糠酸、麩胺酸、抗壞血酸、鄰胺基苯甲酸、水楊酸、苯乙酸、苦杏仁酸、亞甲基雙羧基酸（撲酸（pamoic））、甲磺酸、乙磺酸、泛酸、硬脂酸、亞硫酸、海藻酸、半乳糖醛酸以及芳基磺酸（例如苯磺酸和對甲苯磺

酸))形成的酸加成鹽;與鹼金屬和鹼土金屬以及有機鹼(例如N,N-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺糖)、賴胺酸以及普魯卡因)形成鹼加成鹽;以及內部形成的鹽。合適的鹽包括在P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編輯), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use [藥用鹽手冊:特性、選擇和使用];2002中描述的那些鹽。具有非藥學上可接受的陰離子或陽離子的鹽作為用於製備藥學上可接受的鹽和/或用於在非治療性(例如,體外)情況中有用的中間體在本發明之範圍內。

【0056】術語「溶劑化物」係指由溶劑和化合物相互作用形成的化合物。化合物之溶劑化物包括該化合物所有形式的溶劑化物。在某些實施方式中,溶劑係揮發性的、無毒的和/或可接受的用於以痕量向人投與。合適的溶劑化物係藥學上可接受的溶劑化物,例如水合物,包括一水合物和半水合物。

【0057】本發明之化合物還可以在構成此類化合物的一或多個原子上包含天然存在的或非天然比例的原子同位素。例如,該化合物可以用放射性同位素,例如,如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)進行放射性標記。放射性標記的化合物可用作治療性藥劑或預防性藥劑、研究試劑(例如測定試劑)和診斷劑(例如體內顯像劑)。本發明之化合物的所有放射性或非放射性同位素變體均旨在涵蓋在本發明之範圍內。例如,如果一個變量被稱為或顯示為H,這意味著變量也可為氘(D)或氚(T)。

【0058】「烷基」係指從親本烷烴的單個碳原子去除一個氫原子得到的飽和支鏈或直鏈單價烴基基團。典型的烷基基團包括但不限於甲基、乙基、丙基(例如丙-1-基和丙-2-基)、丁基(例如丁-1-基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、三級丁基)等。在某些實施方式中,烷基基團包含1至20個碳原子。在一些實施方式中,烷基基團包含1至10個碳原子或1至6個碳原子,然而在其他實施方式中,烷基基團包含1至4個碳原子。在仍其他實施方式中,烷基基團包含1或

2個碳原子。支鏈烷基基團包含至少3個碳原子並典型地包含3至7個，或在一些實施方式中，包含3至6個碳原子。具有1至6個碳原子的烷基基團可以被稱為(C₁-C₆)烷基基團，且具有1至4個碳原子的烷基基團可以被稱為(C₁-C₄)烷基。此命名法也可用於碳原子之數量不同的烷基基團。「烷基」也包括環烷基，其中碳以環的形式排列的基團。環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0059】「烯基」係指從親本烯烴的單個碳原子去除一個氫原子得到的具有至少一個碳-碳雙鍵的不飽和支鏈或直鏈烴基基團。該基團可以呈圍繞一或多個雙鍵的Z-形式或E-形式(順式或反式)。典型的烯基基團包括但不限於乙烯基；丙烯基(例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)和丙-2-烯-2-基)；丁烯基(例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基和丁-1,3-二烯-2-基)；等等。在某些實施方式中，烯基基團具有2至20個碳原子，並且在其他實施方式中，具有2至6個碳原子。具有2至6個碳原子的烯基基團可以被稱為(C₂-C₆)烯基基團。「烯基」也包括環烯基。環烯基係指由三個或更多個用至少一個碳-碳雙鍵連接在一起以形成結構環的碳原子組成的烯基。實例包括但不限於環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基和環己烯基。

【0060】「炔基」係指從親本炔烴的單個碳原子去除一個氫原子得到具有至少一個碳-碳三鍵的不飽和支鏈或直鏈烴基。典型的炔基基團包括但不限於乙炔基；丙炔基；丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。在某些實施方式中，炔基基團具有2至20個碳原子，並且在其他實施方式中，具有2至6個碳原子。具有2至6個碳原子的炔基基團可以被稱為(C₂-C₆)炔基基團。

【0061】「烷氧基」係指基團-OR，其中R代表如本文所定義的烷基基團。代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。典型的烷氧基基團在R基團中包含1至10個碳原子、1至6個碳原子或1至4個碳原子。可以將包含1

至6個碳原子的烷氧基基團命名為-O-(C₁-C₆)烷基或-O-(C₁-C₆烷基)基團。在一些實施方式中，烷氧基基團可以包含1至4個碳原子並可以命名為-O-(C₁-C₄)烷基或-O-(C₁-C₄烷基)基團。

【0062】「芳基」係指從親本芳香族環系統的單個碳原子去除一個氫原子得到的單價芳香族烴基基團。芳基涵蓋單環碳環芳香族環，例如苯。芳基也涵蓋雙環碳環芳香族環系統，其中每個環均為芳香族，例如萘。因此，芳基基團可以包含稠環系統，其中每個環均為碳環芳香族環。在某些實施方式中，芳基基團包含6至10個碳原子。此類基團可以被稱為C₆-C₁₀芳基基團。然而，芳基不以任何方式涵蓋如以下單獨定義的雜芳基或與之重疊。因此，如果一或多個碳環芳香族環與包含至少一個雜原子芳香族環稠合，那麼所得環系統係雜芳基基團，而不是如本文所定義的芳基基團。

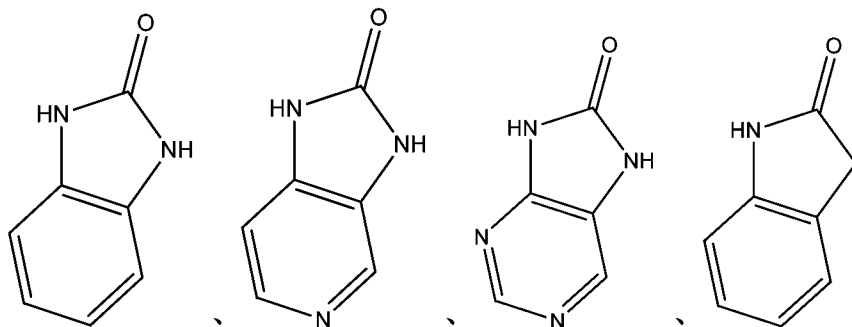
【0063】「羰基」係指基團-C(O)，也可以被稱為-C(=O)基團。

【0064】「羧基」係指基團-C(O)OH，也可以被稱為-C(=O)OH。

【0065】「氰基」係指基團-CN。

【0066】「環烷基」係指從親本環烷烴的單個碳原子去除一個氫原子得到的飽和環狀烷基基團。典型的環烷基基團包括但不限於，源自環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷等基團。環烷基基團可以用環中的碳原子之數量來描述。例如，具有3至8個環成員的環烷基基團可以被稱為(C₃-C₈)環烷基，具有3至7個環成員的環烷基基團可以被稱為(C₃-C₇)環烷基，以及具有4至7個環成員的環烷基基團可以被稱為(C₄-C₇)環烷基。在某些實施方式中，環烷基基團可為(C₃-C₁₀)環烷基基團、(C₃-C₈)環烷基基團、(C₃-C₇)環烷基基團、(C₃-C₆)環烷基基團或(C₄-C₇)環烷基基團，且使用替代性語言可以將該等稱為C₃-C₁₀環烷基基團、C₃-C₈環烷基基團、C₃-C₇環烷基基團、C₃-C₆環烷基基團或C₄-C₇環烷基基團。

【0067】 「雜環基」係指包含至少一個飽和的、部分不飽和的、環狀環的環狀基團。雜環基基團包含至少一個雜原子作為環成員。典型的雜原子包含O、S和N，並且可以被獨立地選擇。雜環基基團包含單環環系統和雙環環系統。雙環雜環基基團包含至少一個具有至少一個雜原子環成員的非芳香族環，該雜原子環成員可以稠合至環烷基環或可以稠合至芳香族環，其中該芳香族環可為碳環或可以包含一或多個雜原子。雙環雜環基基團之附接點可以在包含至少一個雜原子的非芳香族環狀環上或在另一個該雜環基基團之環上。例如，從以下所示的9員雜環化合物之一去除一個氫原子得到的雜環基基團可以在5員環上或在6員環上附接至分子之其餘部分。



【0068】 在一些實施方式中，雜環基基團包含5至10個環成員，其中1、2、3或4個或1、2或3個係獨立地選自O、S或N的雜原子。在其他實施方式中，雜環基基團包含3至7個環成員，其中1、2或3個獨立地選自O、S或N的雜原子。在此類3-7員雜環基基團中，當環僅包含3個成員時只有1個環原子係雜原子，且當環包含4個成員時包含1或2個雜原子。在一些實施方式中，雜環基基團包含3或4個環成員，其中1個係選自O、S或N的雜原子。在其他實施方式中，雜環基基團包含5至7個環成員，其中1、2或3個係獨立地選自O、S或N的雜原子。典型的雜環基基團包括但不限於衍生自環氧化物、吡丙烷、四氫吡啶、咪唑烷、咪啉、哌啶、哌啶、氫化嘧啶、1,4,5,6-四氫嘧啶、吡啶烷、吡咯啶、奎寧環、四氫呋喃、四氫哌喃、苯并咪唑酮、吡啶酮等的基團。雜環基基團可為完全飽和的，但也可以包

含一或多個雙鍵。此類雜環基基團之實例包括但不限於，1,2,3,6-四氫吡啶基、3,6-二氫-2H-嘓喃基、3,4-二氫-2H-嘓喃基、2,5-二氫-1H-吡咯基、2,3-二氫-1H-吡咯基、1H-吡啶基（aziriny）l）、1,2-二氫氮雜環丁烯基（1,2-dihydroazetenyl）等。經取代的雜環基還包含被一或多個側氧基（=O）或氧化物（-O[·]）取代基取代的環系統，該等取代基例如嘓喃基N-氧化物、咪啉基-N-氧化物、1-側氧基-1-硫代咪啉基、吡啶酮基、苯并咪唑酮基、苯并[d]嘓唑-2(3H)-酮基、3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮基、吡啶啉-酮基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮基、7H-嘌呤-8(9H)-酮基、咪唑烷-2-酮基、1H-咪唑-2(3H)-酮基、1,1-二側氧基-1-硫代咪啉基等。

【0069】 術語「包含」意指開放式的，即涵蓋所有的且非限制性的。它在本文中可以与「具有」或「包括」同義使用。包含旨在包括每個和每一指明或所述之組分或一或多個元素，而不排除任何其他組分或元素。

【0070】 「疾病」係指任何疾病、障礙、病症、症狀或適應症。

【0071】 「鹵代」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘基團。

【0072】 「鹵代烷基」係指其中至少一個氫被鹵素替代的烷基基團。因此，術語「鹵代烷基」包含單鹵代烷基（被一個鹵素原子取代的烷基）和多鹵代烷基（被兩個或多個鹵素原子取代的烷基）。代表性的「鹵代烷基」基團包含二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基等。除非另有說明，否則術語「全鹵代烷基」意指其中每個氫原子被鹵素原子替代的烷基基團。例如，術語「全鹵代烷基」包括但不限於三氟甲基、五氯乙基、1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙基等。

【0073】 「雜芳基」係指從親本雜芳香族環系統的單個原子去除一個氫原子得到的單價雜芳香族基團。雜芳基基團典型地包含5員至14員，但更典型地包含5員至10員芳香族的、單環、雙環以及三環，其含有一或多個（例如1、2、3或4個），或在某些實施方式中，1、2或3個選自O、S或N的雜原子，其中剩餘的環原子係碳。在單環雜芳基基團中，該單環係芳香族的，且包含至少一個雜原子。

在一些實施方式中，單環雜芳基基團可以包含5或6個環成員，且可以包含1、2、3或4個雜原子，1、2或3個雜原子，1或2個雜原子，或1個雜原子，其中一或多個雜原子獨立地選自O、S或N。在雙環芳香族環中，這兩個環均為芳香族的。在雙環雜芳基基團中，至少一個環必須包含雜原子，但是這兩個環不必都包含雜原子，儘管允許這樣。例如，術語「雜芳基」包含稠合至碳環芳香族環或稠合至另一個雜芳香族環的5員至7員雜芳香族環。在三環芳香族環中，所有三個環均為芳香族的，並且至少一個環包含至少一個雜原子。對於稠合的、雙環和三環雜芳基環系統（其中只有一個環包含一或多個雜原子），附接點可以在包含至少一個雜原子的環上或在碳環上。當雜芳基基團中的S和O原子之總數超過1時，那些雜原子彼此不相鄰。在某些實施方式中，雜芳基基團中的S和O原子之總數不超過2。在某些實施方式中，芳香族雜環中的S和O原子之總數不超過1。雜芳基不涵蓋如上文定義的芳基或不與如上文定義的芳基重疊。雜芳基基團之實例包括但不限於衍生自吡啶、呋喃、噻吩、咪唑、吡嗪、吡咯、吡嗪、異苯并呋喃、異色烯、異吡嗪、異噻吩、異噁唑、2H-苯并[d][1,2,3]三唑、異噁唑、噻啉、噁二唑、噁唑、呋啉、菲啉、啡啉、酞啉、蝶啉、嘌呤、吡啶、吡唑、嘧啶、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯啉、噻吩、噻吩、噻啉、四唑、噁二唑、噁唑、苯硫、三唑等的基團。在某些實施方式中，該雜芳基基團可為5員至20員雜芳基，例如，如5員至14員或5員至10員雜芳基。在某些實施方式中，雜芳基基團可為衍生自苯硫、吡咯、苯并噻吩、2H-苯并[d][1,2,3]三唑、苯并呋喃、吡嗪、吡啶、噻吩、咪唑、苯并咪唑、噁唑、四唑和吡啶的那些。

【0074】「藥學上可接受的」係指通常公認用於在動物（更特別是人）中使用。

【0075】「藥學上可接受的鹽」係指藥學上可接受的並且具有所希望的親本化合物的藥理活性的化合物之鹽。

【0076】「藥學上可接受的賦形劑」係指可以與本發明之化合物或鹽組合來製備藥物組成物或配製物的廣泛範圍的成分。典型地，賦形劑包括但不限於稀釋劑、著色劑、媒介物、抗黏劑、助滑劑、崩散劑、調味劑、塗覆劑、黏合劑、甜味劑、潤滑劑、吸附劑、防腐劑等。

【0077】「立體異構物」係指組成原子在空間排列上不同的異構物。彼此成鏡像且具有光學活性的立體異構物稱為「鏡像異構物」，彼此不成鏡像且具有光學活性的立體異構物稱為「非鏡像異構物」。

【0078】「受試者」包含哺乳動物和人。術語「人」和「受試者」在本文中可互換使用。

【0079】「治療有效量」係指當投與於受試者以治療疾病、或疾病或障礙之至少一種臨床症狀時，足以影響該疾病、障礙或症狀的這種治療的化合物之量。如熟悉該項技術者將認識到的，該量通常不限於單劑量，而是可以包括如在受試者中產生治療或預防響應所需要的重要時間段內的多劑量。因此，「治療有效量」不限於在單個膠囊或片劑中的量，而可以包含多於一個膠囊或片劑，這是由合格的醫師或醫療護理提供者規定的劑量。「治療有效量」可以隨化合物，疾病，障礙，和/或疾病或障礙之症狀，疾病、障礙、和/或疾病或障礙之症狀之嚴重程度，待治療的受試者之年齡，和/或待治療的受試者之體重而變化。在任何給定情況下，適當的量對於熟悉該項技術者而言係顯而易見的或者能夠藉由常規實驗確定。

【0080】任何疾病或障礙之「治療 (treating)」或「治療 (treatment)」係指阻止或改善疾病、障礙或疾病或障礙之至少一種臨床症狀，減少獲得疾病、障礙或疾病或障礙的至少一種臨床症狀之風險，減少疾病、障礙或疾病或障礙的至少一種臨床症狀之發展，或減少發展疾病或障礙或疾病或障礙的至少一種臨床症狀之風險。「治療 (treating)」或「治療 (treatment)」也是指在身體上（例

如，可辨別的症狀之穩定化）、生理上（例如，身體參數之穩定化）或兩者上抑制疾病或障礙，或抑制至少一種不能被受試者辨別的身體參數。進一步，「治療（treating）」或「治療（treatment）」係指在可能暴露於或傾向於患有疾病或障礙的受試者（即使該受試者尚未經歷或顯示疾病或障礙之症狀）中，延遲疾病或障礙或至少其症狀之發作。

【0081】 在一些方面，該化合物可以呈鹽的形式。此類鹽可為無水的或也可以與水締合作為水合物。在一些實施方式中，該化合物可以呈鹼或酸的中性形式。

【0082】 還提供了藥物組成物，該藥物組成物包含如實例中任一項所述之化合物 或其藥學上可接受的鹽、其互變異構物、互變異構物之藥學上可接受的鹽、前述中任一種之立體異構物或其混合物以及至少一種藥學上可接受的賦形劑、載體或稀釋劑。在一些此類實例中，如該等方面中任一項所述之 化合物或其藥學上可接受的鹽、其互變異構物、互變異構物之藥學上可接受的鹽、前述中任一種之立體異構物或其混合物以有效治療PRMT5依賴性癌症之量存在。在一些方面，該藥物組成物被配製用於口服遞送，而在其他實施方式中，該藥物組成物被配製用於靜脈內遞送。在一些實施方式中，該藥物組成物被配製用於每天一次或QD口服投與，且在一些此類配製物中為片劑，其中活性成分之有效量範圍在1 mg至100 mg、5 mg至80 mg、10 mg至50 mg或15 mg至30 mg之間。

【0083】 在一些方面，該受試者係哺乳動物。在一些此類方面，哺乳動物係齧齒動物。在其他方面中，哺乳動物係犬。在仍其他實施方式中，受試者係靈長類動物，並且在一些此類實施方式中，該受試者係人。

【0084】 用於投與本發明之化合物的藥物組成物或配製物可以常規地以單位劑量形式存在，並且可以藉由本領域中熟知的任何方法來製備。所有方法包括使活性成分與構成一或多種輔助成分的載體締合的步驟。通常，該藥物組成物

藉由以下步驟製備：使活性成分與液體載體或精細分散的固體載體或兩者均勻並且緊密地結合，然後如果需要的話，使產物成形為所希望的配製物。該活性目標化合物以足夠對疾病之過程或病症產生所希望的作用之量被包括在這種藥物組成物中。

【0085】 本發明之化合物可以經由口服、黏膜（包括舌下、經頰、直腸、鼻或陰道）、腸胃外（包括皮下、肌肉內、推注注射、動脈內或靜脈內）、經皮或局部投與來投與。在一些方面，本發明之化合物經由黏膜（包括舌下、經頰、直腸、鼻或陰道）、腸胃外（包括皮下、肌肉內、推注注射、動脈內或靜脈內）、經皮或局部投與來投與。在其他方面，本發明之化合物經由口服投與來投與。在仍其他實施方式中，本發明之化合物不經由口服投與來投與。

【0086】 本發明之化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構物、互變異構物之藥學上可接受的鹽、前述中任一種之立體異構物或其混合物可以用於治療許多病症。

【0087】 本文所述之化合物和組成物通常用於抑制PRMT5。在一些方面，提供了在受試者中治療PRMT5介導的障礙之方法，該方法包括向需要治療的受試者投與有效量的本文所述之化合物（例如具有式I之化合物或其藥學上可接受的鹽）。在某些方面，該有效量為治療有效量。在某些方面，該有效量為預防有效量。在某些方面，該受試者患有PRMT5介導的障礙（例如癌症，例如淋巴瘤、乳癌或胰臟癌）。在其他方面，該受試者易患PRMT5介導的障礙（例如癌症，例如淋巴瘤、乳癌或胰臟癌）。

【0088】 如本文所用，術語「PRMT5介導的障礙」意指已知PRMT5在其中起作用的任何疾病、障礙或其他病理狀態。因此，在一些方面，本揭露關於治療或減輕在一或多個已知PRMT5在其中起作用的疾病之嚴重性。

【0089】 在一些方面，本文提供了在有需要的受試者中抑制PRMT5活性之方法，該方法包括向受試者投與有效量的本文所述之化合物（例如具有式I之化合物）或其藥學上可接受的鹽或其藥物組成物。

【0090】 在另外的方面，本發明考慮的化合物可用於治療增生失調，例如癌症。在某些實施方式中，本文所述之化合物可用於治療淋巴瘤。在一些實施方式中，該淋巴瘤係被被套細胞淋巴瘤（MCL）。在一些實施方式中，該淋巴瘤係急性骨髓性淋巴瘤（AML）。在一些實施方式中，本文所述之癌症化合物可用於治療胰臟癌。在一些方面，本文所述之癌症化合物可用於治療多發性骨髓瘤（MM）。在另外的實施方式中，本文所述之癌症化合物可用於治療乳癌。乳癌可為雌性素受體陰性（ER-）或乳癌可為助孕酮受體陰性（PR-）。在另外的實施方式中，該乳癌可為HER2陰性。在一些實施方式中，乳癌係雌性素受體陰性、助孕酮受體陰性和HER2陰性，在本文中也稱為「三陰性乳癌」。

【0091】 在另外的方面，乳癌可為小葉原位癌（LCIS）、導管原位癌（DCIS）、浸潤性導管癌（IDC）、炎性乳癌、乳頭的佩吉特氏病（Paget disease of the nipple）、葉狀瘤、血管肉瘤、腺樣囊性癌、低分級腺鱗癌、髓樣癌、黏液癌、乳頭狀癌、腎小管癌、化生性癌、微乳頭狀癌、混合癌或其他乳癌、包括但不限於三陰性、HER陽性、雌性素受體陽性、助孕酮受體陽性、HER和雌性素受體陽性、HER和助孕酮受體陽性、雌性素和助孕酮受體陽性以及HER和雌性素和助孕酮受體陽性乳癌。

【0092】 在一個實施方式中，本發明之化合物可用於治療胰臟癌。

【0093】 在另一個實施方式中，本發明之化合物可用於治療NSCLC（非小細胞肺癌）。在一個實施方式中，NSCLC可為鱗狀NSCLC。在另一個實施方式中，它可為腺癌。

【0094】 在另一個方面，癌症可為GBM。在另一個方面，癌症可為間皮瘤。在一方面，癌症可為膀胱癌。在另一方面，癌症可為食道癌。在另一個方面，癌症可為黑色素瘤。在一方面，癌症可為DLBCL、HNSCC或膽管癌。

【0095】 在一些方面，本文所述之一或多種化合物可用於治療任何PRMT5介導的或PRMT5響應型增生性細胞障礙，例如PRMT5響應型癌症。

【0096】 在一方面，缺少p53的癌症（例如p53無效癌症）比p53陽性的癌症對PRMT5抑制敏感度低。因此，PRMT5響應型癌症可為p53陽性癌症。術語「p53陽性」係指不缺少p53表現和/或活性的癌症。在一些實施方式中，本文所述之一或多種化合物可用於治療p53陽性癌症。在一些方面，可能需要比治療p53陽性癌症更大量的本文所述之一或多種化合物來治療p53陰性癌症（例如，p53無效癌症）。

【0097】 在一些方面，本揭露提供了用於鑒定患有對PRMT5抑制劑的治療敏感的癌症的受試者之方法。在一些實施方式中，該方法包括從受試者中獲得樣本；檢測p53是否存在；以及如果樣本中存在p53，則將受試者鑒定為患有對PRMT5抑制劑的治療敏感的癌症。因此，在一些實施方式中，將患有p53陽性癌症的受試者鑒定為用PRMT5抑制劑進行治療的受試者。在一些實施方式中，該方法進一步包括向受試者投與包含PRMT5抑制劑的組成物。

【0098】 在一些實施方式中，本揭露之方面涉及用於鑒定患有對PRMT5抑制劑的治療不敏感或（具有低敏感度）的癌症的受試者之方法。在一些實施方式中，該方法包括從受試者中獲得樣本；檢測p53是否存在；以及如果樣本中不存在p53（例如，如果癌症係p53無效癌症），則將受試者鑒定為患有對PRMT5抑制劑的治療不敏感的癌症（例如，比p53陽性癌症敏感度低的癌症）。在一些實施方式中，用PRMT5抑制劑治療p53陰性癌症（例如p53無效癌症），但可能需要比治療p53陽性癌症更大量的PRMT5抑制劑來治療p53陰性癌症。然而，在一些實

施方式中，用不是PRMT5抑制劑的治療劑治療患有p53陰性癌症（例如，p53無效癌症）的受試者。

【0099】 「樣本」意指源自於受試者的任何生物樣本，包括但不限於細胞、組織樣本、體液（包括但不限於黏液、血液、血漿、血清、尿液、唾液、和精液）、癌細胞和癌組織。檢測樣本中p53是否存在可以藉由任何用於檢測p53核酸或蛋白質的合適的方法來實現，例如，核酸定序（例如DNA或RNA定序）、定量PCR、西方印漬術等或其任意組合。

【0100】 應當理解，在一些方面，一或多種本文所述之化合物可以用於治療其他類型的癌症，包括但不限於聽神經瘤，腺癌，腎上腺癌，肛門癌，血管肉瘤（例如淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、血管肉瘤（hemangio sarcoma）），闌尾癌，良性單株丙種球蛋白病，膽道腫瘤（例如，膽管癌），膀胱癌，腦癌（例如，腦膜瘤；神經膠質瘤，例如星形細胞瘤、少突神經膠質瘤；成神經管細胞瘤），支氣管癌，類癌腫瘤，子宮頸癌（例如，宮頸腺癌），絨毛膜癌，脊索瘤，顱咽管瘤，結直腸癌（例如，結腸癌、直腸癌、結直腸腺癌），上皮癌，室管膜瘤，內皮肉瘤（例如卡波西肉瘤、多發性特發性出血性肉瘤），子宮內膜癌（例如，子宮癌、子宮肉瘤），食道癌（例如，食管腺癌、巴雷特腺癌），尤因氏肉瘤，眼癌（例如，眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤），常見的嗜伊紅性白過多症，膽囊癌，胃癌（例如，胃腺癌），胃腸道間質瘤（GIST），頭頸癌（例如，頭部和頸部鱗狀細胞癌，口腔癌（例如，口腔鱗狀細胞癌（OSCC）），咽喉癌（例如，喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌）），造血系統癌症（例如，白血病如急性淋巴球性白血病（ALL）（例如B細胞ALL、T細胞ALL），急性髓細胞性白血病（AML）（例如，B細胞AML、T細胞AML），慢性髓細胞性白血病（CML）（例如，B細胞CML、T細胞CML），以及慢性淋巴細胞白血病（CLL）（例如，B細胞CLL，T細胞CLL）），濾泡性淋巴瘤，慢性淋巴球性白血病/小淋巴細胞性淋巴瘤

(CLL/SLL)，邊緣區B細胞淋巴瘤（例如，黏膜相關淋巴組織（MALT）淋巴瘤，結邊緣區B細胞淋巴瘤，脾邊緣區B細胞淋巴瘤），原發性縱隔B細胞淋巴瘤，柏基特淋巴瘤，淋巴漿細胞性淋巴瘤（即，「瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症」），毛細胞白血病（HCL），免疫母細胞性大細胞淋巴瘤，先質B淋巴母細胞性淋巴瘤和原發性中樞神經系統（CNS）淋巴瘤；和T細胞NHL，如先質T淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病，外周T細胞淋巴瘤（PTCL）（例如，皮膚T細胞淋巴瘤（CTCL）（例如，蕁樣黴菌病，塞紮裡綜合症），血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤，結外天然殺傷T細胞淋巴瘤，腸病型T細胞淋巴瘤，皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤和間變性大細胞淋巴瘤）；如上文所述之一或多種白血病/淋巴瘤之混合體；和多發性骨髓瘤（MM），重鏈病（例如， α 鏈病、 γ 鏈病、 μ 鏈病），血管母細胞瘤，炎性肌纖維母細胞性腫瘤，免疫細胞性澱粉樣變，腎癌（例如，腎母細胞瘤也稱為維爾姆斯瘤、腎細胞癌），肝癌（例如，肝細胞癌（HCC）、惡性肝癌），肺癌（例如，支氣管癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌）；平滑肌肉瘤（LMS），肥大細胞增生症（例如，全身性肥大細胞增生症），骨髓發育不良症候群（MDS），間皮瘤，骨髓增生失調（MPD）（例如，紅血球增多症（PV）、原發性血小板增多症（ET）、原因不明的骨髓組織異生（AMM）又名骨髓纖維化（MF）、慢性特發性骨髓纖維化，慢性髓細胞性白血病（CML）、慢性中性顆粒球性白血病（CNL）、嗜酸性白血球增多症（HES）），神經母細胞瘤，神經纖維瘤（例如，神經纖維瘤病（NF）1型或2型、神經鞘瘤）；神經內分泌癌（例如，胃腸胰神經內分泌腫瘤（GEP-NET）、類癌腫瘤），骨肉瘤，卵巢癌（例如，囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌），乳頭狀腺癌，陰莖癌（例如，陰莖和陰囊的佩吉特氏病），松果體瘤，原始神經外胚層瘤（PNT），前列腺癌（例如，前列腺腺癌），直腸癌，橫紋肌肉瘤，唾液腺癌，皮膚癌（例如，鱗狀細胞癌（SCC）、角化棘皮瘤（KA）、黑色素瘤，基底細胞癌（BCC）），小腸

癌（例如，闌尾癌），軟組織肉瘤（例如，惡性纖維組織細胞瘤（MFH）、脂肪肉瘤、惡性周圍神經鞘瘤（MPNST）、軟骨肉瘤、纖維肉瘤、黏液肉瘤），皮脂腺癌，汗腺癌，滑膜瘤，睪丸癌（例如，精原細胞瘤、睪丸胚胎癌），甲狀腺癌（例如，甲狀腺乳頭狀癌、乳頭狀甲狀腺癌（PTC）、甲狀腺髓質癌），尿道癌，陰道癌，以及外陰癌（例如，外陰佩吉特氏病）。

【0101】 在一些方面，治療受試者的癌症之方法包括向該受試者投與包含PRMT5抑制劑的組成物，其中用PRMT5抑制劑的治療抑制癌症的腫瘤生長超過約25%、超過約50%、超過約75%、超過約90%（例如，如25%-50%、50%-75%、75%-90%或90%-100%）。在一些實施方式中，治療受試者的癌症之方法包括向該受試者投與包含PRMT5抑制劑的組成物，其中癌症之甲基標記減少超過約50%、超過約75%、超過約80%（例如，如50%-75%、50%-80%、80%-90%、80%-100%或90%-100%）。甲基標記係指蛋白質甲基化，例如組蛋白甲基化（例如，組蛋白蛋白質之一或多個賴胺酸和/或精胺酸之甲基化）或DNA甲基化（例如，表觀遺傳DNA甲基化，例如甲基化CpG位點）。在一些實施方式中，細胞之甲基標記水平係該細胞中組蛋白甲基化程度的量度（例如在一或多個特定的賴胺酸和/或精胺酸位置）。

【0102】 本發明之一些方法包括投與本發明之化合物和另外的治療劑（即，本發明之化合物以外的治療劑）。因此，本發明之化合物可以與至少一種其他治療劑組合使用。另外的治療劑之實例包括但不限於抗生素、止吐劑、抗憂鬱劑、抗真菌劑、抗炎劑、抗腫瘤劑、抗病毒劑、細胞毒性劑，以及其他抗癌劑、免疫調節劑、 α -干擾素、 β -干擾素、烷基化劑、激素和細胞介素。在一個實施方式中，本發明涵蓋投與用於治療患有慢性心臟衰竭或高血壓的受試者的另外的治療劑。

【0103】 如上所述，本發明之一些方法包括投與本發明之化合物和另外的治療劑（即，本發明之化合物以外的治療劑）。在一些實施方式中，本發明涵蓋投與另外的治療劑，該治療劑用於與其可接受的鹽、其互變異構物、互變異構物之藥學上可接受的鹽、前述中任一種之立體異構物或其混合物、以及另外的治療劑（例如超極化啟動電流（funny current）之抑制劑）一起來治療受試者。在一些實施方式中，使用方法可以包括兩種或更多種另外的治療劑。

【0104】 藉由參考以下實例進一步描述本發明，該等實例旨在舉例說明請求保護的發明，但不以任何方式限制本發明。

實例

【0105】 除非中間部分另有說明，否則所有材料均從市場供應商獲得，並且不經進一步純化即可使用。

【0106】 以下縮寫用於指代各種試劑、溶劑或儀器：

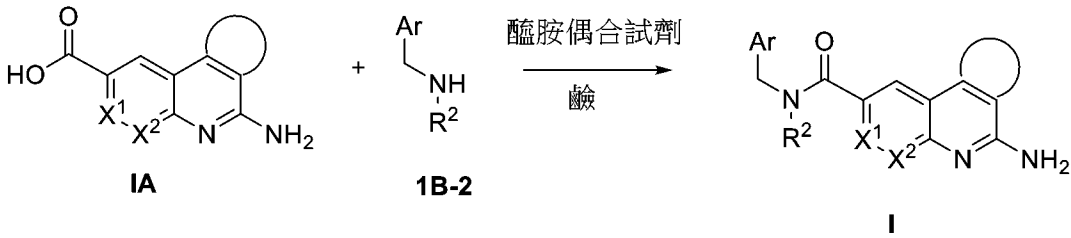
AcOH	乙酸
aq或aq.	水性
Boc	三級丁氧基羰基
CLND	氮化學發光檢測
CMPI	2-氯-1-甲吡啶陽離子碘化物
DAD	二極體陣列檢測器
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DMA或DMAc	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
dppf	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵

EDC·HCl或EDCI	3-((乙基亞胺基)亞甲基胺基)- <i>N,N</i> -二甲基丙-1-胺氯化物
ESI或ES	電噴灑電離
Et	乙基
Et ₂ O	二乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
h	小時
HPLC	高壓液相層析
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶陽離子3-氧化物六氟磷酸鹽
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基-O-(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯、O-(苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸酯
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
<i>i</i> Pr	異丙基
<i>i</i> Pr ₂ NEt或DIPEA	<i>N</i> -乙基二異丙基胺（胡寧鹼（Hünig's base））
LC MS、LCMS、LC-MS或LC/MS	液相層析質譜
LG	脫離基（例如鹵素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯）
LiHMDS	雙(三甲矽)醯胺鋰
<i>m/z</i>	質荷比
Me	甲基
MeCN/ACN	乙腈
MeOH	甲醇
Met	用於交叉偶合的金屬種類（例如MgX、ZnX、SnR ₃ 、SiR ₃ 、B(OR) ₂ ）
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
MS	質譜
MsCl	甲磺醯氯

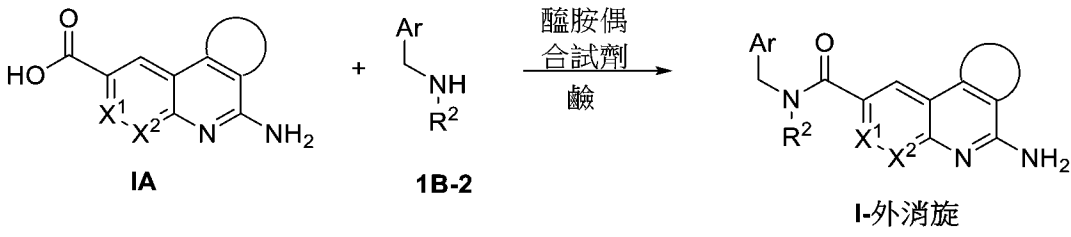
MTBE	三級丁基甲基醚
NMP	1-甲基-2-吡咯啉
<i>n</i> -BuLi	正丁基鋰
NMR	核磁共振
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	與DCM複合的[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯膦)鈀(0)
Ph	苯基
PG或Prot.基團	保護基團
Prep	製備型
PyBrOP	六氟磷酸溴三吡咯啉并鎂
rbf	圓底燒瓶
RP-HPLC	逆相高壓液相層析
RT或rt	室溫
R.T.	滯留時間
RuPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯
sat.或sat'd	飽和
SFC	超臨界流體層析
<i>t</i> -BuOH	三級丁醇
TEA或Et ₃ N	三乙胺
TEOS	原矽酸四乙酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TBTU	N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)脲四氟硼酸酯
TOF	飛行時間
UHPLC	超高效液相層析
Xantphos	4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃

通用合成方案：

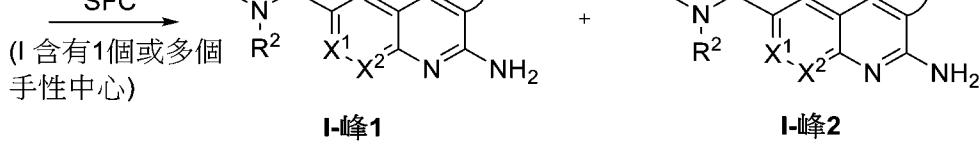
方法 A



方法 A-SFC



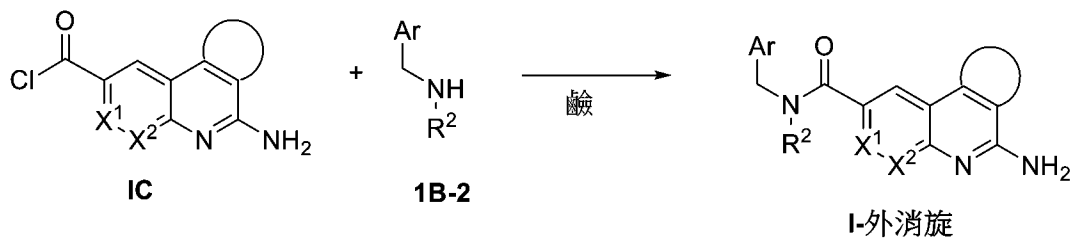
手性 SFC



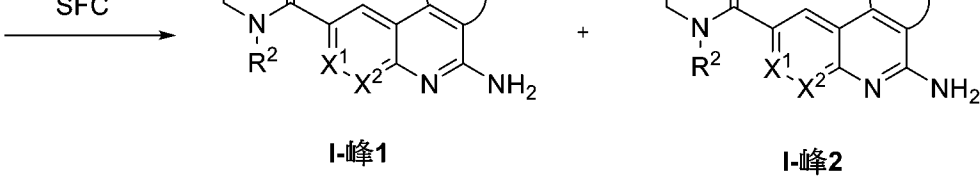
方法 B



方法 B-SFC



手性 SFC



【0107】 方法A：化合物**I**可以在溶劑（例如DMF或DMAc）中，在鹼（例如Et₃N或DIPEA）、活化試劑（例如HATU或PyBrOP）存在下，由酸**IA**和二級胺**IB-1**反應來製備。如果在方法A中採用外消旋胺或酸，則手性SFC可以用於分離立體異構物，在這種情況下，立體化學任意分配至每個異構物。

【0108】 方法B：化合物**I**可以在溶劑（例如THF或二噁呋或DCM或DCE）中，在鹼（例如Et₃N或DIPEA或吡啶）存在下，由醯氯**IC**和二級胺**IB**反應來製備。可替代地，化合物**I**可以在吡啶中，在DMAP存在下，由醯氯**IC**和二級胺**IB**反應來製備。如果在方法B中採用外消旋胺或酸，則手性SFC可以用於分離立體異構物，在這種情況下，立體化學任意分配至每個異構物。

分析型U/HPLC

【0109】 以下設備用於分析型UHPLC：

Waters Acquity系統，配備了Acquity BEH C18（1.7 μm，2.1 x 50 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為0.5 mL/min和DAD，在環境溫度下，與MS檢測SQD I結合。使用的線性梯度（H₂O/CH₃CN/HCO₂H（95/5/0.1%至0/100/0.1%））。Agilent Infinity I/II -TOF6230B /CLND Antek 8060，配備了Acquity BEH C18（1.7 μm，2.1 x 50 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為0.75 mL/min，與DAD結合。使用的線性梯度（H₂O/MeOH/HCO₂H（95/5/0.1%至0/100/0.1%））。

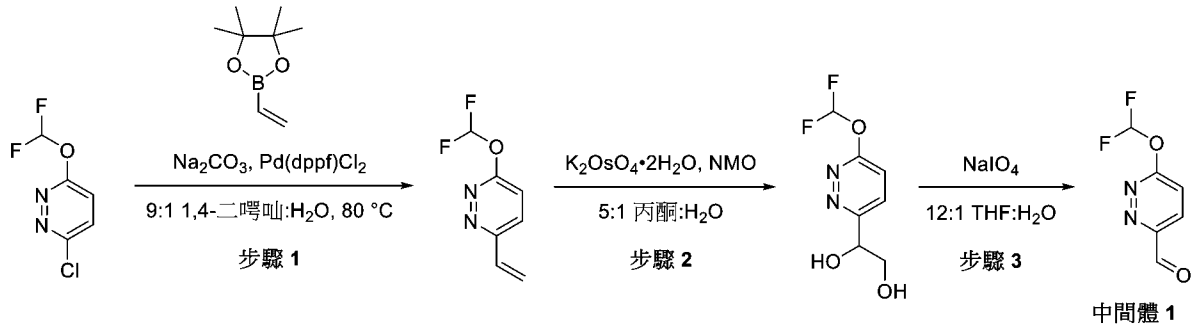
製備型HPLC

【0110】 以下設備用於製備型HPLC：Shimadzu Nexera X2，配備了Merck Chromolith SpeedROD RP-18E（5 μm，10 x 100 mm），具有二元溶劑系統線性梯度，使用流速為4 mL/min與7 mL/min之間和在254 nm處進行UV檢測，與在

Shimadzu LCMS-2020上的MS檢測結合。使用的線性梯度（H₂O/MeOH/HCO₂H（95/5/0.1%至0/100/0.1%））。

中間體

【0111】 中間體1：6-(二氟甲氧基)嗒咩-3-甲醛

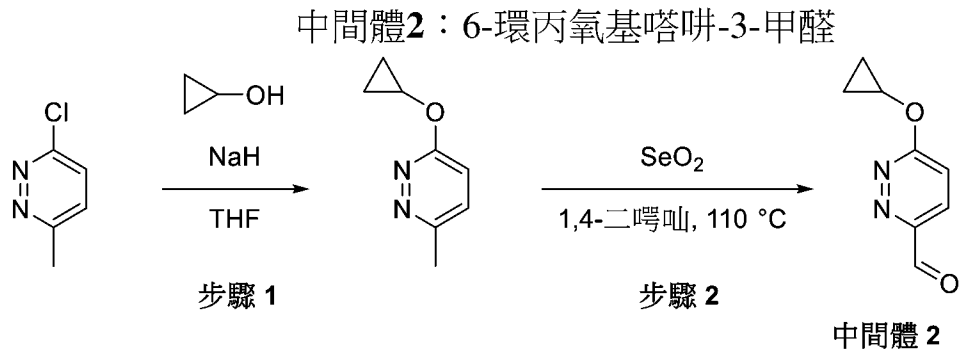


【0112】 步驟1. 在小瓶中裝入3-氯-6-(二氟甲氧基)嗒咩（675 mg，3.74 mmol）、碳酸鈉（1190 mg，11.2 mmol），和[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈰(II)（274 mg，0.374 mmol）。然後添加1,4-二噁咻（16.8 mL）和水（1.87 mL），隨後添加乙烯基硼酸西品酯（1.73 g，1.90 mL，11.2 mmol）。將所得混合物用氮氣鼓泡15 min，然後加熱至80°C。15 h後，將混合物冷卻至23°C並轉移至含有EtOAc（20 mL）和H₂O（20 mL）的分液漏斗中。將水層用EtOAc（20 mL）萃取，並將合併的有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，並濃縮至乾燥。將所得粗殘餘物藉由快速層析法（庚烷中的0至50% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以得到呈淺棕色固體的3-(二氟甲氧基)-6-乙基嗒咩（573 mg，3.33 mmol，89%產率）。*m/z* (ESI): 173.2 [M+H]⁺。

【0113】 步驟2. 在小瓶中裝入3-(二氟甲氧基)-6-乙基嗒咩（573 mg，3.33 mmol）、丙酮（7.93 mL）和水（1.59 mL）。向所得溶液中添加鉀酸鉀(VI)二水合物（123 mg，0.333 mmol），隨後添加4-甲基咪啉 4-氧化物（1.37 g，11.7 mmol），並且使所得混合物在23°C下攪拌。1.5 h後，將反應混合物在真空中濃

縮，然後與甲苯（5 mL）共蒸發，並將所得粗殘餘物藉由快速柱層析法（庚烷中的0至100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化以得到呈黑色油狀物的1-(6-(二氟甲氧基)嗒啉-3-基)乙烷-1,2-二醇(300 mg, 1.45 mmol, 43.7%產率)。 m/z (ESI): 207.1 [M+H]⁺。

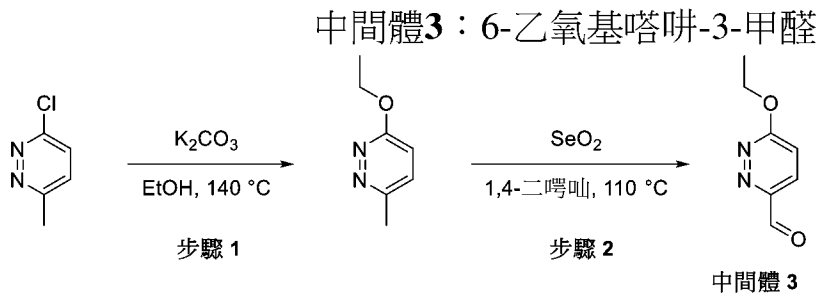
【0114】 步驟3. 在小瓶中裝入1-(6-(二氟甲氧基)嗒吡-3-基)乙烷-1,2-二醇 (300 mg, 1.45 mmol) 和四氫呋喃 (13.4 mL)。向所得溶液中添加(偏)過碘酸鈉 (933 mg, 4.36 mmol) 和水 (1.12 mL)，並且使所得混合物在23°C下攪拌。1 h後，將反應混合物用H₂O (10 mL) 稀釋，轉移至含有CH₂Cl₂ (20 mL) 和鹽水 (20 mL) 的分液漏斗中，並用CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) 萃取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將所得粗殘餘物藉由快速柱層析法(庚烷中的0至100% 3 : 1 EtOAc : EtOH) 純化，以得到呈澄清油狀物的6-(二氟甲氧基)嗒吡-3-甲醛 (**1**, 217 mg, 1.25 mmol, 86%產率)。 *m/z* (ESI): 175.2 [M+H]⁺。



【0115】 步驟1. 在圓底燒瓶中裝入氫化鈉（礦物油中的60%分散液，1.556 g，38.9 mmol）和四氫呋喃（31.1 mL）。將頂部空間用氮氣沖洗，並將混合物冷卻至0°C。隨後，添加環丙醇（2.281 g，1.901 mL，39.3 mmol），並使所得混合物在氮氣下升溫至23°C，持續1 h。然後將3-氯-6-甲基嘧啶（1.00 g，7.78 mmol）逐滴滴加至四氫呋喃中之溶液（8.0 mL），並使反應混合物在23°C下攪拌。16 h後，將反應混合物轉移至含有CH₂Cl₂（30 mL）、H₂O（20 mL）和飽和NH₄Cl水溶液（30 mL）的分液漏斗中，分離各層，並將水層用CH₂Cl₂（2 x 20 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將所得粗殘餘物藉由

快速層析法（庚烷中的0至100% EtOAc）純化，以得到呈淺黃色油狀物的3-環丙氧基-6-甲基嘓啉（308.5 mg，2.054 mmol，26.4%產率）。*m/z* (ESI): 151.2 [M+H]⁺。

【0116】 步驟2. 在小瓶中裝入3-環丙氧基-6-甲基嗒吡 (308.5 mg, 2.054 mmol)、二氧化硒 (365 mg, 3.29 mmol) 和1,4-二噁啉 (8.22 mL)。將所得混合物用氮氣鼓泡10 min, 並且隨後將小瓶加熱至110°C。30 min後, 使反應混合物冷卻至23°C, 並經矽藻土墊 (30 mL 3:1 EtOAc:EtOH溶析液) 過濾, 並濃縮至乾燥。將所得粗殘餘物藉由快速層析法 (庚烷中的0至50% 3:1 EtOAc:EtOH) 純化, 以得到呈橙色油狀物的6-環丙氧基嗒吡-3-甲醚 (**2**, 111.7 mg, 0.680 mmol, 33.1%產率)。 m/z (ESI): 165.1 $[M+H]^+$ 。

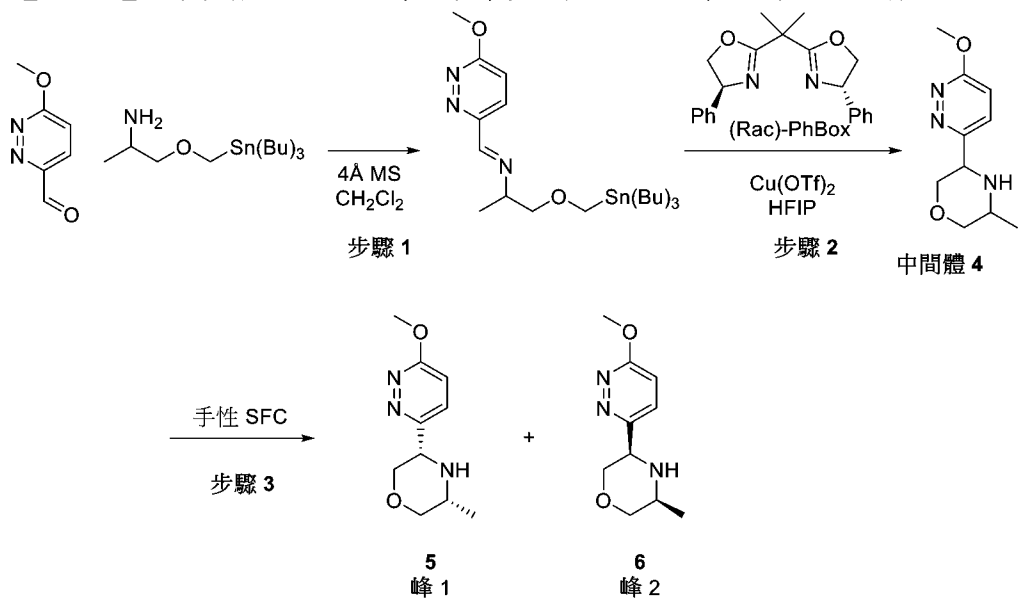


【0117】在微波小瓶中裝入3-氯-6-甲基嗒吡（1.00 g，7.78 mmol，康比樂公司（Combi Blocks））和乙醇（15.6 mL）。向所得溶液中添加碳酸鉀（2.69 g，19.45 mmol），並將混合物在微波中加熱至140°C持續14 h。然後將反應混合物轉移至含有CH₂Cl₂（30 mL）、H₂O（20 mL）、飽和NH₄Cl水溶液（30 mL）的分液漏斗中，分離各層，並將水層用CH₂Cl₂（2 x 20 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將所得粗殘餘物藉由快速層析法（庚烷中的0至100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以得到呈淡黃色油狀物的3-乙氧基-6-甲基嗒吡（1.07 g，7.72 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI): 139.15 [M+H]⁺。

【0118】 在小瓶中裝入3-乙氧基-6-甲基嘧啶（1.07 g，7.72 mmol）、二氧化硒（1.37 g，12.3 mmol）和1,4-二噁咻（30.9 mL）。將所得混合物用氮氣鼓泡

10 min，並且隨後將小瓶加熱至110°C。30 min後，使反應混合物冷卻至23°C，並經1 cm矽藻土墊（30 mL 3 : 1 EtOAc : EtOH溶析液）過濾，並濃縮至乾燥。將所得粗殘餘物藉由快速層析法（庚烷中的0至50% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以得到呈淡黃色固體的6-乙氧基嗒吡-3-甲醛（**3**，332.7 mg，2.187 mmol，28%產率）。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 10.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 9.0, 0.9 Hz, 1 H), 4.75 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)；*m/z* (ESI): 153.1 [M+H]⁺。該途徑可以應用於在表1中的其他非商用醛中間體。

【0119】 中間體4-6：3-(6-甲氧基嗒吡-3-基)-5-甲基咪啉：



【0120】 步驟1. 在烘箱乾燥的小瓶中裝入4Å分子篩（2.00 g，2.64 mmol）、二氯甲烷（10.6 mL）和6-甲氧基嗒吡-3-甲醛（365 mg，2.64 mmol，安娜敏公司（Enamine））。經由注射器向所得懸浮液中添加1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙-2-胺（SnAP 3Me-M試劑，0.907 mL，2.64 mmol），並使所得混合物在23°C下攪拌。17 h後，將反應混合物過濾（20 mL二氯甲烷溶析液），並將濾液在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物的(E)-1-(6-甲氧基嗒吡-3-基)-N-(1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙-2-基)甲亞胺。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 8.10 (d,

$J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 9.2, 0.6$ Hz, 1 H), 4.20 (s, 3 H), 3.62 - 3.81 (m, 3 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 1.18 - 1.69 (m, 20 H), 0.76 - 1.01 (m, 18 H)。該物質不經進一步純化即用於後續步驟。

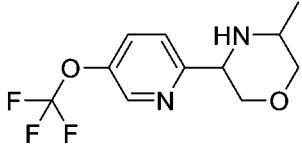
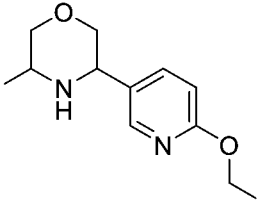
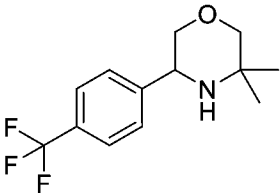
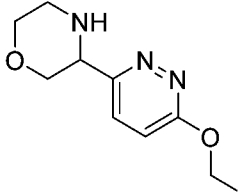
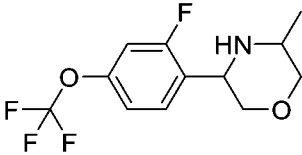
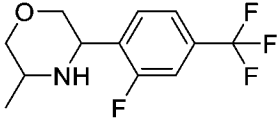
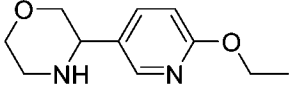
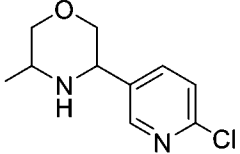
【0121】 步驟2. 在小瓶中裝入烘箱乾燥的三氟甲磺酸銅(II) (191 mg, 0.528 mmol)、(4S,4'S)-2,2'-(丙烷-2,2-二基)雙(4-苯基-4,5-二氫嘔唑) (88 mg, 0.264 mmol)、(4R,4'R)-2,2'-(丙烷-2,2-二基)雙(4-苯基-4,5-二氫嘔唑) (88 mg, 0.264 mmol), 和六氟異丙醇 (4 mL)。將所得混合物在23°C下攪拌7 h。然後經由注射器將混合物添加至 (E)-1-(6-甲氧基嗒吡-3-基)-N-(1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙-2-基)甲亞胺 (1316 mg, 2.64 mmol) 在六氟異丙醇 (19.1 mL) 中之溶液中。將所得混合物用氮氣鼓泡10 min, 然後使其在23°C下攪拌。16 h後, 將反應混合物用30% NH_4OH 水溶液和鹽水 (1:1, 10 mL) 處理, 並在23°C下劇烈攪拌1 h。將混合物轉移至含有 CH_2Cl_2 (20 mL) 和鹽水 (20 mL) 的分液漏斗中, 分離各層, 並將水層用 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) 萃取。將合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在真空中濃縮。將所得粗殘餘物藉由快速層析法 (庚烷中的0至100% 3:1 EtOAc:EtOH) 純化, 以得到呈黃色固體的3-(6-甲氧基嗒吡-3-基)-5-甲基咪啉 (4, 337 mg, 1.611 mmol, 61%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.50 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.27 - 4.38 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 4.07 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1 H), 3.81 - 3.92 (m, 1 H), 3.41 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 3.07 - 3.25 (m, 2 H), 1.92 (br s, 1 H), 1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H); m/z (ESI): 210.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0122】 步驟3. 將外消旋二級胺4 (337 mg) 經由製備型SFC使用Chiral Technologies IG柱 (250 x 21 mm, 5 mm) (流動相為50%液態 CO_2 和具有0.2% TEA的50% MeOH, 使用的流速為80 mL/min.) 純化。藉由SFC使用IG柱 (具有含0.2% TEA的50% MeOH) 確定峰分配。將第1洗脫峰任意指定為 (3S,5R)-3-(6-

甲氧基嗒吡-3-基)-5-甲基咪啉（**5**，150.7 mg，> 99% *ee*），並將第2洗脫峰任意指定為 (3*R*,5*S*)-3-(6-甲氧基嗒吡-3-基)-5-甲基咪啉（**6**，152.7 mg，> 99% *ee*）。

【0123】 表1中總結的外消旋胺以類似於上述用於胺**4**的方式製備。

[表1]

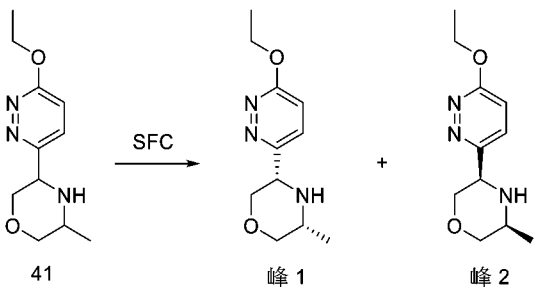
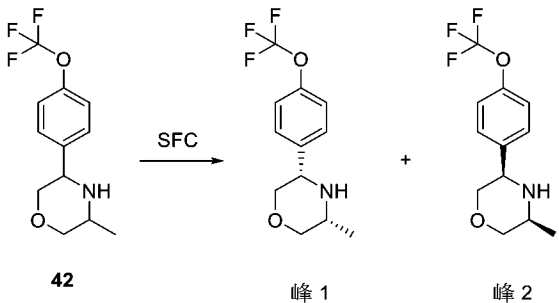
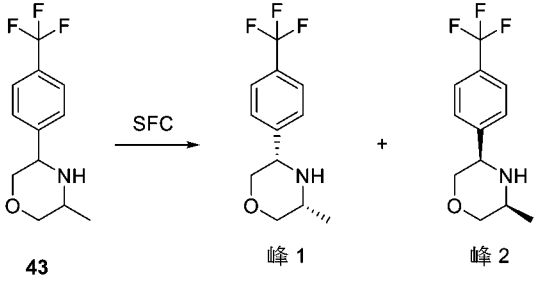
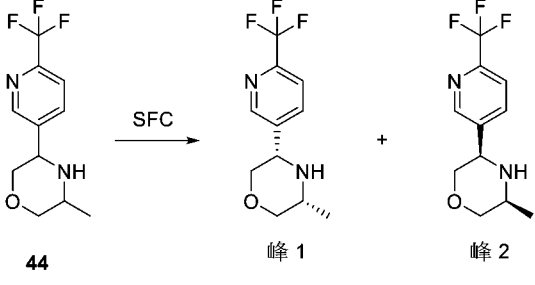
中間體	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
7		3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)咪啉	263.1
8		3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪啉	232.2
9		3,3-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉	260.1
10		3-(6-乙氧基嗒吡-3-基)咪啉	210.1
11		3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基咪啉	280.0
12		3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基咪啉	264.1
13		3-(6-乙氧基吡啶-3-基)咪啉	209.2
14		3-(6-氯吡啶-3-基)-5-甲基咪啉	312.0

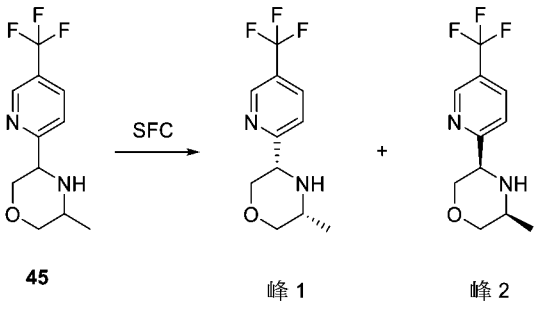
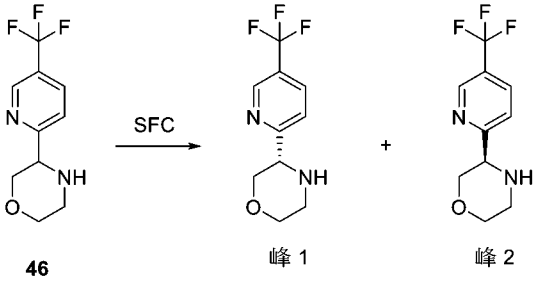
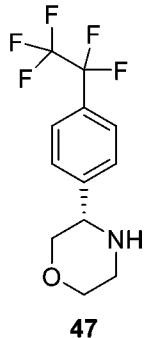
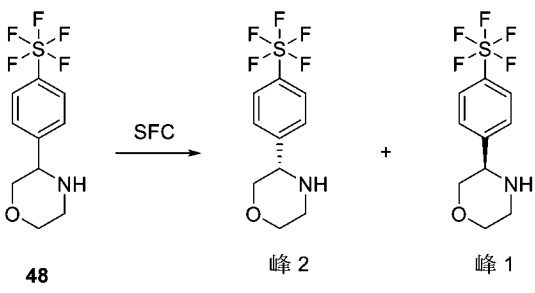
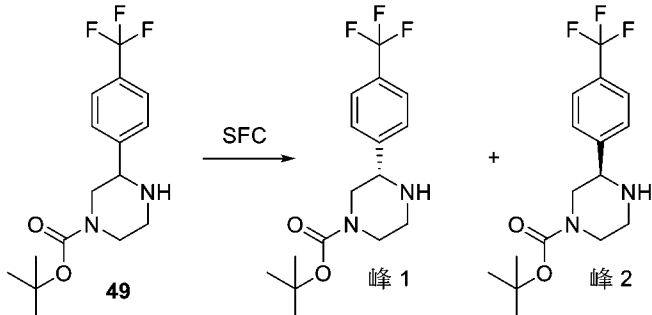
中間體	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
15		3-(6-(二氟甲氧基)嗒咩-3-基)-5-甲基咪啉	246.0
16		2,3-二甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪啉	261.1
17		3-(4,5-二氯苯硫-2-基)咪啉	238.2
18		3-(5-(三氟甲基)苯硫-2-基)咪啉	238.0
19		3-(4-(三氟甲基)苯硫-2-基)咪啉	238.0
20		2-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪啉	247.1
21		6-(咪啉-3-基)菸鹼甲腈	190.1
22		3-(5-溴吡啶-2-基)咪啉	243.1 , 245.1
23		3-(6-溴嗒咩-3-基)咪啉	244.0 , 246.0
24		3-(5-氯吡啶-2-基)咪啉	199.1
25		3-(6-(三氟甲基)嗒咩-3-基)咪啉	234.1
26		3-(6-甲氧基嗒咩-3-基)咪啉	196.1
27		3-(6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)咪啉	249.1
28		2,2-二甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪啉	261.1

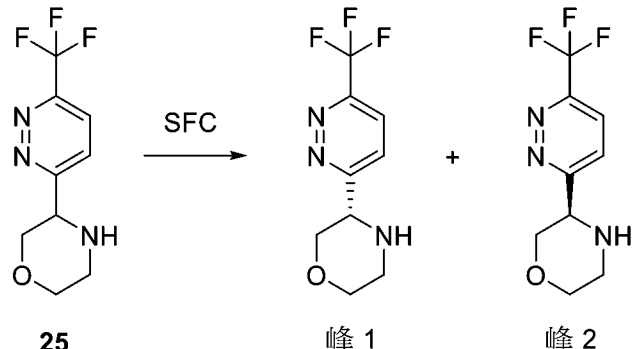
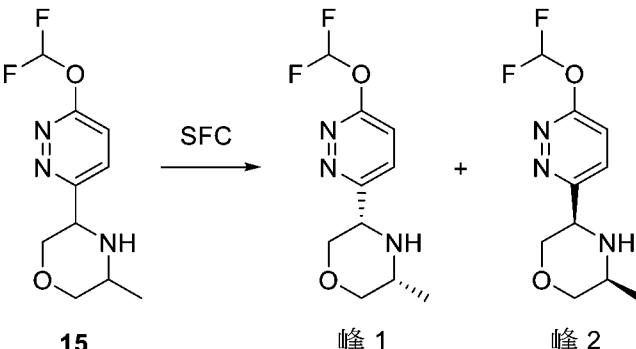
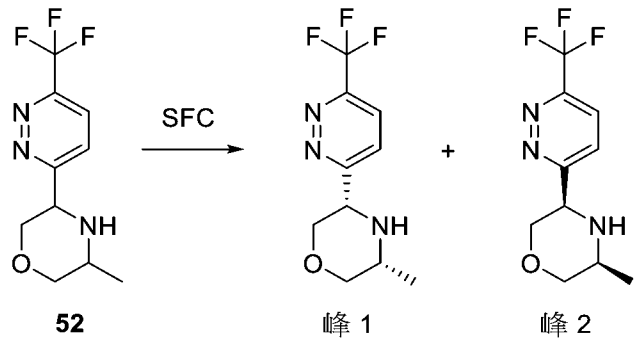
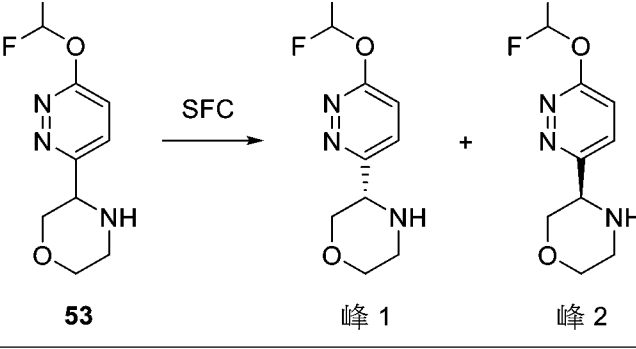
中間體	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
29		3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶	233.2
30		3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)哌啶	246
31		3-(4-(五氟-16-氫硫基)苯基)哌啶	290.1
32		外消旋-順式-(3R,5S)-3-異丁基-5-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶	288.0
33		3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷	246.2
34		3-(2-氯苯基)哌啶	198.2
35		3-(嘧啶-2-基)哌啶	166.3
36		4-氯-6-(哌啶-3-基)菸鹼甲腈	224.0
37		3-(6-環丙基吡啶-3-基)哌啶	205.1
38		3-(4-(二氟甲氧基)苯基)哌啶	230.2
39		3-(3-氯苯基)哌啶	198.1
40		3-(4-氯苯基)哌啶	198.2

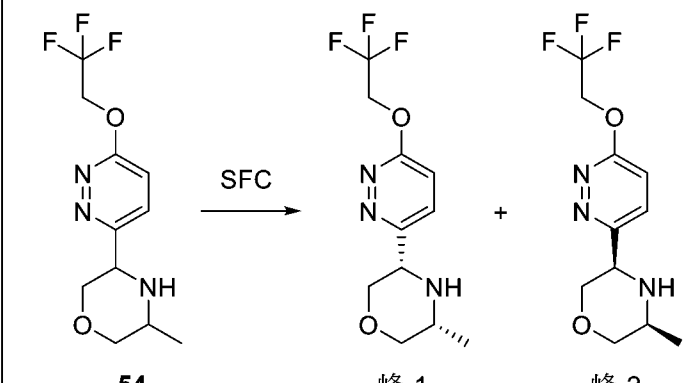
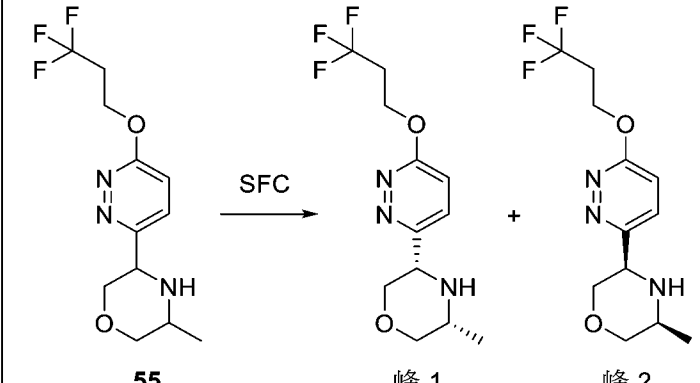
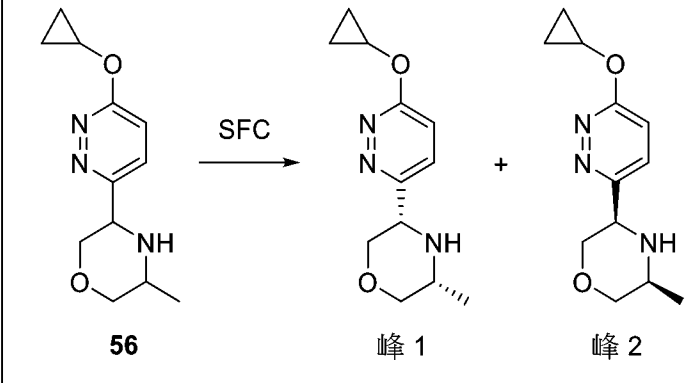
【0124】 表2中總結的手性胺以類似於上述用於胺**5**和**6**的方式製備。對外消旋胺進行手性SFC以提供鏡像異構純的胺 (> 99% *ee*)。

[表2]

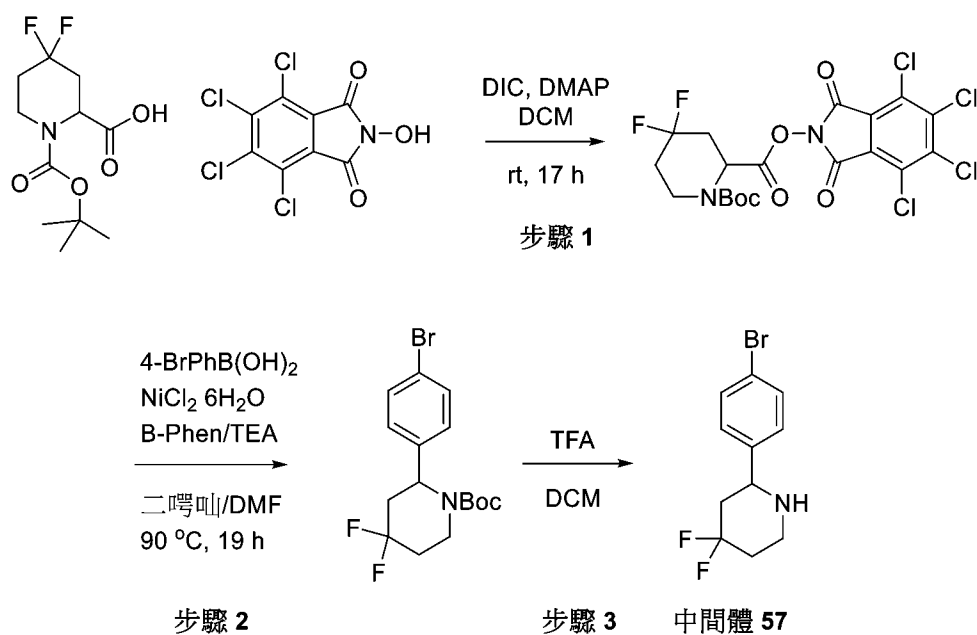
中間體	結構	SFC條件	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
41		Chiralpak AD柱 (150 × 20 mm, 5 μm), 流動相為80%液態CO ₂ 和具有0.2% Et ₂ NH的20% MeOH, 使用的流速為80 mL/min.	224.2
42		Chiral Technologies IG柱 (250 × 21 mm, 5 μm), 流動相為85%液態CO ₂ 和15% CH ₃ CN, 使用的流速為65 mL/min.	262.0
43		Chiral Technologies IG柱 (250 × 21 mm, 5 μm), 流動相為70%液態CO ₂ 和30% CH ₃ CN, 使用的流速為80 mL/min.	246.25
44		Chiralcel AD-H柱 (250 × 21 mm, 5 μm), 流動相為85%液態CO ₂ 和具有0.2% Et ₃ N的15% MeOH, 使用的流速為80 mL/min.	247.15

中間體	結構	SFC條件	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
45		Chiral Technologies AD柱（250 × 21 mm，5 μm），流動相為90%液態CO ₂ 和具有0.2% Et ₃ N的10% MeOH，使用的流速為80 mL/min.	247.15
46		IG柱，流動相為60%液態CO ₂ 和具有DEA的40% MeOH	233.0
47		第2峰，Chiral Technologies IG柱（250 X 21 mm，5 mm）X 2，流動相為90%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的10% MeOH，使用的流速為70 mL/min.	282.0
48		Chiralpak AD柱（250 X 21 mm，5 um），流動相為90%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的10%甲醇，使用的流速為80 mL/min	290.1
49		ChiralPak IG柱（250 × 4.6 mm，5 μm），流動相為90%液態CO ₂ 和具有0.2% DEA的10%	331.1

中間體	結構	SFC條件	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
		MeOH，使用的流速為3 mL/min.	
50		SFC Chiralpak AD-H 柱（250 X 21 mm，5μm），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的25% MeOH，使用的流速為100 mL/min.	234.1
51		SFC Chiral Technologies IG 柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為50%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的50% MeOH，使用的流速為55 mL/min.	246.3
52		SFC Chiralpak AD 柱（21 X 150 mm，5 μm），流動相為80%液態CO ₂ 和具有0.2% 二乙胺的20% MeOH，使用的流速為80 mL/min.	248.1
53		SFC Chiralpak AD 柱（21 X 150 mm，5 μm），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2% 二乙胺的25% MeOH，使用的流速為80 mL/min.	232.2

中間體	結構	SFC條件	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
54		SFC Chiralpak AD柱 (250 X 21 mm, 5 μm), 流動相為 85%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的15% MeOH, 使用的流速 為80 mL/min.	278.2
55		SFC Chiralpak IG柱 (21 X 150 mm, 5 μm), 流動相為 65%液態CO ₂ 和具有 0.2%二乙胺的35% MeOH, 使用的流速 為80 mL/min.	292.2
56		SFC Chiral Technologies OJ柱 (250 X 21 mm, 5 mm), 流動相為 90%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的10% MeOH, 使用的流速 為80 mL/min.	236.2

中間體**57**：2-(4-溴苯基)-4,4-二氟吡啶



【0125】 步驟1. 如在Angew. Chem. Int. Ed. [應用化學國際版] 2016, 55, 9676-9中所進行的：在室溫下，經由注射器向25-mL反應小瓶中的經劇烈攪拌的 Boc-1-homoPro(4,4-二氟) (1.050 g, 3.96 mmol, RSP胺基酸, LLC)、4,5,6,7-四氯-2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮 (1.191 g, 3.96 mmol, 奧德里奇公司 (Aldrich)) 和4-(二甲基胺基)吡啶 (0.048 g, 0.396 mmol, 西格瑪奧德里奇公司 (Sigma-Aldrich Corporation)) 在DCM (25 mL) 中混合物中逐滴添加N,N'-二異丙基碳二亞胺 (0.550 g, 0.674 mL, 4.35 mmol, 西格瑪奧德里奇公司)。將所得混合物在室溫下攪拌17 h。將粗混合物直接負載到矽膠預柱 (25 g) 上，並使用40-g ISCO金柱 (用EtOAc/庚烷 (17 min從10%至70%) 洗脫) 進行combi-快速柱層析法，以給出呈白色固體的1-(三級丁基) 2-(4,5,6,7-四氯-1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基) 4,4-二氟哌啶-1,2-二甲酸酯 (1.45 g, 2.65 mmol, 66.8%產率)。¹H NMR (氯仿-d, 400 MHz) δ 5.2-5.7 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, 1H), 2.85 (br d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 2.1-2.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。*m/z* (ESI): 569.0、570.8和572.8 (M+Na)⁺。

【0126】 步驟2. 對裝有六水合氯化鎳 (ii) (50.3 mg, 0.212 mmol, 西格瑪奧德里奇公司) 和1,10-向紅啡啉 (70.3 mg, 0.212 mmol, 康比樂公司 (Combi-Blocks

Inc.)) 的25-mL反應容器進行抽真空，隨後用氬氣回填 (3 X)，然後引入N,N-二甲基甲醯胺4.10 mL。將所得混合物在氬氣下在室溫下攪拌2.5 h，呈綠色溶液。單獨地，對裝有1-(三級丁基)2-(4,5,6,7-四氯-1,3-二側氧基異吡啶-2-基) 4,4-二氟吡啶-1,2-二甲酸酯 (580 mg, 1.058 mmol, 來自步驟1) 和 (4-溴苯基) 硼烷二醇 (1062 mg, 5.29 mmol, 奧克伍德產品公司 (Oakwood Products, Inc.)) 的250-mL單頸反應容器進行抽真空，隨後用氬氣 (3 X) 回填，然後引入1,4-二噁唑 (41 mL)。將所得混合物在氬氣下在室溫下攪拌2 min，然後添加三乙胺 (1071 mg, 1.487 mL, 10.58 mmol, 西格瑪奧德里奇公司)。將所得混合物在室溫下攪拌5 min，然後經由注射器在氬氣下引入先前製備的催化劑溶液。將所得混合物立即置於在90°C預熱的油浴中，並攪拌17 h。體積減少，並將粗殘餘物負載到矽膠預柱 (25 g) 上，並使用24-g ISCO金柱 (用MeOH/DCM (20 min從0至5%) 洗脫，在215 nm UV通道處監測) 進行combi-快速柱層析法，以給出呈無色膜的290 mg不純的三級丁基 2-(4-溴苯基)-4,4-二氟吡啶-1-甲酸酯。將其不經進一步純化即用於下一步驟。 *m/z* (ESI): 398.0和400.0 (M+Na)⁺。

【0127】 步驟3. 在室溫下，向三級丁基 2-(4-溴苯基)-4,4-二氟吡啶-1-甲酸酯 (290 mg, 0.771 mmol, 來自步驟2的不純物) 在DCM (5 mL) 中之攪拌溶液中添加2,2,2-三氟乙酸 (88 mg, 4.0 mL, 0.771 mmol, 奧德里奇公司)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。將揮發物在真空中去除，並將殘餘物負載到矽膠預柱 (25 g) 上且使用12-g ISCO金柱 (用20% MeOH (含有0.5%氫氧化銨) /DCM (12 min從1%至20%) 洗脫) 進行combi-快速柱層析法，以給出不純的所希望的產物 **57**，將其溶解於DCM/MeOH中，並負載到矽膠預柱 (25 g) 上，並且使用12-g ISCO金柱 (用 (EtOH/EtOAc, 1/3, v/v) /庚烷 (15 min從0至80%) 洗脫，在215 nm UV通道處監測) 進行combi-快速柱層析法，以給出呈無色膜的2-(4-溴苯基)-4,4-二氟吡啶 (142 mg, 0.514 mmol, 在兩步中49%產率) (**57**)。 ¹H NMR (氯仿-d, 第 84 頁, 共 213 頁(發明說明書)

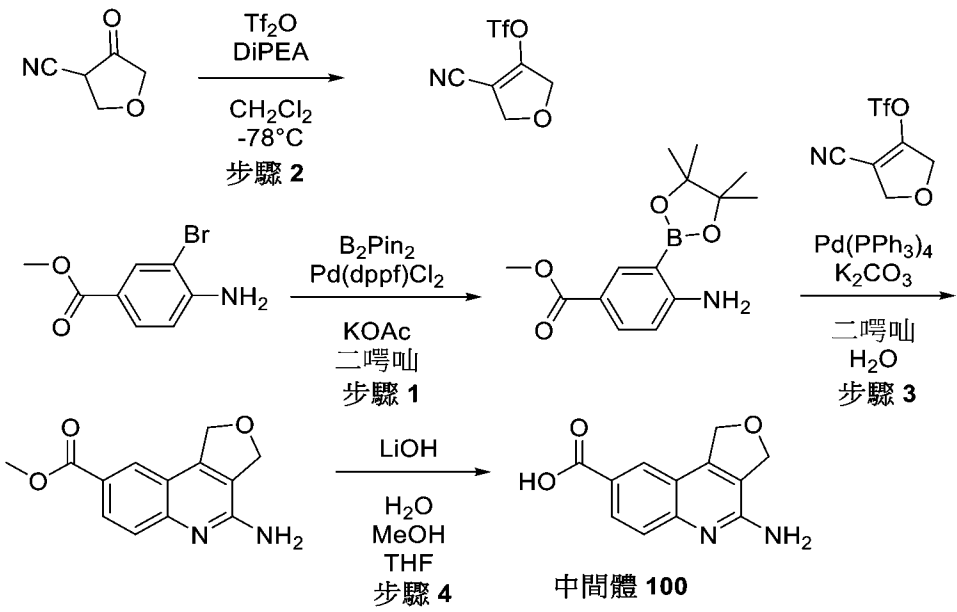
400 MHz) δ 7.48 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 3.82 (br d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 3.23 (tdd, 1H, $J = 2.6, 5.3, 12.1$ Hz), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.7-2.0 (m, 3H)。¹⁹F NMR (氯仿-d, 376 MHz) δ -88.35 (d, 1F, $J = 237.6$ Hz), -101.82 (d, 1F, $J = 237.6$ Hz)。 m/z (ESI): 276.0和278.0 $[M+H]^+$ 。

【0128】表3中的外消旋胺以類似於上述用於胺**57**的方式製備。

[表3]

中間體	結構	名稱	m/z (ESI): $[M+H]^+$
58		2-(4-溴苯基)-4,4-二氟哌啶	276.0和278.0
59		3-(4-溴苯基)吡咯	242.0和244.0
60		4,4-二氟-2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶	266.0
61		4,4-二氟-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶	282.2

中間體**100**：4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸。



【0129】 步驟1. 向150-mL圓底燒瓶中添加在1,4-二噁呋（58.0 mL）中的甲基 4-胺基-3-溴苯甲酸酯（4 g, 17.39 mmol, 康比樂公司）和雙(西品合)二硼（8.83 g, 34.8 mmol, 前沿科學公司（Frontier Scientific, Inc.））。然後向溶液中添加乙酸鉀（5.12 g, 52.2 mmol, 西格瑪奧德里奇公司），藉由用氬氣鼓泡5分鐘將混合物除氣。然後，添加與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈹 (ii)（1.420 g, 1.739 mmol, 施特雷姆化學品有限公司（Strem Chemicals, Inc.））。然後將反應在100°C下攪拌。18 h後，將該反應冷卻，並在真空下過濾固體，並用DCM洗滌。然後將母液濃縮以給出半固體殘餘物。添加DCM，並將形成的固體藉由真空過濾收集。再次將母液濃縮，重複該步驟。分離出所希望的呈灰色固體的甲基 4-胺基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯（2.6 g, 9.38 mmol, 54.0%產率）。*m/z* (ESI): 196.1 [M+H]⁺（硼酸）。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.20 (br s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.37 (s, 12 H)。

【0130】 步驟2. 向4-側氧基四氫呋喃-3-甲腈（0.500 g, 4.50 mmol）在二氯甲烷（5.00 mL）中之攪拌溶液中添加DIPEA（0.943 mL, 5.40 mmol），並將反應混合物冷卻至-78°C。然後，在-78°C下逐滴添加三氟甲磺酸酐（0.760 mL, 4.50 mmol）持續1 min，並將反應混合物在相同溫度下攪拌15 min。反應完成後，將反應混合物用水稀釋，將有機層分離，用鹽水（2 x 10 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮以給出粗的4-氰基-2,5-二氫呋喃-3-基三氟甲磺酸鹽（1.05 g, 4.32 mmol, 96%產率），將其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0131】 步驟3. 在氬氣吹掃下，向4-氰基-2,5-二氫呋喃-3-基三氟甲磺酸鹽（10 g, 41.1 mmol）在1,4-二噁呋（200 mL）和水（20.00 mL）中之攪拌溶液中添加甲基 4-胺基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯（9.12 g, 32.9 mmol）、K₂CO₃（17.05 g, 123 mmol）和Pd(PPh₃)₄（4.75 g, 4.11 mmol）。

然後，將反應混合物在80°C下加熱16 h。將反應混合物濃縮，然後用乙酸乙酯（50 mL）和水（50 mL）稀釋，並在室溫下攪拌30 min。然後，將形成的固體過濾，並用乙酸乙酯（50 mL）和在DCM中的2% MeOH（50 mL）洗滌，然後在真空下乾燥以給出呈灰色固體的甲基 4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸酯（6.6 g，27.0 mmol，65.7%產率）。*m/z* (ESI): 245.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, TFA-d) δ ppm 8.59 - 8.67 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.94 (2H, t, J = 3.5 Hz), 5.65 (2H, t, J = 3.4 Hz), 4.24 (3H, s)。注釋：對於一些雜環，用Pd(dppf)Cl₂代替Pd(PPh₃)₄。

【0132】 步驟4. 向甲基 4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸酯（30 g，123 mmol）在水（300 mL）：四氫呋喃（300 mL）：甲醇（300 mL）中之攪拌溶液中添加LiOH（11.77 g，491 mmol），並將反應混合物在75°C下加熱3 h。將反應混合物濃縮，然後將水層用1.5 N HCl酸化至pH 6.0。將得到的固體過濾，用甲醇（300 mL）洗滌並乾燥，以給出呈灰白色固體的4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸（28 g，122 mmol，99%產率）。*m/z* (ESI): 231.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 12.83 (1H, s), 7.88 - 8.30 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (2H, s), 5.40 (2H, t, J = 3.5 Hz), 5.03 (2H, t, J = 3.6 Hz)。

【0133】 表4中的酸以類似於用於中間體100所述之方式製備。

[表4]

中間體編號	化學結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
101		4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,8]喹啉-8-甲酸	232.1
102		4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-甲酸	232.0

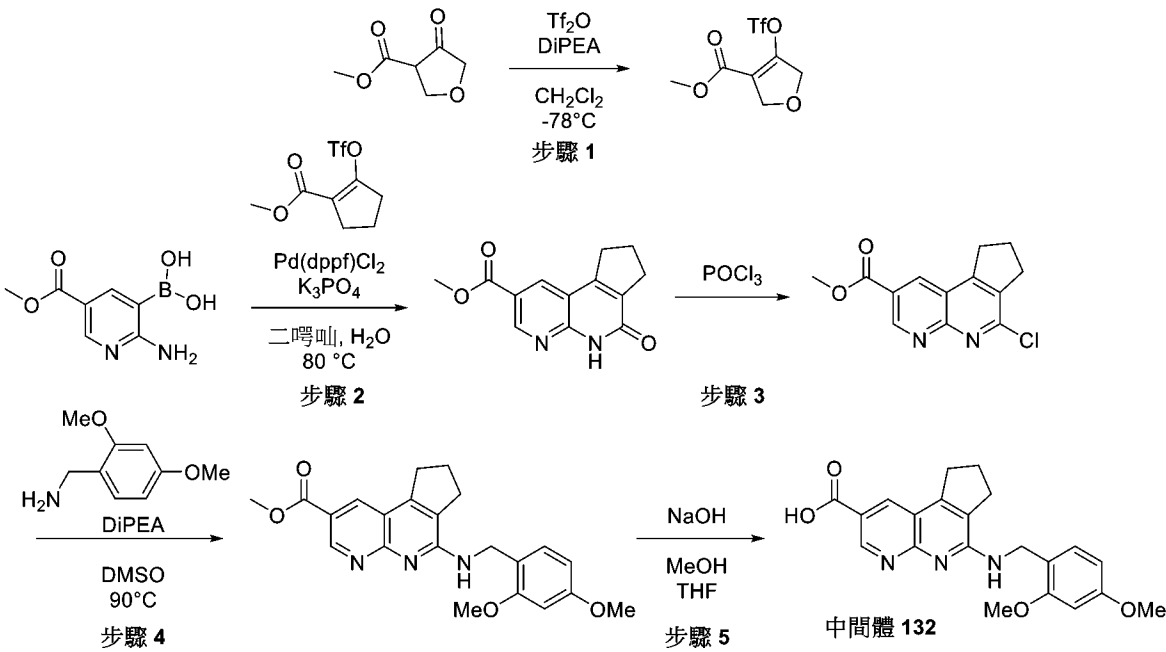
中間 體編 號	化學結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
103		4-胺基-7-氯-1,3-二氫吲喃并[3,4-c]喹 啉-8-甲酸	264.9
104		4-胺基-7-氟-1,3-二氫吲喃并[3,4-c]喹 啉-8-甲酸	249.0
105		4-胺基-3,3-二甲基-1,3-二氫吲喃并 [3,4-c]喹啉-8-甲酸	259.1
106		4-胺基-3-甲基異噁唑并[4,5-c]喹啉-8- 甲酸	244.0
107		4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉- 8-甲酸	243.1
108		6-胺基-7,8,9,10-四氫菲啶-2-甲酸	243.2
109		5-胺基苯并[c][2,6]噻啶-9-甲酸	240.1
110		5-胺基吡啶并[4,3-c][1,7]噻啶-9-甲酸	241.1
111		5-胺基嘓啶并[4,5-c]喹啉-9-甲酸	241.2

中間 體編 號	化學結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
112		5-胺基嘧啶并[4,5-c][1,7]啉啉-9-甲酸	241.1
113		4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c] 喹啉-8-甲酸	261.1
114		6-胺基-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,7]啉啉- 2-甲酸	230.0
115		4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c] 喹啉-8-甲酸	261.0
116		4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7] 啉啉-8-甲酸	244.0
117		4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉- 8-甲酸	243.0
118		4-胺基-1,3-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c] 喹啉-8-甲酸	257.0
119		4-胺基-7-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-甲酸	245.2
120		4-胺基-7-甲氧基-1,3-二氫呋喃并[3,4- c]喹啉-8-甲酸	261.0

中間 體編 號	化學結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
121		4-胺基-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c] 喹啉-8-甲酸	257.0
122		4-胺基-3,7-二甲基-3H-吡唑并[3,4-c] 喹啉-8-甲酸	257.1
123		4-胺基-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3- c][1,8]喹啉-8-甲酸	258.0
124		4-胺基-7-氯-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c] 喹啉-8-甲酸	476.9
125		4-胺基咪唑并[1,2-a]喹喏啉-8-甲酸	228.9
126		4-胺基-2,3-二氫呋喃并[3,2-c][1,7]喹 啉-8-甲酸	232.2
127		4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉- 8-甲酸	243.1
128		4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7] 喹啉-8-甲酸	258.0 (Me 酯) 未觀察 到酸性 物質
129		4-胺基-7-氟-2,3-二氫呋喃并[3,2-c]喹 啉-8-甲酸	249.1

中間體編號	化學結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
130		4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸	277.0
131		4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸	310.9

中間體**132**：6-胺基-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,8]喹啉-2-甲酸。



【0134】 步驟1. 將甲基2-側氧基環戊烷甲酸酯(1.0 g, 0.877 mL, 7.03 mmol, 矩陣科學公司 (Matrix Scientific)) 和1,1'-二甲基三乙胺 (1.000 g, 1.352 mL, 7.74 mmol, 西格瑪奧德里奇公司) 在DCM (15 mL) 中之混合物冷卻至-78°C, 並添加三氟甲磺酸酐 (7.03 mL, 7.03 mmol, 西格瑪奧德里奇公司)。添加完成後, 將混合物在-78°C下攪拌5 min, 然後去除乾冰浴並在室溫下攪拌。15 min後, 將混合物濃縮, 以得到具有定量產率的呈淺黃色固體的甲基2-(((三氟甲基)氫硫基)氧基)環戊-1-烯-1-甲酸酯, 按原樣使用。*m/z* (ESI): 275 [M+H]⁺。

【0135】 步驟2. 將甲基2-(((三氟甲基)氫硫基)氧基)環戊-1-烯-1-甲酸酯 (1.982 g, 7.23 mmol)、(2-胺基-5-(甲氧羰基)吡啶-3-基)硼酸(1.70 g, 8.67 mmol)、磷酸三鉀 (3.78 g, 21.69 mmol, 阿克洛斯公司 (Acros)) 以及與二氯甲烷複合的[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈮 (ii) (0.177 g, 0.217 mmol, 施特雷姆化學品有限公司) 在1,4-二噁喃/水 (10/0.60 mL) 中之混合物在80°C下加熱1 h。當反應完成時, 使其達到室溫並用EtOAc稀釋。形成了與所希望的產物對應的沈澱物。將沈澱物過濾並用EtOAc洗滌, 以產生具有定量產率的呈淺灰色固體的甲基 6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊[c][1,8]噻啶-2-甲酸酯。 m/z (ESI): 245 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.93 - 12.58 (m, 1 H), 8.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.13 (br t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.78 (br t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.08 - 2.18 (m, 2 H)。

【0136】 步驟3. 將甲基 6-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環戊[c][1,8]噻啶-2-甲酸酯 (1.76 g, 7.21 mmol) 在POCl₃ (24.68 g, 15 mL, 161 mmol, 奧德里奇公司) 中之混合物加熱至回流, 持續30 min。反應完成, 並小心地添加到冷飽和NaHCO₃水溶液中以鹼化該反應。攪拌15 min後, 將混合物用EtOAc萃取, 並將合併的有機物濃縮以得到具有定量產率的呈黃色固體的甲基6-氯-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,8]噻啶-2-甲酸酯。 m/z (ESI): 263 $[M+H]^+$ 。

【0137】 步驟4. 向甲基6-氯-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,8]噻啶-2-甲酸酯 (1.89 g, 7.19 mmol) 在DMSO (15 mL) 中之懸浮液添加DIPEA (2.79 g, 3.77 mL, 21.58 mmol, 奧德里奇公司), 隨後添加(2,4-二甲氧基苄基)甲胺 (1.564 g, 1.405 mL, 9.35 mmol, 奧德里奇公司)。將所得混合物在90°C下加熱過夜。將反應冷卻至室溫, 用水稀釋, 用飽和NH₄Cl洗滌, 並用EtOAc萃取。將合併的有機物經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮以得到呈黃色固體的甲基6-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-8,9-

二氫-7H-環戊[c][1,8]噻啉-2-甲酸酯（2.18 g，5.54 mmol，77%產率），按原樣使用。 *m/z* (ESI): 394 [M+H]⁺。

【0138】 步驟5. 向甲基 6-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,8]噻啉-2-甲酸酯（2.18 g，5.54 mmol）在THF/MeOH（10/10 mL）中之溶液中添加NaOH（10 mL，10.00 mmol），並將所得溶液在70°C下加熱2 h。當反應完成時，使其達到室溫並用10 mL 1M HCl酸化。將淺黃色沈澱物濾出並與甲苯共沸乾燥，以得到呈黃色固體的6-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,8]噻啉-2-甲酸鹽酸鹽（1.44 g，3.46 mmol，62.5%產率）。 *m/z* (ESI): 380.2 [M+H]⁺。

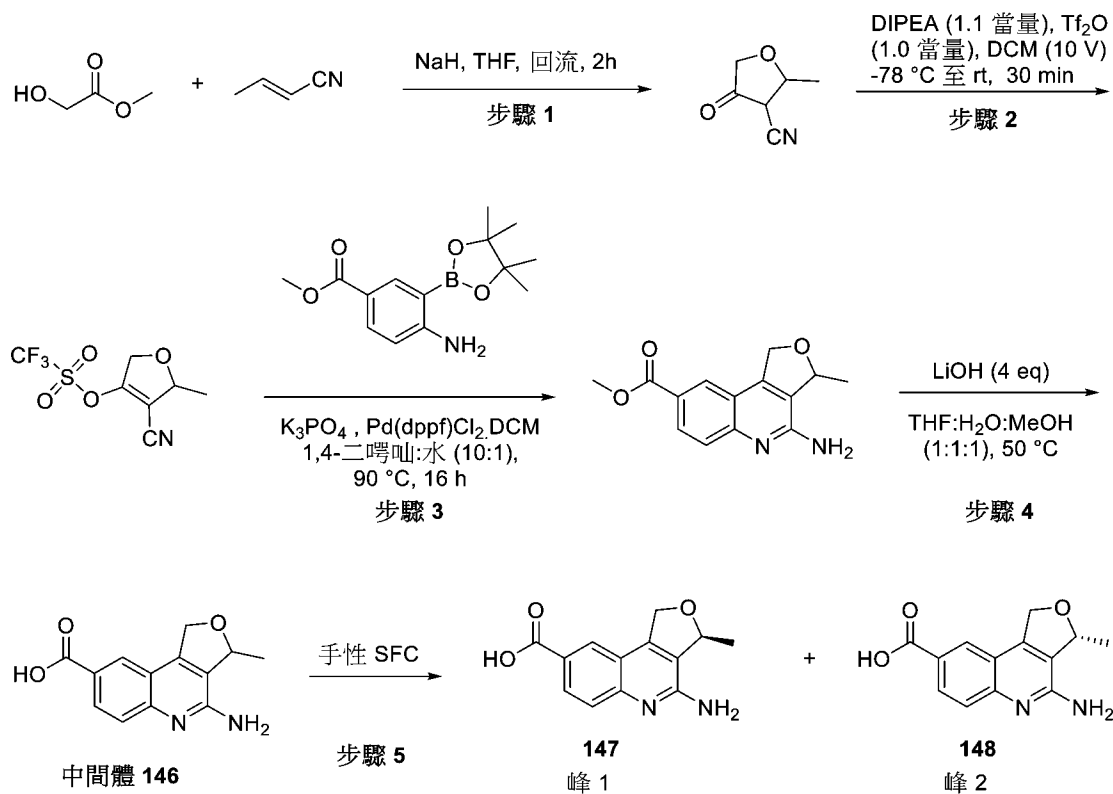
【0139】 表5中的酸以類似於用於中間體**132**所述之方式製備。

[表5]

中間體編號	化學結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
133		4-胺基苯硫并[2,3-c]噻啉-8-甲酸	395.0
134		6-胺基菲啉-2-甲酸	389.2
135		4-((4-甲氧苄基)胺基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-甲酸	351.0
136		4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-2,3-二氫-1H-環戊[c]噻啉-8-甲酸	379.2
137		4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,8]噻啉-8-甲酸	382.2

中間 體編 號	化學結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
138		4-((4-甲氧苄基)胺基)-1,3-二氫吡喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-甲酸	352.2
139		5-((2,4-二甲氧苄基)胺基)苯并[c][2,6]喹啉-9-甲酸	390.2
140		4-((4-甲氧苄基)胺基)-3-甲基異噁唑并[4,5-c]喹啉-8-甲酸	364.1
141		5-((2,4-二甲氧苄基)胺基)嘧啶并[4,5-c]喹啉-9-甲酸	391.2
142		4-((4-甲氧苄基)胺基)-3-甲基-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-8-甲酸	363.0
143		4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸	381.1
144		4-((4-甲氧苄基)胺基)-2,3-二氫吡喃并[3,2-c]喹啉-8-甲酸	351.2
145		5-((4-甲氧苄基)胺基)-1,4-二氫-2H-萘喃并[3,4-c]喹啉-9-甲酸	365.1

中間體**146**：4-胺基-3-甲基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸



注：立體化學係任意分配的

【0140】 步驟1：在室溫下在N₂氣氛下，向氫化鈉（11.10 g，278 mmol，0.5 當量，60%在礦物油中）在無水四氫呋喃（250 mL）中之懸浮液中添加2-羥基乙酸甲酯（42.4 mL，555 mmol，1.0當量）。在65°C下，向反應混合物(E)-丁-2-烯腈（54.5 mL，666 mmol，1.0當量）中緩慢添加，並在相同溫度下攪拌2 h。將反應混合物冷卻，並用2N NaOH溶液（250 mL）淬滅，並用二乙醚（500 mL）萃取。將水層用濃HCl酸化以調節pH至約1，並用二氯甲烷（2 x 500 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，且經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由柱層析法在矽膠（230-400目）上使用具有己烷的10%乙酸乙酯作為溶析液進行純化，以給出呈棕色固體的2-甲基-4-側氧基四氫呋喃-3-甲腈（22 g，176 mmol，32%產率）。產物的R_f：0.3（在己烷中50%乙酸乙酯）*m/z* (ESI，陰性): 124.3 [M-1]。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 4.40 - 4.27 (m, 2 H), 4.26 - 4.19 (m, 1 H), 3.24 - 2.99 (m, 1 H), 1.61 (dd, J = 18.6, 6.2 Hz, 3 H)。

【0141】 步驟2：在-78°C下，向2-甲基-4-側氧基四氫呋喃-3-甲腈（25.0 g，200 mmol，1.0當量）在二氯甲烷（500 mL）中之攪拌溶液中添加DIPEA（69.8 mL，400 mmol，2.0當量）和三氟甲磺酸酐（47.1 mL，280 mmol，1.4當量），並在相同溫度下攪拌15 min。將反應混合物經緩慢添加水（250 mL）淬滅，並且在達到室溫之後用二氯甲烷（2 x 500 mL）萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗殘餘物在二乙醚中攪拌並過濾。將母液在減壓下濃縮，以給出呈淺棕色加合物的4-氰基-5-甲基-2,5-二氫呋喃-3-基 三氟甲磺酸鹽（35.0 g，粗品）。將該粗物質不經進一步純化即用於下一步驟。產物的 R_f ：0.5（在己烷中的40%乙酸乙酯）。 m/z : 257.1 [不電離]。

【0142】 步驟3：在氮氣氣氛下，向4-氰基-5-甲基-2,5-二氫呋喃-3-基 三氟甲磺酸酯（35 g，136 mmol，1.0當量）在1,4-二噁咻（1400 mL）和水（70.0 mL）中之攪拌溶液中添加甲基 4-胺基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯（37.7 g，136 mmol，1.0當量）和磷酸三鉀（87 g，408 mmol，3.0當量）。將反應混合物用氮氣除氣15 min，然後添加PdCl₂(dppf)-DCM加合物（9.96 g，13.61 mmol，0.1當量），並將該反應混合物在90°C下加熱16 h。LCMS指示反應完成。將反應物質在減壓下濃縮以得到粗產物。將粗殘餘物藉由柱層析法在矽膠（60-120目）上使用具有己烷的50%乙酸乙酯作為溶析液進行純化，以給出呈棕色固體的甲基 4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸酯（25 g，97 mmol，71%產率）。產物 R_f ：0.3（100%乙酸乙酯）。 m/z : 259.2 [M+H]⁺¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.11 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。

【0143】 步驟4：向甲基 4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸酯（26.0 g，101 mmol，1.0當量）在四氫呋喃（130 mL）、甲醇（78 mL）和水

(52 mL) 中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰 (9.64 g, 403 mmol, 4.0當量)，並在 75°C 下攪拌 4 h。LCMS 指示反應完成。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗殘餘物溶解於水 (100 mL) 中並過濾以去除不溶性顆粒。將水層用濃 HCl (pH 6 至 6.5) 酸化。將沈澱的固體過濾，用水洗滌並在真空下乾燥，以得到呈灰白色固體的化合物 **146** (17.5 g, 71.6 mmol, 71% 產率)。產物 R_f : 0.1 (100% 乙酸乙酯)。 m/z : 245.1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (TFA, 400 MHz): δ (ppm) 8.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.94 (m, 2H), 1.86 (t, J = 5.4 Hz, 3H)

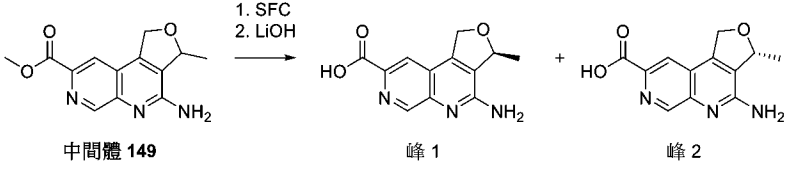
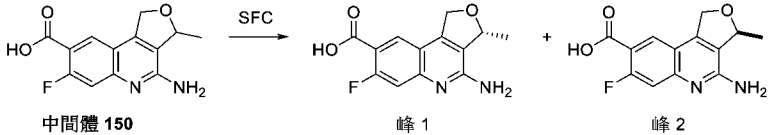
【0144】 步驟5：手性SFC分離：將44.5 g 外消旋4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸藉由手性SFC分離以得到14 g 的每種異構物。立體化學係任意分配的。

【0145】 分離資訊：

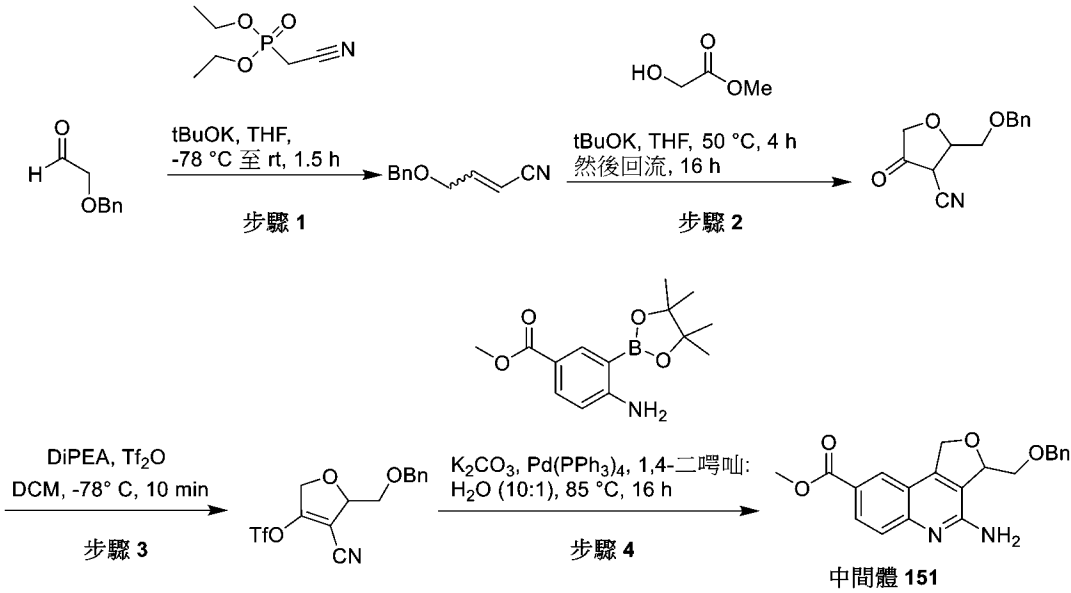
	關鍵字	值
1	儀器	SFC 200
2	柱	ChiralPak- IC (250 x 30 mm, 5 μ)
3	流動相	液態 CO ₂ : 甲醇中的 0.5% DEA (40 : 60)
4	流速	100 mL/min
5	壓降	130 巴
6	BPR	100 巴
7	UV 檢測器波長	210 nm
8	溶解	將 14.0 g 溶於 280 mL 甲醇中的 2% DEA 中
9	測試的注射	2.5 mL, 1.5 mL, 1.8 mL
10	處理	NA
11	注射體積	2.0 mL
12	循環時間	4.14 min

【0146】 表6中的酸以類似於用於中間體**146**所述之方式製備。

[表6]

酸	SFC條件	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
 中間體 149 峰 1 峰 2	Chiralpak IG-3 柱，（50 × 4.6 mm I.D.，3 μm） 液態 CO ₂ : MeOH （0.05% 異丙胺， v/v）；95:5 → 1:1；3 min 梯度	246.0
 中間體 150 峰 1 峰 2	SFC CHIRALPAK IG 柱（250 X 50 mm，10 μm）， 流動相為 75% 液態 CO ₂ 和具有 0.3% NH ₄ OH 的 25% MeOH，使用的流速為 200 mL/min。	263.1

中間體**151**：4-胺基-3-((苄氧基)甲基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸



【0147】 步驟1：在-78°C下，向二乙基(氰基甲基)膦酸酯（130 g，732 mmol，

1.1當量）在四氫呋喃（2000 mL）中之攪拌溶液中添加三級丁醇鉀（於THF中的1 M溶液；732 mL，732 mmol，1.1當量），並攪拌30 min。在-78°C下，向反應

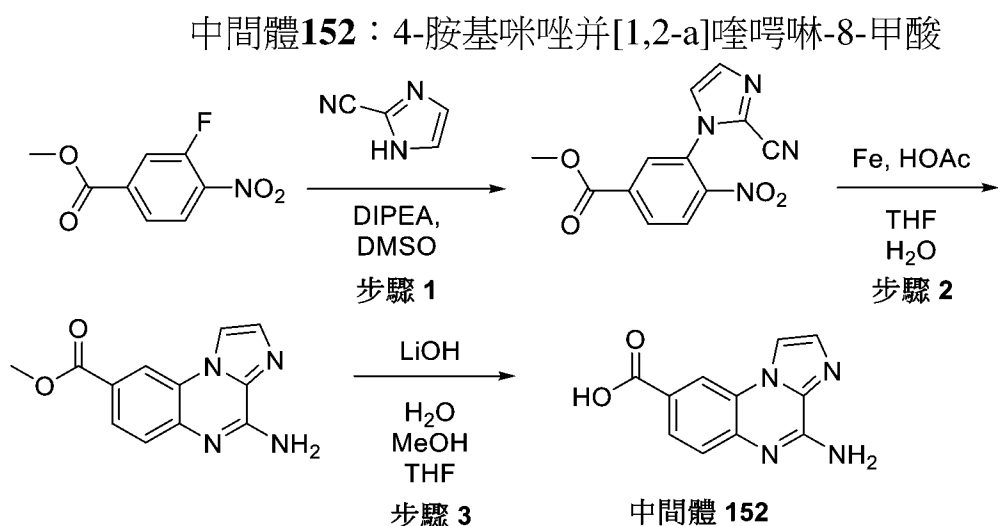
混合物中添加2-(苄氧基)乙醛 (100 g, 666 mmol, 1.0當量)，並使混合物在1 h內升溫至室溫。完成後，將反應混合物用飽和NH₄Cl溶液 (1500 mL) 淬滅並用乙酸乙酯 (2 × 3000 mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水溶液 (1000 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由柱層析法在矽膠 (60-120目) 上使用具有石油醚的15%乙酸乙酯作為溶析液進行純化，以給出呈無色油狀物的4-(苄氧基)丁-2-烯腈 (100.6 g, 87%產率)。產物的R_f: 0.5 (在己烷中的30%乙酸乙酯)。m/z: 174.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (氯仿-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 7.47 - 7.32 (m, 5H), 6.80-6.62 (m, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H)。質子NMR示出異構物之混合物。

【0148】 步驟2: 在室溫下，向三級丁醇鉀 (於THF中的1 M溶液; 289.0 mL, 289 mmol, 1.0當量) 在四氫呋喃 (260 mL) 中之攪拌溶液中添加2-羥基乙酸甲酯 (22.03 mL, 289 mmol, 1.0當量)，並在氮氣氣氛下加熱至50°C。向其中添加4-(苄氧基)丁-2-烯腈 (50.0 g, 289 mmol, 1.0當量) 並在相同溫度下攪拌4 h。藉由TLC監測反應。將反應溫度升高至70°C，並攪拌16 h。完成後，將反應混合物冷卻至0°C並用冰水 (500 mL) 淬滅。將所得溶液用二乙醚 (2 x 200 mL) 洗滌，然後用濃HCl酸化 (直到pH為約1-2)，然後用DCM (2 x 500 mL) 萃取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將粗殘餘物藉由柱層析法在矽膠 (60-120目) 上使用具有石油醚的26%乙酸乙酯作為溶析液進行純化，以給出呈無色油狀物的2-((苄氧基)甲基)-4-側氧基四氫呋喃-3-甲腈 (9.2 g, 14%產率)。產物的R_f: 0.2 (在己烷中的80%乙酸乙酯)。LCMS (ESI, 陽性) m/z: 232.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 4.83 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 17.0, 9.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H)。

【0149】 步驟3：在-78°C下在N₂氣氛下，向2-((苄氧基)甲基)-4-側氧基四氫呋喃-3-甲腈（5.8 g，25.08 mmol，1.0當量）在二氯甲烷（116 mL）中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸酐（6.75 mL，40.1 mmol，1.6當量）和DIPEA（8.76 mL，50.2 mmol，2.0當量），並攪拌10 min。將反應混合物用水（50 mL）淬滅並且用二氯甲烷（2 x 200 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水溶液（100 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗殘餘物用二乙醚（200 mL）洗滌並過濾。將有機層在減壓下濃縮，以給出呈淺棕色液體的5-((苄氧基)甲基)-4-氰基-2,5-二氫呋喃-3-基 三氟甲烷磺酸酯（7.65 g），將其原樣用於下一步驟。產物的R_f：0.4（在己烷中的40%乙酸乙酯）。

【0150】 步驟4：在室溫下，向5-((苄氧基)甲基)-4-氰基-2,5-二氫呋喃-3-基 三氟甲烷磺酸酯（7.65 g，20.93 mmol，1.0當量）在1,4-二噁咻（232 mL）和水（11.60 mL）中之攪拌溶液中添加甲基 4-胺基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯（5.8 g，20.93 mmol，1.0當量）、碳酸鉀（8.68 g，62.8 mmol，3.0當量）。將反應混合物用N₂氣吹掃15 min，然後添加Pd(PPh₃)₄（1.209 g，1.046 mmol，0.05當量）。將反應混合物在80°C下加熱16 h。完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，並將粗殘餘物藉由柱層析法在矽膠（60-120目）上使用具有石油醚的80%乙酸乙酯作為溶析液純化，以給出呈灰白色固體的4-胺基-3-((苄氧基)甲基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸酯（4.4 g，58%產率）。產物的R_f：0.2（在己烷中的100%乙酸乙酯）。LCMS (ESI，陽離子/陰離子) *m/z*: 365.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 6.91 (br s, 2H), 5.49 (dq, *J* = 5.6, 3.6, 2.7 Hz, 1H), 5.44 - 5.32 (m, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 3.90 - 3.73 (m, 5H)。

【0151】 將酯151用THF中的LiOH處理（類似於中間體146的步驟4），並將151的鋰鹽粗品在醯胺偶合反應中使用。



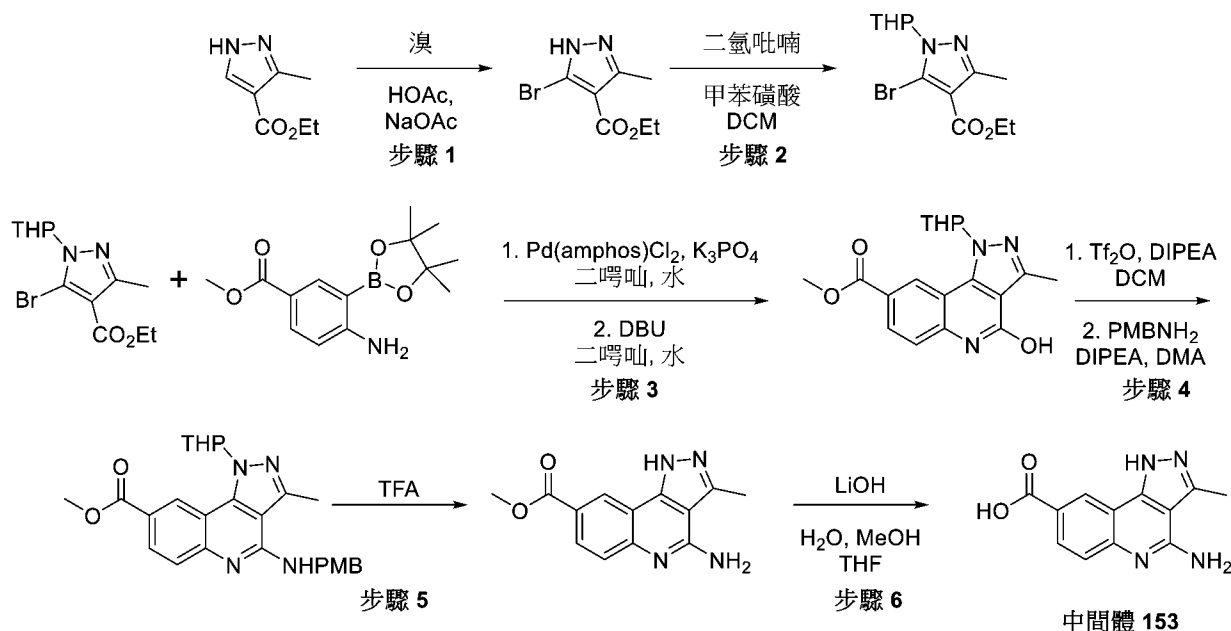
【0152】 步驟1：在室溫下，向甲基 3-氟-4-硝基苯甲酸酯(1.07 g，5.37 mmol，1.00當量)和1H-咪唑-2-甲腈(0.500 g，5.37 mmol，1.0當量)在二甲亞砜(5.00 mL)中之攪拌懸浮液中添加DIPEA(2.35 mL，13.43 mmol，2.5當量)，並將反應混合物攪拌16小時。然後將反應混合物在減壓下濃縮以得到粗物質，將粗物質用EtOAc稀釋並用水洗滌。將各層分離，並且將有機層經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物藉由中壓層析法(medium pressure chromatography)(二氧化矽，在庚烷中的35% EtOAc)純化，以得到呈淡棕色固體的甲基 3-(2-氰基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸酯(1.20 g，4.41 mmol，82%產率)。m/z: 273.1 [M+H]⁺。

【0153】 步驟2：在室溫下，向甲基 3-(2-氰基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸酯(0.900 g，3.31 mmol，1.0當量)在四氫呋喃(10.0 mL)和水(2.00 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.946 mL，16.53 mmol，5.0當量)和鐵粉(1.85 g，33.1 mmol，10.0當量)。將反應混合物攪拌16小時。然後將反應混合物用EtOAc稀釋，並用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。然後將有機層濃縮，並且然後使用EtOAc將殘餘物重結晶以得到呈淡黃色固體的甲基 4-氨基咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酸酯(350 mg，1.45 mmol，44%產率)。m/z: 243.1 [M+H]⁺。

【0154】 步驟3：在0°C下，向甲基 4-氨基咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酸酯(0.650 g，2.68 mmol，1.0當量)在四氫呋喃(12.0 mL)、甲醇(4.00 mL)和

水(4.00 mL)的混合物中之懸浮液中添加氫氧化鋰一水合物(0.450 g, 10.7 mmol, 4.0當量)。然後將反應混合物加熱至60°C持續兩小時。將反應混合物在減壓下濃縮得到粗產物,將粗產物用水稀釋並用1.50 N HCl溶液酸化至pH = 6。形成作為沈澱物的灰白色固體,過濾並用二乙醚洗滌以得到呈灰白色固體的4-胺基咪唑并[1,2-a]喹啉-8-甲酸(480 mg, 2.10 mmol, 78%產率)。 m/z : 228.9 $[M+H]^+$ 。

中間體**153**: 4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸



【0155】步驟1:在室溫下,向乙基5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酯(5.00 g, 32.4 mmol, 1.0當量, 康比樂公司)在乙酸(100 mL)中之溶液中添加溴(5.01 mL, 97.0 mmol, 3.0當量)和乙酸鈉(10.6 g, 130 mmol, 4.0當量)。將反應混合物攪拌並且加熱16 h。將反應用碳酸氫鈉緩慢淬滅並且用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮,以得到純的粗品乙基 3-溴-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酯(4.80 g, 20.6 mmol, 63.5%產率)。 m/z : 230.8, 232.9 $[M+H]^+$ 。

【0156】步驟2:在0°C下,向乙基 3-溴-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酯(4.80 g, 20.6 mmol, 1.0當量)在二氯甲烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加DHP(2.26 mL, 24.7 mmol, 1.2當量)和甲苯磺酸(0.78 g, 4.12 mmol, 0.2當量)。將所得反應混合物攪拌16 h至完成。將反應用水(20 mL)淬滅並用乙酸乙酯(20 mL x 3)

萃取。將合併的有機層用鹽水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮以得到粗物質。將粗物質藉由層析法（矽膠，在己烷中的40%乙酸乙酯）純化，以得到呈無色黏稠液體的乙基 3-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲酸酯（4.80 g，15.1 mmol，73.5%產率）。 m/z : 314.9，317.0 $[M+H]^+$ 。

【0157】 步驟3：向甲基 4-胺基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲酸酯（7.34 g，26.5 mmol，1.2當量，LabNetwork）在1,4-二噁啉（112 mL）和水（28.0 mL）中之攪拌溶液中添加乙基3-溴-5-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲酸酯（7.00 g，22.1 mmol，1.0當量）、磷酸三鉀（9.36 g，44.1 mmol，2.0當量），在室溫下用氮氣吹掃10 min。然後添加Pd(amphos)Cl₂加合物（0.781 g，1.10 mmol，0.05當量），並將反應混合物在90°C下加熱16 h。將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以得到7.00克的粗品乙基 5-(2-胺基-5-(甲氧羰基)苯基)-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲酸酯。

【0158】 在室溫下、在氮氣下，向乙基5-(2-胺基-5-(甲氧羰基)苯基)-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲酸酯（600 mg，1.55 mmol，1.0當量）在1,4-二噁啉（9.60 mL）和水（2.40 mL）中之攪拌溶液中添加DBU（2.00 mL，13.3 mmol，12當量），並將反應混合物加熱至90°C持續16 h。將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以得到粗物質，將粗物質藉由柱層析法（矽膠，在DCM中的5% MeOH）純化以產生純的甲基 4-羥基-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯（220 mg，0.644 mmol，41.6%產率）。 m/z : 258.0 $[M-THP+H]^+$

【0159】 步驟4：然後向甲基 4-羥基-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯（600 mg，1.76 mmol，1.0當量）在二氯甲烷（3.00 mL）中之攪拌溶液中，添加三氟甲磺酸酐（992 mg，3.52 mmol，2.0當量）和DIPEA

(921 μ L, 5.27 mmol, 3.0當量)，並將反應混合物保持在30°C-32°C之間持續16 h。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到300 mg (31%粗產率)的粗品甲基 3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(((三氟甲基)氫硫基)氧基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯。

【0160】 向此粗品甲基 3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(((三氟甲基)氫硫基)氧基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯 (300 mg, 0.634 mmol, 1.0當量) 在N,N-二甲基乙醯胺 (2.00 mL) 中之攪拌溶液中添加DIPEA (332 μ L, 1.90 mmol, 3.0當量)。然後添加(4-甲氧基苄基)胺 (130 mg, 0.950 mmol, 1.5當量)，並將反應混合物在90°C下加熱4 h。將反應混合物用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以得到粗物質，將粗物質藉由柱層析法 (矽膠, 50% EtOAc : 己烷) 純化以得到純的甲基 4-((4-甲氧苄基)胺基)-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯 (250 mg, 0.543 mmol, 86.0% 產率)。 m/z : 377.1 [M-THP+H]⁺

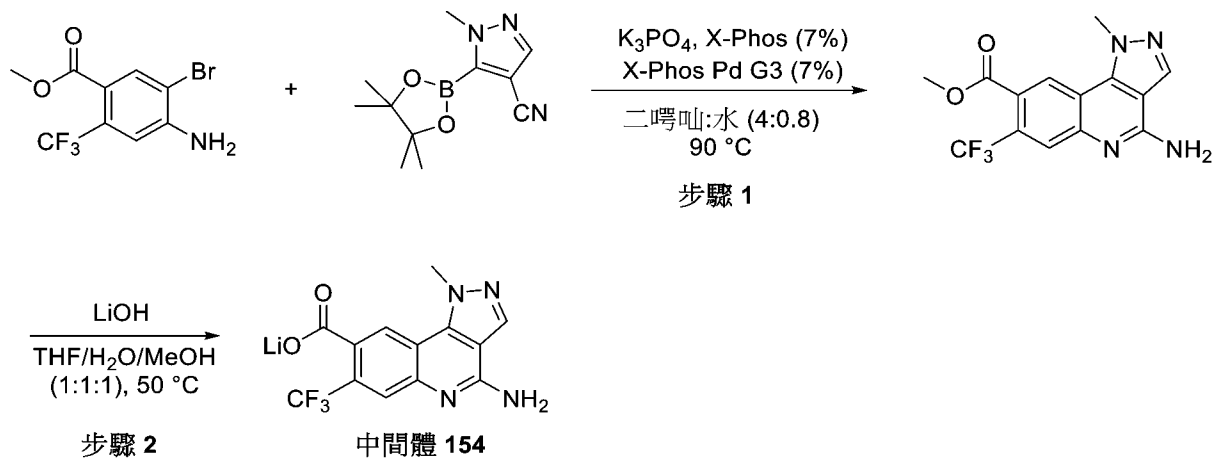
【0161】 步驟5：將甲基 4-((4-甲氧苄基)胺基)-3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯 (2.80 g, 6.08 mmol, 1.0當量) 在三氟乙酸 (28.0 mL) 中之溶液在90°C下加熱12 h。將反應混合物在減壓下濃縮以得到粗品甲基 4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯 (3.50 g, 13.7 mmol, 225% 粗產率)。 m/z : 257.3 [M+H]⁺。

【0162】 步驟6：然後，在室溫下向甲基 4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯 (3.50 g, 13.7 mmol, 1.0當量) 在四氫呋喃 (35.0 mL)、甲醇 (35.0 mL)、水 (35.0 mL) 中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰一水合物 (4.02 g, 96.0 mmol, 7.0當量)，且將反應混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物用水淬滅並觀察到固體沈澱。將固體過濾並在真空下乾燥。將固體用二乙醚洗滌並乾燥，以得到4-

胺基-3-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酸（1.40 g，5.78 mmol，42.3%產率）。

m/z : 243.1 $[M+H]^+$ 。

中間體**154**：4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯氫
氧化鋰

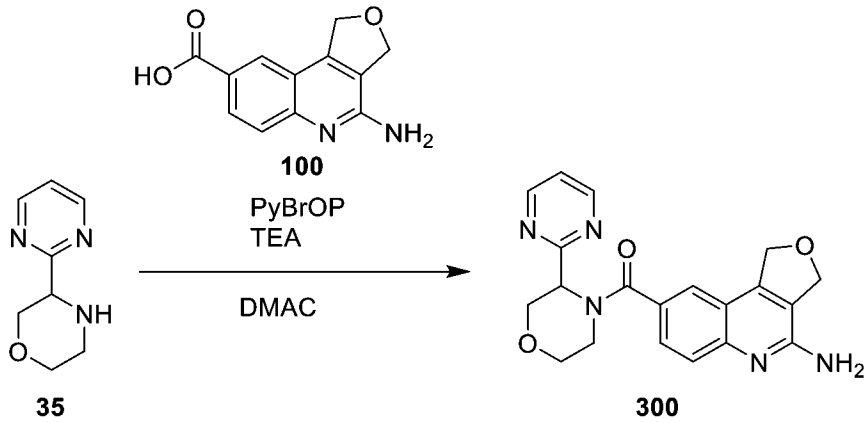


【0163】 步驟1. 將 $K_3PO_4 \cdot H_2O$ （1.08 g，4.70 mmol，西格瑪奧德里奇公司）、X-Phos（0.08 g，0.16 mmol，西格瑪奧德里奇公司）、(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈰(ii) 甲磺酸鹽(0.14 mg，0.16 mmol，西格瑪奧德里奇公司)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1h-吡啶-4-甲腈（1.10 g，4.70 mmol，安娜敏公司）以及甲基 4-胺基-5-溴-2-(三氟甲基)苯甲酸酯（0.700 g，2.349 mmol，康比樂公司）懸浮在水（1.0 mL）和1,4-二噁啉（5.0 mL）之除氣混合物中，並在60°C下攪拌過夜，然後在90°C下攪拌18 h。將揮發物在真空中去除，並將粗產物經由矽膠柱層析法（0至5% MeOH/DCM + 0.5% NH_3 /MeOH）純化，以產生呈淺褐色固體的甲基 4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯（0.63 g，1.94 mmol，83%產率）。 m/z (ESI): 324.8 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.71 - 8.76 (m, 1 H), 8.33 - 8.37 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 4.41 - 4.46 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -58.06。

【0164】 步驟2. 將甲基4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯 (0.62 g, 1.90 mmol) 和氫氧化鋰 (0.91 g, 3.79 mmol, 西格瑪奧德里奇公司) 懸浮於甲醇 (3.0 mL)、H₂O (3.0 mL) 和THF (3.0 mL) 中, 並在50°C 下攪拌2小時。將粗混合物之揮發物在真空中去除, 並將淺褐色固體與DCM共蒸發兩次, 隨後藉由與甲苯共蒸發, 以給出4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡啶并[4,3-c]喹啉-8-甲酸酯氫氧化鋰 (585 mg, 1.720 mmol, 91%產率), 不經進一步純化即用於後續步驟。 *m/z* (ESI): 310.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.03 (br s, 2 H), 4.38 (s, 3 H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -57.47。

實例

【0165】 實例300: (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(嘓啶-2-基)咪啉代)甲酮之製備

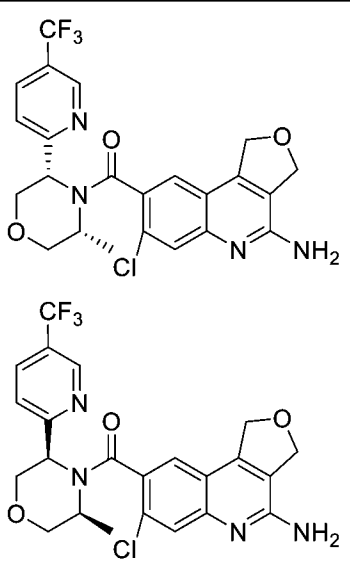


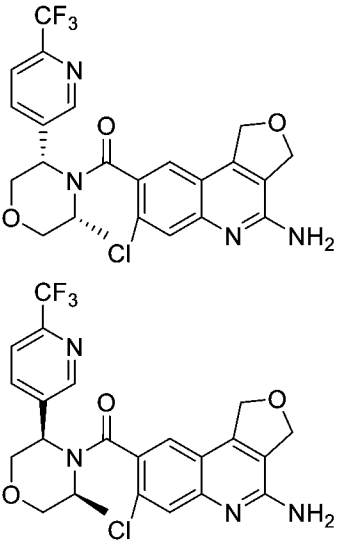
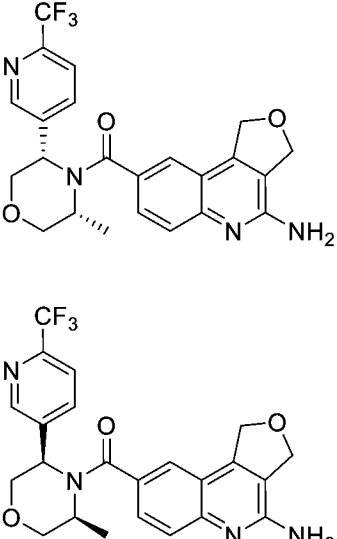
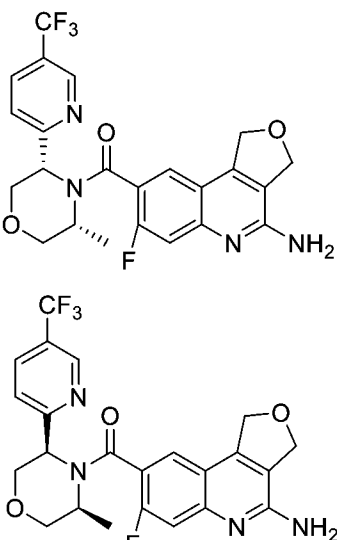
【0166】 向50-mL圓底燒瓶中添加在N,N-二甲基乙醯胺 (6.0 mL) 中的3-(嘓啶-2-基)咪啉 (35, 0.20 g, 1.21 mmol) 和4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-甲酸 (100, 0.33 g, 1.45 mmol)。然後將六氟磷酸溴三吡咯啶并磷 (0.56 g, 1.21 mmol, 西格瑪奧德里奇公司) 和三乙胺 (0.61 g, 0.9 mL, 6.05 mmol, 西格瑪奧德里奇公司) 添加至反應混合物中。將混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物

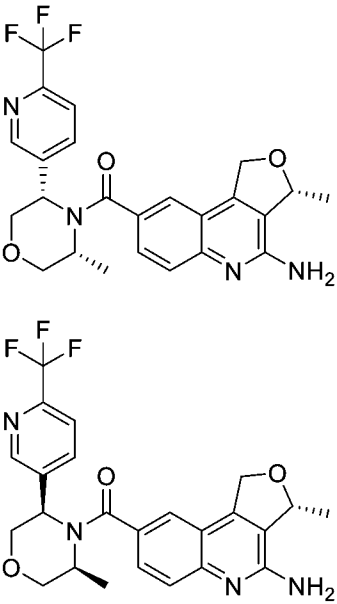
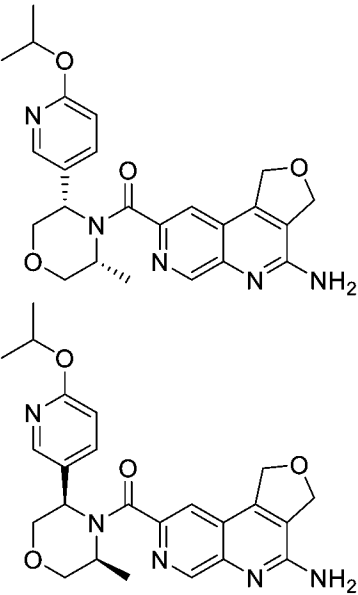
在真空中濃縮。將粗物質吸附到矽膠塞上並藉由層析法經因特奇公司(Interchim) (15微米) 矽膠柱 (40克) (用於DCM中的0-35% MeOH梯度洗脫) 純化。收集產物，然後藉由逆相HPLC純化：使用在H₂O (A) 和ACN (B) 中的0.1% NH₄OH作為流動相、XBridge柱 (19 x 100 mm , 5 μm) 進行純化。這得到呈白色固體的(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(嘓啶-2-基)咪啉代)甲酮 (0.120 g , 0.318 mmol , 26%產率) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (br d, *J* = 4.6 Hz, 2 H), 7.61 (br s, 2 H), 7.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 6.68 (br s, 2 H), 5.51 - 5.69 (m, 1 H), 5.37 (br s, 2 H), 5.00 (br s, 3 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.18 - 4.37 (m, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 1 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H) 。 *m/z* (ESI): 378.1 [M+H]⁺ 。

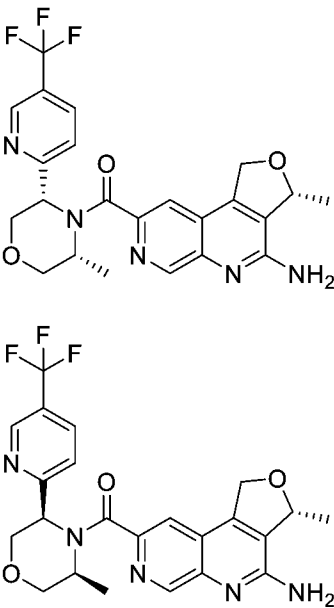
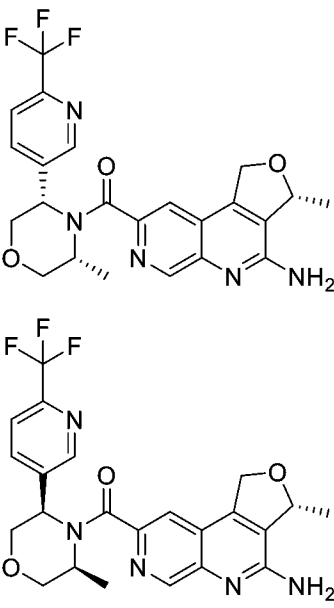
【0167】 表7中的實例以類似於上述用於實例300的方式使用表中所示的醯胺偶合試劑製備。

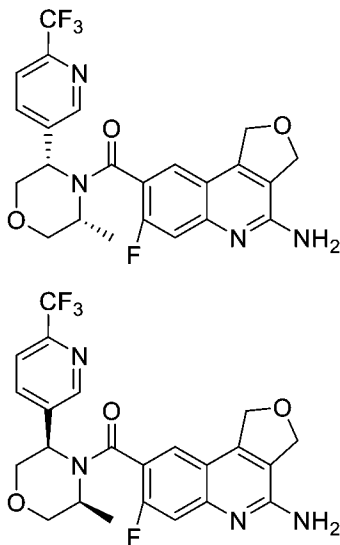
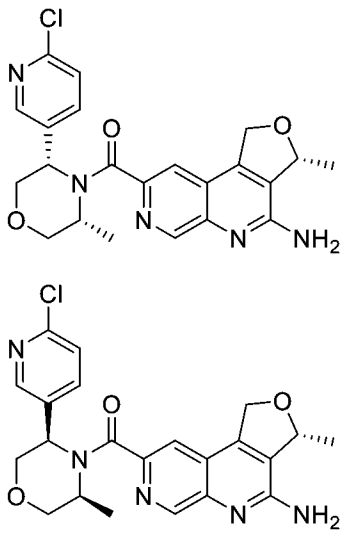
[表7]

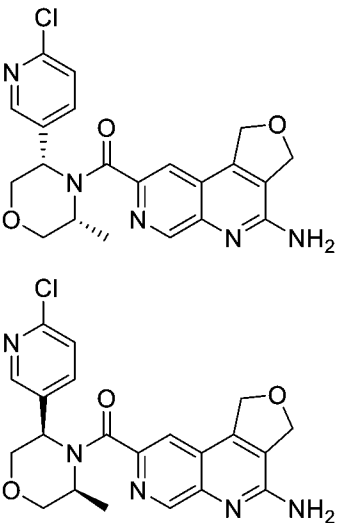
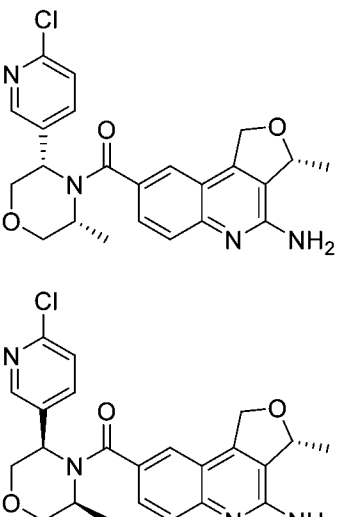
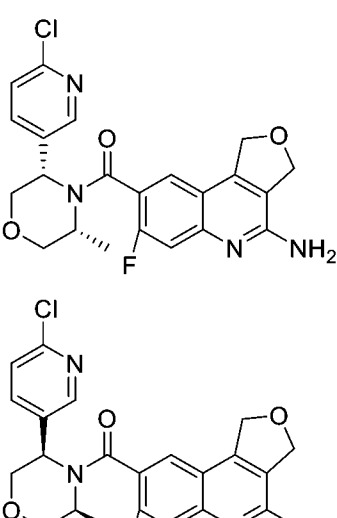
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
301		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	493.0

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
302		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-甲基-5- (6-(三氟甲基)-3-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-甲基-5- (6-(三氟甲基)-3-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	493.1
303		(4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-甲基-5- (6-(三氟甲基)-3-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-甲基-5- (6-(三氟甲基)-3-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	459.2
304		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-甲基-5- (5-(三氟甲基)-2-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-甲基-5- (5-(三氟甲基)-2-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	477.0

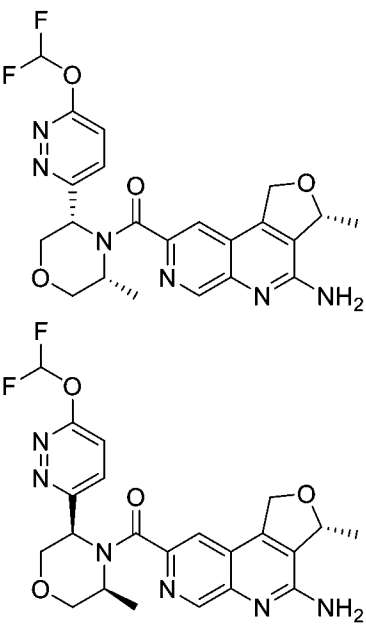
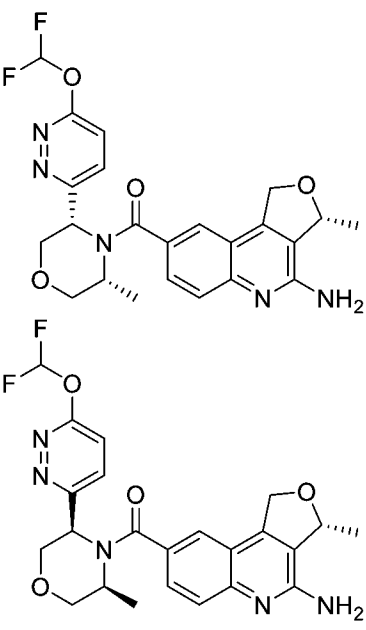
實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
305		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	473.2
306		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(2-丙基氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(2-丙基氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	450.2

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
307		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	474.0
308		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	474.0

實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺
309		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-甲基-5- (6-(三氟甲基)-3-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-甲基-5- (6-(三氟甲基)-3-吡啶 基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	477.0
310		((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3R,5S)-3-(6-氯-3- 吡啶基)-5-甲基-4-咪 啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3S,5R)-3-(6-氯-3- 吡啶基)-5-甲基-4-咪 啉基)甲酮	CMPI	440.1

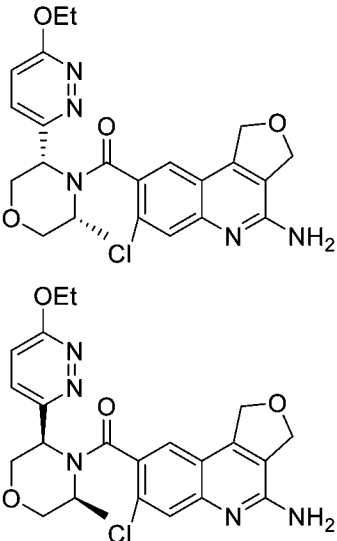
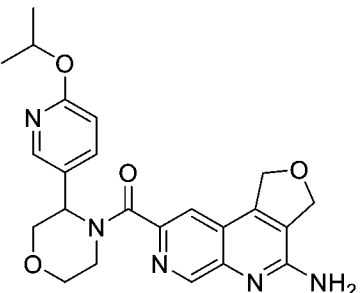
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
311		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	426.1
312		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	439.1
313		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-氯-3-吡啶基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	443.1

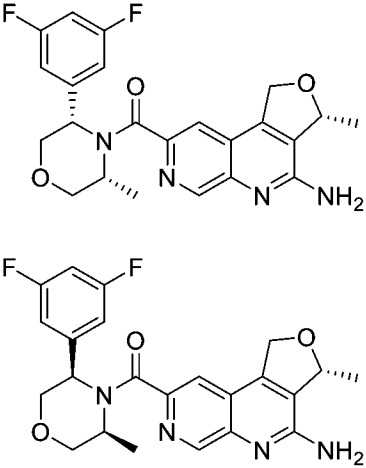
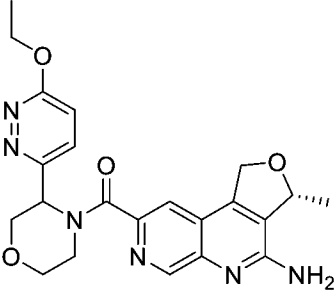
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
314		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-(6-(二氟 甲氧基)-3-嗒咩基)-5- 甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-(6-(二氟 甲氧基)-3-嗒咩基)-5- 甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	476.0
315		(4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-(6-(二氟 甲氧基)-3-嗒咩基)-5- 甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-(6-(二氟 甲氧基)-3-嗒咩基)-5- 甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	458.0

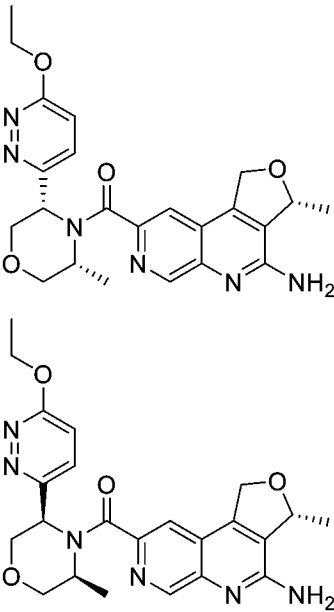
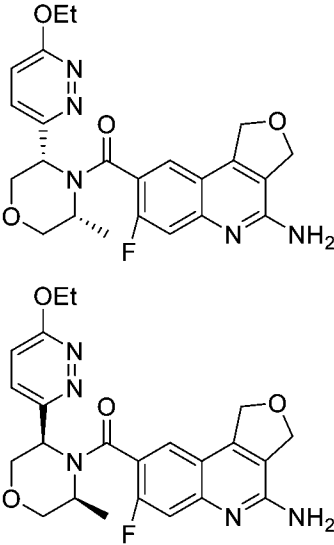
實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
316		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	473.0
317		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	472.1

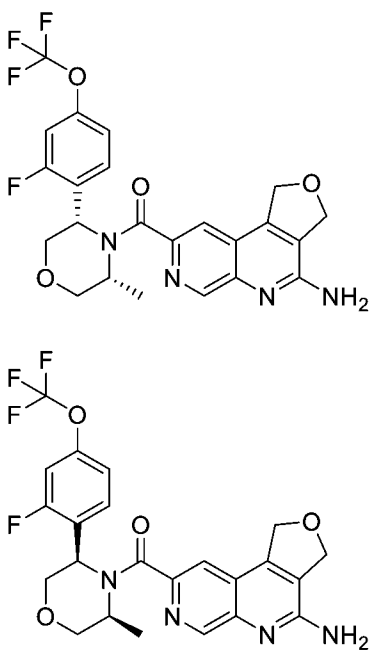
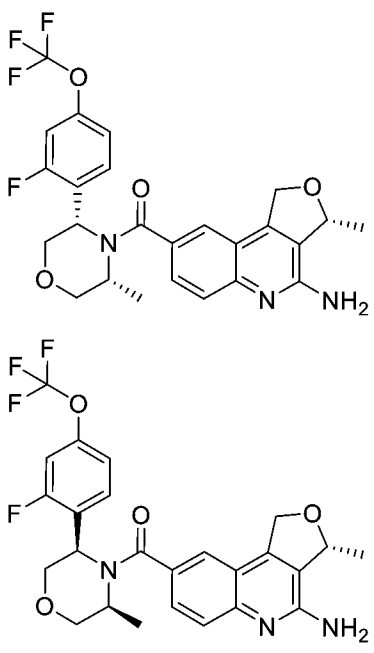
實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺
318		(4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c][1,7]噻啉-8- 基)((3R,5S)-3-(6-(二氟 甲氧基)-3-吡啶基)-5- 甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c][1,7]噻啉-8- 基)((3S,5R)-3-(6-(二氟 甲氧基)-3-吡啶基)-5- 甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	458.2
319		(4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c]噻啉-8- 基)((3R,5S)-3-(6-乙氧 基-3-噻吡基)-5-甲基- 4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c]噻啉-8- 基)((3S,5R)-3-(6-乙氧 基-3-噻吡基)-5-甲基- 4-咪啉基)甲酮	CMPI	436.2

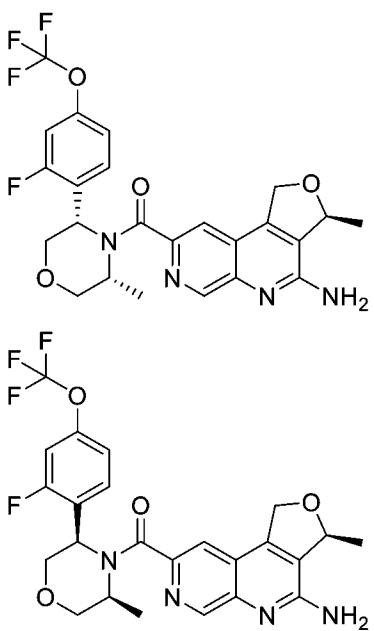
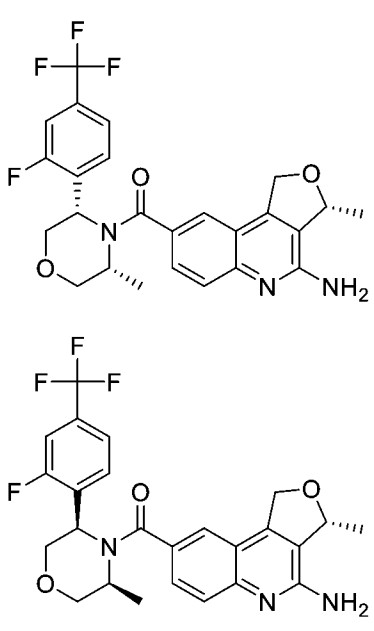
實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺
320		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	437.2
321		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	450.2

實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
322		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-(6-乙氧 基-3-嗒咩基)-5-甲基- 4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-(6-乙氧 基-3-嗒咩基)-5-甲基- 4-咪啉基)甲酮	CMPI	470.2
323		(4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c][1,7]噻啉-8- 基)((3R)-3-(6-(2-丙基 氧基)-3-吡啶基)-4-咪 啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c][1,7]噻啉-8- 基)((3S)-3-(6-(2-丙基 氧基)-3-吡啶基)-4-咪 啉基)甲酮	CMPI	436.2

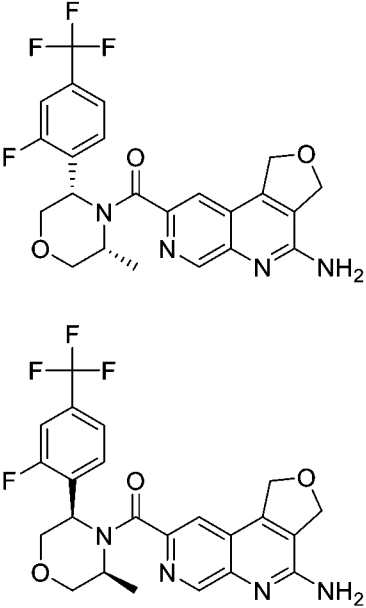
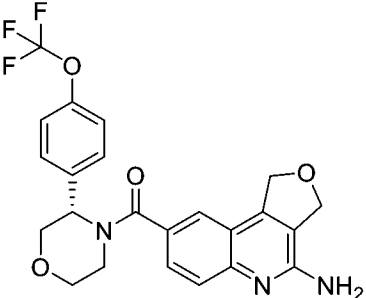
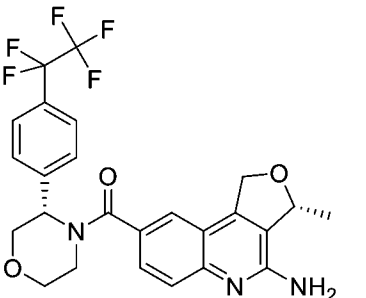
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
324		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	441.1
325		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮	CMPI	437.2

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
326		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	451.2
327		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噻吩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	454.2

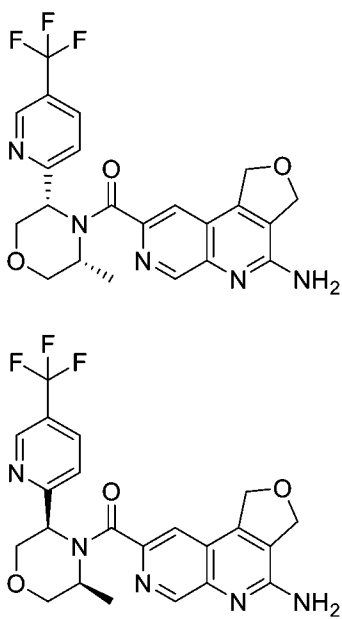
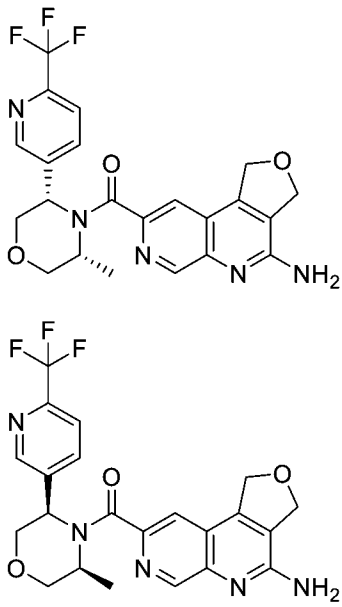
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
328		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	493.0
329		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	506.0

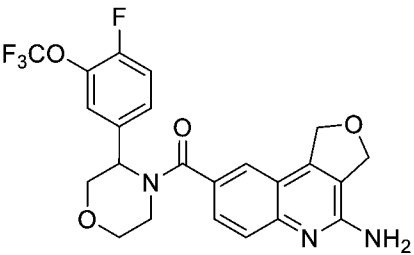
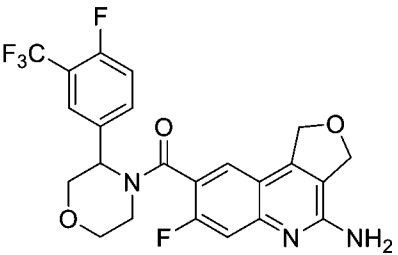
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
330		((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	507.0
331		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	490.1

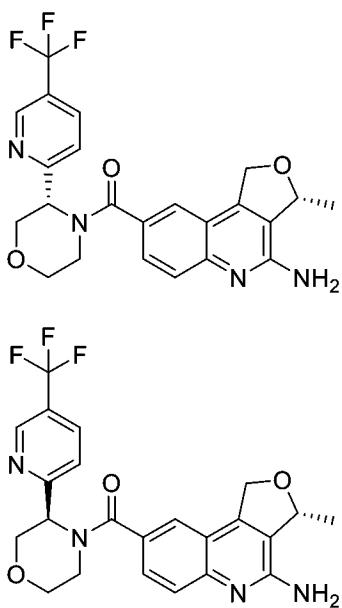
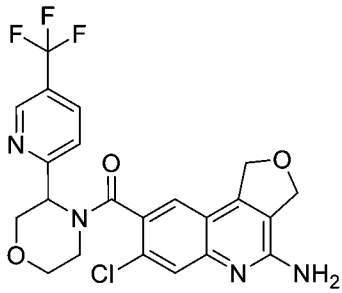
實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺
332		((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啞啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啞基)甲酮 和 ((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啞啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啞基)甲酮	CMPI	491.1
333		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啞基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啞基)甲酮	CMPI	476.0

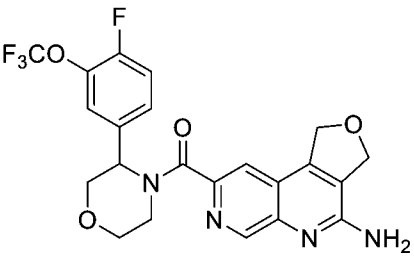
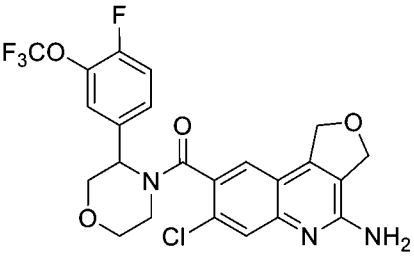
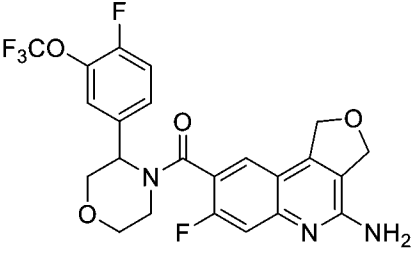
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
334		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	CMPI	477.0
335		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	HATU	460.0
336		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	508.0

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
337		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	509.0
338		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	459.0

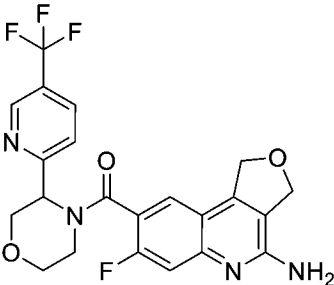
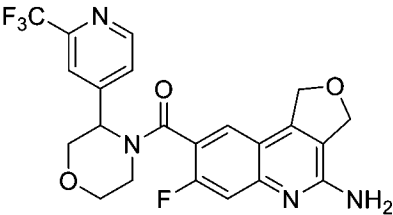
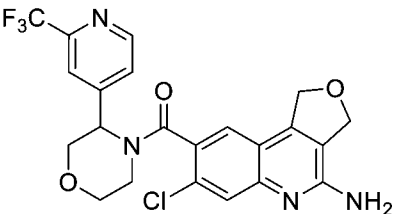
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
339		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	460.1
340		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	460.2

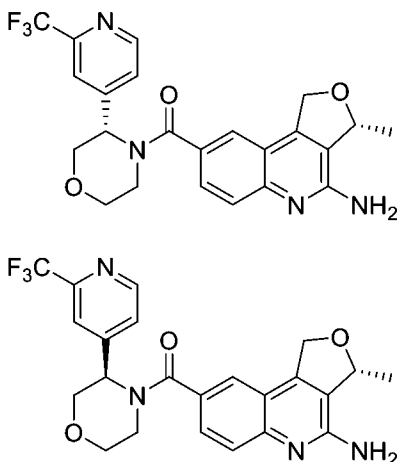
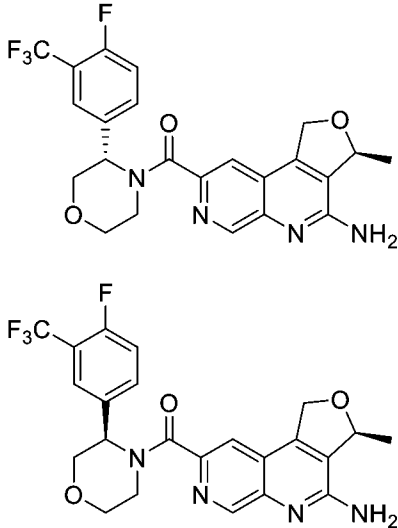
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
341		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	478.1
342		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	480.1

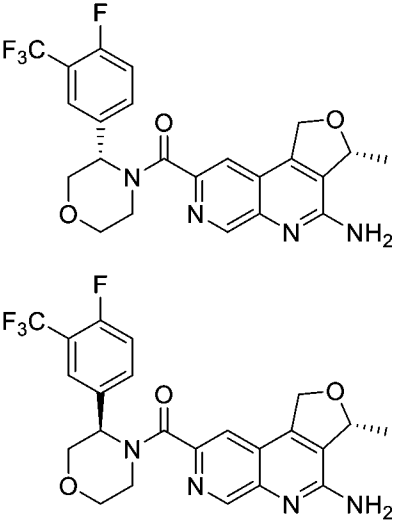
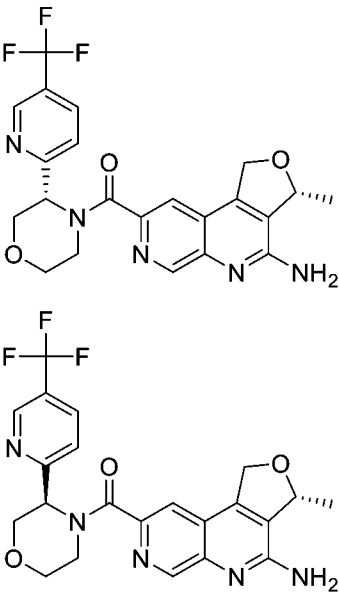
實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
343		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	459.2
344		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	479.1

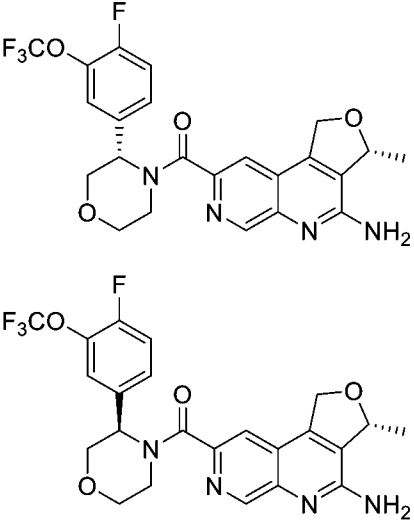
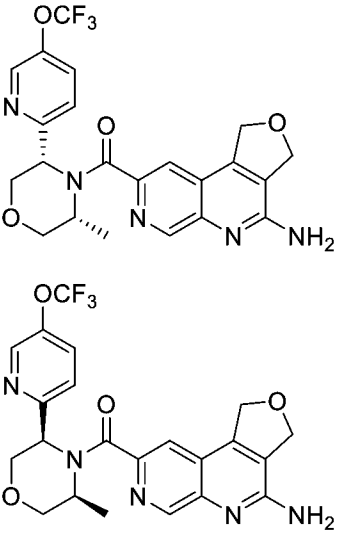
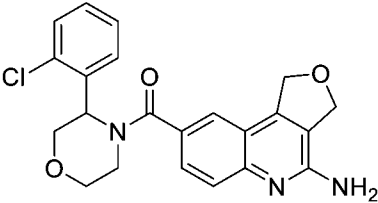
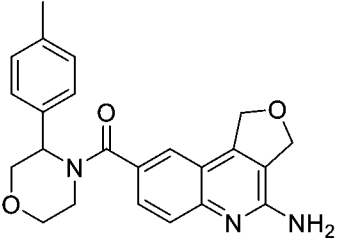
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
345		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啟-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啟-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	479.1
346		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	512.0
347		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	496.0

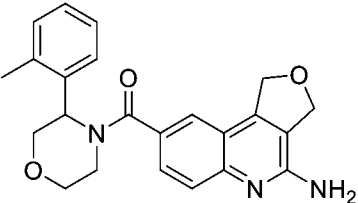
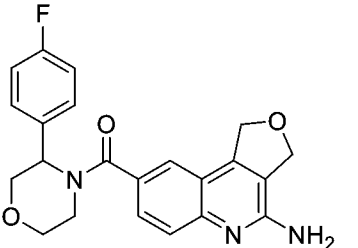
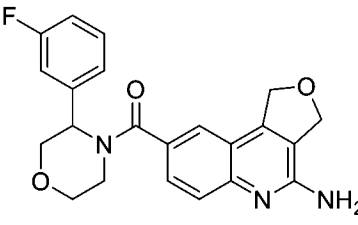
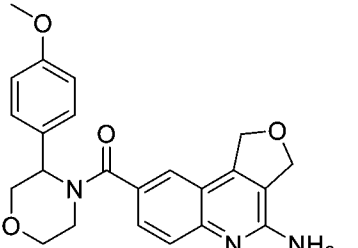
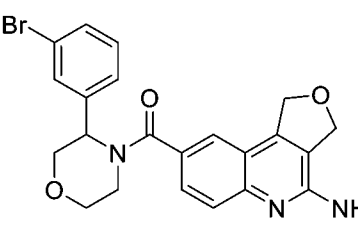
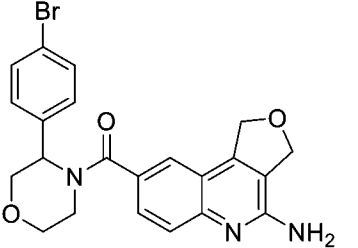
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
348		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>]喹啉-8-基)((3 <i>R</i>)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>]喹啉-8-基)((3 <i>S</i>)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	462.1
349		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>][1,7]啞啉-8-基)((3 <i>R</i>)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>][1,7]啞啉-8-基)((3 <i>S</i>)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	463.1
350		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>]喹啉-8-基)((3 <i>R</i>)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>]喹啉-8-基)((3 <i>S</i>)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	496.1

實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
351		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-(5-(三氟甲 基)-2-吡啶基)-4-咪啉 基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-(5-(三氟甲 基)-2-吡啶基)-4-咪啉 基)甲酮	HATU	463.1
352		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-(2-(三氟甲 基)-4-吡啶基)-4-咪啉 基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-(2-(三氟甲 基)-4-吡啶基)-4-咪啉 基)甲酮	HATU	463.1
353		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-(2-(三氟甲 基)-4-吡啶基)-4-咪啉 基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-(2-(三氟甲 基)-4-吡啶基)-4-咪啉 基)甲酮	HATU	479.0

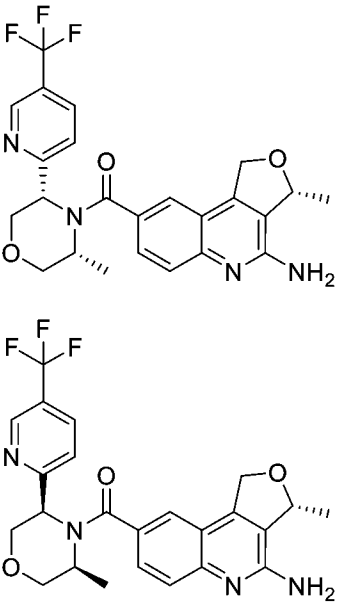
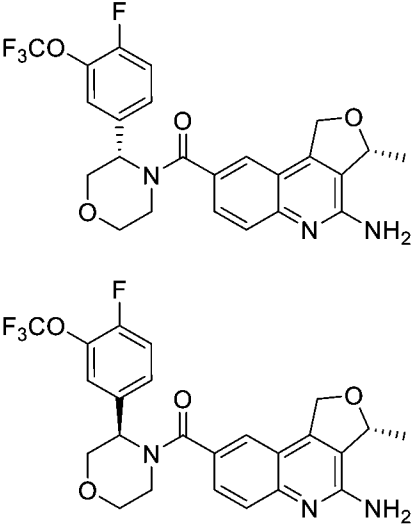
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
354		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(2-(三氟甲基)-4-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	459.2
355		((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	477.1

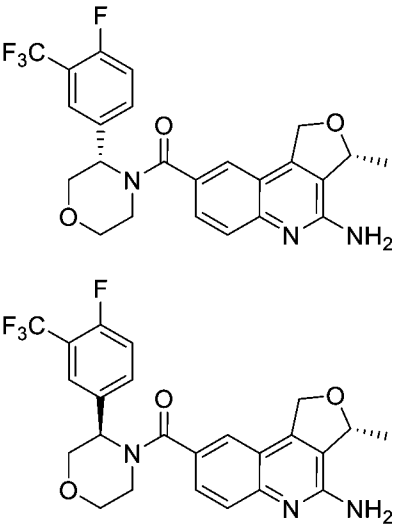
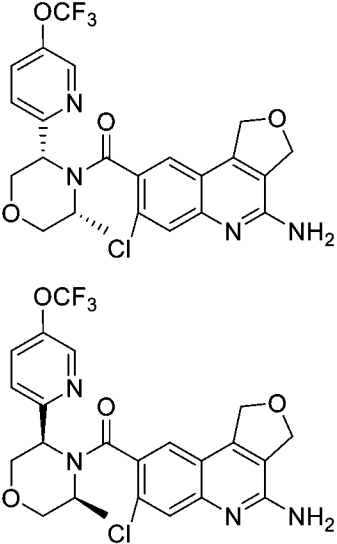
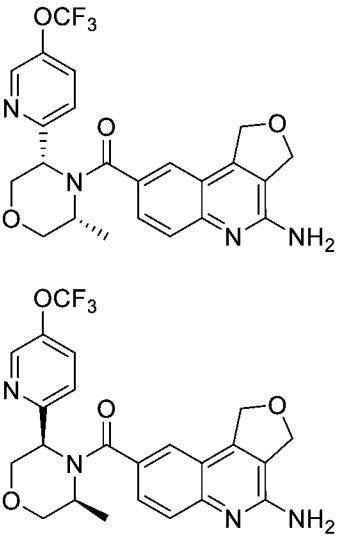
實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
356		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	477.1
357		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	460.0

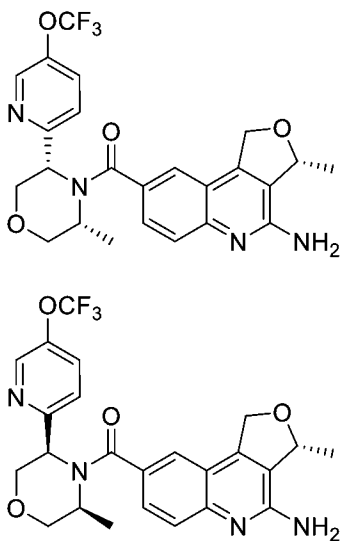
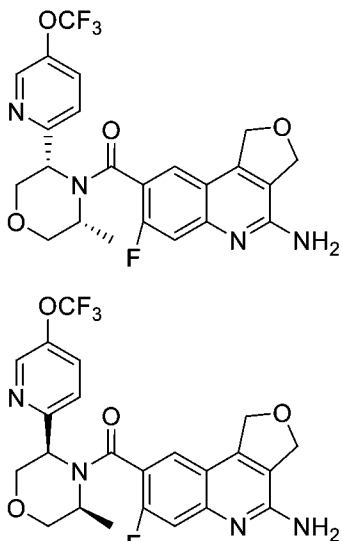
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
358		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	493.0
359		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	476.1
360		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(2-氯苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	410.2
361		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(對甲苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	390.2

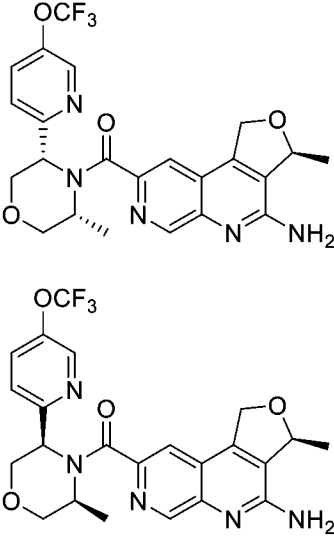
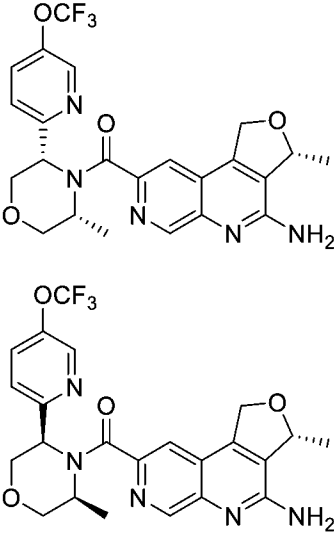
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
362		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(鄰甲苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	390.2
363		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(4-氟苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	394.2
364		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(3-氟苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	394.2
365		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(4-甲氧基苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	406.2
366		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(3-溴苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	454.0
367		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(4-溴苯基)咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	454.1和 456.0

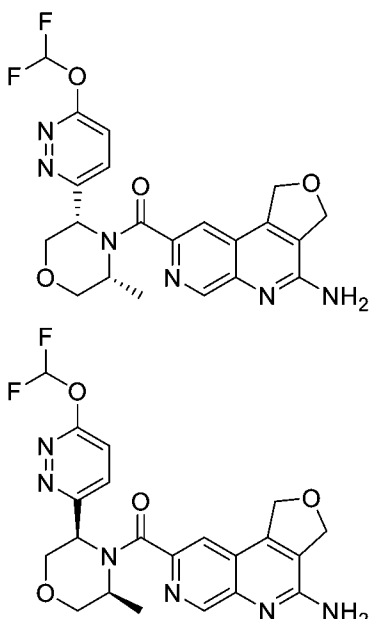
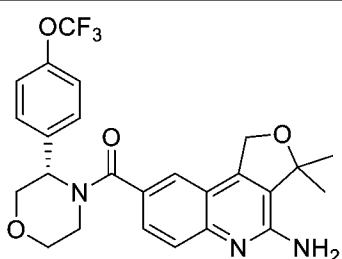
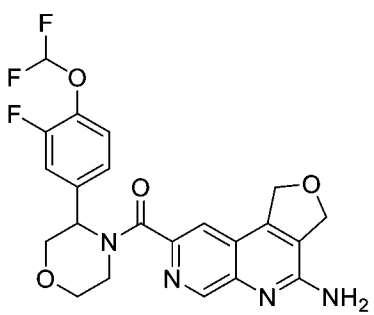
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
368		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(2R)-2-(4-溴苯基)-4,4-二氟-1-哌啶基]甲酮	PyBroP	488.0和490.0
369		(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	455.2
370		(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	471.2
371		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	457.2

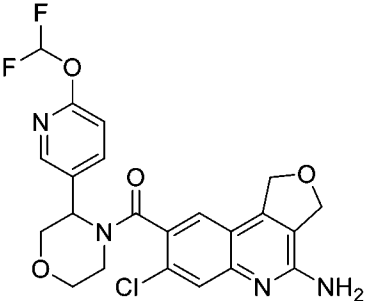
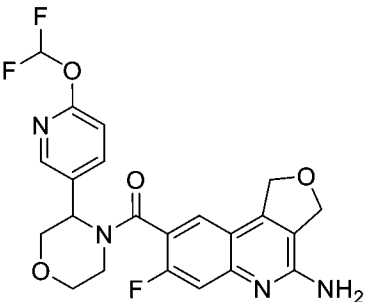
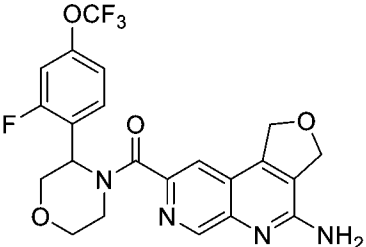
實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
372		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	473.1
373		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	492.0

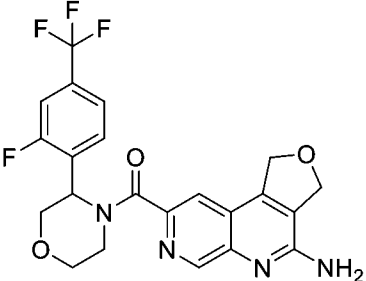
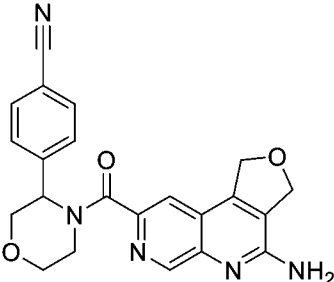
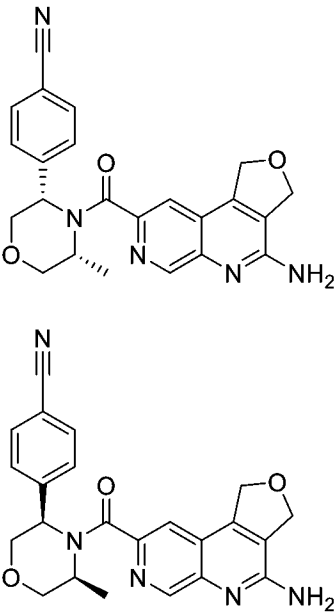
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
374		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	476.1
375		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	509.0
376		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	475.1

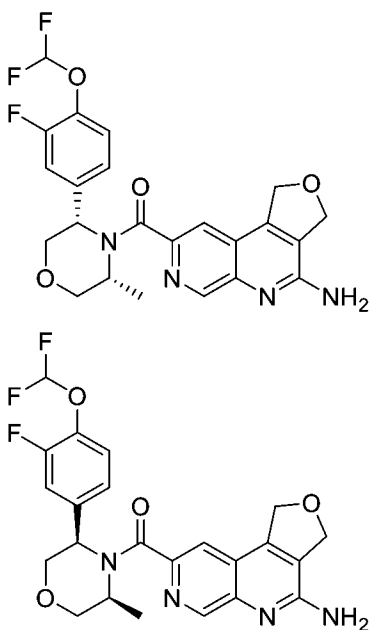
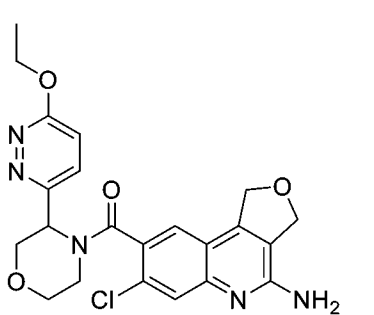
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
377		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	489.2
378		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	493.0

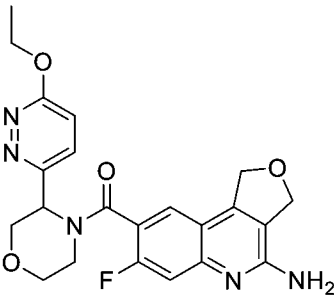
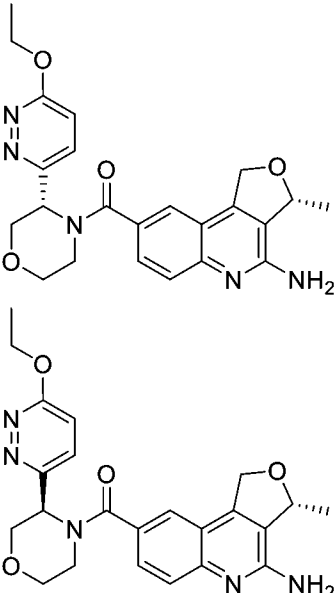
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
379		((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	490.0
380		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	490.0

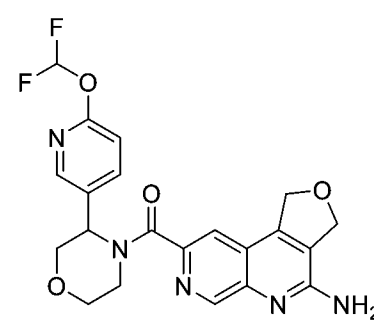
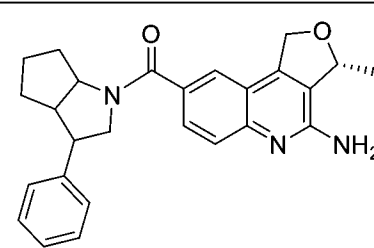
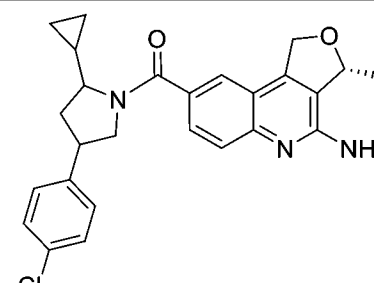
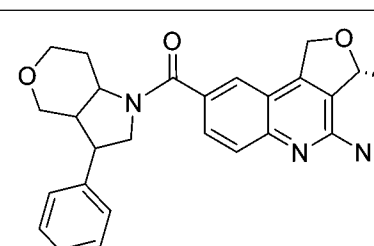
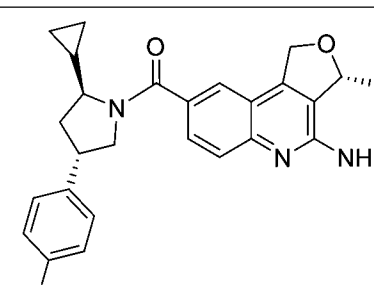
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
381		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	459.0
382		(4-胺基-3,3-二甲基-1H-呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	488.2
383		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	461.0

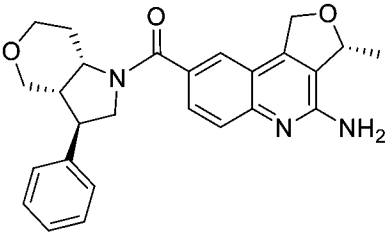
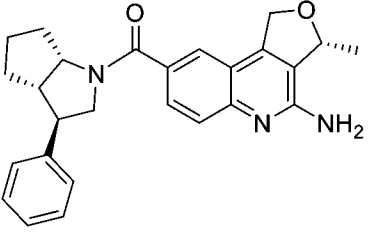
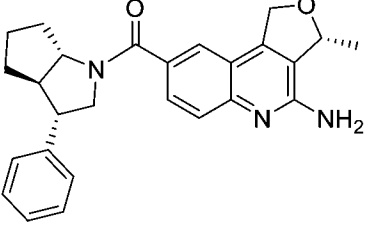
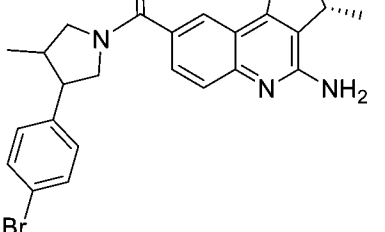
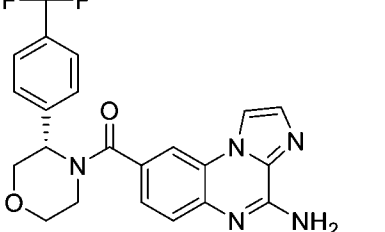
實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
384		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-(6-(二氟甲 氧基)-3-吡啶基)-4-咪 啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-(6-(二氟甲 氧基)-3-吡啶基)-4-咪 啉基)甲酮	PyBroP	477.1
385		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-(6-(二氟甲 氧基)-3-吡啶基)-4-咪 啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-(6-(二氟甲 氧基)-3-吡啶基)-4-咪 啉基)甲酮	PyBroP	461.1
386		(4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c][1,7]噻啉-8- 基)((3R)-3-(2-氟-4-(三 氟甲氧基)苯基)-4-咪 啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃 并[3,4-c][1,7]噻啉-8- 基)((3S)-3-(2-氟-4-(三 氟甲氧基)苯基)-4-咪 啉基)甲酮	PyBroP	479.0

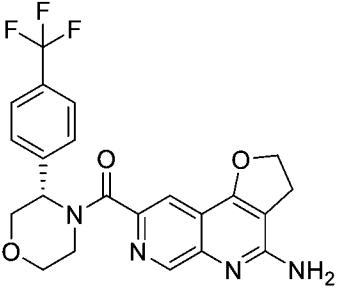
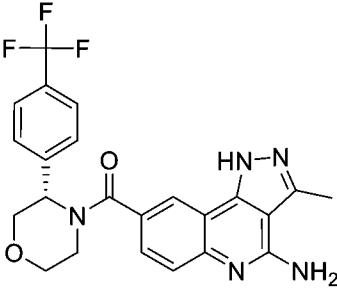
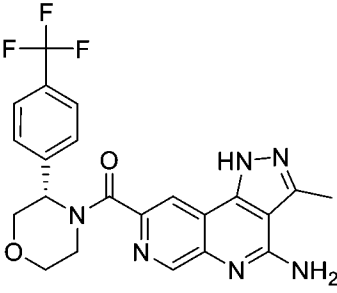
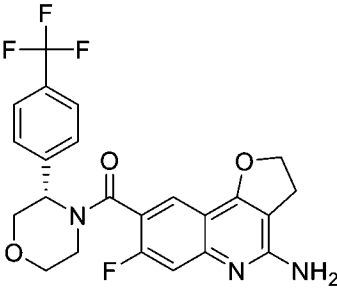
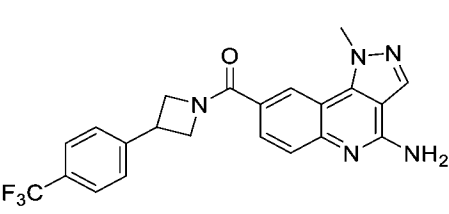
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
387		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	463.2
388		4-((3R)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-3-咪啉基)苯甲腈 和 4-((3S)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-3-咪啉基)苯甲腈	PyBroP	402.2
389		4-((3R,5S)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-5-甲基-3-咪啉基)苯甲腈 和 4-((3S,5R)-4-((4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)羰基)-5-甲基-3-咪啉基)苯甲腈	PyBroP	416.2

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
390		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	475.2
391		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((3R)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-乙氧基-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	456.1

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
392		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-(6-乙氧基- 3-嗒吡基)-4-咪啉基) 甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-(6-乙氧基- 3-嗒吡基)-4-咪啉基) 甲酮	PyBroP	440.2
393		((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3R)-3-(6- 乙氧基-3-嗒吡基)-4- 咪啉基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3S)-3-(6- 乙氧基-3-嗒吡基)-4- 咪啉基)甲酮	PyBroP	436.2

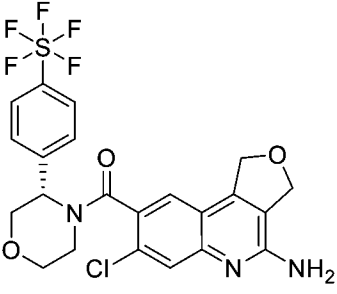
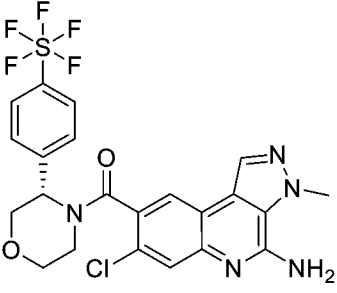
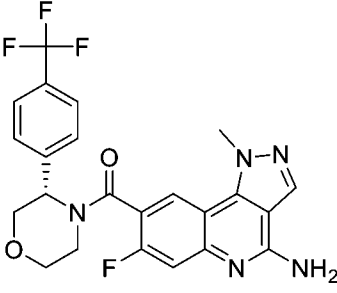
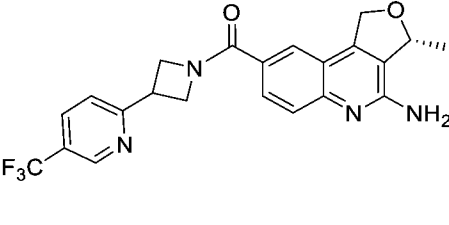
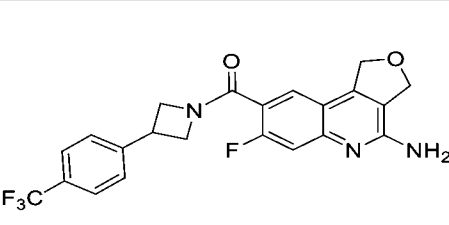
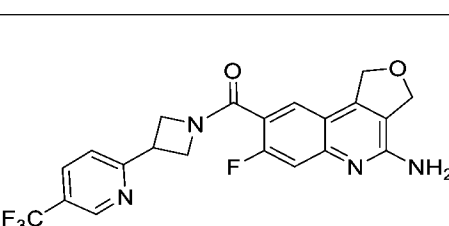
實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺
394		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	444.1
395		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮	TBTU	414.2
396		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(4-(4-氯苯基)-2-環丙基吡咯啉-1-基)甲酮	TBTU	448.2
397		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-苯基六氫哌喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮	TBTU	430.2
398		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((2S,4S)-4-(4-氯苯基)-2-環丙基-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	448.2

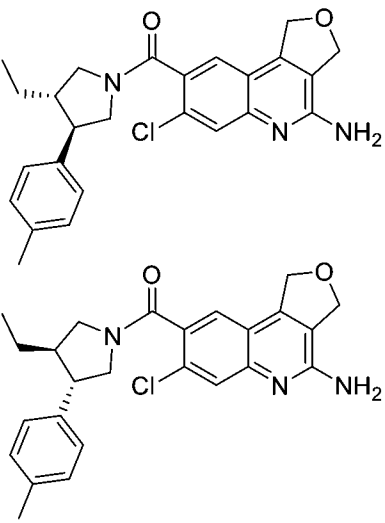
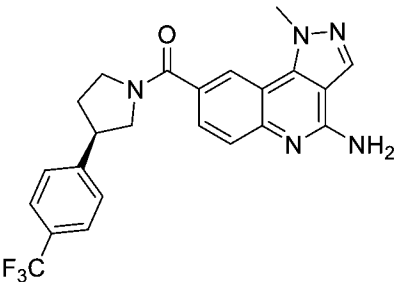
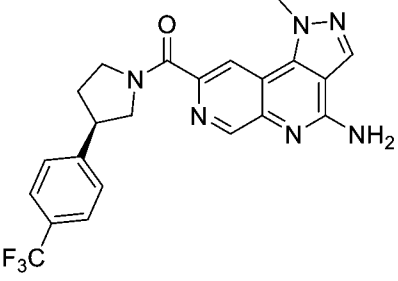
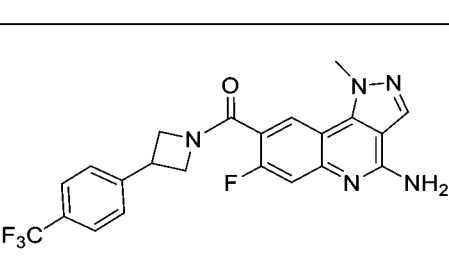
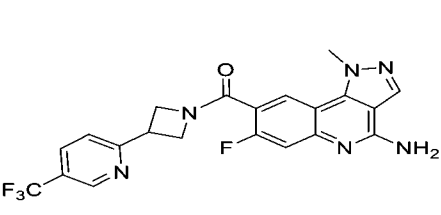
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
399		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aS,7aS)-3-苯基六氫吡喃并[4,3-b]吡咯-1(4H)-基)甲酮	TBTU	430.2
400		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,3aS,6aS)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮	TBTU	414.2
401		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,3aR,6aS)-3-苯基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)甲酮	TBTU	414.2
402		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)(3-(4-溴苯基)-4-甲基吡咯啉-1-基)甲酮	TBTU	465.8和 467.8
403		(4-胺基咪唑并[1,2-a]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪唑基)甲酮	HATU	442.1

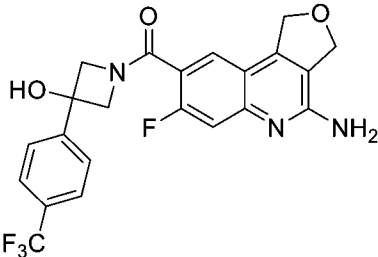
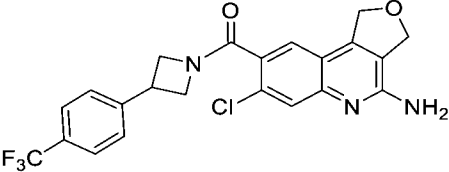
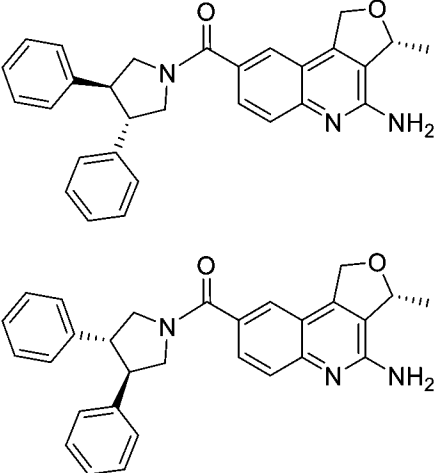
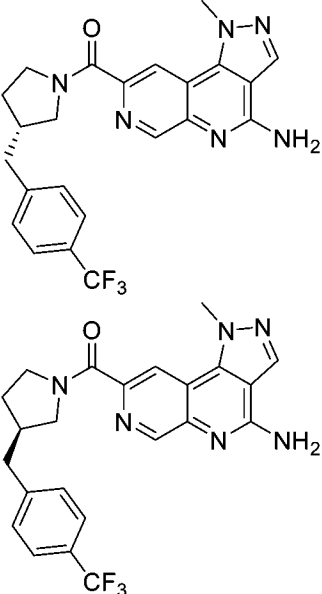
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
404		(4-胺基-2,3-二氫呋喃并[3,2-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	445.2
405		(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	455.9
406		(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	456.9
407		(4-胺基-7-氟-2,3-二氫呋喃并[3,2-c]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	462.1
408		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡啶基)甲酮	HATU	426.0

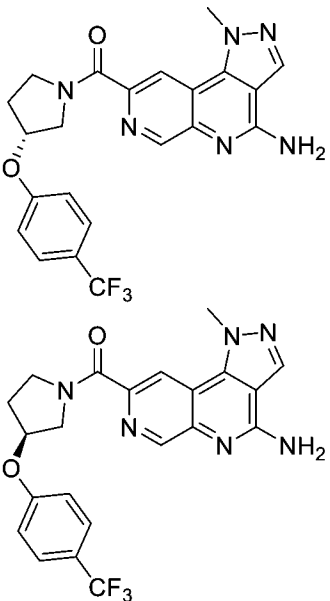
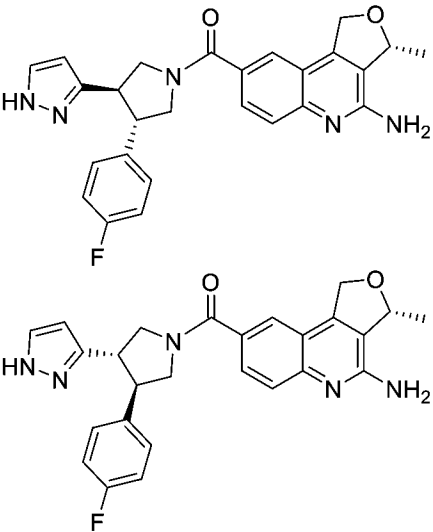
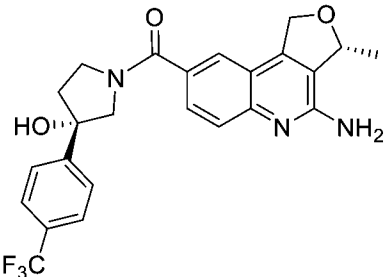
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
409		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	506.0
410		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啶-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	507.0
411		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	HATU	524.0
412		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫咪喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啶基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫咪喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	447.1

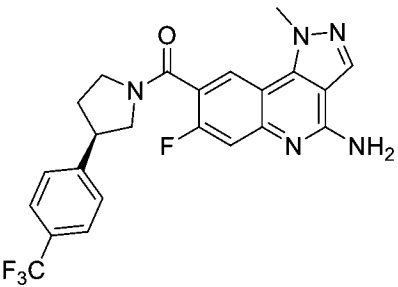
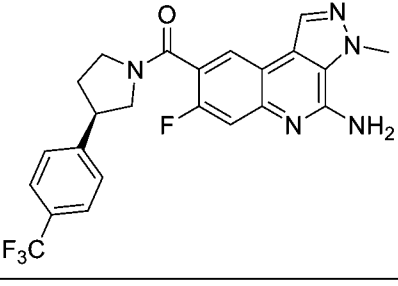
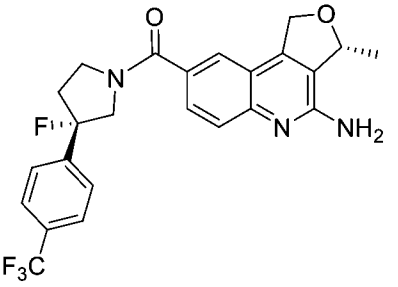
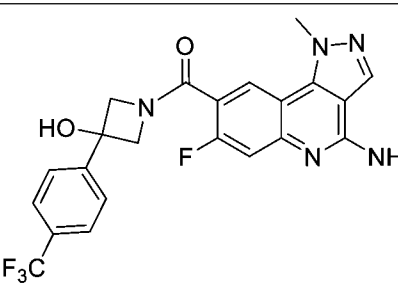
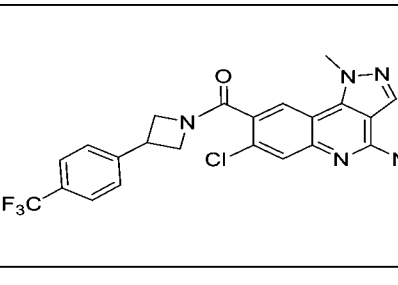
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
413		(4-胺基-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	470.2
414		(4-胺基-3,7-二甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	470.2
415		(4-胺基-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,8]萘啶-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	471.2
416		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	515.0
417		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]萘啶-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	517.2

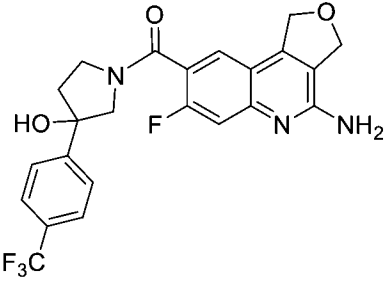
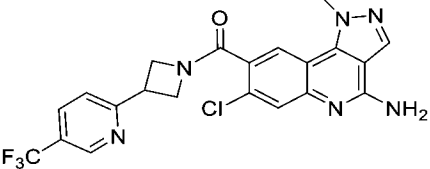
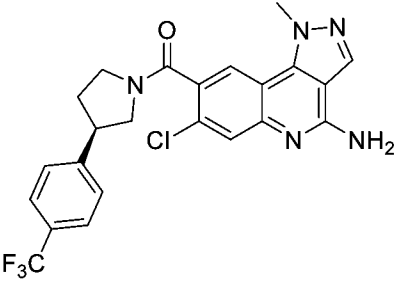
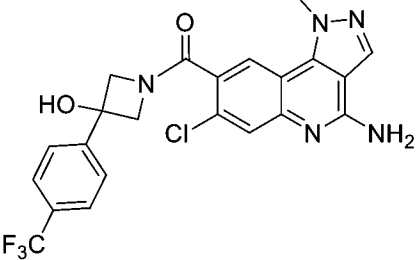
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
418		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-(4-(五氟- λ~6~-氫硫基)苯基)-4- 咪啉基)甲酮	TBTU	535.8
419		(4-胺基-7-氯-3-甲基- 3H-吡唑并[3,4-c]喹啉- 8-基)((3S)-3-(4-(五氟- λ~6~-氫硫基)苯基)- 4-咪啉基)甲酮	TBTU	548.2
420		(4-胺基-7-氟-1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-c]喹啉- 8-基)((3S)-3-(4-(三氟 甲基)苯基)-4-咪啉基) 甲酮	TBTU	473.8
421		((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)(3-(5-(三氟 甲基)-2-吡啶基)-1-四 氫吡啶基)甲酮	TBTU	429.2
422		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)(3-(4-(三氟甲基)苯 基)-1-四氫吡啶基)甲 酮	TBTU	432.2
423		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)(3-(5-(三氟甲基)-2- 吡啶基)-1-四氫吡啶 基)甲酮	TBTU	433.2

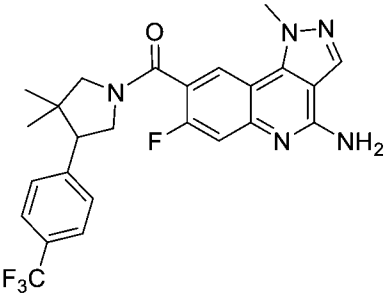
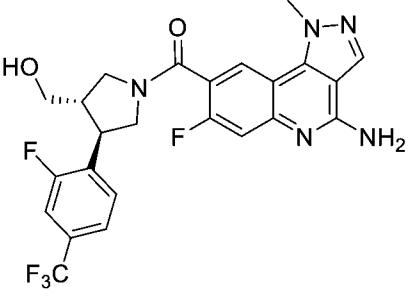
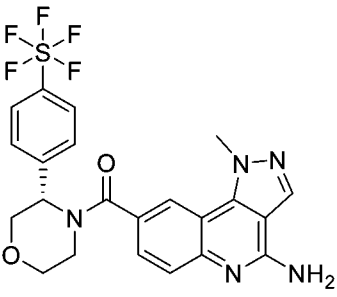
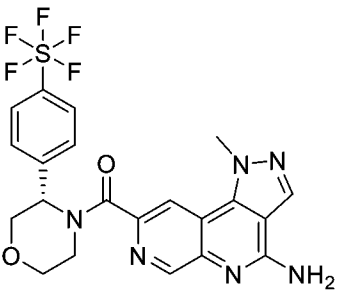
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
424		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,4S)-3-乙基-4- (4-甲基苯基)-1-吡咯 啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,4R)-3-乙基-4- (4-甲基苯基)-1-吡咯 啉基)甲酮	TBTU	436.9
425		(4-胺基-1-甲基-1H-吡 唑并[4,3-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-(4-(三氟甲 基)苯基)-1-吡咯啉基) 甲酮	TBTU	440.9
426		(4-胺基-1-甲基-1H-吡 唑并[4,3-c][1,7]噻啉- 8-基)((3R)-3-(4-(三氟 甲基)苯基)-1-吡咯啉 基)甲酮	TBTU	441.9
427		(4-胺基-7-氟-1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 -8-基)(3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1-四氫吡啶基) 甲酮	TBTU	444.9
428		(4-胺基-7-氟-1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 -8-基)(3-(5-(三氟甲 基)-2-吡啶基)-1-四氫 吡啶基)甲酮	TBTU	445.9

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
429		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)(3-羥基-3-(4-(三氟 甲基)苯基)-1-四氫吡 啶基)甲酮	TBTU	447.9
430		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)(3-(4-(三氟甲基)苯 基)-1-四氫吡啶基)甲 酮	TBTU	448.2
431		((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3R,4R)- 3,4-二苯基-1-吡咯啶 基)甲酮 和 ((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3S,4S)- 3,4-二苯基-1-吡咯啶 基)甲酮	TBTU	450.8
432		(4-胺基-1-甲基-1H-吡 啶并[4,3-c][1,7]噻啶- 8-基)((3R)-3-(4-(三氟 甲基)苄基)-1-吡咯啶 基)甲酮 和 (4-胺基-1-甲基-1H-吡 啶并[4,3-c][1,7]噻啶- 8-基)((3S)-3-(4-(三氟 甲基)苄基)-1-吡咯啶 基)甲酮	TBTU	455.9

實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
433		(4-胺基-1-甲基-1H-吡 唑并[4,3-c][1,7]喹啉- 8-基)((3R)-3-(4-(三氟 甲基)苯氧基)-1-吡咯 啉基)甲酮 和 (4-胺基-1-甲基-1H-吡 唑并[4,3-c][1,7]喹啉- 8-基)((3S)-3-(4-(三氟 甲基)苯氧基)-1-吡咯 啉基)甲酮	TBTU	457.9
434		((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3R,4S)-3- (4-氟苯基)-4-(1H-吡 唑-3-基)-1-吡咯啉基) 甲酮 和 (4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3S,4R)-3- (4-氟苯基)-4-(1H-吡 唑-3-基)-1-吡咯啉基) 甲酮	TBTU	458.2
435		((3R)-4-胺基-3-甲基- 1,3-二氫呋喃并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3S)-3-羥 基-3-(4-(三氟甲基)苯 基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	458.9

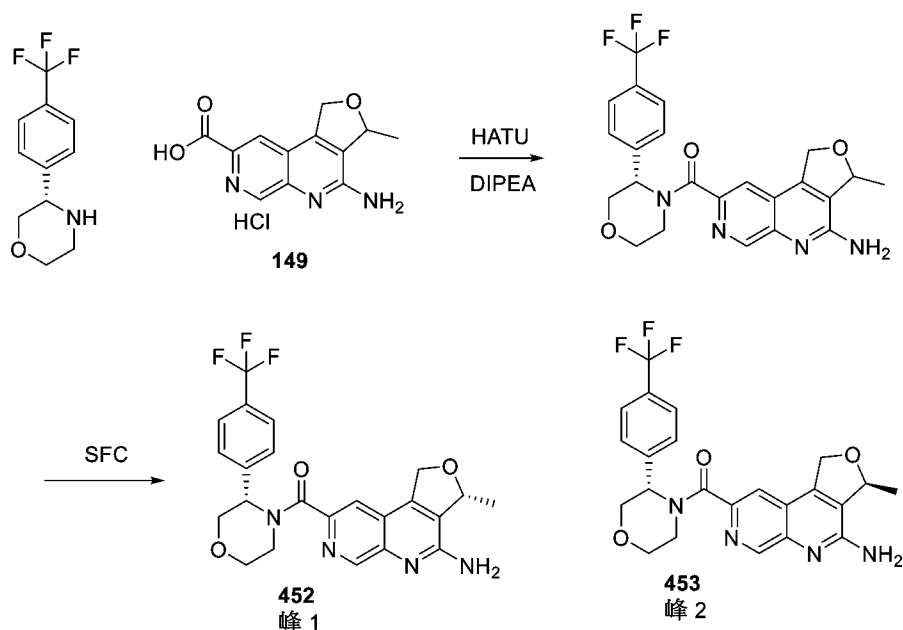
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
436		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	458.2
437		(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	458.9
438		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-氟-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	460.9
439		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡嗪基)甲酮	TBTU	460.9
440		(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-四氫吡嗪基)甲酮	TBTU	460.9

實 例	結構	名稱	偶合 試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
441		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R)-3-羥基-3-(4- (三氟甲基)苯基)-1-吡 咯啶基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S)-3-羥基-3-(4- (三氟甲基)苯基)-1-吡 咯啶基)甲酮	TBTU	462.8
442		(4-胺基-7-氯-1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 -8-基)(3-(5-(三氟甲 基)-2-吡啶基)-1-四氫 吡啶基)甲酮	TBTU	461.8
443		(4-胺基-7-氯-1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 -8-基)((3R)-3-(4-(三氟 甲基)苯基)-1-吡咯啶 基)甲酮	TBTU	474.9
444		(4-胺基-7-氯-1-甲基- 1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 -8-基)(3-羥基-3-(4-(三 氟甲基)苯基)-1-四氫 吡啶基)甲酮	TBTU	476.9

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
445		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((4R)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((4S)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	486.9
446		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(羥基甲基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	506.9
447		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	514.2
448		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啶-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	515.2

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
449		(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(羥基甲基)-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	522.9
450		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	532.2
451		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啶-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-4-咪啉基)甲酮	TBTU	457.1

【0168】 實例452和453：((R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)((S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮和((S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)((S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮



【0169】 將(S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 (0.079 g, 0.342 mmol, 中國南京藥石科技公司(PharmaBlock Science))、4-胺基-3-甲基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c][1,7] 啉啉-8-甲酸鹽酸鹽 (0.125 g, 0.444 mmol, 酸149)、HATU (0.169 g, 0.444 mmol, 康比樂公司)、DMF (2 mL) 和DIPEA (0.221 g, 0.298 mL, 1.708 mmol, 奧德里奇公司 (Aldrich)) 的混合物在室溫下攪拌16 h。將混合物用EtOAc和Na₂CO₃水溶液稀釋。將有機相用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法進行純化：庚烷中的0-100% EtOAc/EtOH (3/1)。獲得呈灰白色固體的外消旋產物 (0.108 g, 69%)。 *m/z* (ESI): 459 [M+H]⁺。

【0170】 將100 mg外消旋產物經由製備型SFC使用Chiral Technologies OJ柱 (250 X 21 mm, 5 mm) (流動相為75%液態CO₂和具有0.2% TEA的25% MeOH, 使用的流速為80 mL/min) 純化以生成39.7 mg的峰1 (ee為 > 99%) 和40.5 mg的峰2 (ee為99.8%)。藉由SFC使用OJ柱 (具有含0.2% TEA的25% MeOH) 確定峰分配。立體化學係任意分配的。

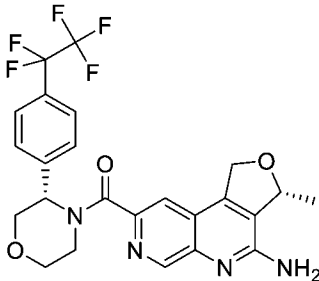
【0171】 峰1：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 - 8.92 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.59 - 7.81 (m, 4 H), 6.98 (br s, 2 H), 5.57 - 5.79 (m, 1 H), 5.42 - 5.50 (m, 1

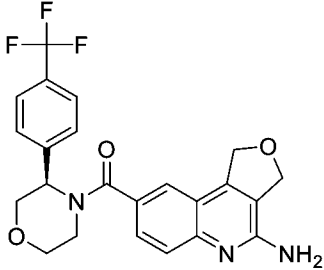
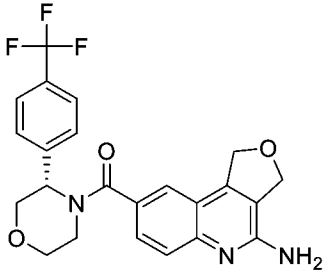
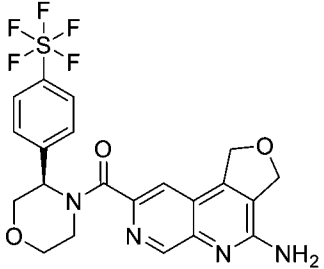
H), 5.35 - 5.40 (m, 1 H), 5.22 - 5.34 (m, 1 H), 4.38 - 4.58 (m, 1 H), 3.69 - 3.94 (m, 3 H), 3.57 (br s, 1 H), 3.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 1.33 - 1.48 (m, 3 H)。

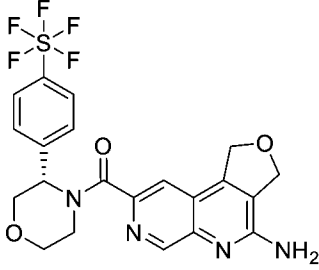
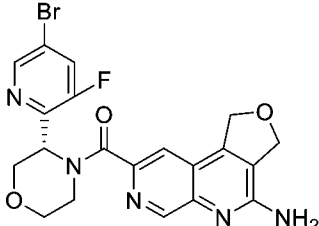
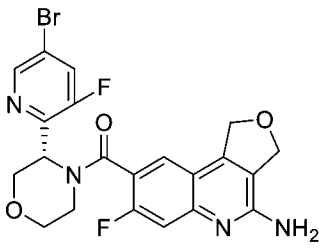
【0172】 峰2：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 - 8.97 (m, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.59 - 7.82 (m, 4 H), 6.98 (br s, 2 H), 5.63 - 5.80 (m, 1 H), 5.46 (br s, 1 H), 5.25 - 5.41 (m, 2 H), 4.23 - 4.59 (m, 1 H), 3.71 - 3.99 (m, 3 H), 3.56 (br s, 1 H), 3.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 1.41 (br d, *J* = 6.2 Hz, 3 H)。

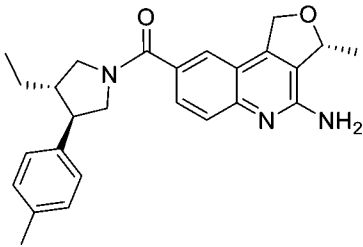
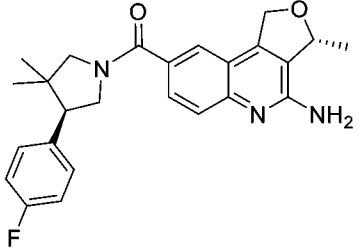
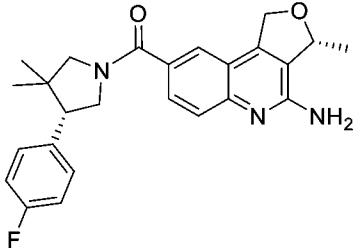
【0173】 表8中的實例以類似於上述用於實例452和453的方式使用表中所示的醯胺偶合試劑和純化條件製備。

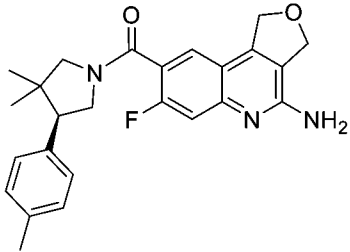
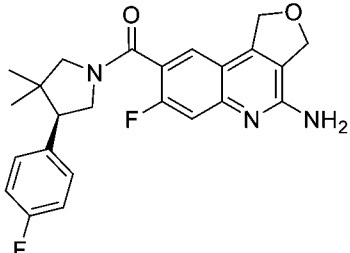
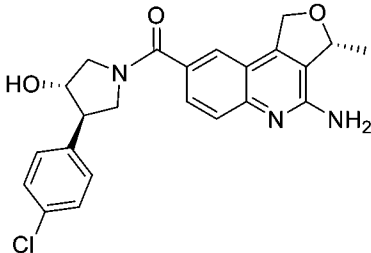
[表8]

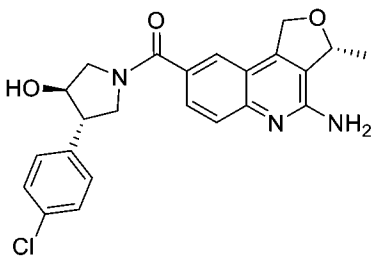
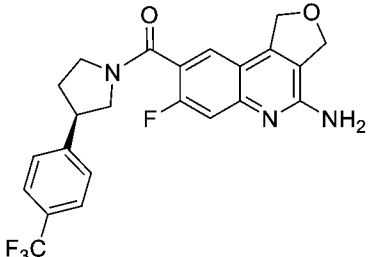
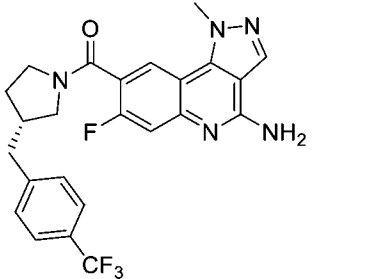
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
454		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基) 甲酮	HATU	509.0	第1峰，Chiral Technologies OJ柱（250 X 21 mm，5 μm），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的25% MeOH，使用的流速為80 mL/min。

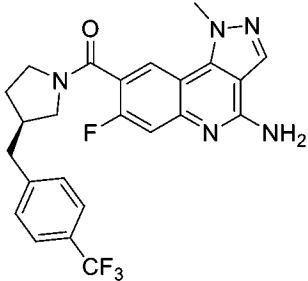
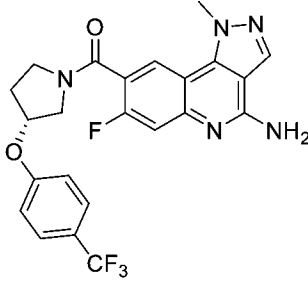
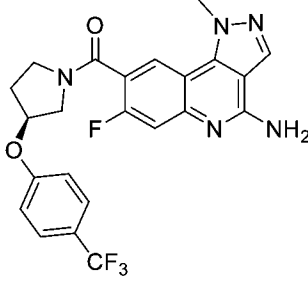
實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
455		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	444.4	第1峰，Chiral Technologies AZ柱（250 X 21 mm，5 μm），流動相為50%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的50% MeOH，使用的流速為50 mL/min。
456		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	PyBroP	444.4	第2峰，Chiral Technologies AZ柱（250 X 21 mm，5 μm），流動相為50%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的50% MeOH，使用的流速為50 mL/min。
457		(R)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(3-(4-(五氟-16-氫硫基)苯基)咪啉代)甲酮	TBTU	503.8	第1峰，Chiral Technologies IC柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為65%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速為80 mL/min

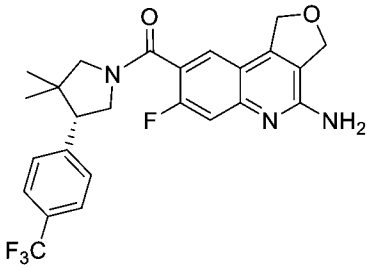
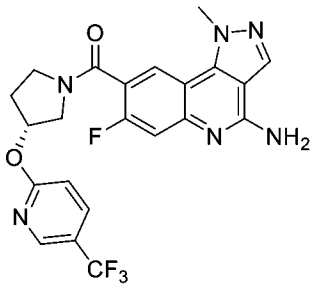
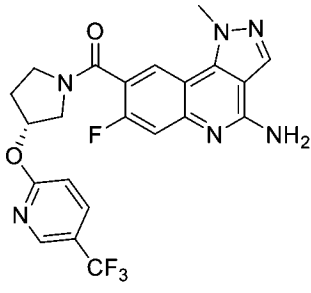
實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
458		(S)-(4-胺基-1,3-二氫吲哚并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(3-(4-(五氟-16-氫硫基)苯基)咪啉代)甲酮	TBTU	503.8	第2峰，Chiral Technologies IC柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為65%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速為80 mL/min
459		(4-胺基-1,3-二氫吲哚并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBrOP	474.00 和 476.00	第1峰，Chiralpak AD 柱（21 x 150 mm，5微米），流動相為55%液態CO ₂ 和具有0.2%二乙胺的45%甲醇，使用的流速為80 ml/min
460		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫吲哚并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	PyBroP	491.00 和 493.00	第1峰，(S,S) Whelk-O 1 柱（21 x 250 mm），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.2%二乙胺的40% MeOH，使用的流速為80 ml/min

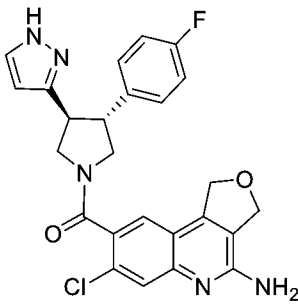
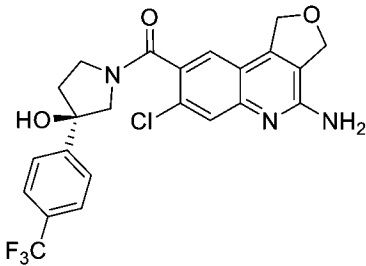
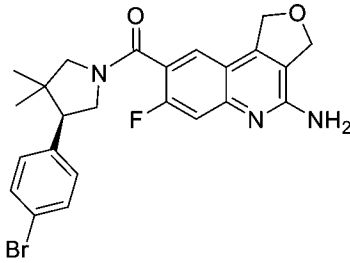
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
461		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4R)-3-乙基-4-(4-甲基苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	416.2	第1峰，Chiralpak AD柱（21 x 150 mm，5微米），流動相為65%液態CO ₂ 和具有0.2%二乙胺的35%甲醇，使用的流速為80 ml/min
462		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-4-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	420.1	第1峰，Chiralcel OJ柱（30 x 250 mm，5微米），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2%二乙胺的25% MeOH，使用的流速為80 ml/min
463		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4R)-4-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	420.1	第2峰，Chiralcel OJ柱（30 x 250 mm，5微米），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2%二乙胺的25% MeOH，使用的流速為80 ml/min

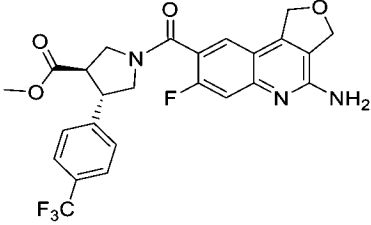
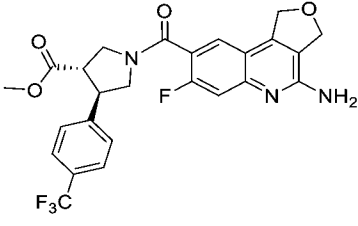
實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
464		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-3,3-二甲基-4-(4-甲基苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	420.2	第2峰，Chiralcel OJ柱（2 x 25 cm，5微米），流動相為80%液態CO ₂ 和具有0.1%三乙胺的20%甲醇，使用的流速為70 mL/min
465		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-4-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	424.1	第2峰，Chiralcel OJ柱（2 x 25 cm，5微米），流動相為80%液態CO ₂ 和具有0.1%三乙胺的20%甲醇，使用的流速為70 mL/min
466		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(4-氯苯基)-4-羥基-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	424.9	第1峰，Chiralcel OD柱（21 x 250 mm，5微米），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2% DEA的25% MeOH，使用的流速為80 mL/min

實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
467		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,4R)-3-(4-氯苯基)-4-羥基-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	424.9	第2峰，Chiralcel OD柱（21 x 250 mm，5微米），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2% DEA的25% MeOH，使用的流速為80 ml/min
468		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	446.8	第2峰，Chiralcel OJ柱（21 x 250 mm，5微米），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2%二乙胺的25%甲醇，使用的流速為80 ml/min
469		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	472.9	第1峰，Chiralcel OD柱（2 x 25 cm，5微米），流動相為70%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的30%甲醇，使用的流速為60 mL/min

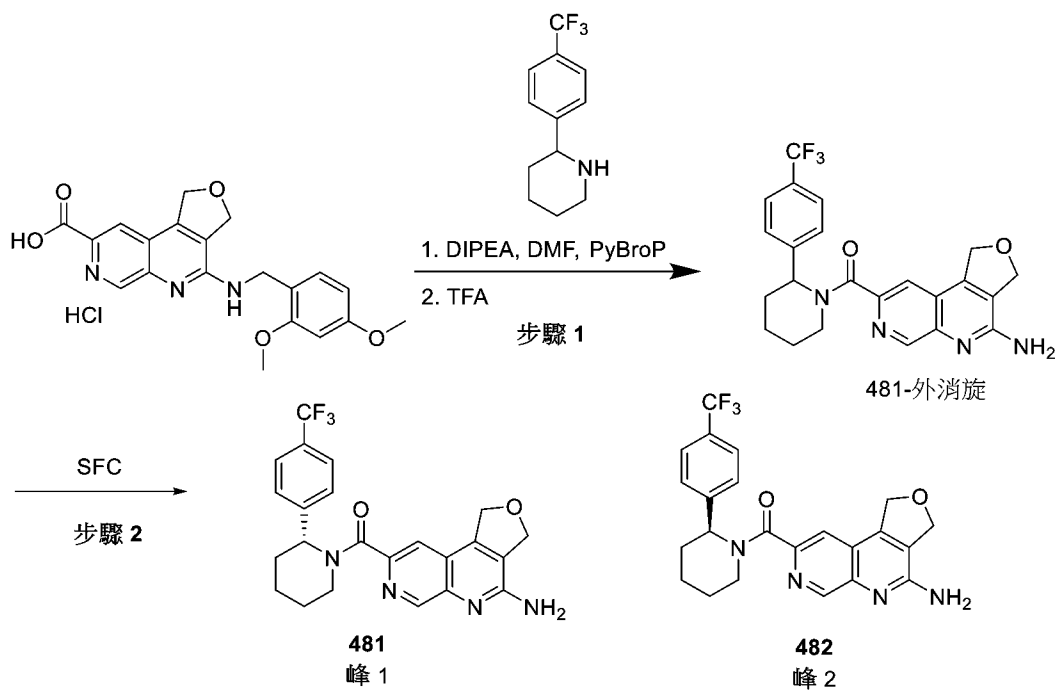
實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
470		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苄基)-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	472.9	第2峰，Chiralcel OD柱（2 x 25 cm，5微米），流動相為70%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的30%甲醇，使用的流速為60 mL/min
471		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	474.9	第1峰，Chiralpak IC柱（2 x 15 cm，5微米），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的40%甲醇，使用的流速為55 mL/min
472		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1-吡咯啶基)甲酮	TBTU	474.9	第2峰，Chiralpak IC柱（2 x 15 cm，5微米），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的40%甲醇，使用的流速為55 mL/min

實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
473		(4-氨基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4R)-3,3-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	474.8	第2峰，Chiralcel OJ柱（21 x 250 mm，5微米），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2%二乙胺的25%甲醇，使用的流速為80 ml/min
474		(4-氨基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-((5-(三氟甲基)-2-吡啶基)氧基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	475.0	第1峰，Chiralpak IC柱（2 x 15 cm，5微米），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的40%甲醇，使用的流速為55 mL/min
475		(4-氨基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-((5-(三氟甲基)-2-吡啶基)氧基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	475.0	第2峰，Chiralpak IC柱（2 x 15 cm，5微米），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的40%甲醇，使用的流速為55 mL/min

實例	結構	名稱	偶合試劑	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
476		(4-氨基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,4S)-3-(4-氟苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	476.0	第1峰，Whelk-O-S,S柱（250 X 21 mm，5 um），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的40%甲醇，使用的流速為80 mL/min
477		(4-氨基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-羥基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	478.8	第2峰，Chiral Technologies OJ柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為80%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的20% MeOH，使用的流速為80 mL/min
478		(4-氨基-7-氟-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((4S)-4-(4-溴苯基)-3,3-二甲基-1-吡咯啉基)甲酮	TBTU	483.9/485.8 (1 : 1)	第2峰，Chiralcel OJ柱（2 x 25 cm，5微米），流動相為80%液態CO ₂ 和具有0.1%三乙胺的20%甲醇，使用的流速為70 mL/min

實例	結構	名稱	偶合試劑	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
479		甲基 (3R,4S)- 1-((4-胺基-7- 氟-1,3-二氫呋 喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)羰 基)-4-(4-(三 氟甲基)苯 基)-3-吡咯啉 甲酸酯	TBTU	504.2	第1峰， Chiralcel OJ柱 (21 x 400 mm)，流動 相為80%液態 CO ₂ 和具有 0.2%二乙胺的 20%甲醇，使 用的流速為60 ml/min
480		甲基 (3S,4R)- 1-((4-胺基-7- 氟-1,3-二氫呋 喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)羰 基)-4-(4-(三 氟甲基)苯 基)-3-吡咯啉 甲酸酯	TBTU	504.2	第2峰， Chiralcel OJ柱 (21 x 400 mm)，流動 相為80%液態 CO ₂ 和具有 0.2%二乙胺的 20%甲醇，使 用的流速為60 ml/min

【0174】 實例**483**和**484**：(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮



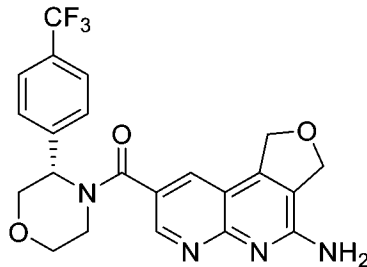
【0175】 步驟1. 向2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶 (0.100 g, 0.436 mmol, 奧裡奇公司 (Arch Corporations), 新澤西州)、4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-甲酸鹽酸鹽 (0.273 g, 0.654 mmol) 和1,1'-二甲基三乙胺 (0.564 g, 0.762 mL, 4.36 mmol, 西格瑪奧德里奇公司) 在DMF (4 mL) 中之溶液中添加六氟磷酸溴三吡咯啶并鎂 (0.203 g, 0.436 mmol, 西格瑪奧德里奇公司), 並將所得混合物在50°C下加熱30 min。將反應降至室溫, 用水和飽和NaHCO₃稀釋, 並用EtOAc (3x) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。然後將殘餘物使用於庚烷中的0-50% (3 : 1 EtOAc/EtOH) 進行矽膠層析分析, 以得到呈淺黃色固體的(4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮。m/z (ESI): 593 [M+H]⁺。

【0176】 向(4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮在DCM (2 mL) 中之溶液中添加TFA (14.80 g, 10 mL, 130 mmol, 奧德里奇公司), 並且將所得混合物在50°C下加熱1 h。將反應濃縮, 用10% Na₂CO₃洗滌, 並用DCM萃取。將合併的有機物濃縮, 並使用0-50% (3 : 1 EtOAc/EtOH) 進行矽膠層析分析, 以得到呈灰白色固體的

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮 (0.042 g, 0.095 mmol, 21.76%產率)。 m/z (ESI): 443 $[M+H]^+$ 。

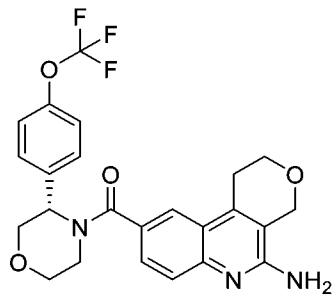
【0177】 步驟2. 將化合物經由製備型SFC使用Chiral Technologies AS柱 (250 X 21 mm, 5 mm) (流動相為75%液態CO₂和具有0.2% TEA的25% MeOH, 使用的流速為80 mL/min.) 純化, 以生成立體化學任意分配的13.5 mg的峰1 (ee 為 > 99%) 和13 mg的峰2 (ee 為 > 99%)。峰1: (R)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮 (**481**, 0.013 g, 0.029 mmol)。白色固體。 m/z (ESI): 443 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.69 - 8.99 (m, 1 H), 7.73 - 7.86 (m, 3 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.03 (br s, 2 H), 5.38 (br s, 2 H), 5.05 (br s, 2 H), 3.64 - 3.91 (m, 1 H), 2.35 - 2.46 (m, 2 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H), 1.29 - 1.72 (m, 5 H)。峰2: (S)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮 (**482**, 0.011 g, 0.025 mmol)。白色固體。 m/z (ESI): 443 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.81 - 8.98 (m, 1 H), 7.74 - 7.84 (m, 3 H), 7.62 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.03 (br s, 2 H), 5.39 (br d, *J* = 2.9 Hz, 2 H), 5.05 (br s, 2 H), 3.72 - 3.87 (m, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 2 H), 1.85 - 2.04 (m, 1 H), 1.31 - 1.72 (m, 5 H)。

【0178】 實例**483**: (S)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,8]噻啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮



實例483以類似於上述化合物481-外消旋的方式製備。 m/z (ESI): 445.1 $[M+H]^+$

【0179】 實例**484**: (5-胺基-2,4-二氫-1H-哌喃并[3,4-c]喹啉-9-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮



實例**484**以類似於上述化合物**481**-外消旋的方式製備。 m/z (ESI): 474.0
[M+H]⁺

以下實例以類似於用於實例**481**和**482**所述之方式製備。

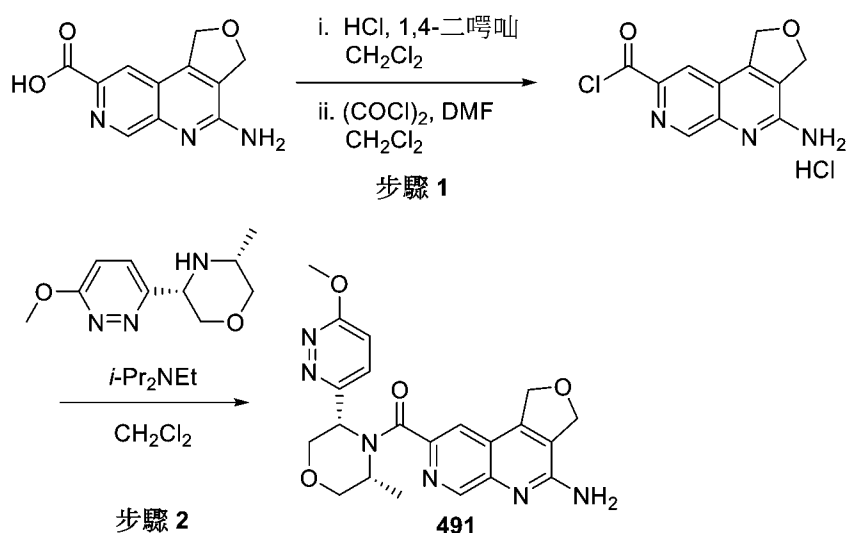
[表9]

實例	結構	名稱	m/z (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
485		(4-胺基-1,3-二氫咪喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	445.0	第1峰，Chiral Technologies AD柱（150 X 21 mm，5 mm），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的40% MeOH，使用的流速為80 mL/min.
486		(4-胺基-1,3-二氫咪喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)-[(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	445.0	第2峰，Chiral Technologies AD柱（150 X 21 mm，5 mm），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的40% MeOH，使用的流速為80 mL/min.

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
487		(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	458.0	第1峰，Chiral Technologies OJ柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為70%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速為80 mL/min.
488		(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	458.0	第2峰，Chiral Technologies OJ柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為70%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速為80 mL/min.
489		(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(2S)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮	456.0	第1峰，Chiral Technologies AS柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為65%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速為80 mL/min.
490		(4-胺基苯硫并[2,3-c]喹啉-8-基)-[(2R)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶基]甲酮	456.0	第2峰，Chiral Technologies AS柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為65%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速為80 mL/min.

。

【0180】 實例491：(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基嗒吡-3-基)-5-甲基咪啉代)甲酮



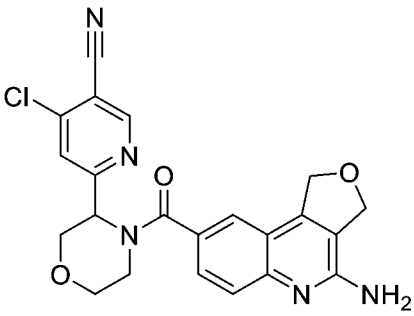
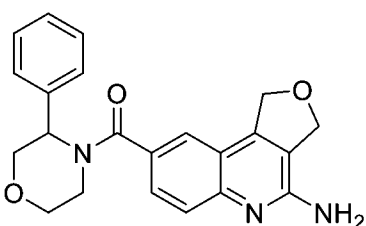
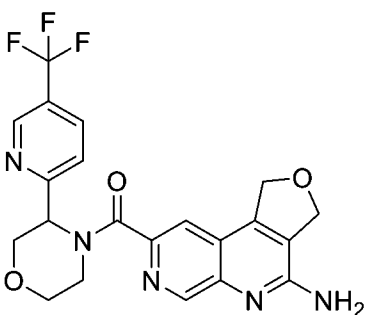
【0181】 步驟1. 向4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-甲酸（500 mg，2.163 mmol）在CH₂Cl₂（10.0 mL）中之攪拌懸浮液中添加在1,4-二噁呋喃中的4 M HCl（1.62 mL，6.49 mmol），並且使所得懸浮液在室溫下攪拌30 min。將混合物在減壓下濃縮，然後與甲苯（2 x 5 mL）共蒸發。將獲得的粗物質重懸於二氯甲烷（20.0 mL）中，冷卻至0°C，並用草酰氯（2.0 M於CH₂Cl₂中，4.33 mL，8.65 mmol）處理，隨後用DMF（5滴）處理。將反應容器用氮氣沖洗，並使反應混合物在室溫下、在氮氣下攪拌過夜。16 h後，將反應混合物在減壓下濃縮，並且將獲得的粗殘餘物用庚烷（30 mL）沖洗並在真空中乾燥，以給出呈棕褐色固體的4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-羧基氯鹽酸鹽（463 mg，1.62 mmol，75%產率）；用MeOH淬滅等分試樣後，觀察到相應的甲酯之 m/z (ESI): 246.1 [M+H]⁺。

【0182】 步驟2. 在小瓶中裝入(3S,5R)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪啉（35.9 mg，0.172 mmol）、4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-羧基氯鹽酸鹽（63.8 mg，0.223 mmol）和二氯甲烷（3.43 mL）。向所得懸浮液中添加 N,N -二異丙基乙胺（111 mg，150 μ L，0.858 mmol），並將所得混合物在室溫下攪拌16 h。將反應藉由添加飽和NaHCO₃水溶液（10 mL）淬滅，轉移至含有鹽水（10 mL）和CH₂Cl₂（20 mL）的分液漏斗中，並用CH₂Cl₂（2 x 20 mL）萃取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮至乾燥。將所得粗殘餘物藉由快速層

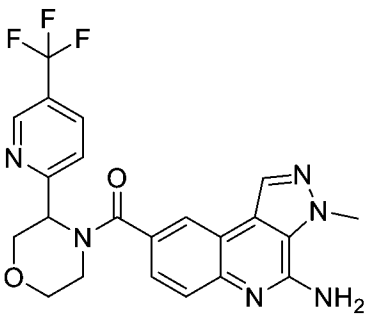
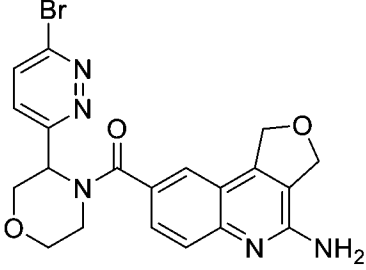
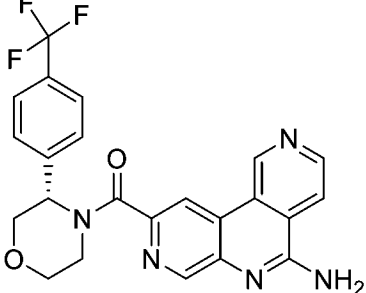
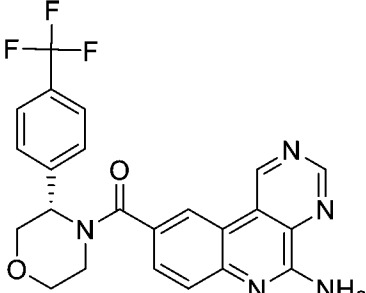
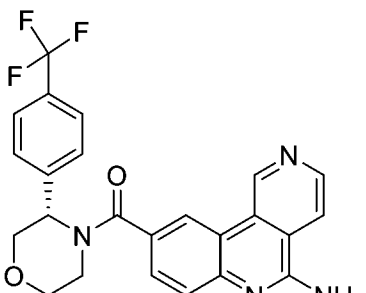
析法（庚烷中的0至100% 3 : 1 EtOAc : EtOH）純化，以得到呈灰白色固體的 (4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3*S*,5*R*)-3-(6-甲氧基嗒咩-3-基)-5-甲基咪啉代)甲酮（59.8 mg，0.142 mmol，83%產率）。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 9.03 (br s, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 7.72 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.97 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 5.50 (t, *J* = 3.7 Hz, 2 H), 5.29 - 5.44 (m, 1 H), 5.15 - 5.23 (m, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 4.37 - 4.65 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 3.68 - 3.99 (m, 3 H), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H)；*m/z* (ESI): 423.25 [M+H]⁺。

【0183】 以下實例以類似於用於實例491所述之方式製備。

[表10]

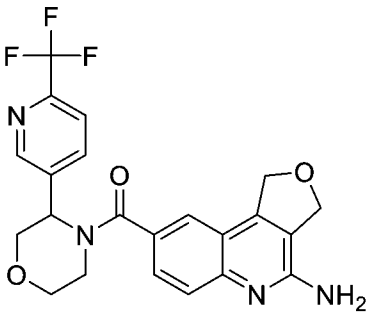
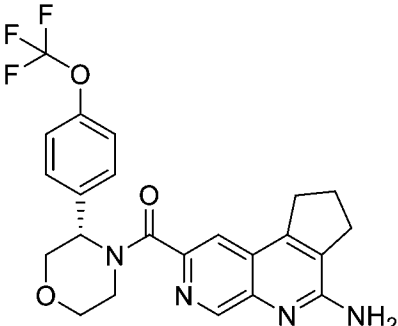
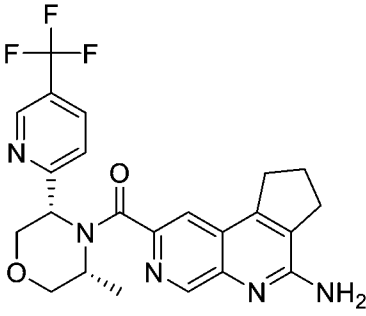
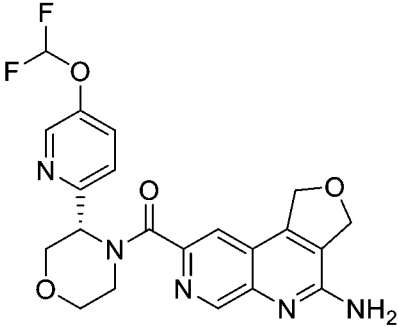
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
492		4-氯-6-[外消旋-(3 <i>S</i>)-4-(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>]噻啉-8-羰基)咪啉-3-基]吡啶-3-甲腈	436.0
493		(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>]噻啉-8-基)-[外消旋-(3 <i>S</i>)-3-苯基咪啉-4-基]甲酮	376.1
494		(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4- <i>c</i>][1,7]噻啉-8-基)-[外消旋-(3 <i>S</i>)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮	446.0

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
495		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(6-環丙基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮	418.2
496		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	442.2
497		(4-胺基-3-甲基-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-3-甲基-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	456.1
498		(4-胺基-3-甲基-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-3-甲基-3H-吡啶并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	472.1

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
499		(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	457.1
500		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-(6-溴嗒吡-3-基)咪啉-4-基]甲酮	454.0 , 456.0
501		(5-胺基吡啶并[4,3-c][1,7]噻啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	454.1
502		(5-胺基嘧啶并[4,5-c]喹啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	454.0
503		(5-胺基苯并[c][2,6]噻啉-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	453.1

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
504		(5-胺基嘧啶并[4,5-c][1,7]噻啶-9-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	455.1
505		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)((3R)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)((3S)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-咪啉基)甲酮	491.00和 493.00
506		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啶-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	461.0
507		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,8]噻啶-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	461.0
508		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	458.0

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
509		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啟-8-基)((3R)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啟-8-基)((3S)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	459.0
510		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	494.0
511		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啟-8-基)((3S)-3-(4-(五氟乙基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	495.0
512		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3R)-3-(6-甲基-3-吡啶基)咪啉-4-基]甲酮	391.2

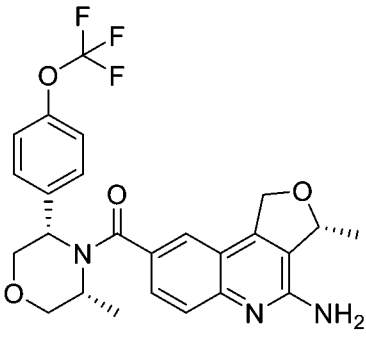
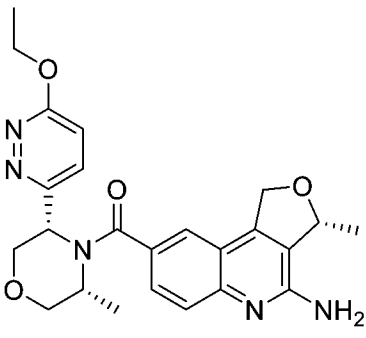
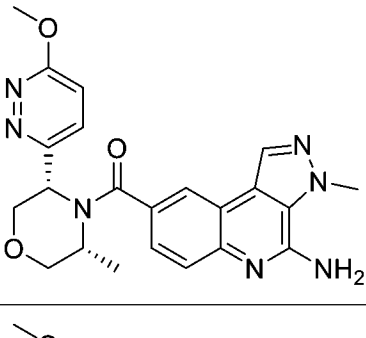
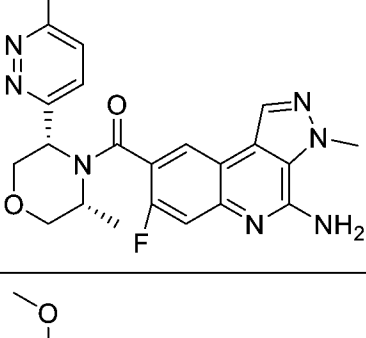
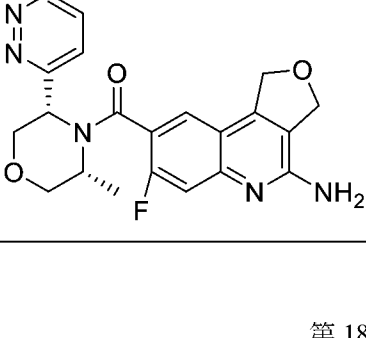
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
513		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[外消旋-(3S)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮	445.0
514		(6-胺基-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,7]噻啉-2-基)((3S)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	459.0
515		(6-胺基-8,9-二氫-7H-環戊[c][1,7]噻啉-2-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	458.2
516		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	444.2

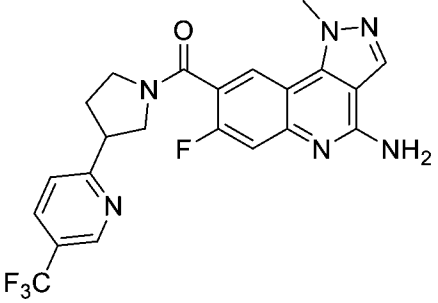
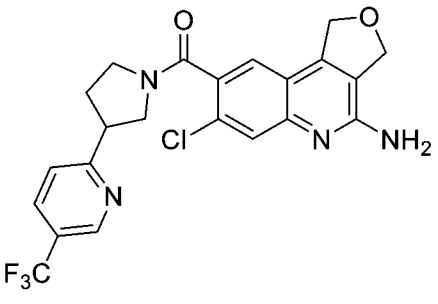
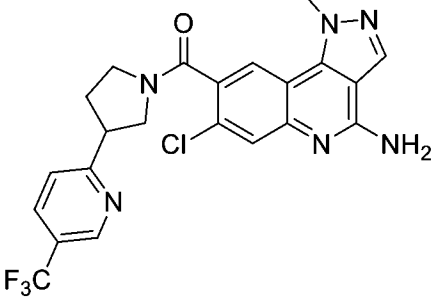
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
517		(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	489.2
518		(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	474.2
519		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	489.2
520		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	472.2

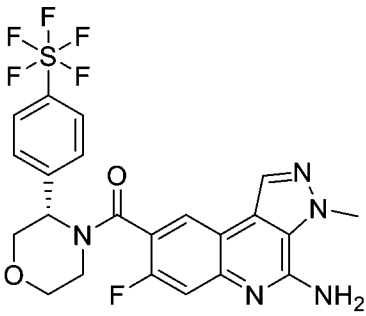
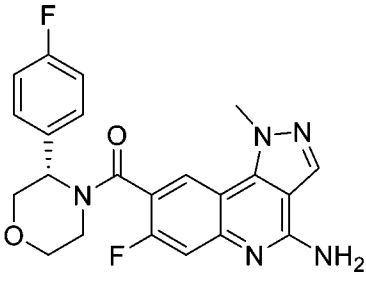
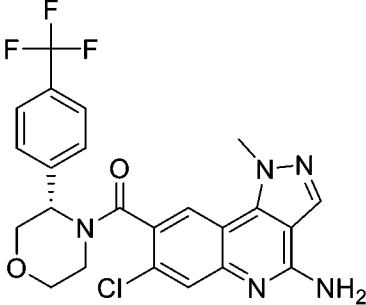
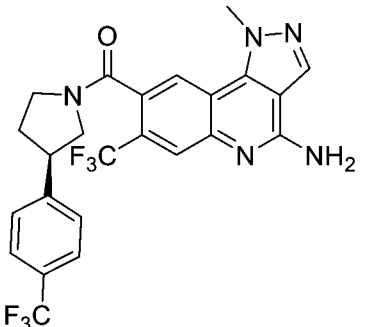
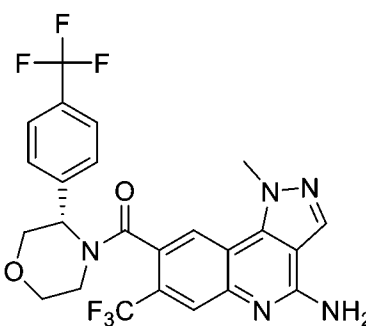
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
521		(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	456.2
522		(4-胺基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	460.2
523		(4-胺基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	458.8
524		(4-胺基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	459.8
525		(4-胺基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	475.2

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
526		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	476.1
527		(4-胺基-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	458.1
528		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	462.1
529		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	478.0
530		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫吡喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	508.0

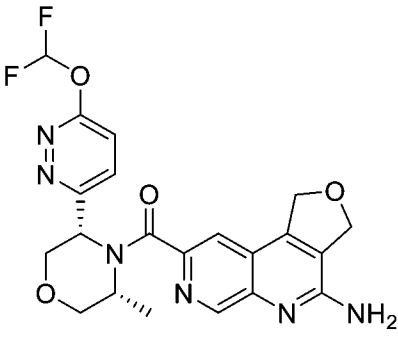
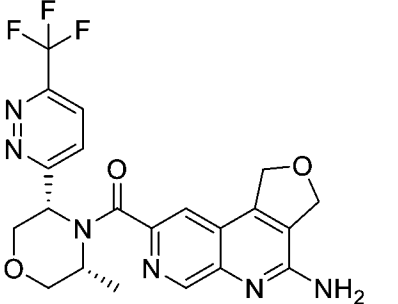
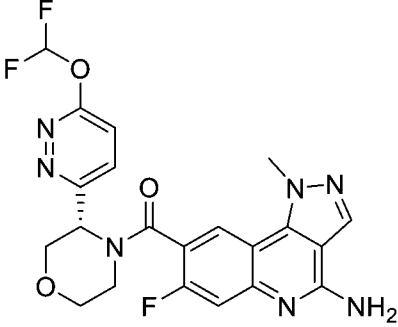
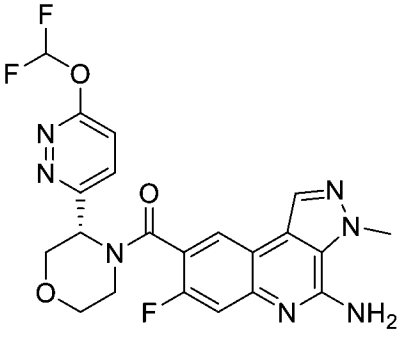
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
531		(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	488.1
532		(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	504.1
533		(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	469.9
534		(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	486.0
535		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	437.2

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
536		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3R,5S)-3-甲基-5-(4-(三氟 甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	488.2
537		((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹啉-8- 基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-噻 吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	450.1
538		(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4- c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧 基-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪啉基) 甲酮	434.2
539		(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑 并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3- (6-甲氧基-3-噻吡基)-5-甲基-4- 咪啉基)甲酮	452.2
540		(4-胺基-7-氟-1,3-二氫呋喃并 [3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6- 甲氧基-3-噻吡基)-5-甲基-4-咪 啉基)甲酮	440.2

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
541		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮	459.1
542		(4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮	463.2
543		(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮 和 (4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-1-吡咯啉基)甲酮	475.2

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
544		(4-胺基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	532.0
545		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-氟苯基)-4-咪啉基)甲酮	424.1
546		(4-胺基-7-氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	489.9
547		(4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮	507.9
548		(4-胺基-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	523.8

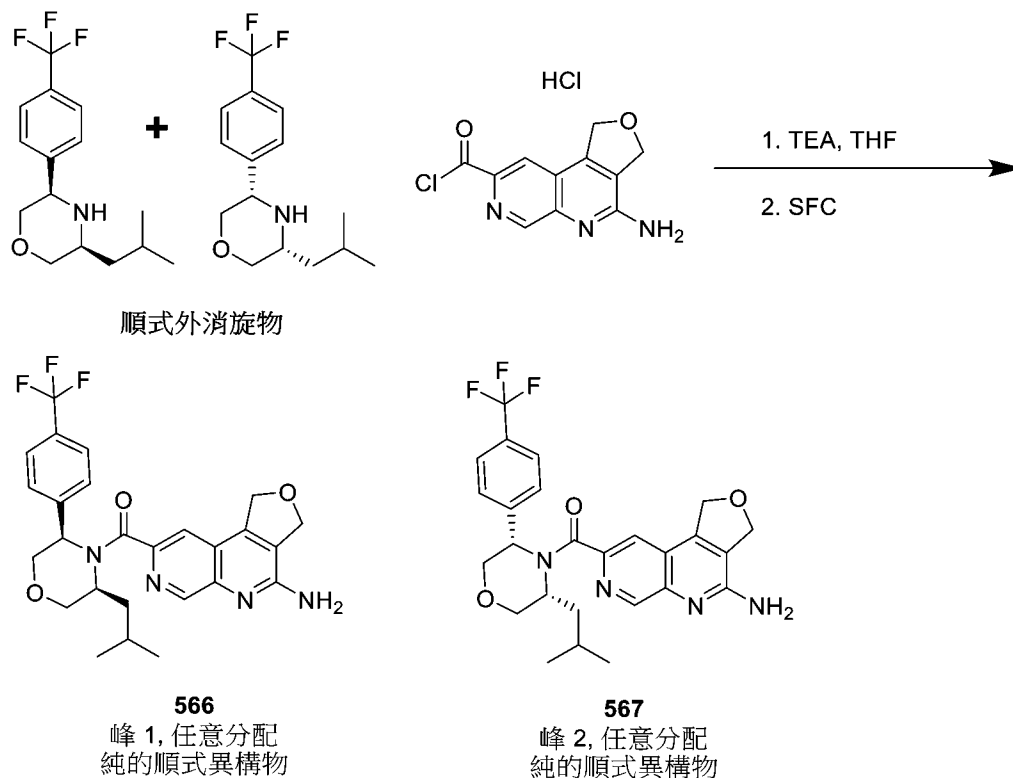
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
549		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啟-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-嗒咩基)-4-咪啞基)甲酮	446.8
550		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啟-8-基)((3S,5R)-3-(6-(環丙基氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啞基)甲酮	449.2
551		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啞-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啞基)甲酮	452.2
552		((3R)-4-胺基-7-氟-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啞-8-基)((3S,5R)-3-(6-甲氧基-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啞基)甲酮	454.2
553		(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c]喹啞-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-4-咪啞基)甲酮	456.0

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
554		(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	459.1
555		(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(三氟甲基)-3-嗒咩基)-4-咪啉基)甲酮	461.1
556		(4-氨基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-4-咪啉基)甲酮	474.1
557		(4-氨基-7-氟-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咩基)-4-咪啉基)甲酮	474.1

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
558		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	475.1
559		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	475.2
560		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-嗒咭基)-4-咪啉基)甲酮	476.1
561		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	488.2

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺
562		((3R)-4-胺基-7-氟-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒吡基)-5-甲基-4-咪啉基)甲酮	490.2
563		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-嗒吡基)-4-咪啉基)甲酮	491.1
564		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(3,3,3-三氟丙氧基)-3-嗒吡基)-4-咪啉基)甲酮	505.2
565		((3R)-4-胺基-7-氟-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(3,3,3-三氟丙氧基)-3-嗒吡基)-4-咪啉基)甲酮	536.2

【0184】 實例 566 和 567：(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啉-8-基)((3R,5S)-3-異丁基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啉-8-基)((3S,5R)-3-異丁基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮。

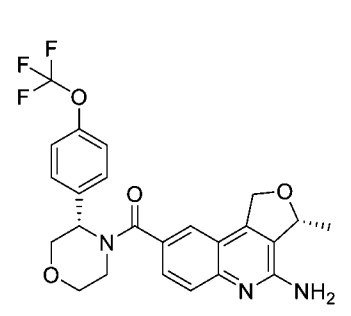
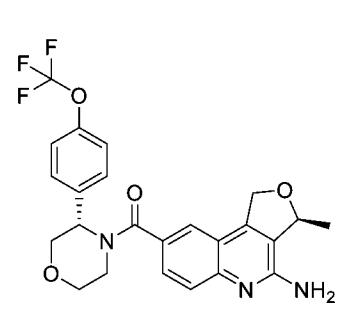


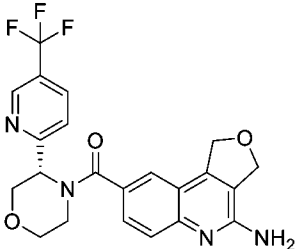
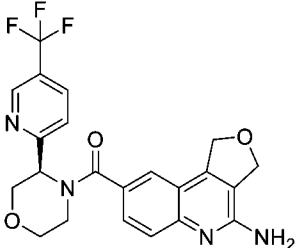
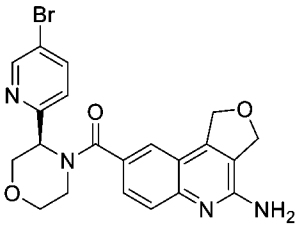
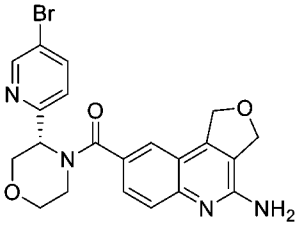
【0185】 將4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啉-8-羧基氯鹽酸鹽（71 mg，0.25 mmol，來自實例491，步驟1）、三乙胺（97 mg，130 μ L，0.96 mmol，奧德里奇公司）和外消旋順式-3-異丁基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉（55 mg，0.19 mmol，根據在Bode, J.W. 等人.; Org. Lett. [有機化學通訊] 2014, 第1236-1239頁中所述之程序製備）的混合物在THF（1.9 mL）中攪拌4.5 h。然後將反應濃縮，並將殘餘物溶解於DMSO中並藉由逆相製備型HPLC（C18，10%至100% MeCN：水（+0.1% TFA））純化，以給出外消旋(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]啉啉-8-基)((3R,5S)-3-異丁基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮(2,2,2-三氟乙酸酯)（80 mg，0.055 mmol，49%產率）。然後將該外消旋混合物用於手性分離。將該樣本藉由SFC使用柱Chiralpak IC（250 X 21 mm，5 μ m）（具有25% MeOH+TEA的修飾劑，使用的流速為100 mL/min）進行純化。將70 mg提交的樣本溶解於10 mL

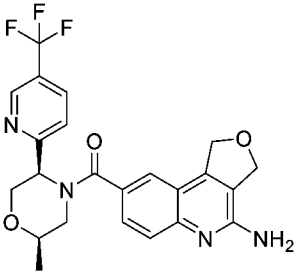
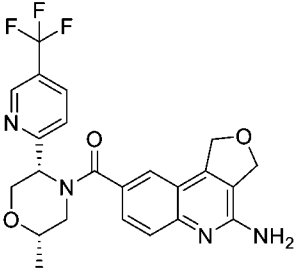
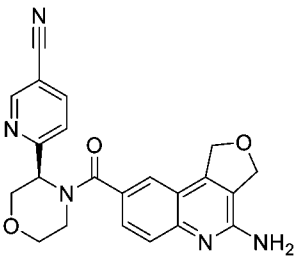
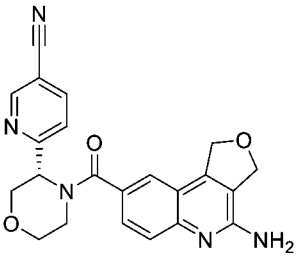
MeOH : DCM 1 : 1 (7 mg/mL) 中。從溶解的樣本中分離出 ee 為 $> 99\%$ (化學純度 $> 99\%$) 的16.7 mg的峰1和 ee 為 $> 99\%$ (化學純度 $> 99\%$) 的20.6 mg的峰2，然後任意指定為順式-鏡像異構物(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-基)((3S,5R)-3-異丁基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮2(峰1，手性柱)(17 mg，0.033 mmol，17%產率) 和 (4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-異丁基-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉代)甲酮3(峰2，手性柱)(21 mg，0.041 mmol，22%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.14 (s, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 7.88 - 8.00 (m, 2 H), 7.62 - 7.76 (m, 2 H), 5.76 - 5.99 (m, 1 H), 5.47 - 5.63 (m, 2 H), 5.24 (t, $J = 3.9$ Hz, 2 H), 4.62 - 4.88 (m, 1 H), 3.82 - 4.08 (m, 4 H), 1.13 - 1.35 (m, 2 H), 1.00 - 1.08 (m, 1 H), 0.25 (br d, $J = 1.5$ Hz, 6 H)。 m/z (ESI): 501.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

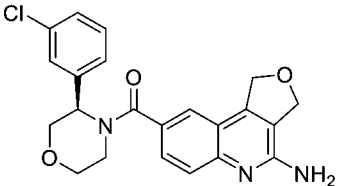
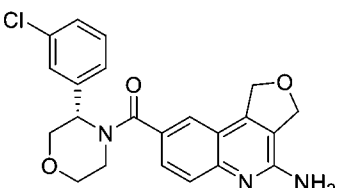
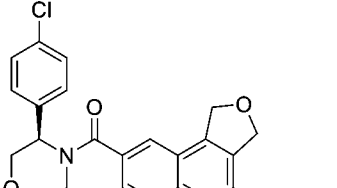
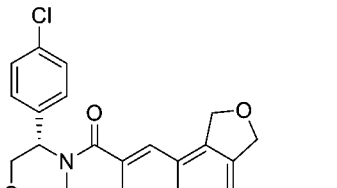
【0186】 表11中的實例以類似於用於實例566和567所述之方式製備。

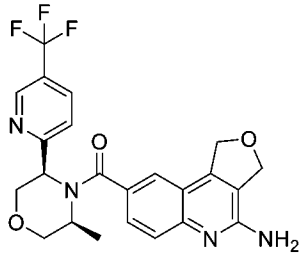
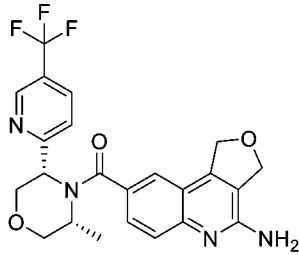
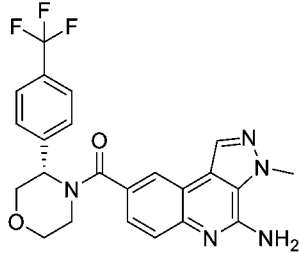
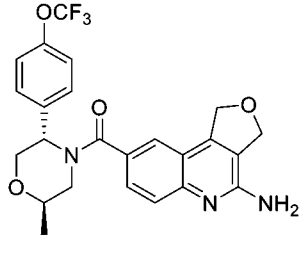
[表11]

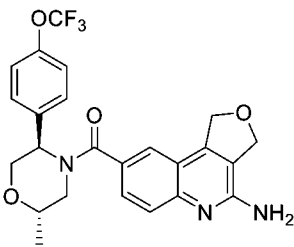
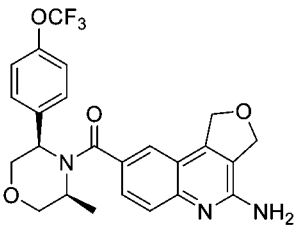
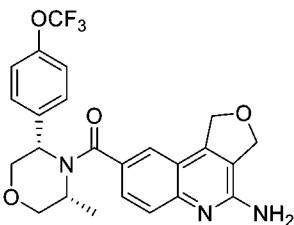
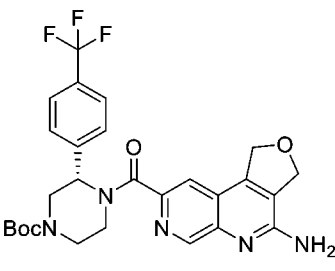
實例	結構	名稱	m/z (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$	SFC條件
568		[(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基]-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	474	第1峰，Chiral Tech OJ柱 (250 x 21 mm，5 μm)，流動相為65%液態 CO_2 和具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速為80 mL/min
569		[(3S)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基]-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮	474	第2峰，Chiral Tech OJ柱 (250 x 21 mm，5 μm)，流動相為65%液態 CO_2 和具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速為80 mL/min

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
570		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)-[(3S)-3- [5-(三氟甲基)-2- 吡啶基]咪啉-4- 基]甲酮	445.2	第1峰：Chiral Tech AD柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為60%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的40% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
571		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)-[(3R)-3- [5-(三氟甲基)-2- 吡啶基]咪啉-4- 基]甲酮	445.2	第2峰，Chiral Tech AD柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為60%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的40% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
572		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)-[(3R)-3- (5-溴-2-吡啶基) 咪啉-4-基]甲酮	455	第1峰，Chiral Tech OJ柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為50%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的50% MeOH，使用的流速 為60 mL/min
573		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)-[(3S)-3- (5-溴-2-吡啶基) 咪啉-4-基]甲酮	455	第2峰，Chiral Tech OJ柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為50%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的50% MeOH，使用的流速 為60 mL/min

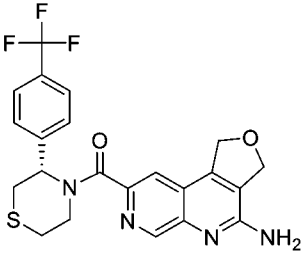
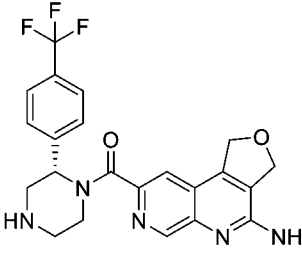
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
574		(4-((R)-2-甲基-5-((三氟甲基)-2-吡啶基)咪啉-4-基)甲酮	459.2	第1峰，Chiral Tech OD柱（250 x 21 mm，5 mm），流動相為85%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的15% MeOH，使用的流速為80 mL/min
575		(4-((S)-2-甲基-5-((三氟甲基)-2-吡啶基)咪啉-4-基)甲酮	459.2	第2峰，Chiral Tech OD柱（250 x 21 mm，5 mm），流動相為85%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的15% MeOH，使用的流速為80 mL/min
576		6-((3R)-4-((4-((R)-2-甲基-5-((三氟甲基)-2-吡啶基)咪啉-3-基)吡啶-3-甲腈	402.2	第1峰，Chiral Tech OJ柱（250 x 21 mm，5 mm），流動相為50%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的50% MeOH，使用的流速為50 mL/min
577		6-((3S)-4-((4-((S)-2-甲基-5-((三氟甲基)-2-吡啶基)咪啉-3-基)吡啶-3-甲腈	402.2	第2峰，Chiral Tech OJ柱（250 x 21 mm，5 mm），流動相為50%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的50% MeOH，使用的流速為50 mL/min

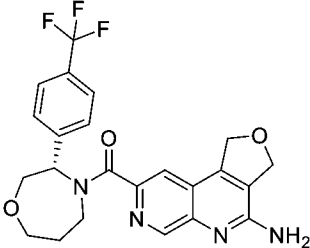
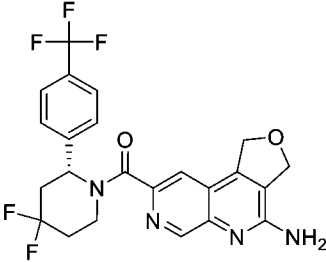
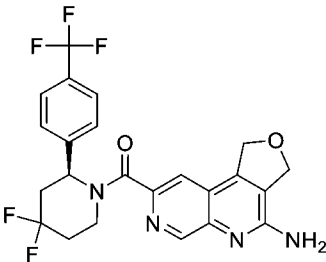
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
578		(4-氨基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)-[(3R)-3- (3-氯苯基)咪啉- 4-基]甲酮	410	第1峰，Chiral Tech AD柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為73%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的27% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
579		(4-氨基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)-[(3S)-3- (3-氯苯基)咪啉- 4-基]甲酮	410.1	第2峰，Chiral Tech AD柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為73%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的27% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
580		(4-氨基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)-[(3R)-3- (4-氯苯基)咪啉- 4-基]甲酮	410.2	第1峰，Chiral Tech AD柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為65%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
581		(4-氨基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)-[(3S)-3- (4-氯苯基)咪啉- 4-基]甲酮	410.2	第2峰，Chiral Tech AD柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為65%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速 為80 mL/min

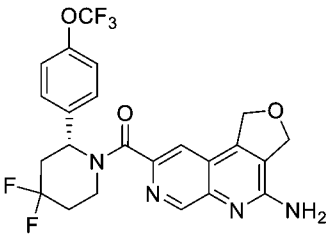
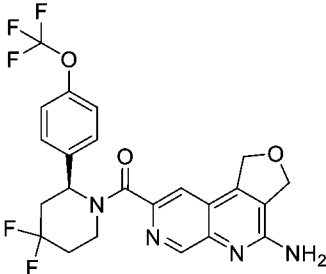
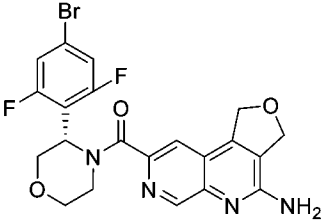
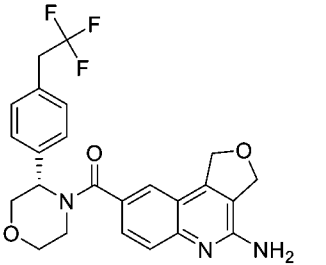
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
582		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)- [(3S,5R)-3-甲基- 5-[5-(三氟甲基)- 2-吡啶基]咪啉-4- 基]甲酮	459.2	第1峰，Chiral Tech OJ柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為70%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
583		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)-[(3S,5S)- 3-甲基-5-[5-(三氟 甲基)-2-吡啶基] 咪啉-4-基]甲酮	459.2	第2峰，Chiral Tech OJ柱（250 x 21 mm，5 μm），流動 相為70%液態CO ₂ 和 具有0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
584		(4-胺基-3-甲基- 3H-吡啶并[3,4-c] 喹啉-8-基)((3S)- 3-(4-(三氟甲基) 苯基)-4-咪啉基) 甲酮	456.2	第2峰，Chiral Technologies IC柱 （250 X 21 mm，5 mm），流動相為 65%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.藉由 SFC使用具有35% MeOH的IC柱確定峰 分配
585		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)- [(2R,5S)-2-甲基- 5-[4-(三氟甲氧 基)苯基]咪啉-4- 基]甲酮	473.9	第1峰，Chiral Technologies AD柱 （250 X 21 mm，5 mm），流動相為 82%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的18% MeOH，使用的流速 為80 mL/min

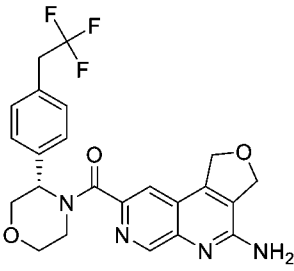
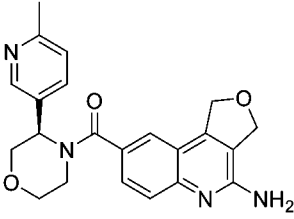
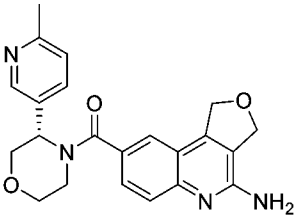
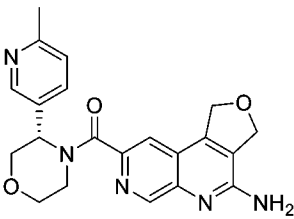
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
586		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)- [(2S,5R)-2-甲基- 5-[4-(三氟甲氧 基)苯基]咪啉-4- 基]甲酮	473.9	第2峰，Chiral Technologies AD柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 82%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的18% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
587		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)- [(3S,5R)-3-甲基- 5-[4-(三氟甲氧 基)苯基]咪啉-4- 基]甲酮	473.9	第1峰，Chiralpak AS- H柱(250 X 21 mm， 5 μm)，流動相為 85%液態CO ₂ 和15% MeOH+TEA，使用的 流速為80 mL/min
588		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)- [(3R,5S)-3-甲基- 5-[4-(三氟甲氧 基)苯基]咪啉-4- 基]甲酮	473.9	第2峰，Chiralpak AS- H柱(250 X 21 mm， 5 μm)，流動相為 85%液態CO ₂ 和15% MeOH+TEA，使用的 流速為80 mL/min
589		三級丁基 (3S)-4- (4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-羰 基)-3-[4-(三氟甲 基)苯基]嘓啉-1- 甲酸酯	544.2	第1峰，Chiralcel OJ- H柱，流動相為70% 液態CO ₂ 和30% MeOH

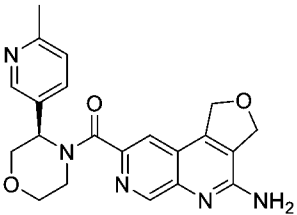
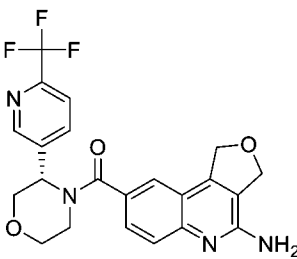
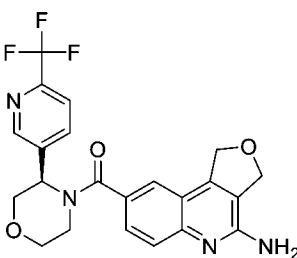
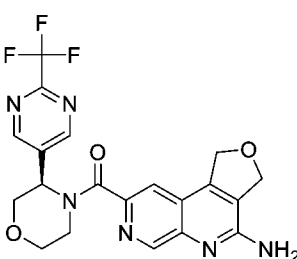
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
590		三級丁基 (3R)-4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]喹啉-8-羰基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲酸酯	544.2	第2峰，Chiralcel OJ-H柱，流動相為70%液態CO ₂ 和30% MeOH
591		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3R)-3-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮	461.1	第1峰，Chiralcel OJ-H柱，流動相為60%液態CO ₂ 和40% MeOH
592		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮	461.1	第2峰，Chiralcel OJ-H柱，流動相為60%液態CO ₂ 和40% MeOH
593		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	446.1	第2峰，ChiralPak OD-H柱，流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.5% DEA的40% iPrOH
594		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((5S)-2,2-二甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	473.3	第2峰，ChiralPak OD-H柱，流動相為70%液態CO ₂ 和30% MeOH

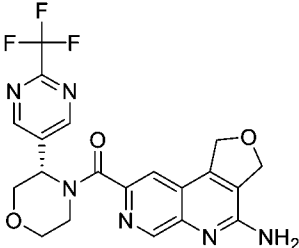
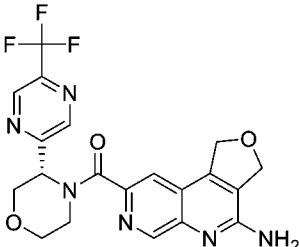
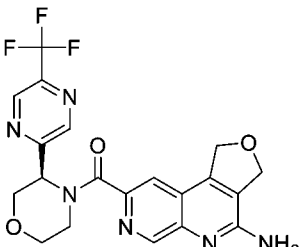
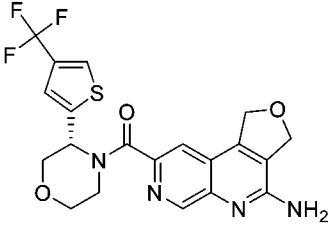
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
595		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3S)-3-(4-(三 氟甲基)苯基)-4- 硫代咪啉基)甲酮 或 (4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3R)-3-(4-(三 氟甲基)苯基)-4- 硫代咪啉基)甲酮	461.1	第2峰，ChiralPak IC 柱，流動相為60%液 態CO ₂ 和40% MeOH
596		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((2S)-2-(4-(三 氟甲基)苯基)-1- 哌啶基)甲酮或 (4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((2R)-2-(4-(三 氟甲基)苯基)-1- 哌啶基)甲酮	444.1	第2峰，Lux C3柱， 流動相為60%液態 CO ₂ 和具有0.5% DEA 的40% MeOH

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
597		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3S)-3-(4-(三 氟甲基)苯基)- 1,4-氧雜氮雜環 庚烷-4-基)甲酮或 (4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3R)-3-(4-(三 氟甲基)苯基)- 1,4-氧雜氮雜環 庚烷-4-基)甲酮	459.1	第2峰，Chiralpak IC 柱，流動相為60%液 態CO ₂ 和40% MeOH
598		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(2R)-4,4-二氟-2- [4-(三氟甲基)苯 基]-1-哌啶基]甲 酮	479	第1峰，Chiral Technologies AS柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 75%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的25% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
599		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(2S)-4,4-二氟-2- [4-(三氟甲基)苯 基]-1-哌啶基]甲 酮	479	第2峰，Chiral Technologies AS柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 75%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的25% MeOH，使用的流速 為80 mL/min

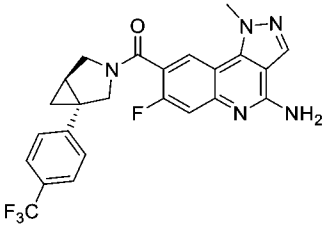
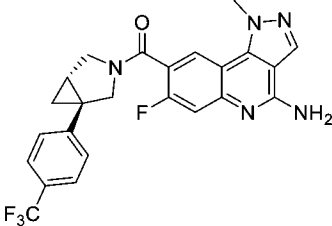
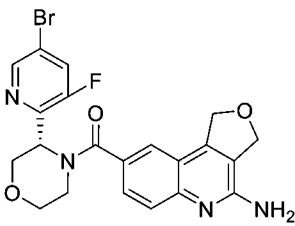
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
600		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(2R)-4,4-二氟-2- [4-(三氟甲氧基) 苯基]-1-哌啶基] 甲酮	495	第1峰，Chiral Technologies AS柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 80%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的20% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
601		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(2S)-4,4-二氟-2- [4-(三氟甲氧基) 苯基]-1-哌啶基] 甲酮	495	第2峰，Chiral Technologies AS柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 80%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的20% MeOH，使用的流速 為80 mL/min
602		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3S)-3-(4-溴- 2,6-二氟苯基)-4- 咪啉基)甲酮	491.00和 493.00	第1峰，Chiral Technologies OJ柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 85%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的15% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.
603		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)((3S)-3- (4-(2,2,2-三氟乙 基)苯基)-4-咪啉 基)甲酮	458	第1峰，Chiralcel AS- H柱(250 X 21 mm， 5 um)，流動相為 80%液態CO ₂ 和20% MeOH+TEA，使用的 流速為80 mL/min

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
604		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3S)-3-(4- (2,2,2-三氟乙基) 苯基)-4-咪啉基) 甲酮	459	第1峰，Chiral Technologies AS柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 80%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的20% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.
605		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)-[(3R)-3- (6-甲基-3-吡啶 基)咪啉-4-基]甲 酮	391.2	第2峰，Chiral Technologies OJ柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 70%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.
606		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]噻 啉-8-基)-[(3S)-3- (6-甲基-3-吡啶 基)咪啉-4-基]甲 酮	391.2	第1峰，Chiral Technologies OJ柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流動相為 70%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.
607		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(3S)-3-(6-甲基-3- 吡啶基)咪啉-4- 基]甲酮	392.2	第1峰，Regis (S,S) Whelk-01柱 (250 X 21 mm，5 mm)，流 動相為70%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的 30% MeOH，使用的 流速為80 mL/min.

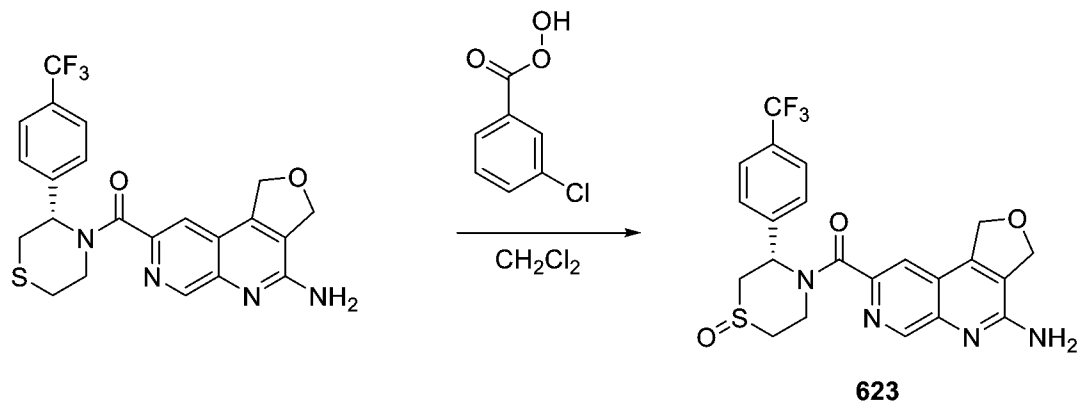
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
608		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]咪啉-8-基)- [(3R)-3-(6-甲基- 3-吡啶基)咪啉-4- 基]甲酮	392.2	第2峰，Regis (S,S) Whelk-01柱（250 X 21 mm，5 mm），流 動相為70%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的 30% MeOH，使用的 流速為80 mL/min.
609		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4-c]喹 啉-8-基)-[(3S)-3- [6-(三氟甲基)-3- 吡啶基]咪啉-4- 基]甲酮	445	第1峰，Chiral Technologies ID柱 （250 X 21 mm，5 mm），流動相為 60%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的40% MeOH，使用的流速 為70 mL/min.
610		(R)-((4-胺基-1,3- 二氫呋喃并[3,4- c]喹啉-8-基)(3- (6-(三氟甲基)吡 啶-3-基)咪啉代) 甲酮	445	第2峰，Chiral Technologies ID柱 （250 X 21 mm，5 mm），流動相為 60%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的40% MeOH，使用的流速 為70 mL/min.
611		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]咪啉-8-基)- [(3R)-3-[2-(三氟 甲基)嘧啶-5-基] 咪啉-4-基]甲酮	447	第2峰， ChromegaChiral CC4 柱（250 X 21 mm，5 um）和Chiralcel OJ- H柱（250 X 21 mm， 5 um），流動相為 65%液態CO ₂ 和35% MeOH+TEA，使用的 流速為80 mL/min.

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
612		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(3S)-3-[2-(三氟 甲基)嘧啶-5-基] 咪啉-4-基]甲酮	447	第1峰， ChromegaChiral CC4 柱（250 X 21 mm，5 um）和Chiralcel OJ- H柱（250 X 21 mm， 5 um），流動相為 65%液態CO ₂ 和35% MeOH+TEA，使用的 流速為80 mL/min.
613		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(3S)-3-[5-(三氟 甲基)吡啶-2-基] 咪啉-4-基]甲酮	447	第1峰，Chiral Technologies OJ柱 （250 X 21 mm，5 mm），流動相為 75%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的25% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.
614		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8-基)- [(3R)-3-[5-(三氟 甲基)吡啶-2-基] 咪啉-4-基]甲酮	447	第2峰，Chiral Technologies OJ柱 （250 X 21 mm，5 mm），流動相為 75%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的25% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.
615		(4-胺基-1,3-二氫 呋喃并[3,4- c][1,7]噻啉-8- 基)((3R)-3-(4-(三 氟甲基)-2-苯硫 基)-4-咪啉基)甲 酮	451.2	第1峰，Chiral Technologies OX柱 （250 X 21 mm，5 mm），流動相為 65%液態CO ₂ 和具有 0.2% TEA的35% MeOH，使用的流速 為80 mL/min.

實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
616		(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(5-(三氟甲基)-2-苯硫基)-4-咪啉基)甲酮	451.2	第1峰，Chiral Technologies IC柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為70%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速為80 mL/min
617		(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(5-(三氟甲基)-2-苯硫基)-4-咪啉基)甲酮	451.2	第2峰，Chiral Technologies IC柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為70%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的30% MeOH，使用的流速為80 mL/min
618		(4-氨基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R)-3-(4,5-二氯-2-苯硫基)-4-咪啉基)甲酮	451.4	第1峰，Chiral Technologies OJ柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為60%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的40% MeOH，使用的流速為60 mL/min
619		((3R)-4-氨基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4-咪啉基)甲酮	474.8	第2峰，Chiralcel OJ-H柱，流動相為80%液態CO ₂ 和20% MeOH+TEA，使用的流速為80 mL/min

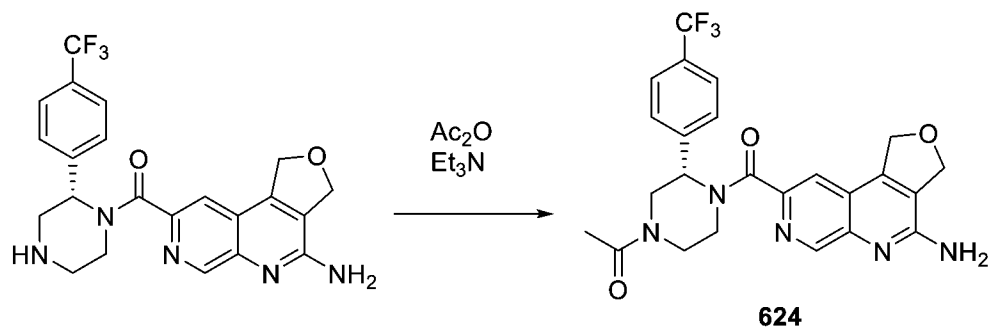
實例	結構	名稱	<i>m/z</i> (ESI): [M+H] ⁺	SFC條件
620		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((1S,5R)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲酮	470.2	第1峰，SFC，使用Chiralcel OJ，2 x 25 cm，5微米，流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的25%甲醇，使用的流速為60 mL/min
621		(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((1R,5S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲酮	470.2	第2峰，SFC，使用Chiralcel OJ，2 x 25 cm，5微米，流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.1%二乙胺的25%甲醇，使用的流速為60 mL/min
622		(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮	473.00和 475.00	第2峰，Chiral Technologies OJ柱（250 X 21 mm，5 mm），流動相為75%液態CO ₂ 和具有0.2% TEA的25% MeOH，使用的流速為80 mL/min

【0187】 實例**623**：(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-1-氧化-3-(4-(三氟甲基)苯基)硫代咪啉代)甲酮。



【0188】 在室溫下，向 (S)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)硫代咪啉代)甲酮 (30 mg, 0.065 mmol) 在1.5 mL的DCM中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸 (36.5 mg, 0.163 mmol, 西格瑪奧德里奇公司)。在室溫下，將混合物攪拌2 h (LCMS顯示形成了磺和亞磺的混合物)，然後在2.5 mL的0.5 N NaOH和25 mL的DCM之間分配。將有機相分離並濃縮。將殘餘物經由RP-HPLC (水中的10%-90% 0.1% TFA介導的CH₃CN) 純化，以給出呈灰白色固體的(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-1-氧化-3-(4-(三氟甲基)苯基)硫代咪啉代)甲酮2,2,2-三氟乙酸酯 (2 mg, 3.39 μmol, 5.2%產率)。m/z (ESI): 476.9 [M+H]⁺。 ¹⁹F NMR (甲醇-d₄, 376 MHz) δ -64.16 (s, 3F), -77.26 (s, 3F)。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400 MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (m, 4H), 6.34 (m, 1H), 5.56 (m, 2H), 5.23 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 5.4, 13.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.13 (m, 2H)。

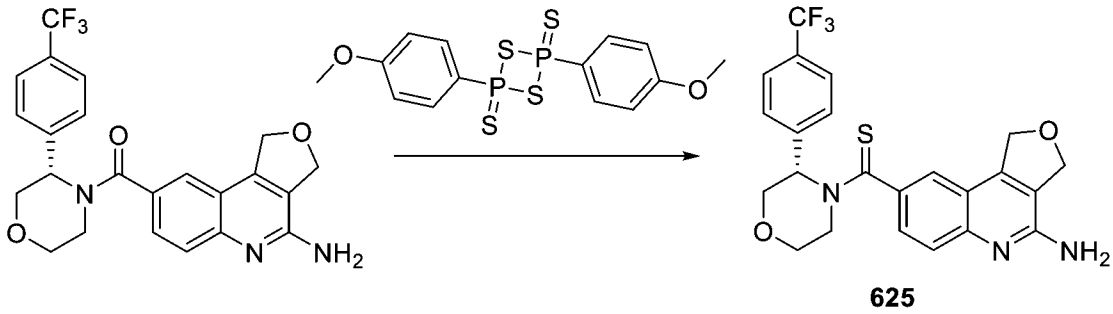
【0189】 實例624：(S)-1-(4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-羰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮。



【0190】 在0°C下，向 (S)-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)(2-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)甲酮 (50 mg, 0.113 mmol) 在1.5 mL的DCM中之溶液中添加乙酸酐 (13.81 mg, 0.135 mmol, 西格瑪奧德里奇公司)，隨後添加三乙胺 (31.7 μL, 0.226 mmol, 西格瑪奧德里奇公司)。在0°C下，將混合物攪拌20 min，隨後在室溫下攪拌10 min，然後在1 mL的0.5 N NaOH和10 mL的DCM

之間分配。將有機相用1 mL鹽水洗滌，濃縮，並將殘餘物在RP-HPLC上（水中的10%-90% 0.1% TFA介導的CH₃CN）純化，以給出呈棕色固體的 (S)-1-(4-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-羰基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮 雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（55 mg，0.077 mmol，68.4%產率）。*m/z* (ESI): 486.1 [M+H]⁺。 ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz) δ -60.88 (s, 3F), -74.63 (s, 6F)。 ¹H-NMR 係旋轉異構物的混合物（1/3比率）。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.00 (br s, 0.75H), 8.86 (br s, 0.25H), 7.97 (m, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 5.86 (br s, 0.75H), 5.64 (br s, 0.25H), 5.42 (br s, 1.5H), 5.37 (br s, 0.5H), 5.09 (br s, 2H), 3.8-4.0 (m, 6H), 2.8-3.0 (m, 2H), 1.96 (br s, 3H)。

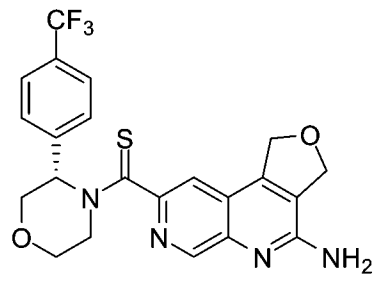
【0191】 實例625： (S)-1-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶代)甲硫酮



【0192】 將勞森氏試劑（Lawesson's reagent）（63.8 mg，0.158 mmol，奧德里奇公司）和 (S)-1-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶代)甲酮（70 mg，0.158 mmol）在1 mL的THF中之混合物於密封玻璃管中在95°C下微波加熱6 h。RP-HPLC純化粗混合物（水中的10%-90% 0.1% TFA介導的CH₃CN）得到了呈黃色固體的 (S)-1-(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)哌啶代)甲硫酮 2,2,2-三氟乙酸酯（69.7 mg，0.122 mmol，77%產率）。*m/z* (ESI): 460.3 [M+H]⁺。 ¹⁹F NMR (甲醇-d₄, 376 MHz) δ -64.14 (s, 3F), -77.05 (s, 3F)。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.91 (m, 1 H), 7.69 - 7.83 (m, 3 H), 7.64 (m, 1 H), 7.51 (br s, 1 H), 7.05 (br s, 1 H), 5.52 (br s, 2 H), 5.20 (br s, 2 H),

4.90 - 5.06 (m, 2 H), 4.73 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H)。

【0193】 實例626：(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲硫酮



將實例626以與實例625相同的方式製備。 *m/z* (ESI): 461.10 [M+H]⁺

HCT116增殖活性

【0194】 將HCT116 MTAP無效和WT細胞接種在RPMI 1640培養基 + 10% 胎牛血清中的96孔組織培養板中。在37°C和5% CO₂下將板孵育過夜。然後用8點或9點連續稀釋的化合物（使用1 μM或10 μM的最高濃度、1：3連續稀釋步驟）以及僅DMSO的對照處理細胞。在藥物的存在下，將細胞孵育6天。根據製造商的建議，使用CellTiter-Glo®發光細胞活力測定（普洛麥格公司（Promega））測量對細胞活力之影響。使用超靈敏發光模組在En Vision™多標記讀取器上讀取分析板。用GraphPad Prism v 5.01使用對稱S形劑量響應最小二乘擬合（希爾斜率固定為-1且頂部約束為100%）或用GeneData Screener使用4參數邏輯斯諦（logistic）模型擬合劑量響應曲線來計算IC₅₀值。

【0195】 可替代地，可以用384孔板格式分析化合物：

【0196】 將化合物（用22點連續稀釋的化合物，使用10 μM或50 μM的最高濃度，1：2連續稀釋步驟）以及僅DMSO的對照預點樣在384孔板上。然後，如上接種HCT116 MTAP無效和WT細胞，並且6天後，使用CellTiter-Glo®發光細胞活

力測定（普洛麥格公司）測量對細胞活力之影響。如上讀取分析板，並且用 GeneData Screener 使用 4 參數邏輯斯諦模型以擬合劑量響應曲線來計算 IC₅₀ 值。報告的 IC₅₀ 表示曲線經過 50% 的對照之值。

[表 12]. HCT116-MTAP 無效和 WT 細胞系增殖

實例	HCT-116 MTAP 無效 IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)	實例	HCT-116 MTAP 無效 IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
300	> 1	> 10	328	0.049	1.000
301	0.006	0.060	329	0.050	1.520
302	0.011	0.167	330	0.403	20.900
303	0.134	2.860	331	0.035	0.897
304	0.710	0.572	332	0.536	23.300
305	0.049	0.611	333	0.058	1.445
306	0.096	2.130	334	0.027	0.706
307	0.022	0.492	335	0.091	2.690
308	0.046	1.720	336	0.039	1.625
309	0.040	0.688	337	0.030	1.465
310	0.066	3.230	338	0.100	5.020
311	0.148	6.740	339	0.020	0.497
312	0.071	3.000	340	0.071	6.445
313	0.033	0.850	341	0.871	13.200
314	0.015	0.606	342	0.117	6.170
315	0.106	4.747	343	0.308	16.250
316	0.035	1.130	344	0.058	1.410
317	0.053	2.370	345	0.346	19.100
318	0.082	2.780	346	0.062	1.950
319	0.145	5.575	347	0.325	4.700
320	0.101	3.675	348	0.784	13.000
321	0.093	4.955	349	0.505	20.800
322	0.006	0.279	350	0.107	2.890
323	0.397		351	0.129	6.005
324	0.186		352	0.717	20.700
325	0.771	>10	353	0.234	6.890
326	0.072	2.580	354	0.487	>10
327	0.043	2.400	355	4.060	>10

實例	HCT-116 MTAP 無效 IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
356	0.257	>10
357	0.175	9.390
358	0.313	14.000
359	0.022	0.765
360	1.050	
361	0.839	
362	3.410	>10
363	1.910	>10
364	3.480	>10
365	1.560	>10
366	0.363	
367	0.368	
368	0.457	2.030
369	0.340	15.400
370	0.030	2.020
371	0.022	0.707
372	0.023	0.613
373	0.442	7.820
374	0.161	9.890
375	0.003	0.058
376	0.029	1.220
377	0.037	1.106
378	0.015	0.190
379	0.927	>10
380	0.048	0.906
381	0.084	2.570
382	0.786	>10
383	0.437	13.900
384	0.023	1.680
385	0.151	5.830
386	0.344	5.020
387	0.193	7.250
388	0.838	32.750
389	0.052	1.610
390	0.165	6.360
391	0.073	3.390
392	0.216	>10
393	0.971	>50
394	0.624	36.400
395	0.303	8.240
396	0.866	13.300
397	0.380	32.000
398	0.609	13.150
399	0.197	13.050
400	0.159	6.995
401	0.677	17.550
402	0.833	13.300
403	0.765	0.673

實例	HCT-116 MTAP 無效 IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
404	0.872	9.760
405	0.181	2.700
406	0.155	5.640
407	0.416	4.210
408	0.118	6.360
409	0.029	1.670
410	0.015	0.444
411	0.008	0.352
412	0.725	20.800
413	0.022	0.413
414	0.056	2.800
415	0.073	3.340
416	0.033	0.867
417	0.017	0.523
418	0.010	0.243
419	0.023	0.548
420	0.012	0.338
421	0.914	>50
422	0.633	12.500
423	0.653	33.300
424	0.345	5.690
425	0.147	4.400
426	0.097	4.760
427	0.040	2.540
428	0.074	8.403
429	0.382	20.600
430	0.445	12.600
431	0.337	11.400
432	0.616	22.700
433	0.421	14.600
434	0.468	8.220
435	0.251	3.760
436	0.029	1.720
437	0.924	16.000
438	0.878	15.200
439	0.021	0.887
440	0.014	0.602
441	0.683	15.600
442	0.040	3.610
443	0.013	0.793
444	0.018	0.499
445	0.011	0.240
446	0.014	0.240
447	0.013	0.602
448	0.006	0.130
449	0.007	0.145
450	0.005	0.040
451	0.162	15.350

實例	HCT-116 MTAP 無效 IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
452	0.049	3.458
453	2.175	40.300
454	0.024	0.778
455	>1	>10
456	0.102	4.355
457	8.710	18.600
458	0.018	0.454
459	0.072	6.140
460	0.030	1.813
461	0.864	14.600
462	0.595	14.100
463	0.122	6.550
464	0.195	5.470
465	0.071	3.510
466	0.189	16.600
467	0.982	31.200
468	0.417	37.400
469	0.243	4.950
470	0.340	5.300
471	0.283	6.010
472	0.190	4.470
473	0.017	0.556
474	0.842	6.420
475	0.175	9.490
476	0.068	1.560
477	0.547	>50
478	0.031	1.950
479	0.577	18.900
480	0.092	1.750
481	0.040	1.740
482	>1	>10
483	>1	>10
484	0.656	>10
485	0.107	4.330
486	>1	>10
487	>1	>10
488	>1	7.490
489	>1	5.320
490	>1	4.800
491	0.108	4.385
492	0.764	0.318
493	>1	>10
494	0.352	13.985
495	0.502	
496	0.486	19.800
497	0.477	26.000
498	0.711	21.500
499	1.097	36.600

實例	HCT-116 MTAP 無效 IC ₅₀ (μM)	HCT-116 WT IC ₅₀ (μM)
500	>1	>10
501	0.037	0.689
502	0.819	11.600
503	0.039	0.867
504	0.810	6.380
505	0.330	21.500
506	0.061	2.530
507	0.843	>10
508	0.603	6.610
509	0.325	10.600
510	0.043	1.580
511	0.043	1.130
512	>1	>10
513	0.380	>10
514	0.210	2.590
515	0.047	0.541
516	0.211	9.120
517	0.008	0.151
518	0.086	4.690
519	0.004	0.026
520	0.018	0.120
521	0.030	2.083
522	0.030	0.509
523	0.009	0.213
524	0.031	1.240
525	0.019	0.372
526	0.006	0.120
527	0.027	0.503
528	0.029	1.210
529	0.018	0.502
530	0.004	0.060
531	0.013	0.215
532	0.019	0.400
533	0.045	2.480
534	0.044	2.610
535	0.064	3.163
536	0.019	0.646
537	0.055	2.503
538	0.282	13.300
539	0.027	1.270
540	0.019	0.579
541	0.056	5.330
542	0.235	12.500
543	0.018	1.860
544	0.024	1.010
545	0.031	1.430
546	0.013	0.198
547	0.396	3.850

【0197】 所有在本說明書中引用的公開文件以及專利申請都藉由在本文中引用以其全文特此併入，並且出於所有目的，如同每個單獨的公開文件或專利

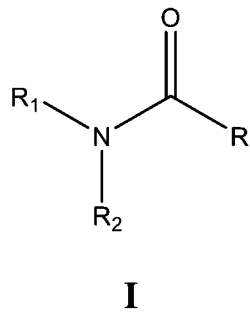
申請確切地並且單獨地指明為藉由引用併入，並且每個文獻以其全部內容被充分闡述。儘管為了清楚理解之目的已經藉由說明和舉例的方式相當詳細地描述了前述發明，但是根據本發明之傳授內容，對熟悉該項技術者容易清楚的是，在不脫離所附申請專利範圍之精神或範圍的情況下可以對本發明進行某些變化和修改。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式I之化合物



其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽：

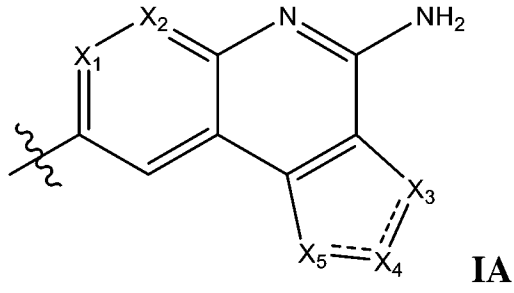
其中R¹、R²和與它們所附接的氮原子形成五員、六員或七員環，該五員、六員或七員環可為飽和的或部分飽和的，並且包含0、1或2個另外的選自O、N或S的相同或不同的雜原子，其中該S原子視需要地被一或兩個側氧基基團取代；

其中由R¹、R²和與它們所附接的氮原子形成的該環可以被0、1、2個或R³取代；

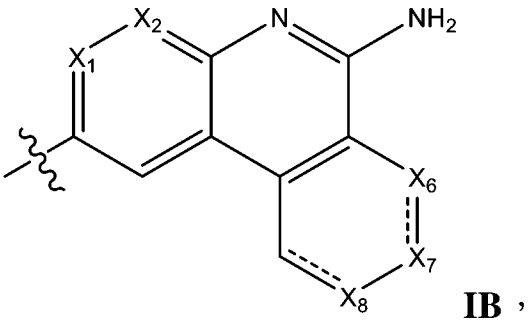
其中R³在每種情況下選自C₁₋₆烷基、鹵代、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆鹵代烷基、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)C₁₋₆鹵代烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆鹵代烷基和五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的相同或不同的雜原子，其中該環可以視需要地被一或多個R^a取代，

其中R^a在每種情況下選自鹵代、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、五氟氫硫基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基；

其中R係選自式IA和IB的三環：



和



其中 係單鍵或雙鍵，

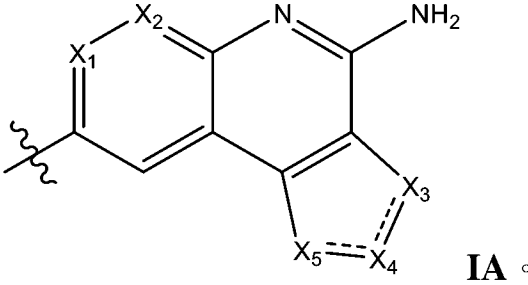
X^1 、 X^2 、 X^6 、 X^7 和 X^8 在每種情況下選自視需要地經取代的N和C，其中取代基選自C₁₋₃烷基；

其中 X^1 和 X^2 兩者不能同時為N，並且 X^6 和 X^7 以及 X^7 和 X^8 不能同時為N；

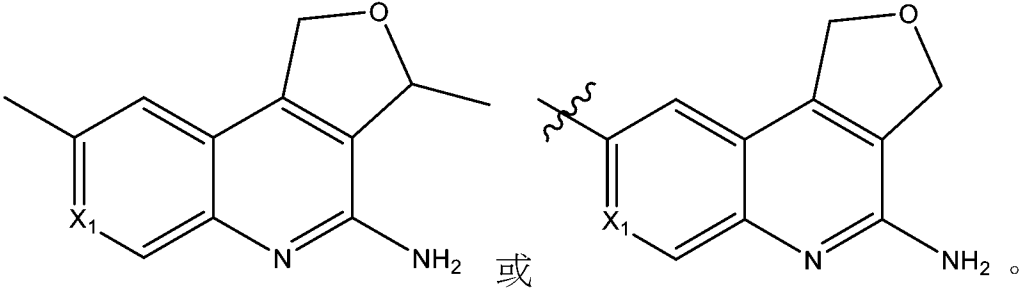
進一步地，其中如果 X^1 係C，其可以視需要地被鹵代取代；

X^3 、 X^4 和 X^5 在每種情況下選自視需要地經取代的C、O、N和S，其中該等取代基選自C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷基(OH)，其中烷基可以視需要地被鹵代取代。

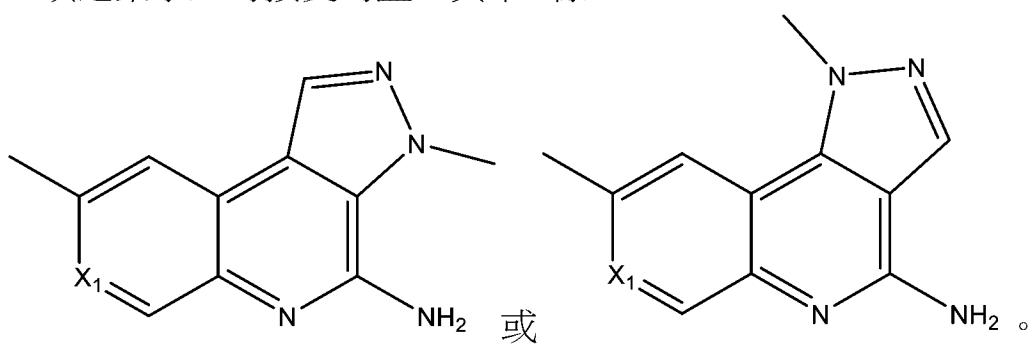
【請求項2】 如請求項1所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R係具有式IA的三環



【請求項3】 如請求項2所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R係



【請求項4】 如請求項2所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R係

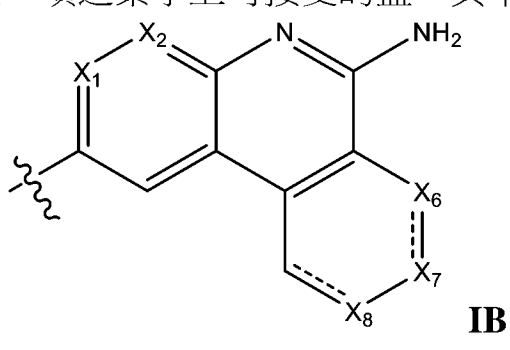


【請求項5】 如請求項3或4中任一項所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中X¹係C。

【請求項6】 如請求項5所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中X¹被鹵代取代。

【請求項7】 如請求項3或4中任一項所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中X¹係N。

【請求項8】 如請求項1所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R係具有式IB的三環



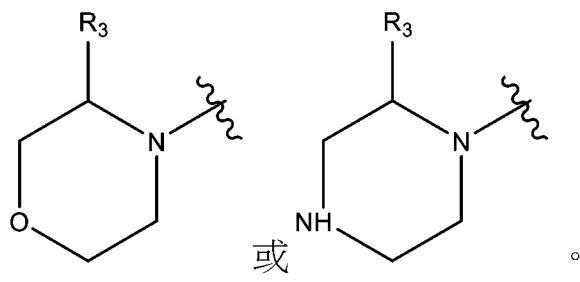
並且R^a、R¹、R²、R³、X¹、X²、X⁶、X⁷和X⁸如在請求項1中所定義。

【請求項9】 如請求項8所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中X¹係N。

【請求項10】 如請求項9所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中X⁷係N。

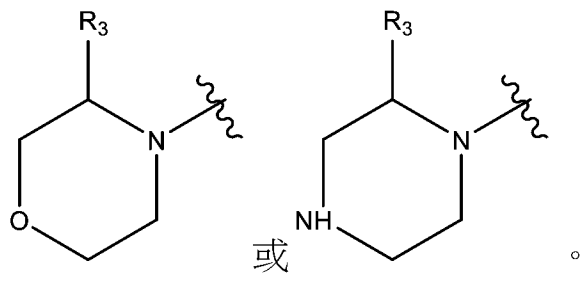
【請求項11】 如請求項5或請求項7所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中 R^1 、 R^2 和與它們所附接的氮原子形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子。

【請求項12】 如請求項11所述的化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中該六員環係



【請求項13】 如請求項8所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中 R^1 、 R^2 和與它們所附接的氮原子形成六員環，該六員環可為飽和的或部分飽和的，並且包含0、1或2個另外的選自O、N或S的雜原子。

【請求項14】 如請求項13所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中該六員環係



【請求項15】 如請求項12或請求項14所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中 R^3 在每種情況下獨立地選自 C_{1-6} 烷基、鹵代和五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個選自O、N和S的雜原子。

【請求項16】如請求項15所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R³在每種情況下選自C₁₋₆烷基、鹵代和五員或六員環，該五員或六員環可為飽和的、部分飽和的或芳香族的，並且包含0、1或2個獨立地選自O、N和S的雜原子，其中該環可以視需要地被一或多個R^a取代。

【請求項17】如請求項16所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R³係苯基、吡啶基、嗒咭基或嘧啶基，其視需要地被一或多個R^a取代。

【請求項18】如請求項17所述的化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中R^a在每種情況下選自鹵代、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、-OC₁₋₃烷基和-OC₁₋₃鹵代烷基。

【請求項19】如請求項1-18中任一項所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，其中該化合物選自：

(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[4,3-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啶基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(環丙基氧基)-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啶基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-嗒咭基)-4-咪啶基)甲酮；

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-乙氧基-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啶基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S,5R)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-嗒咭基)-5-甲基-4-咪啶基)甲酮；

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(五氟-λ~6~-氫硫基)苯基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S,5S)-3-甲基-5-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪啉-4-基]甲酮；

((3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮；

[(3R)-4-胺基-3-甲基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基]-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c]喹啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]咪啉-4-基]甲酮；

(4-胺基-3-甲基-3H-吡唑并[3,4-c]喹啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(二氟甲氧基)-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3S)-3-(6-(三氟甲基)-3-噻吡基)-4-咪啉基)甲酮；

(4-胺基-7-氟-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-基)((3R)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1-吡咯啉基)甲酮；和

(4-胺基-1,3-二氫呋喃并[3,4-c][1,7]噻啉-8-基)-[(3S)-3-[4-(三氟甲基)苯基]咪啉-4-基]甲酮。

【請求項20】 如請求項1-19中任一項所述之化合物，該化合物用作藥物。

【請求項21】 如請求項1至19中任一項所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽，用於在治療癌症的方法中使用，該方法包括向受試者投與有效量的如請求項1-19所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽。

【請求項22】 如請求項21所述之化合物，其中該癌症選自卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、神經膠質母細胞瘤、結腸癌、黑色素瘤、胃癌、胰臟癌或膀胱癌。

【請求項23】 一種藥物組成物，該藥物組成物包含如請求項1-19中任一項所述之化合物、其互變異構物、其立體異構物或前述中的任一項之藥學上可接受的鹽或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。