



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201713665 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：105127561

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/04 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/08/26

美國

62/210264

(71)申請人：藍印藥品公司 (美國) BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：溫洛斯基 史蒂文 馬克 WENGLOWSKY, STEVEN MARK (US)；布魯傑孟 娜
塔莎 BROOIJMANS, NATASJA (NL)；曼德拉 昌德拉塞卡 MIDUTURU,
CHANDRASEKHAR V. (IN)；比富爾科 尼爾 BIFULCO, NEIL JR. (US)

(74)代理人：彭秀霞

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：1 共 221 頁

(54)名稱

適用於治療與 N T R K 相關之病症的化合物及組合物

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS USEFUL FOR TREATING DISORDERS RELATED TO NTRK

(57)摘要

本發明係關於對野生型 NTRK 及其抵抗性突變體具有活性之 NTRK 抑制劑。

This invention relates to inhibitors of NTRK that are active against wild-type NTRK and its resistant mutants.

201713665

發明摘要

※ 申請案號：105-127 56 /

※ 申請日：105 / 8 / 26

※ IPC 分類：

C07D 487/64 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

適用於治療與 NTRK 相關之病症的化合物及組合物

(COMPOUNDS AND COMPOSITIONS USEFUL FOR TREATING
DISORDERS RELATED TO NTRK)

【中文】

本發明係關於對野生型 NTRK 及其抵抗性突變體具有活性之 NTRK 抑制劑。

【英文】

This invention relates to inhibitors of NTRK that are active against wild-type NTRK and its resistant mutants.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

適用於治療與 **NTRK** 相關之病症的化合物及組合物

(COMPOUNDS AND COMPOSITIONS USEFUL FOR TREATING DISORDERS RELATED TO NTRK)

【技術領域】

本發明係關於對野生型 **NTRK** 及其抵抗性突變體具有活性之 **NTRK** 抑制劑。

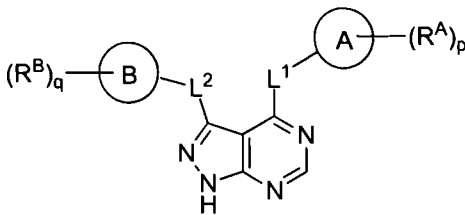
【先前技術】

【0001】 神經營養酪胺酸受體激酶(**NTRK**)1、2 及 3 係活化細胞增殖及存活所涉及之多個下游途徑的受體酪胺酸激酶(**RTK**)。由編碼此等 **RTK** 之基因之異常染色體易位引起的各種基因融合涉及多種癌症的病因，包括高及低級別神經膠質瘤、膽管癌、乳突甲狀腺癌、結腸癌及非小細胞肺癌。對於激酶融合概貌之基因組學分析識別廣泛多種額外癌症類型中之 **NTRK** 融合，包括頭部及頸部鱗狀細胞癌、胰腺癌、肉瘤及黑素瘤，從而提供用於部署此等激酶之抑制劑來治療多個腫瘤學適應症的進一步治療理論根據。

【0002】 將 **NTRK** 融合識別為某些癌症之潛在病因推進多種 **NTRK** 激酶抑制劑之發現及臨床研發，以便治療具有 **NTRK** 融合蛋白質的腫瘤。早期臨床資料支援此方法在為患有特定人惡性腫瘤之患者提供益處方面的可行性。然而，最終，儘管臨床活性的明顯跡象，大多數患者之癌症變得對於激酶抑制劑療法有抵抗力，導致疾病之復發及進展。經由內在突變之激酶再活化係抵抗性之通常機制。當抵抗性發生時，患者之治療選項經常非常有限。因而需要抑制 **NTRK**，以及其抵抗性突變體之化合物。

【發明內容】

【0003】 本發明提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的化合物及醫藥組合物，其中：



式(I)

環 A 及 B 各自獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

每個 L^1 及 L^2 獨立地選自一鍵、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^1)-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 及 $-C(O)-N(R^1)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ ；其中每個伸烷基獨立地以 0-5 次出現之 R' 取代；

每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2R^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ 及 $-P(O)(R^1)(R^1)$ ；其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；

每個 R^1 獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 硫烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代，或 2 個 R^1 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代；

每個 R^a 及 R^b 獨立地選自 C₁-C₆ 烷基、鹵基、羥基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 雜烷基、C₁-C₆ 羥烷基、C₁-C₆ 烷氧基、環烷基、雜環基及氰基，其中烷基、鹵烷基、雜烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基及雜環基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R' 取代；

每個 R' 獨立地選自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 雜烷基、鹵基、羥基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 羥烷基、環烷基及氰基；或 2 個 R' 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環；

p 為 0、1、2、3、4 或 5；且

q 為 0、1、2、3 或 4。

【0004】 本文揭示之任何化合物可單獨或與另一個治療劑組合用於治療本文揭示之任何疾病。

【圖式簡單說明】

【0005】 圖 1 描繪本發明之各種示例性化合物之結構，以及其如藉由 LC-MS 確定之 NMR 峰及質量。

【實施方式】

定義

【0006】 如本文使用，術語「患者」、「受試者」、「個體」及「宿主」係指患有或疑似患有與異常 NTRK 表現(即，藉由經由 NTRK 之信號傳導所導致的 NTRK 活性增加)或生物活性相關之疾病或病症的人類或非人類動物。

【0007】 「治療」此疾病或病症係指改善疾病或病症之至少一個症狀。此等術語，在結合病狀諸如癌症來使用時，係指以下情況中之一或多者：阻礙癌症生長、導致癌症重量或體積縮小、延長患者之預期存活時間、抑制腫瘤生長、減少腫瘤質量、減少轉移性病灶之大小或數目、抑制新轉移性病灶之出現、延長存活、延長無進展存活、延長進展時間及/或增強生活品質。

【0008】 術語「預防」在相對於病狀或疾病諸如癌症來使用時，係指降低病狀或疾病之症狀之頻率或延遲其發作。因此，預防癌症包括，例如，相對於未治療的對照群體，減少接受預防性治療之患者群體中之可偵測癌

性生長之數目，及/或相比於未治療的對照群體，延遲經治療群體中之可偵測癌性生長之出現，例如，以在統計上及/或臨床上顯著之量。

【0009】 術語「治療效果」係指藉由投與本發明之化合物或組合物所引起的在動物，尤其哺乳動物，且更具體而言在人中之有利局部或全身效果。片語「治療有效量」意謂以合理利弊比率來有效治療由 NTRK 之過表達或異常 NTRK 生物活性所造成之疾病或病狀的本發明之化合物或組合物之量。該物質之治療有效量將視正治療之受試者及疾病病狀、該受試者之體重及年齡、該疾病病狀之嚴重性、投與方式及其類似情況而不同，其可由一般熟習此項技術者容易地確定。

【0010】 如本文使用，「顯現抵抗性」意謂在藥物首次投與患者時，患者之症狀改善，不論藉由腫瘤體積之減少、新病灶之數目減少，或醫師用於判斷疾病進展之一些其他手段來量測；然而，彼等症狀在某一時點停止改善，或甚至惡化。在此時，患者被認為對於藥物顯現抵抗性。

【0011】 「脂族基團」係指直鏈、分支鏈或環烴基團且包括飽和及不飽和基團，諸如烷基、烯基及炔基。

【0012】 「伸烷基」係指烷基之二價基團，例如， $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

【0013】 「烯基」意謂含有至少一個雙鍵之脂族基團。

【0014】 「烷氧基」意謂具有與其連接之氧基的烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基及其類似基團。術語「鹵烷氧基」係指一或多個氫原子經鹵基替代的烷氧基，並包括所有氫已經鹵基替代的烷氧基部分(例如，全氟烷氧基)。

【0015】 「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈烴之單價基團，諸如 1-12、1-10 或 1-6 個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中分別稱為 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷基及 C_1 - C_6 烷基。示例性烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊

基、新戊基、己基、庚基、辛基等。

【0016】 「伸烯基」係指具有兩個連接點之烯基。舉例而言，「伸乙烯基」表示基團-CH=CH-。伸烯基亦可為具有一或多個取代基之未經取代形式或經取代形式。

【0017】 「炔基」係指含有 2-12 個碳原子且特徵在於具有一或多個參鍵之直鏈或分支鏈炔鏈。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、炔丙基及 3-己炔基。一個參鍵碳可視情況為炔基取代基之連接點。

【0018】 「伸炔基」係指具有兩個連接點之炔基。舉例而言，「伸乙炔基」表示基團-C≡C-。伸炔基亦可為具有一或多個取代基之未經取代形式或經取代形式。

【0019】 「經伸烷基」或「經烷基」係指其中伸烷基或烷基氫原子藉由經基置換的伸烷基或烷基部分。經伸烷基或經烷基包括一個以上氫原子已經經基置換之基團。

【0020】 「芳族環系統」係此項技術中認可的且係指單環、雙環或多環經環系統，其中至少一個環係芳族。

【0021】 「芳基」係指芳族環系統之單價基團。代表性芳基包括完全芳族環系統，諸如苯基、萘基及蒽基，及其中芳族碳環稠合至一或多個非芳族碳環之環系統，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基或四氫萘基，及其類似基團。

【0022】 「芳基烷基」或「芳烷基」係指烷基氫原子經芳基置換之烷基部分。芳烷基包括一個以上氫原子已經芳基置換之基團。「芳基烷基」或「芳烷基」之實例包括苯甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-萘基、二苯甲基及三苯甲基。

【0023】 「芳氧基」係指-O-(芳基)，其中雜芳基部分如本文定義。

【0024】 「鹵基」係指任何鹵素之基團，例如，-F、-Cl、-Br 或-I。

【0025】 「鹵烷基」及「鹵烷氧基」係指用一或多個鹵基或用其組合取代之烷基及烷氧基結構。舉例而言，術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括其中鹵基係氟的鹵烷基及鹵烷氧基。

【0026】 「鹵伸烷基」係指二價烷基，例如，-CH₂-、-CH₂CH₂-及

-CH₂CH₂CH₂-, 其中一或多個氫原子藉由鹵基置換, 且包括其中所有氫藉由鹵基置換之烷基部分。

【0027】 「雜烷基」意謂視情況取代之烷基, 其中一或多個骨架鏈原子係選自不為碳之原子, 例如氧、氮、硫、磷或其組合。可給定數值範圍, 例如 C₁-C₆ 雜烷基係指鏈中之碳之數目, 其在此實例中包括 1 至 6 個碳原子。舉例而言, -CH₂OCH₂CH₃ 基團被稱為「C₃」雜烷基。與分子結構之其餘部分之連接可經由雜烷基鏈中之雜原子或碳達成。「雜伸烷基」意謂二價的視情況取代之烷基, 其中一或多個骨架鏈原子係選自不為碳之原子, 例如氧、氮、硫、磷或其組合。

【0028】 「碳環環系統」係指單環、雙環或多環烴環系統, 其中每個環完全飽和或含有一或多個不飽和單位, 但是其中沒有環係芳族環。

【0029】 「碳環基」係指碳環環系統之單價基團。代表性碳環基團包括環烷基(例如, 環戊基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團), 及環烯基(例如, 環戊烯基、環己烯基、環戊二烯基及其類似基團)。

【0030】 「環烷基」係指具有 3 至 12 個碳的環狀、雙環、三環或多環非芳族烴基團。任何可取代環原子皆可經取代(例如經一或多個取代基取代)。環烷基可含有稠環或螺環。稠環為共享共同碳原子之環。環烷基部分的實例包括但不限於環丙基、環己基、甲基環己基、金剛烷基及降莧基。在一些實施例中, 環烷基為雙環[3.1.0]己基。

【0031】 「環烷基烷基」係指-(環烷基)-烷基, 其中環烷基及烷基如本文揭示。「環烷基烷基」經由環烷基與母分子結構鍵結。

【0032】 「雜芳族環系統」係此項技術中認可的且係指單環、雙環或多環環系統, 其中至少一個環係芳族且包含至少一個雜原子(例如, N、O 或 S); 且其中沒有其他環係雜環基(如以下定義)。在某些情況下, 係芳族且包含雜原子的環在此環中含有 1、2、3 或 4 個環雜原子。

【0033】 「雜芳基」係指雜芳族環系統之單價基團。代表性雜芳基包括環系統, 其中(i)每個環包含雜原子且係芳族, 例如, 咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基吡唑基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、吲嗪基、嘌呤基、茶啖基及蝶啶基; (ii)每個環係芳族或碳

環基，至少一個芳族環包含雜原子且至少一個其他環係烴環或例如，吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3-(4H)-酮、5,6,7,8-四氫喹啉基及 5,6,7,8-四氫異喹啉基；且(iii)每個環係芳族或碳環基，且至少一個芳族環與另一個芳族環共享橋塔雜原子，例如，4H-噻嗪基。

【0034】 「雜環系統」係指單環、雙環及多環系統，其中至少一個環係飽和或部分不飽和(但是並非芳族)且包含至少一個雜原子。雜環系統可在任何雜原子或碳原子處連接於其側基以得到穩定結構且任一環原子均可視情況經取代。

【0035】 「雜環基」係指雜環系統之單價基團。代表性雜環基包括環系統，其中(i)每個環係非芳族且至少一個環包含雜原子，例如，四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二氧雜環己烷、二氧雜環戊烷、二氮雜卓基、氧氮雜卓基、硫氮雜卓基、嗎啉基及奎寧環基；(ii)至少一個環係非芳族且包含雜原子且至少一個其他環係芳族碳環，例如，1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基；且(iii)至少一個環係非芳族且包含雜原子且至少一個其他環係芳族且包含雜原子，例如，3,4-二氫-1H-哌喃并[4,3-c]吡啶，及 1,2,3,4-四氫-2,6-萘啶。

【0036】 「雜環基烷基」係指經雜環基團取代之烷基。

【0037】 「氰基」係指-CN 基團。

【0038】 「硝基」係指基團-NO₂。

【0039】 「羟基(hydroxy)」或「羟基(hydroxyl)」係指基團-OH。

【0040】 「經伸烷基」係指二價烷基，例如，-CH₂-、-CH₂CH₂-及 -CH₂CH₂CH₂-，其中一或多個氫原子藉由羟基置換，且包括其中所有氫藉由羟基置換之烷基部分。

【0041】 「經取代」無論是否前置有術語「視情況」皆意謂指定部分之一或多個氫經適合取代基置換。除非另外指示，否則「視情況經取代之」

基團可在基團之各可取代位置具有適合取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定群之取代基取代時，在各位置之取代基可相同或不同。在本發明下設想之取代基之組合較佳為使得形成穩定或化學可行化合物之組合。如本文所用之術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及在某些實施例中其回收、純化及用於本文揭示之一或多種目的之條件時不會實質上改變。

【0042】 如本文所用，當例如烷基、*m*、*n* 等之各表述在任何結構中出現一次以上時，其定義意欲獨立於其在相同結構中之其他地方之定義。

【0043】 某些本發明化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋所有此等化合物，包括順-及反-異構物、*R*-及 *S*-鏡像異構物非鏡像異構物、(*D*)-異構物、(*L*)-異構物、其外消旋混合物及其屬於本發明範圍內之其他混合物。額外不對稱碳原子可存在於取代基諸如烷基中。所有此等異構物以及其混合物意欲包括於本發明中。

【0044】 若例如需要本發明之化合物之特定鏡像異構物，其可藉由不對稱合成，或藉由使用手性助劑來衍生而製備，其中將所得非鏡像異構混合物分離且輔助基團裂解以提供純的所需鏡像異構物。或者，當分子含有鹼性官能基諸如胺基，或酸性官能基諸如羧基時，與合適光學活性酸或鹼來形成非鏡像異構鹽，隨後將由此形成之非鏡像異構物藉由在此項技術中熟知之分級結晶或層析方法來拆分，且隨後回收純鏡像異構物。

【0045】 除非另外指示，否則當揭示之化合物由未規定立體化學之結構命名或描繪且具有一或多個對掌性中心時，應瞭解其表示該化合物之所有可能之立體異構物以及其鏡像異構混合物。

【0046】 可使用以下所示之等式計算組合物之「鏡像異構過量」或「鏡像異構過量%」。在以下所示之實例中，組合物含有 90%之一種鏡像異構物(例如 *S*-鏡像異構物)及 10%之另一鏡像異構物(亦即 *R*-鏡像異構物)。

$$ee = (90-10)/100 = 80\%。$$

【0047】 因此，含有 90%之一種鏡像異構物及 10%之另一鏡像異構物之組合物稱為具有 80%之鏡像異構過量。

【0048】 本文所述之化合物或組合物可含有至少 50%、75%、90%、

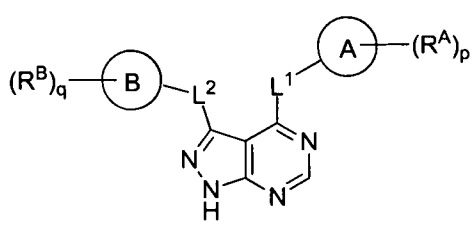
95%或 99%鏡像異構過量之一種形式之化合物，例如，S-鏡像異構物。換言之，該等組合物含有相比 R 鏡像異構物而言鏡像異構過量之 S 鏡像異構物。

【0049】 本文所述之化合物可在構成此等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可用放射性同位素(諸如氘(²H)、氚(³H)、碘-13 (¹³C)或碳-14 (¹⁴C))進行放射性標記。本文揭露之化合物之所有同位素變化形式，無論是否具有放射性，皆意欲涵蓋在本發明之範疇內。另外，本文描述之化合物之所有互變異構形式意欲在本發明範圍內。

【0050】 化合物可呈游離鹼形式呈鹽形式而適用。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似物。(參見例如 Berge 等人(1977)「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19。)

化合物

【0051】 本發明提供式(I)化合物，或其立體異構物、鏡像異構物、互變異構物或同位素標記形式，或任何前述物質之醫藥學上可接受之鹽，其中：



式(I)

環 A 及 B 各自獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

每個 L^1 及 L^2 獨立地選自一鍵、-C(O)-、-N(R¹)-、-N(R¹)-C(O)-、-C(O)-N(R¹)-、-(C₁-C₆ 伸烷基)-N(R¹)-、-N(R¹)-(C₁-C₆ 伸烷基)-、-N(R¹)-C(O)-(C₁-C₆伸烷基)-及-C(O)-N(R¹)-(C₁-C₆伸烷基)-；其中每個伸烷基獨立地以 0-5 次出現的 R'取代；

每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2R^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ 及 $-P(O)(R^1)(R^1)$ ；其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；

每個 R^1 獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 硫烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代，或 2 個 R^1 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代；

每個 R^a 及 R^b 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、鹵基、羥基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、環烷基、雜環基及氰基，其中烷基、鹵烷基、雜烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基及雜環基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R' 取代；

每個 R' 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、鹵基、羥基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、環烷基及氰基；或 2 個 R' 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環；且

p 為 0、1、2、3、4 或 5；且

q 為 0、1、2、3 或 4。

【0052】 在一些實施例中，環 A 為環烷基。在一些實施例中，環 A

為 5 員或 6 員環烷基環。在一些實施例中，環 A 為環戊基或環己基。在一些實施例中，環 A 為雜環基。在一些實施例中，環 A 為 5 員或 6 員雜環基。在一些實施例中，環 A 為四氫吡喃基、四氫呋喃基或吡咯啉基。在一些實施例中，環 A 為環烯基環。在一些實施例中，環 A 為環戊烯基。

【0053】 在一些實施例中，環 B 為芳基。在一些實施例中，環 B 為苯基。在一些實施例中，B 為雜芳基。在一些實施例中，環 B 為吡啶基。在一些實施例中，B 為雜環基。在一些實施例中，環 B 為吡咯啉基。

【0054】 在一些實施例中， L^1 為一鍵、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^1)-$ ；且 L^2 為 $-N(R^1)-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 或 $-C(O)-N(R^1)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-NH-$ 且 L^2 為 $-C(O)-NH-CH(CH_2OH)-*$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2-*$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-CH(CH_3)-*$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)CH_2-*$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)-*$ 、 $-C(O)N(CD_3)CH_2-*$ 、 $-C(O)NHCH(CF_3)-*$ 及 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-N- \end{array} \begin{array}{c} * \\ | \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$ ，其中「*」表示 L^2 結合至環 B 之一部分。在一些實施例中， L^1 為 $-NH-$ ， L^2 為 $-C(O)-$ 且環 B 為吡咯啉基。在一些實施例中， L^1 為 $-NH-$ ， L^2 為 $-C(O)-$ 且環 B 為吡咯啉-1-基。

【0055】 在一些實施例中，每個 R^1 獨立地選自氫及以 0-5 次出現之 R^b 取代的 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，每個 R^1 獨立地選自氫及 $-CH_3$ 。

【0056】 在一些實施例中，每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、硝基、氰基、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 及 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ ；其中烷基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基及雜芳基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代。

【0057】 在一些實施例中，每個 R^A 獨立地選自羥基、 C_1-C_6 烷基、

C₁-C₆ 烷氧基、鹵基、-C(O)-N(R¹)(R¹)、-C(O)OR¹、-S(O)₂R¹ 及 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些實施例中，每個 R^A 另外且獨立地選自-CN、氧雜環丁烷基及 C₁-C₆ 經烷基，或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之 C₃-C₆ 環烷基。在一些實施例中，每個 R^A 獨立地選自羥基、氟基、環氧丙烷-3-基、-CHF₂、-CH₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-OCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OCH₃、-S(O)₂CH₃；或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之環丙基。

【0058】 在一些實施例中，每個 R^B 獨立地選自鹵基、C₁-C₆ 烷基、氰基、C₁-C₆ 烷氧基、芳基、雜芳基及 C₁-C₆ 鹵烷氧基。在一些實施例中，每個 R^B 另外選自側氧基。

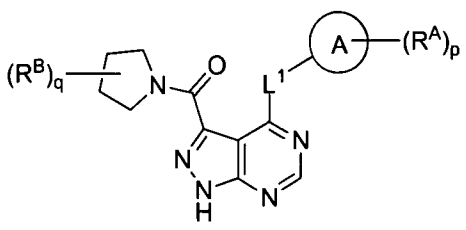
【0059】 在一些實施例中，環 B 為吡咯啉基且至少一個 R^B 為視情況取代之芳基或雜芳基。在一些實施例中，環 B 為吡咯啉基且至少一個 R^B 為視情況取代之苯基或吡啉基。

【0060】 在一些實施例中，環 B 為吡咯啉基，且至少一個 R^B 選自 2,3,5-三氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-5-氟吡啉-3-基、2-氰基-5-氟苯基、2-氟-5-氯苯基、2-甲氧基-3,5-二氟苯基、2-甲氧基-5-氟吡啉-3-基、2-三氟甲氧基-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-二氟甲氧基-5-氟苯基、3-氟苯基、5-氟吡啉-3-基及苯基。

【0061】 在一些實施例中，環 B 為吡咯啉基且一個額外 R^B，若存在，為氟基。

【0062】 在一些實施例中，環 B 不同於吡咯啉基，且每個 R^B 獨立地選自氯基、氟基、側氧基、-CH₃、-CF₃、-CN、-OCH₃、-OCF₃ 及 -OCHF₂。

【0063】 在另一態樣中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



(Ia)，或其立體異構物、鏡像異構物、互

變異構物或同位素標記形式，或任何前述物質之醫藥學上可接受之鹽，其

中：

環 A 選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

L¹ 獨立地選自一鍵、-C(O)-、-N(R¹)-、-N(R¹)-C(O)-、-C(O)-N(R¹)-、-(C₁-C₆ 伸烷基)-N(R¹)-、-N(R¹)-(C₁-C₆ 伸烷基)-、-N(R¹)-C(O)-(C₁-C₆ 伸烷基)-及 -C(O)-N(R¹)-(C₁-C₆ 伸烷基)-；其中每個伸烷基獨立地以 0-5 次出現的 R¹ 取代；

每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、鹵基、C₁-C₆ 雜烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 鹵烷氧基、C₁-C₆ 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)OR¹、-(C₁-C₆ 伸烷基)-C(O)R¹、-SR¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂-N(R¹)(R¹)、-(C₁-C₆ 伸烷基)-S(O)₂R¹、-(C₁-C₆ 伸烷基)-S(O)₂-N(R¹)(R¹)、-N(R¹)(R¹)、-C(O)-N(R¹)(R¹)、-N(R¹)-C(O)R¹、-N(R¹)-C(O)OR¹、-(C₁-C₆ 伸烷基)-N(R¹)-C(O)R¹、-N(R¹)S(O)₂R¹ 及 -P(O)(R¹)(R¹)；其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；

每個 R¹ 獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 硫烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 羥烷基、C₁-C₆ 雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代，或 2 個 R¹ 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代；

每個 R^a 及 R^b 獨立地選自 C₁-C₆ 烷基、鹵基、羥基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 雜烷基、C₁-C₆ 羥烷基、C₁-C₆ 烷氧基、環烷基、雜環基及氰基，其中烷基、鹵烷基、雜烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基及雜環基中之每一者獨立地以

0-5 次出現之 R'取代；

每個 R'獨立地選自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 雜烷基、鹵基、羥基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 羥烷基、環烷基及氰基；或 2 個 R'與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環；且

p 為 0、1、2、3、4 或 5；且

q 為 0、1、2、3 或 4。

【0064】 在一些實施例中，環 A 為環烷基。在一些實施例中，環 A 為 5 員或 6 員環烷基環。在一些實施例中，環 A 為環戊基或環己基。在一些實施例中，環 A 為雜環基。在一些實施例中，環 A 為 5 員或 6 員雜環基。在一些實施例中，環 A 為四氫吡喃、四氫呋喃或吡咯啉基。在一些實施例中，環 A 為環烯基環。在一些實施例中，環 A 為環戊烯基。

【0065】 在一些實施例中，L¹ 為一鍵、-C(O)-或-N(R¹)-。在一些實施例中，L¹ 為-NH-。

【0066】 在一些實施例中，每個 R¹ 獨立地選自氫及以 0-5 次出現之 R^b 取代的 C₁-C₆ 烷基。在一些實施例中，每個 R¹ 獨立地選自氫及-CH₃。

【0067】 在一些實施例中，每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、鹵基、C₁-C₆ 雜烷基、C₁-C₆ 鹵烷基、C₁-C₆ 鹵烷氧基、C₁-C₆ 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、硝基、氰基、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)OR¹、-SR¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂-N(R¹)(R¹)、-N(R¹)(R¹)、-C(O)-N(R¹)(R¹)、-N(R¹)-C(O)R¹、-N(R¹)-C(O)OR¹ 及 -N(R¹)S(O)₂R¹；其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代。

【0068】 在一些實施例中，每個 R^A 獨立地選自羥基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、鹵基、-C(O)-N(R¹)(R¹)、-C(O)OR¹、-S(O)₂R¹ 及 C₁-C₆ 鹵烷基。在一些實施例中，每個 R^A 另外且獨立地選自-CN、氧雜環丁烷基及 C₁-C₆ 羥烷基，或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之 C₃-C₆ 環烷基。在一些實施例中，每個 R^A 獨立地選自羥基、氟基、

環氧丙烷-3-基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之環丙基。

【0069】 在一些實施例中，每個 R^B 獨立地選自鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、芳基、雜芳基及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷氧基。在一些實施例中，每個 R^B 另外選自側氧基。

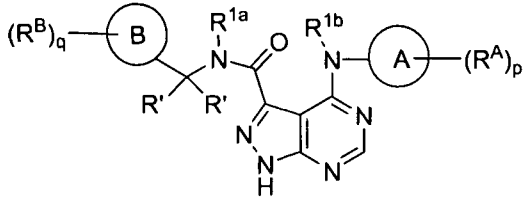
【0070】 在一些實施例中，在環 B 為吡咯啉基時，至少一個 R^B 選自 2,3,5-三氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-5-氟吡啶-3-基、2-氰基-5-氟苯基、2-氟-5-氯苯基、2-甲氧基-3,5-二氟苯基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基、2-三氟甲氧基-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-二氟甲氧基-5-氟苯基、3-氟苯基、5-氟吡啶-3-基及苯基。

【0071】 在一些實施例中，當環 B 為吡咯啉基時，一個額外 R^B ，若存在，為氟基。

【0072】 在一些實施例中，p 為 0、1 或 2。

【0073】 在一些實施例中，q 為 1、2 或 3。

【0074】 在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物：



(II)，或其立體異構物、鏡像異構物、

互變異構物或同位素標記形式，或任何前述物質之醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 及 B 各自獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

每個 R^A 及 R^B 獨立地選自經基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 經烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 伸烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}^1)(\text{R}^1)$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 伸烷基})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 伸烷基})$

基 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ 及 $-P(O)(R^1)(R^1)$ ；其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^a 或 2 個 R^b 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；

每個 R^1 獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 硫烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代，或 2 個 R^1 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代；

R^{1a} 選自氫、 C_1-C_6 烷基及氘化 C_1-C_6 烷基；

R^{1b} 選自氫及 C_1-C_6 烷基；

每個 R^a 及 R^b 獨立地選自 C_1-C_6 烷基、鹵基、羥基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 烷氧基、環烷基、雜環基及氰基，其中烷基、鹵烷基、雜烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基及雜環基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R' 取代；

每個 R' 獨立地選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 雜烷基、鹵基、羥基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、環烷基及氰基；或 2 個 R' 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環；且

p 為 0、1、2、3、4 或 5；且

q 為 0、1、2、3 或 4。

【0075】 在一些實施例中，環 A 為環烷基。在一些實施例中，環 A 為 5 員或 6 員環烷基環。在一些實施例中，環 A 為環戊基或環己基。在一些實施例中，環 A 為雜環基。在一些實施例中，環 A 為 5 員或 6 員雜環基。在一些實施例中，環 A 為四氫吡喃、四氫呋喃或吡咯啉基。在一些實施例

中，環 A 為環烯基環。在一些實施例中，環 A 為環戊烯基。

【0076】 在一些實施例中，環 B 為芳基。在一些實施例中，環 B 為苯基。在一些實施例中，B 為雜芳基。在一些實施例中，環 B 為吡啶基。

【0077】 在一些實施例中，每個 R^1 獨立地選自氫及以 0-5 次出現之 R^b 取代的 C_1 - C_6 烷基。

【0078】 在一些實施例中， R^{1a} 為氫、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

【0079】 在一些實施例中， R^{1b} 為氫。

【0080】 在一些實施例中，每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、硝基、氰基、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 及 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ ；其中烷基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基及雜芳基中之每一者獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代。

【0081】 在一些實施例中，每個 R^A 獨立地選自羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 及 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中，每個 R^A 另外且獨立地選自 $-CN$ 、氧雜環丁烷基及 C_1 - C_6 羥烷基，或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中，每個 R^A 獨立地選自羥基、氟基、環氧丙烷-3-基、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ ；或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之環丙基。

【0082】 在一些實施例中，每個 R^B 獨立地選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、芳基、雜芳基及 C_1 - C_6 鹵烷氧基。在一些實施例中，每個 R^B 另外選自側氧基。在一些實施例中，每個 R^B 獨立地選自氯基、氟基、側氧基、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCHF_2$ 。

【0083】 在一些實施例中，每個 R' 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵

烷基及 C₁-C₆ 羥烷基；或 2 個 R' 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環。在一些實施例中，一個 R' 為氫，且另一個 R' 選自氫、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基及 C₁-C₆ 羥烷基；或 2 個 R' 與其連接的原子一起形成環烷基環。在一些實施例中，一個 R' 為氫，且另一個 R' 選自氫、-CH₂OH、-CH₃ 或 -CF₃，或 2 個 R' 與其連接的原子一起形成環丙-1,1-二基環。

【0084】 在一些實施例中，p 為 0、1 或 2。

【0085】 在一些實施例中，q 為 0、1、2 或 3。

【0086】 雖然，如上所述，式(I)、(Ia)或(II)中之變數的各種實施例及其態樣可選自化學部分之群組，但是本發明亦包括以下情況作為其進一步實施例及態樣，其中此變數：a)選自此群組中之化學部分之任何子集；及 b)此群組之任何單一成員。

【0087】 雖然對於式(I)、(Ia)及(II)中之每個變數個別地闡明(或暗示，如先前段落中論述)其各種實施例及態樣，但是本發明涵蓋式(I)、(Ia)及(II)中之變數中之每一者之不同實施例及態樣的所有可能組合。

【0088】 本發明之示例性化合物之結構以及 NMR 及 LCMS 資料在圖 1 中示出。在某些實施例中，本發明之化合物選自由以下組成之群：圖 1 中之化合物中之任一者及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑化物、水合物、互變異構物、立體異構物及同位素標記衍生物。

【0089】 本發明亦提供含有醫藥學上可接受之載劑及任何式(I)、(Ia)及(II)化合物的醫藥組合物。

【0090】 此等化合物之醫藥學上可接受之鹽亦預期用於本文所述之用途。

【0091】 「醫藥學上可接受之鹽」係指保持其生物性質且沒有毒性或在其他方面不合醫藥用途需要的本發明之化合物之任何鹽。醫藥學上可接受之鹽可從在此項技術中熟知之各種有機及無機相對離子衍生且包括。此等鹽包括：(1)與有機或無機酸所形成的酸加成鹽，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、胺基磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、環戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、山梨酸、抗壞血酸、蘋果酸、馬來酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-

經基苯甲醯基)苯甲酸、苦味酸、肉桂酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、苯甲酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、環己基胺磺酸、奎尼酸、黏康酸及其類似酸；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子(a)置換為金屬離子，例如，鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子，或鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鋅及氫氧化鋇，氨或(b)與有機鹼配位時所形成的鹽，所述有機鹼諸如脂族、脂環族或芳族有機胺，諸如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苳基乙烯-二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、N-苳基苯乙胺、N-甲基葡萄胺哌嗪、參(羥甲基)-胺基甲烷、四甲基銨氫氧化物及其類似物。醫藥學上可接受之鹽進一步包括，僅舉例而言，鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及其類似物，且當化合物含有鹼性官能度時，無毒有機或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽等。

醫藥組合物

【0092】 本發明之藥物組合物包含一或多種本發明化合物及一或多種生理或醫藥學上可接受之載劑。術語「醫藥學上可接受之載劑」係指涉及承載或運輸任何標的組合物或其組分的醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。每個載劑必須在與標的組合物及其組分相容且不傷害患者的意義上是「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑之材料之一些實例包括(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二

醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原水；(17)等張生理食鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)用於醫藥調配物中之其他無毒相容物質。

【0093】 本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧劑、以表面方式、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入儲集囊投與。如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病變內及顱內注射或輸注技術。在一些實施例中，組合物係經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑加以調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於 1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受之媒劑及溶劑尤其為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，習慣上將無菌、非揮發性油用作溶劑或懸浮介質。

【0094】 出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備可注射劑，諸如橄欖油或蓖麻油之天然醫藥學上可接受之油亦如此，尤其以其聚氧乙基化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他通常使用之界面活性劑(諸如吐溫(Tween)、斯盤(Span))及其他乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於調配目的。

【0095】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型(包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液)經口投與。在供經口使用之錠劑之情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式進行之經口投藥，適用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當水性懸浮液為經口使用所需時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0096】 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於經直腸投

藥之栓劑形式投與。此等組合物可藉由混合藥劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體之適合非刺激性賦形劑加以製備且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。此等物質包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0097】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可以表面方式投與，尤其當治療目標包括可易於藉由表面用藥到達之區域或器官時，包括眼、皮膚或下腸道疾病。易於製備用於此等區域或器官之各者之適合表面調配物。用於下腸道之表面用藥可以直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合灌腸劑調配物形式實現。亦可使用表面經皮貼片。

【0098】 對於表面用藥，醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種載體中之活性組分的適合軟膏劑形式調配。用於本發明化合物之表面投藥之載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分的適合洗劑或乳膏劑形式調配。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、十六烷基酯蠟、十六十八醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

【0099】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入劑投與。此等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備且可採用苯甲醇或其他適合防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑製備成於鹽水中之溶液。

【0100】 可與載劑物質組合以產生呈單一劑型之組合物之本發明化合物的量將視所治療宿主及特定投藥模式而變化。較佳地，應調配該等組合物以使在每天每公斤體重 0.01-100 mg 之間的劑量之抑制劑可向接受此等組合物之患者投與。

劑量

【0101】 本發明之化合物之毒性及治療功效，包括醫藥學上可接受之鹽及氘化變異體，可藉由在細胞培養物或實驗動物中之標準醫藥程序來確定。LD₅₀ 為對於 50%群體致死之劑量。ED₅₀ 為在 50%群體中治療有效之劑量。毒性作用與治療作用之間的劑量比率(LD₅₀/ED₅₀)為治療指數。展現較

大治療指數之化合物係較佳的。在使用顯示毒副作用之化合物時，應謹慎設計將此類化合物靶向受侵襲組織之位置的傳遞系統以使對正常細胞之潛在損害最小化從而減少副作用。

【0102】 自細胞培養檢定及/或動物研究獲得之資料可用於配製用於人類之劑量範圍。此等化合物之劑量較佳在循環濃度範圍內，包括具有極低或沒有毒性之 ED_{50} 。該劑量可取決於使用之劑型及使用之投與途徑而在該範圍內變化。對於任何化合物，治療有效劑量可最初從細胞培養檢定來估計。劑量可在動物模型中配製以達成循環血漿濃度範圍，包括如在細胞培養物中所確定的 IC_{50} (即，達成症狀之一半最大抑制之測試化合物之濃度)。此資訊可用於更精確地確定在人中之有用劑量。血漿中之含量可例如藉由高效能液相層析來量測。

【0103】 亦應瞭解用於任何特定患者之特定劑量及治療方案將取決於多種因素，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投藥時間、排泄速率、藥物組合、及治療醫師之判斷以及所治療特定疾病之嚴重性。本發明化合物在組合物中之量亦將取決於組合物中之特定化合物。

治療

【0104】 NTRK 融合涉及多種類型癌症。此等融合具有與受體之天然或野生型形式相同的完整 NTRK 激酶域；因此，如本文使用，具有與野生型 NTRK 相同激酶域之任何 NTRK 蛋白質(NTRK1、2 或 3)被稱為「野生型 NTRK」。突變可在 NTRK 激酶域中發生，導致突變體對於激酶抑制劑療法具有抵抗力。此等抵抗性突變可使用結構生物學及計算分析，以及藉由檢查其中序列變化產生不同胺基酸之密碼子的密碼子序列來預測。或者，給定抑制劑之抵抗性突變可在實驗上藉由投與抑制劑(例如，已知 NTRK 野生型抑制劑)且使細胞暴露於突變促進劑，諸如 ENU 來識別。將細胞洗滌，然後用遞增濃度(2-100X 增殖 IC_{50})之選定化合物來塗覆。然後，具有細胞外生之孔在 3-4 週之後收集。具體而言，經由兩種方法來識別 NTRK 融合內之胺基酸位置 595(NTRK1 wt 編號)處之突變，其實現從甘胺酸至精胺酸殘基之變化(迄今稱為『G595R』)。此突變隨後證明對於臨床上評估之兩種 NTRK

抑制劑賦予顯著抵抗性(在下表中展示)。如表中示出，化合物相對於野生型 NTRK 具有活性，但是相對於 NTRK 融合之 G595R 突變形式的活性顯著地較小。

化合物	NTRK wt 酶分析 IC ₅₀ (nM)	NTRK wt 細胞 GI ₅₀ (nM)	NTRK G595R 細胞 GI ₅₀ (nM)
厄洛替尼	0.6	2	2700
TSR-011	2.3	32	12000
克唑替尼	9.3	87	9000

【0105】 因此，在另一方面，本發明提供治療患有由異常神經營養酪胺酸受體激酶(NTRK)活性介導之病狀的受試者的方法，包含向受試者投與治療有效量之化合物或本文所述化合物之醫藥組合物。

【0106】 本發明提供抑制野生型 NTRK 及 NTRK 之抵抗性 G595R 突變體的化合物。

【0107】 在另一態樣中，本發明提供治療對於癌症治療顯現抵抗性之受試者的方法，包含向受試者投與治療有效量之化合物或本文所述化合物之醫藥組合物。

【0108】 此外，相對於其他激酶，抑制劑可對於野生型 NTRK 具有選擇性，由此導致與抑制其他激酶相關之毒性減少。因為其相對於野生型及突變體 NTRK 之活性，本文描述之化合物可用於治療患有與異常 NTRK 活性相關之病狀之患者。其亦可用於治療各種癌症。在一些實施例中，癌症選自非小細胞肺癌、乳腺癌、黑素瘤、低級及高級神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、小兒科星細胞瘤、結直腸癌、乳突甲狀腺癌、胰腺癌、頭部及頸部癌症、膽管癌、急性髓性白血病、分泌乳腺癌、唾液癌症及 spitz 樣腫瘤。

【0109】 化合物亦可用於治療對於野生型 NTRK 抑制劑顯現抵抗性之患者，或具有突變形式 NTRK，諸如 G595R 突變體之患者。方法包括投與相對於 NTRK 抵抗性突變體具有活性之本發明之化合物或組合物的步驟。

「活性」意謂在生化檢定中，相對於至少一種抵抗性突變體量測時，化合物具有小於 1 μ M、500 nM、250 nM、100 nM、75 nM、50 nM、25 nM、10 nM 或 5 nM 之 IC₅₀。

【0110】 本文所述化合物及組合物可單獨或與其他化合物，包括其他 NTRK 調控化合物或其他治療劑組合來投與。在一些實施例中，本發明之化合物或組合物可與一或多種選自以下各者之化合物組合來投與：卡博替尼(COMETRIQ)、凡德他尼(CALPRESA)、索拉非尼(NEXAVAR)、舒尼替尼(SUTENT)、瑞格非尼(STAVARGA)、帕納替尼(ICLUSIG)、貝伐單抗(AVASTIN)、克唑替尼(XALKORI)或吉非替尼(IRESSA)。本發明之化合物或組合物可藉由相同或不同投與途徑與其他治療劑同時或依序來投與。本發明之化合物可與其他治療劑一起包括於單一調配物中或在分開調配物中。

合成

【0111】 本發明化合物(包括其鹽及 N-氧化物)可使用已知有機合成技術製備且可根據眾多可能之合成途徑(諸如以下流程中之合成途徑)中之任一者來合成。用於製備本發明化合物之反應可在適合溶劑中進行，該等適合溶劑可由熟習有機合成技術者輕易選擇。在進行反應之溫度下，例如，在可自溶劑之冷凍溫度變動至溶劑之沸騰溫度之溫度下，適當的溶劑可大體上不與起始材料(反應物)、中間體或產物反應。既定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適於特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

【0112】 製備本發明化合物可涉及各種化學基團之保護及脫除保護。保護及脫除保護之需要，及合適保護基團之選擇可藉由熟習此項技術者容易地確定。保護基團之化學可發現於例如 Wuts 及 Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 4 版, John Wiley & Sons: New Jersey, (2006)中，其全部以引用方式併入本文。

【0113】 反應可根據在此項技術中已知之任何合適方法來監測。舉例而言，產物形成可藉由光譜手段來監測，諸如核磁共振(NMR)光譜學(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外線(IR)光譜學、分光光度測定法(例如，UV-可見光)、質譜法(MS)或藉由層析方法諸如高效能液相層析(HPLC)或薄層層析(TLC)。用於化合物表徵之分析儀器及方法：

【0114】 LC-MS：除非另外指示，否則所有液相層析-質譜(LC-MS)

資料(分析樣品之純度及身份)皆用 Agilent 1260 型 LC 系統獲得，該系統使用利用 ES-API 電離之 Agilent 6120 型質譜儀，配備有在攝氏 22.4 度下之 Agilent Poroshel 120(EC-C18，2.7 μ m 粒度，3.0×50 mm 尺寸)逆相管柱。移動相由含 0.1%甲酸之水及含 0.1%甲酸之乙腈的溶劑混合物組成。利用歷經 4 分鐘過程自 95%水性/5%有機至 5%水性/95%有機移動相之恆定梯度。流速恆定在 1 mL/min 下。

【0115】 製備型 LC-MS：在配備有在攝氏 22.4 度下之 Luna 5u C18(2)100A，AXIA 壓緊之 250 x 21.2 mm 逆相管柱之 Shimadzu Discovery VP®製備型系統上進行製備型 HPLC。移動相由含 0.1%甲酸之水及含 0.1%甲酸之乙腈的溶劑混合物組成。利用歷經 25 分鐘過程自 95%水性/5%有機至 5%水性/95%有機移動相之恆定梯度。流速恆定在 20 mL/min 下。在微波中執行之反應在 Biotage 啟動器微波單元中以此方式進行。

【0116】 手性 HPLC：拆分手性混合物之製備 HPLC 在配備有 Chiralpak AS-H 管柱(5 mm, 3.0 cm id x 25 cm L)之 Thar SFC 預-80 儀器中執行。移動相由 SFC CO₂ (A)及 MeOH/0.1% NH₄OH (B)組成。67%至 33% (B)之恆定梯度在 65 g/min 之流速下，使用 100 巴之系統背壓來保持。分離進展藉由 220 nm 之波長下之 UV 偵測來監測。

【0117】 矽膠層析：矽膠層析在 Teledyne Isco CombiFlash® Rf 單元或 Biotage® Isolera Four 單元上執行。

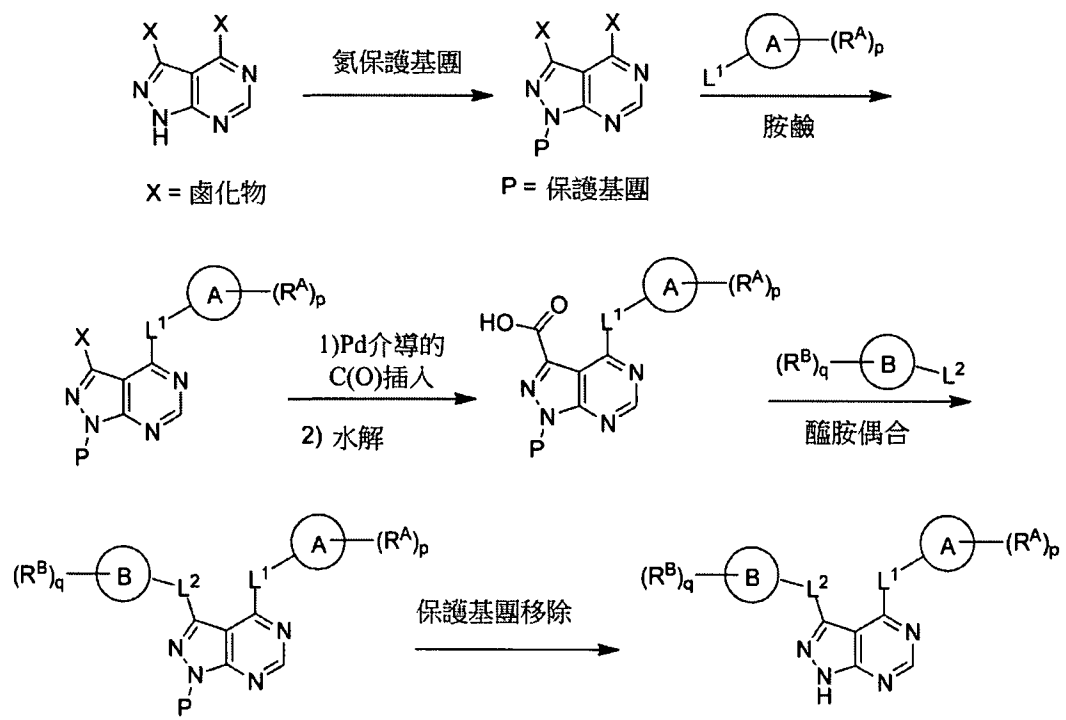
【0118】 質子 NMR：除非另外指示，否則所有 ¹H NMR 光譜皆用 Varian 400MHz Unity Inova 400 MHz NMR 儀器(擷取時間=3.5 秒，伴有 1 秒延遲；16 至 64 次掃描)獲得。當表徵時，所有質子皆於 DMSO-d₆ 溶劑中以關於殘餘 DMSO(2.50 ppm)之百萬分率(ppm)加以報導。

實例

【0119】 以下實例意欲為示例性的，且不意欲以任何方式具有限制性。

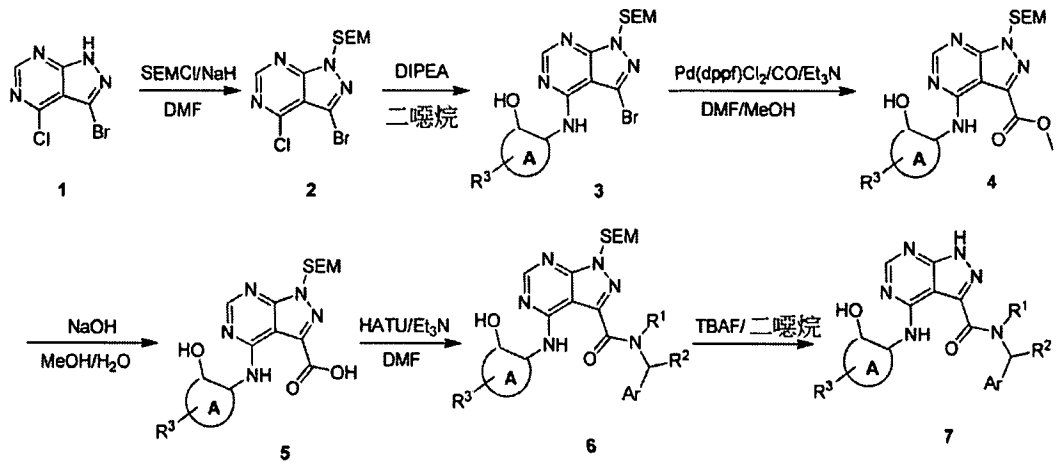
【0120】 以下流程意欲提供關於製備本發明化合物之一般性指導。熟習此項技術者將瞭解可使用製備各種本發明化合物之有機化學之一般知識對該等流程中所示之製劑進行修改或優化。

一般合成 1：

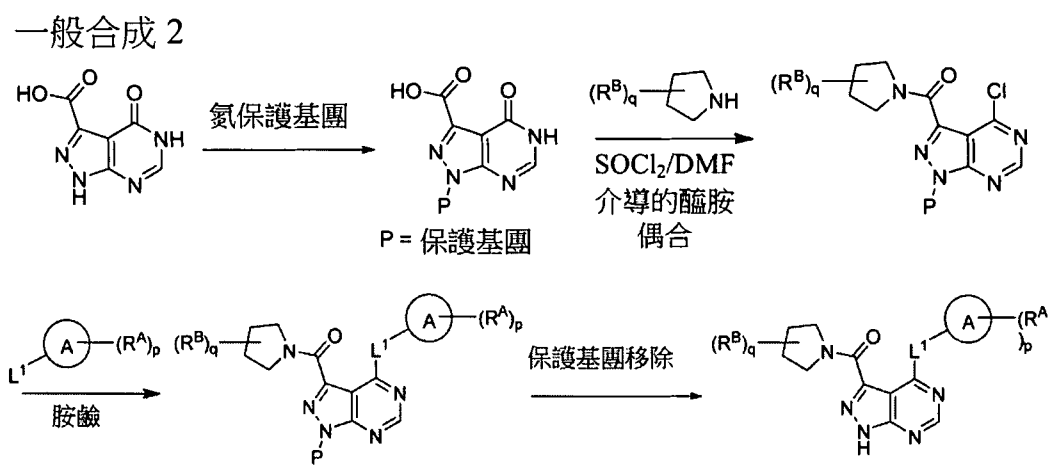


【0121】 對於某些化合物，一般合成開始於二鹵化物取代之 1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶之合適氮保護(P)。氮保護雙環可在合適條件下，例如，在親核芳族取代反應條件下，使用鹼，諸如二異丙基乙胺(DIPEA)，在極性溶劑諸如二噁烷中，在嘧啶環上之鹵化物處使用適當取代之環 A 取代以提供用環 A 取代之雙環。吡唑環之鹵化物可在鈀介導之羰基插入反應條件下取代，隨後水解以提供所得羧酸。羧酸可在合適偶合條件下，例如在醯胺偶合反應條件下與環 B 反應以提供用環 A 及 B 取代之氮保護化合物。移除保護基可提供式 I 化合物。

合成方案 1：

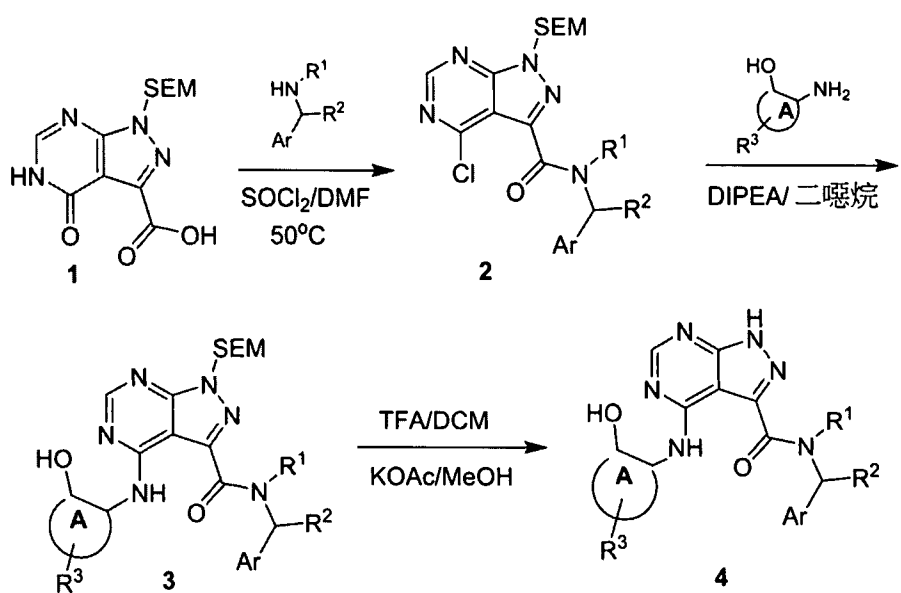


【0122】 稍微更具體型式之一般合成流程 1 在以上合成方案 1 中展示。合成方案開始於 3-溴-4-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 **1** 之 SEM 基團保護。SEM 保護之雜環 **2** 可在親核芳族取代反應條件下，在極性溶劑諸如二噁烷中使用鹼諸如二異丙基乙胺(DIPEA)，用胺基醇取代以提供胺取代之雜環 **3**。3-溴基吡啶并嘧啶 **3** 在 DMF-MeOH 溶劑混合物中經受鈹介導之羰基插入反應以提供甲酯 **4**。酯藉由 NaOH 處理來水解之後，羧酸 **5** 在醯胺偶合反應條件下與苄胺或吡咯啉反應以提供 SEM 保護之化合物 **6**。SEM 保護基可使用 TBAF 或在酸性條件下移除以提供最終化合物 **7**。以下描述之化合物使用一般合成 1、2 或 3 來製備，如分別在合成方案 1、2 或 3 中進一步詳述。



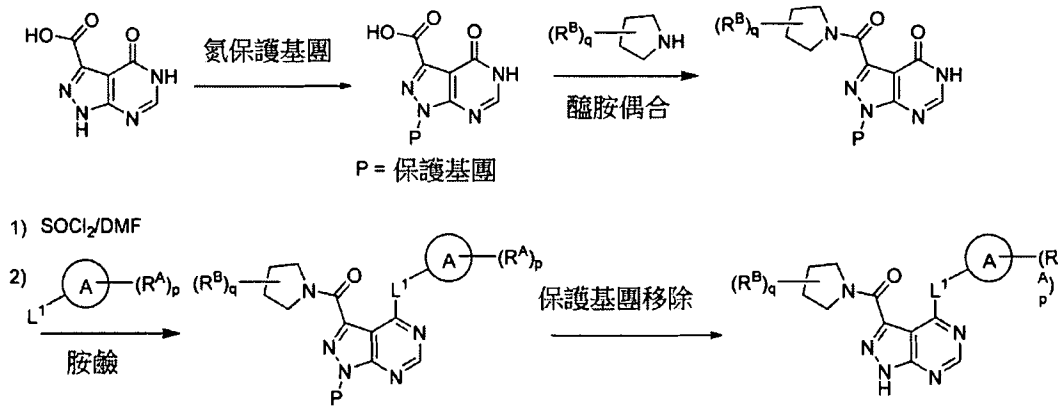
【0123】 對於某些化合物，一般合成開始於 4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合適氮保護(P)。氮保護之雙環可在氯化試劑諸如亞硫醯氯存在下氯化且與胺偶合。所得化合物可在合適條件下，例如，在親核芳族取代反應條件下，使用鹼，諸如二異丙基乙胺(DIPEA)，在極性溶劑諸如二噁烷中，在嘧啶環上之鹵化物處使用適當取代之環 A 取代以提供用環 A 取代之雙環。移除保護基可提供式 I 化合物。以下描述之化合物可使用此一般合成來製備。此外，手性 HPLC 可用來拆分式 I、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、II、(IIa)、(IIb)、(IIc) 化合物的手性混合物。

合成方案 2



【0124】 稍微更具體型式之一般合成流程2在以上合成方案2中展示。合成方案開始於 SEM 保護之 4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸 **1**，其可藉由亞硫醯氯/DMF 來氯化，然後在輕微加熱下與苄胺或吡咯啉偶合以提供 SEM 保護之化合物 **2**。SEM 保護之雜環 **2** 可在親核芳族取代反應條件下，在極性溶劑諸如二噁烷中使用鹼諸如二異丙基乙胺(DIPEA)，用胺基醇取代以提供胺取代之雜環 **3**。SEM 保護基可使用 TBAF 或在酸性條件下移除以提供最終化合物 **4**。

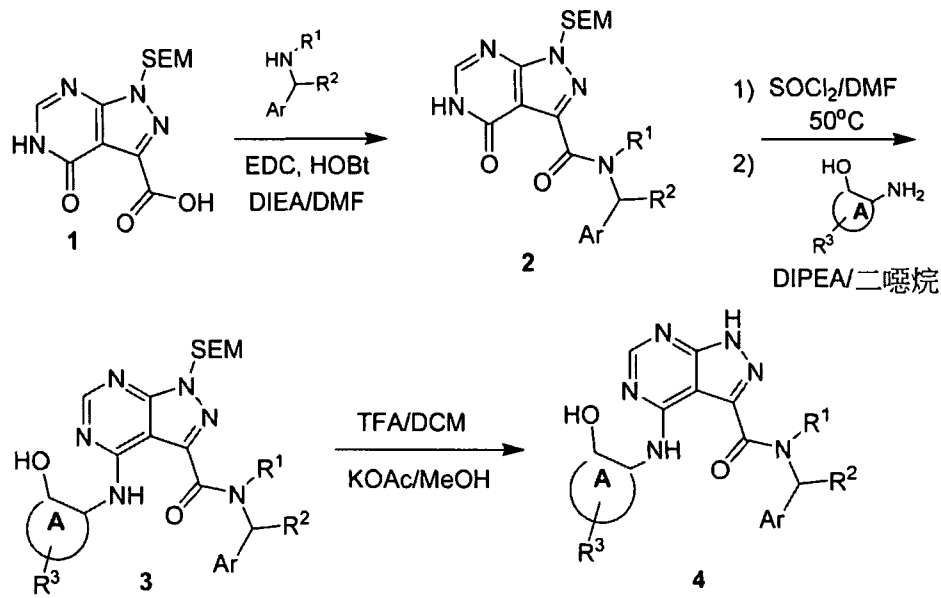
一般合成 3



【0125】 對於某些化合物，一般合成開始於 4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合適氮保護(P)。羧酸可使用醯胺偶合條件來偶合至胺。所得化合物可使用亞硫醯氯來氯化，隨後在合適條件下，例如，在親核芳族取代反應條件下，使用鹼，諸如二異丙基乙胺(DIPEA)，在極性溶劑諸如二噁烷中，在嘧啶環上之鹵化物處使用適當取代之環 A 取代以提

供用環 A 取代之雙環。移除保護基可提供式 I 化合物。以下描述之化合物可使用此一般合成來製備。此外，手性 HPLC 可用來拆分式 I、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、II、(IIa)、(IIb)、(IIc) 化合物的手性混合物。

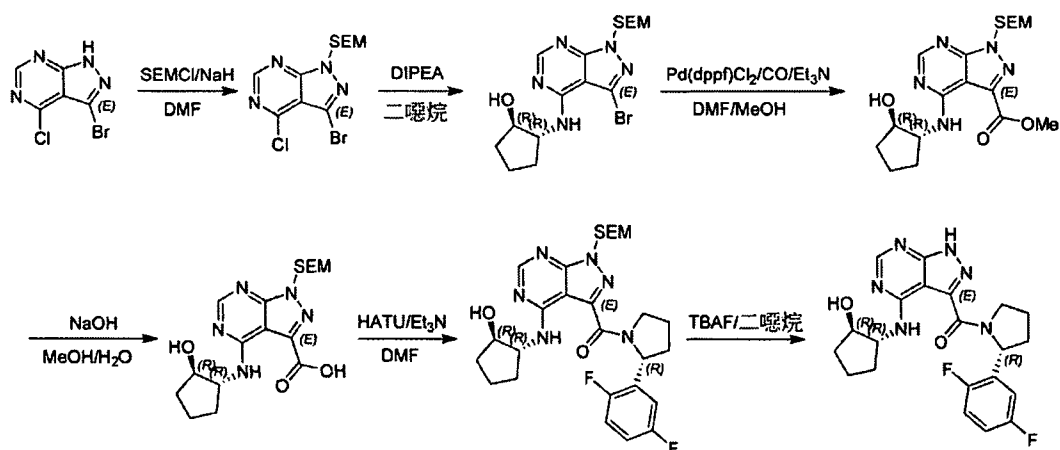
合成方案 3



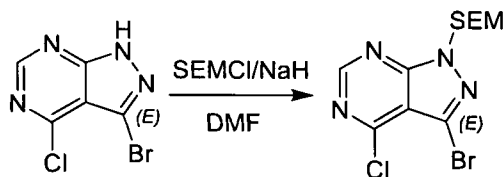
【0126】 稍微更具體型式之一般合成流程 3 在以上合成方案 3 中展示。合成方案開始於 SEM 保護之 4-側氧基-4,5-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸 1，其可在醯胺偶合條件下與苄胺或吡咯啉偶合。SEM 保護之雜環 2 可使用亞硫醯氯/DMF 來氯化，然後在親核芳族取代反應條件下，在極性溶劑諸如二噁烷中使用鹼諸如二異丙基乙胺(DIPEA)，用胺基醇取代以提供胺取代之雜環 3。SEM 保護基可使用 TBAF 或在酸性條件下移除以提供最終化合物 4。

【0127】 圖 1 闡明之所有化合物，以及本發明之其他化合物使用三種一般合成流程中之一者及以上描繪之方案來製備。此外，手性 HPLC 可用來拆分式 I、(Ia)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、II、(IIa)、(IIb)、(IIc) 化合物的手性混合物。某些特定合成實例在實例中闡明。

實例 1. 合成化合物 45

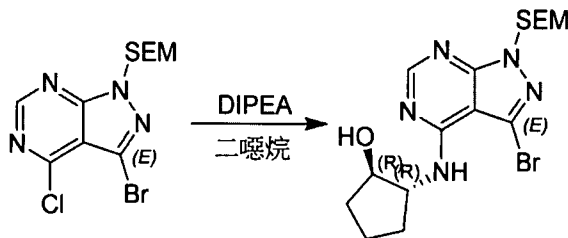


步驟 1：合成 3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶



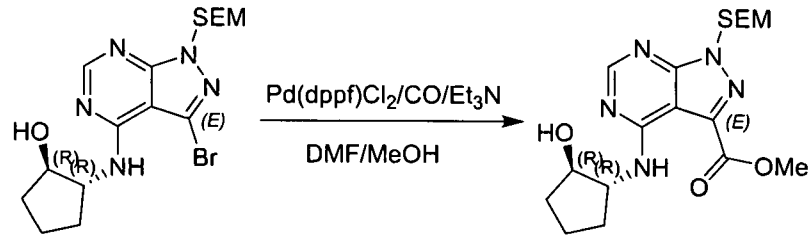
【0128】 在 0℃下向 3-溴-4-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(10.00 g, 42.84 mmol)於 DMF(50.00 mL)中之溶液逐份添加 NaH(2.57 g, 64.25 mmol)。在攪拌 0.5 hr 之後，在 0℃下將 SEM-Cl(8.57 g, 51.40 mmol)逐滴添加至反應歷時 0.5 hr。將反應緩慢加溫至 25℃且攪拌 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc = 1:1, R_f = 0.88)顯示反應完成之後，反應藉由 50 mL 之 H_2O 來緩慢淬滅。混合物用 EtOAc(50 mL*3)萃取，且有機層用鹽水(20 mL*3)洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=20:1)來純化以得到呈無色油之 3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(6.20 g，產率：39.80%)。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.83 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.70 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.97 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.00 (s, 9H)。

步驟 2：合成(1R,2R)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)環戊-1-醇



【0129】 向 3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(2.50 g, 6.87 mmol)及(1R,2R)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(945.38 mg, 6.87 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物添加 DIPEA(1.78 g, 13.74 mmol)，反應混合物允許在 70℃下攪拌 16 hr。一旦 TLC(PE:EtOAc = 5:1)顯示起始物質完全消耗，將混合物真空濃縮且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 30:1~10:1)純化以提供呈黃色油之(1R,2R)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(2.10 g, 4.41 mmol，產率：64.22%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.41 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.13-4.12 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.40-2.39 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 0.97 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz), 0.00 (s, 9H)。

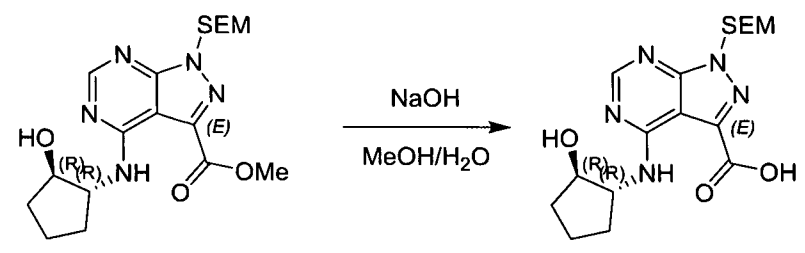
步驟 3：合成 4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



【0130】 向(1R,2R)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(2.10 g, 4.90 mmol)於 DMF(10 mL)及 MeOH(15 mL)中之混合物一份式添加 Pd(dppf)Cl₂(717.07 mg, 980.00 μmol)及 Et₃N(1.49 g, 14.70 mmol)，且反應混合物允許在 70℃下在 CO(50 psi)氣氛下攪拌 30 hr。一旦 TLC(PE:EtOAc = 1:1)及 LCMS 顯示起始物質完全消耗，將混合物過濾且將濾液真空濃縮以獲得呈黃色油之 4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯(2.70 g，粗產物)，其在不進一步純化的情況下直接使用。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.14 (br.s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.70 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 4H), 0.98 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 0.00 (s, 9H)。

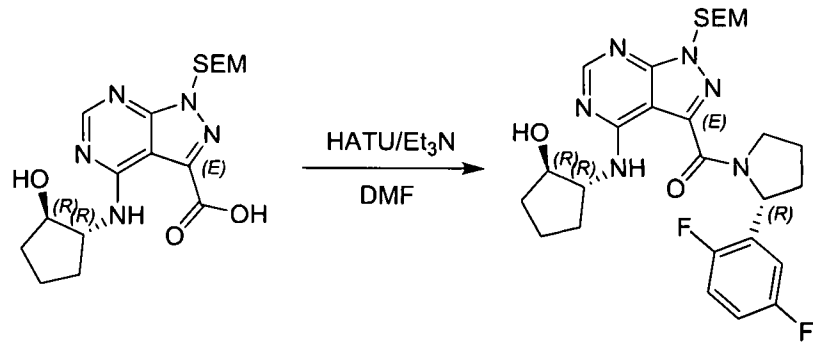
步驟 4：合成 4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)

甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸



【0131】 向甲基 4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(2.70 g, 6.63 mmol)於 MeOH(10 mL)中之混合物，添加 H₂O(10 mL)，隨後一份式添加 NaOH(530.01 mg, 13.25 mmol)。然後，反應混合物允許在 26℃下攪拌 16 hr。一旦 LCMS 及 TLC(PE:EtOAc =1:1)顯示起始物質完全消耗，將 MeOH 藉由在真空中濃縮來移除且殘餘物用 EtOAc(8 mL*2)洗滌。然後，添加 HCl 水溶液(1 N)直至 pH<7 且觀察到形成白色沉澱物為止。將固體藉由過濾來收集且在真空中乾燥以提供呈白色固體之 4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(1.20 g，產率：37.89%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.75 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 0.95 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 0.00 (s, 9H)。

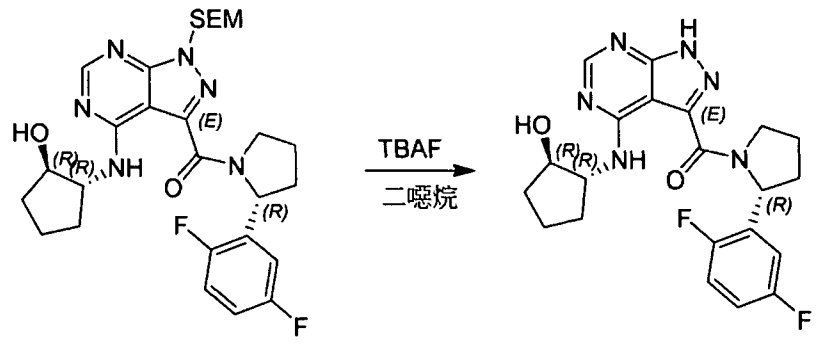
步驟 5: 合成((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)(4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮



【0132】 在 20℃下向 4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(100.00 mg, 254.12 μmol)及 (2R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉(55.87 mg, 304.95 μmol)於 DMF(2 mL)中之混合

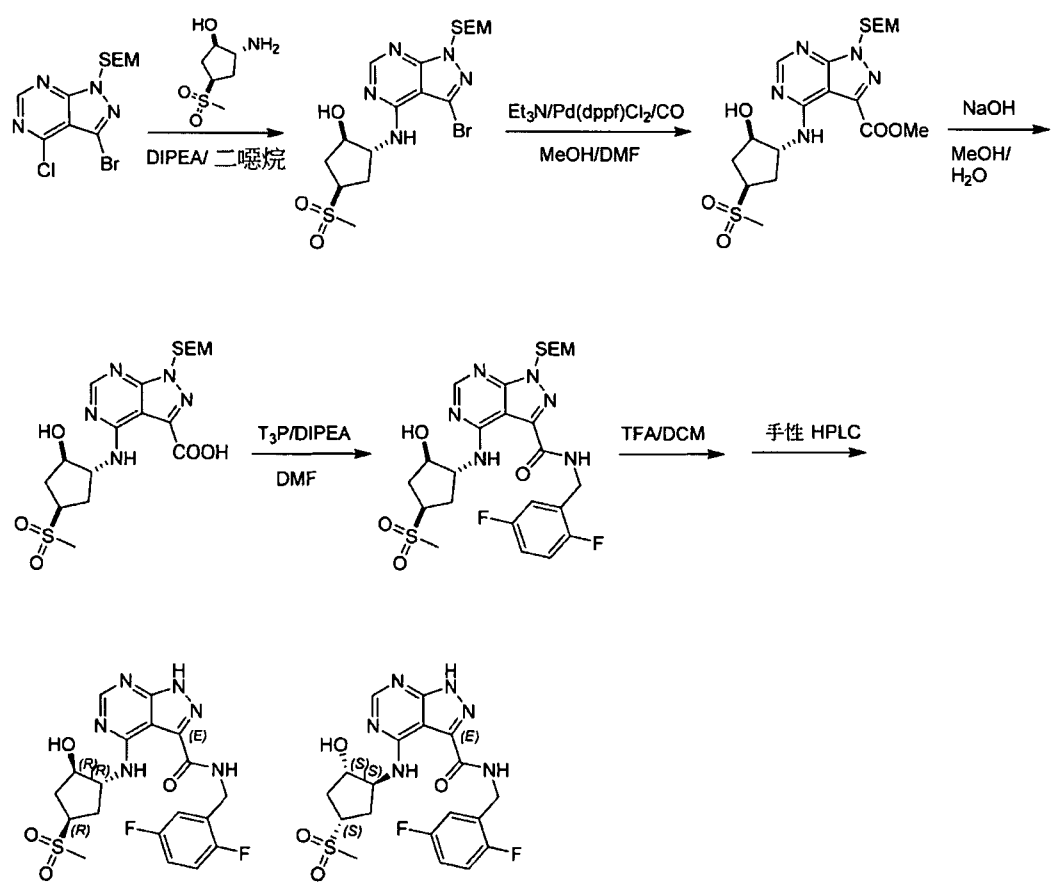
物添加 HATU(144.94 mg, 381.18 μmol)及 Et_3N (128.57 mg, 1.27 mmol)，且在 20°C 下攪拌反應 16 hr。在 LCMS 顯示反應完成之後，將 H_2O (5 mL)添加至混合物，且反應用 EtOAc (10 mL*3)萃取且用鹽水(5 mL*3)洗滌。然後，有機層在 Na_2SO_4 上乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備 TLC($\text{PE}:\text{EtOAc}=1:1$, $R_f=0.5$)純化以得到呈無色油之((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)(4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(20.00 mg，產率：14.09%)。

步驟 6: 合成((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)(4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮

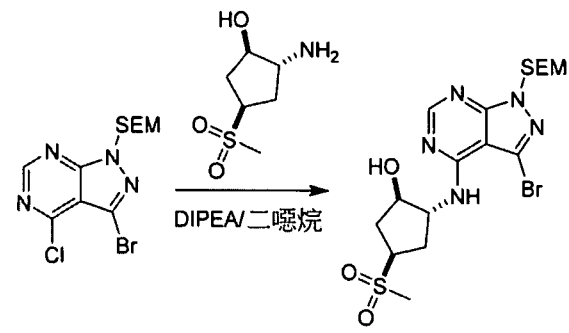


【0133】 在 20°C 下向((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)(4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(20.00 mg, 35.80 μmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液添加 TBAF(80.61 mg, 358.00 μmol)，且在 80°C 下加熱反應 16 hr。在 TLC(EtOAc , $R_f=0.1$)顯示反應完成之後，將溶液濃縮且將 10 mL 之 H_2O 添加至殘餘物。溶液用 EtOAc (10 mL*3)萃取，且有機層在 Na_2SO_4 上乾燥且濃縮。殘餘物藉由酸性製備 HPLC($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 溶劑系統)純化以得到呈棕色固體之((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)(4-(((1R,2R)-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(11.10 mg，產率：72.37%)。

實例 2. 合成化合物 97 及化合物 98



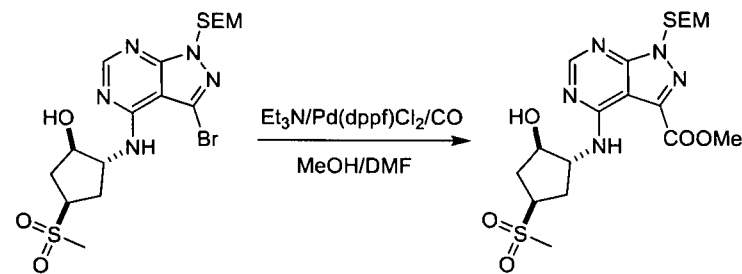
步驟 1：合成(1R,2R,4R)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-(甲磺醯基)環戊-1-醇



【0134】 向 3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(300.00 mg, 824.83 umol)於二噁烷(10.00 mL)中之混合物添加 DIPEA(319.80 mg, 2.47 mmol)及(1R,2R,4R)-2-胺基-4-(甲磺醯基)環戊-1-醇(195.71 mg, 907.31 umol)，且混合物在 90℃下攪拌 32 hr。在 LCMS 顯示反應完成之後，將混合物濃縮以移除 1,4-二噁烷，且殘餘物溶解於 DCM(20 mL)中。有機層用水(10 mL*4)洗滌，在 Na₂SO₄ 上乾燥，且濃縮以得到呈白色固體之(1R,2R,4R)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]

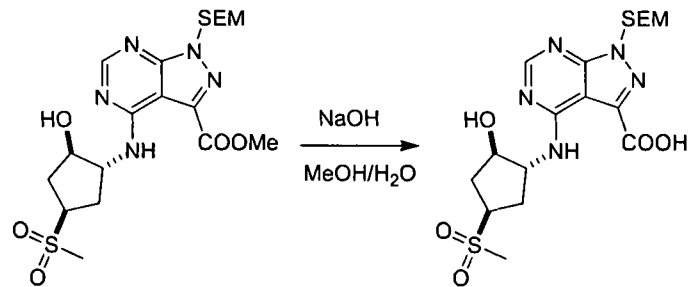
嘧啶-4-基)胺基)-4-(甲磺醯基)環戊-1-醇(350.00 mg, 產率: 83.78%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (s, 1H), 6.23 (br.s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.50 (br.s, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 3H), 2.97 (br.s, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 2H), 0.97 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 0.00 (s, 9H)。

步驟 2: 合成 4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



【0135】 向(1R,2R,4R)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-(甲磺醯基)環戊-1-醇(350.00 mg, 691.03 umol)於 MeOH(10.00 mL)/DMF(2.00 mL)中之混合物添加 Et₃N(139.85 mg, 1.38 mmol)及 Pd(dppf)Cl₂(25.28 mg, 34.55 umol)。添加之後，混合物在 75℃ 下在 CO(50 Psi)下攪拌 16 hr。一旦 LCMS 顯示反應完成，將混合物濃縮以得到粗產物，其藉由製備 TLC(PE:EtOAc=0:1)純化以得到呈紅色固體之 4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯(250.00 mg, 產率: 74.50%)。

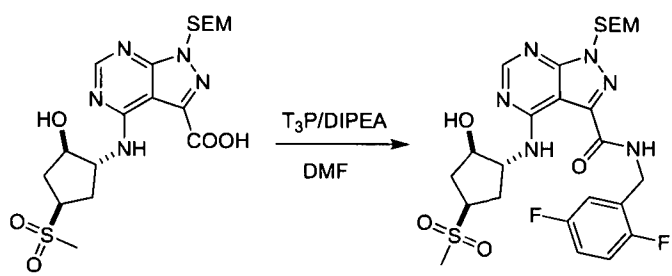
步驟 3: 合成 4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸



【0136】 向 4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯 (250.00 mg, 514.80 umol)於 MeOH(10.00 mL)/H₂O(5.00 mL)中之混合物添加

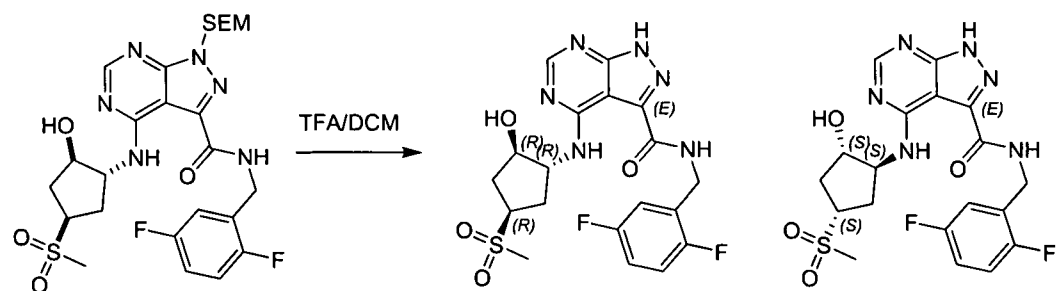
NaOH(41.18 mg, 1.03 mmol)，在 20℃下攪拌 16 hr。一旦 LCMS 顯示反應完成，將混合物濃縮以移除 MeOH。水層用 EtOAc(3 mL*2)洗滌且藉由 HCl(1 M)酸化直至 pH=4 為止，然後將混合物過濾且濾餅在真空下乾燥以提供呈黑色/棕色固體之 4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(180.00 mg，產率：74.14%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.69 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.03 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 0.92 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 0.00 (s, 9H)。

步驟 4: 合成 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺



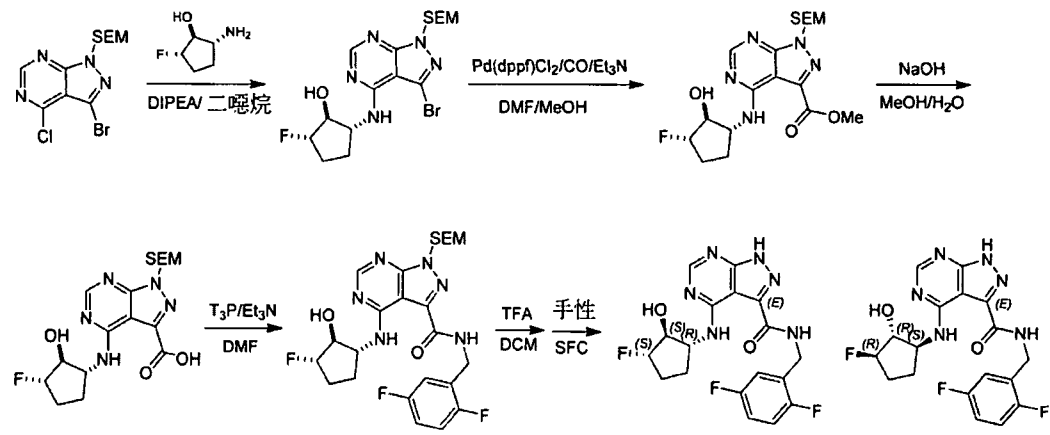
【0137】 向 4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(60.00 mg, 127.23 umol)於 DMF(2.00 mL)中之混合物添加 DIPEA(16.44 mg, 127.23 umol)、(2,5-二氟苄基)甲胺(36.42 mg, 254.46 umol)及 T₃P(40.48 mg, 127.23 umol)。添加之後，混合物在 20℃下攪拌 1 hr，其中 LCMS 顯示反應完成。將混合物添加至水(4 mL)且用 EtOAc(5 mL*3)萃取，且有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥且濃縮以得到呈紅色油之 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(50.00 mg，粗產物)。

步驟 5: 合成 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺

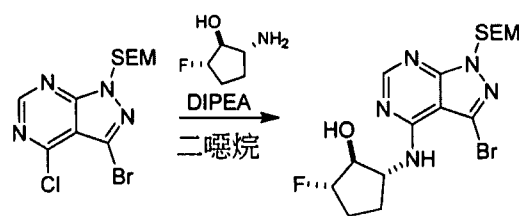


【0138】 在 20 ℃ 下，將 DCM(5.00 mL) 中之 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(50.00 mg, 83.79 μmol)在 TFA(5.00 mL)之混合物中攪拌 16 hr，然後 LCMS 顯示反應完成。將混合物濃縮以得到粗產物，其藉由製備 HPLC(TFA)及手性 HPLC 來純化(拆分異構物之保留時間分別為 7.46 min 及 9.20 min)。獲得呈白色固體之 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(2.80 mg，產率：7.16%)及 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(4.00 mg，產率：10.23%)。此等化合物之 LC-MS 條件如下：流速 = 0.8 mL·min⁻¹，移動相：從 99% [水 + 0.375% v/v TFA] 及 1% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，在此條件下歷時 0.4 min，然後在 3.0 min 內變化至 10% [水 + 0.375% v/v TFA] 及 90% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，然後在 0.45 min 內變化至 100% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，最後在 0.01 min 內變化至 99% [水 + 0.375% v/v TFA] 及 1% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，然後在此條件下歷時 0.64 min；純度分別為 98.887%及 96.551%。

實例 3. 合成化合物 20 及化合物 21

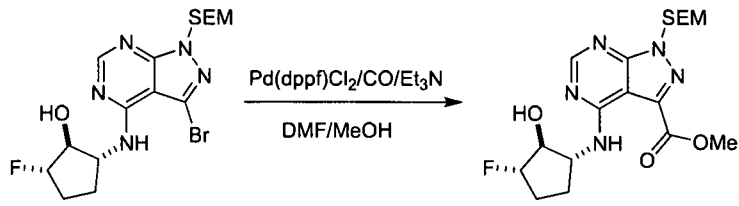


步驟 1：(1S,2R,5S)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-5-氟環戊-1-醇



【0139】 向 3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(600.00 mg, 1.65 mmol)及 2-胺基-5-氟-環戊醇(196.58 mg, 1.65 mmol)於二噁烷(15 mL)中之混合物添加 DIPEA(426.49 mg, 3.30 mmol)。將混合物在 110°C下攪拌 16 hr，然後 TLC(PE/EtOAc =1:1)顯示反應完成。混合物冷卻至 25°C且在減壓下在 50°C下濃縮。向殘餘物添加 EtOAc(50 mL)，且有機相用 H₂O(20 mL*3)洗滌，在 Na₂SO₄上乾燥，過濾且真空濃縮以提供 (1S,2R,5S)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-5-氟環戊-1-醇(600.00 mg，粗產物)。殘餘物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

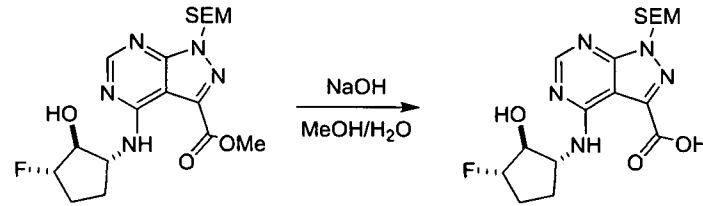
步驟 2：4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



【0140】 在 N₂ 下，向(1S,2R,5S)-2-((3-溴-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-5-氟環戊-1-醇(600.00 mg, 1.34 mmol)於 MeOH/DMF(20 mL, v:v = 2/1)中之溶液添加 Pd(dppf)Cl₂(49.17 mg, 67.21 umol)及 Et₃N(408.03 mg, 4.03 mmol)。在真空下將懸浮液除氣且用 CO 淨化幾次。在 70 °C 下將混合物在 CO(50 psi)下攪拌 16 hr，然後 TLC(PE/EtOAc =1:1)顯示起始物質完全消耗。將反應混合物過濾且將濾液濃縮以提供 4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯(700.00 mg，粗產物)。在不進一步

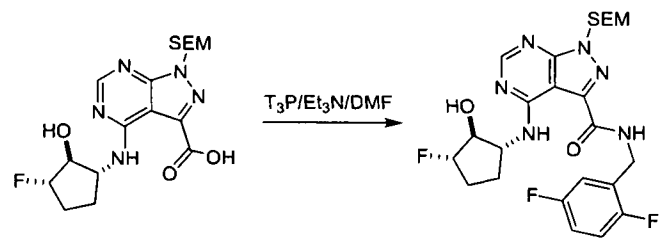
純化之情況下使用該粗產物。

步驟 3：4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸



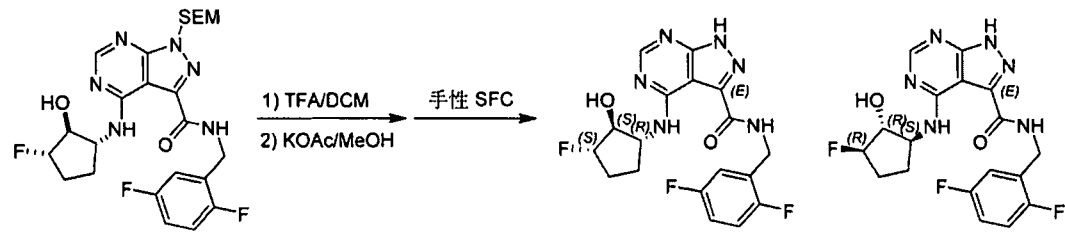
【0141】 向 4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯(700.00 mg, 1.65 mmol)於 MeOH/H₂O(15 mL, v/v = 2/1)中之溶液一份式添加 NaOH(132.00 mg, 3.30 mmol)，其在 25℃下攪拌 2 hr。在 LCMS 顯示反應完成之後，將混合物在 40℃下減壓濃縮。將水相調整至 pH=4 且過濾以提供呈白色固體之 4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(700.00 mg，粗產物)。

步驟 4：N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺



【0142】 在 25℃下向 4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(100.00 mg, 243.01 umol)及 T₃P(231.97 mg, 729.04 umol)之混合物添加 DMF(2.00 mL)中之 Et₃N(49.18 mg, 486.03 umol)，隨後在 10 min 之後一份式添加(2,5-二氟苄基)甲胺(69.57 mg, 486.03 umol)。在 25℃下攪拌混合物 16 hr。在 LCMS 顯示反應完成之後，混合物在 60℃下在減壓下濃縮以提供 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(200 mg，粗產物)。殘餘物不純化且直接使用。

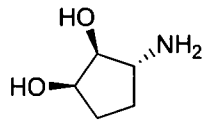
步驟 5：N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺 及 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1S,2R,3R)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺



【0143】 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(200.00 mg, 372.70 μmol)於 TFA/DCM(15.00 mL, v/v = 1/1)中之混合物在 25℃下攪拌 3 hr，然後在 30℃下在減壓下濃縮。向殘餘物添加 MeOH(20 mL)及 KOAc(100 mg)，且混合物在 25℃下攪拌 16 hr。一旦 LCMS 顯示反應完成，混合物在 30℃下在減壓下濃縮。殘餘物藉由酸性製備 HPLC 純化，隨後手性製備 HPLC 以提供呈白色固體之 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1R,2S,3S)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(25.00 mg，產率：16.51%)及呈灰色固體之 N-(2,5-二氟苄基)-4-(((1S,2R,3R)-3-氟-2-羥環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(30.00 mg，產率：19.81%)。此等化合物之 LC-MS 條件如下：流速 = 0.8 mL $\cdot$ min⁻¹，移動相：從 95% [水+ 10mM NH₄HCO₃] 及 5% CH₃CN，在此條件下歷時 0.4 min，然後在 2.6 min 內變化至 10% [水+ 10mM NH₄HCO₃] 及 90% CH₃CN，然後在 0.85 min 內變化至 100% CH₃CN，最後在 0.01 min 內變化至 95% [水+ 10mM NH₄HCO₃]及 5% CH₃CN，然後在此條件下歷時 0.64 min。分別為 97.125%純度及 97.690%純度。

合成胺中間物

實例 4：合成(1R,2S,3R)-3-胺基環戊烷-1,2-二醇



步驟 1：(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇

【0144】 向(3aR,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-酮(92.00 g, 596.78 mmol, 1.00 當量)於 MeOH(2.00 L)中之溶液添加 Pd-C(10%, 12 g)。在真空下將懸浮液除氣且用 H₂ 淨化幾次。混合物在 20°C 下在 H₂(30 psi)下攪拌 4 hr，在此時點 TLC(PE:EtOAc=3:1)顯示起始物質完全消耗。將反應混合物過濾，且在 0°C 下向濾液逐份添加 NaBH₄(34.09 g, 901.14 mmol, 1.51 當量)，且所得混合物在 20°C 下攪拌 0.5 hr。然後將混合物濃縮，且向殘餘物添加 H₂O(500 mL)。混合物用 EtOAc(500 mL*3)萃取，在 Na₂SO₄ 上乾燥，且濃縮以得到呈黃色油之(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(84.00 g，產率：88.98%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.60 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 4.39 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.83 (br.s, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)。

步驟 2：2-((3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吡啶-1,3-二酮

【0145】 在 N₂ 下，向(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(70.00 g, 442.51 mmol, 1.00 當量)、異吡啶-1,3-二酮(80.00 g, 543.74 mmol, 1.23 當量)及 PPh₃(175.00 g, 667.20 mmol, 1.51 當量)於乾燥甲苯(1.00 L)中之攪拌混合物逐滴添加 DIAD(135.00 g, 667.62 mmol, 1.51 當量)。所得混合物在 80°C 下在 N₂ 下攪拌 20 hr。在 TLC(PE:EtOAc=3:1)顯示起始物質完全消耗之後，將混合物濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 80:1/50:1/20:1/10:1)純化以得到呈白色固體之 2-((3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吡啶-1,3-二酮(90.00 g，產率：70.79%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82-7.80 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 5.03-4.96 (m, 2H), 4.61-4.60 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

步驟 3：3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺

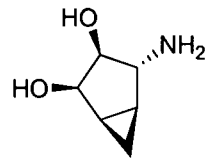
【0146】 2-((3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吡啶-1,3-二酮(90.00 g, 313.25 mmol, 1.00 當量)及

NH₂NH₂·H₂O(32.00 g, 626.50 mmol, 2.00 當量)於 EtOH(600.00 mL)中之混合物在 80℃下攪拌 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc = 3:1)顯示起始物質完全消耗之後，將混合物過濾並濃縮，且將 EtOH(500 mL)添加至殘餘物。在濃縮以移除溶劑之後，添加 PE(1000 mL)且將混合物過濾並濃縮以得到呈黃色油之(3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺(41.00 g, 粗產物)，其在靜置時固化為黃色晶體。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.72 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz), 4.18 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz), 3.39 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38-1.35 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (br.s, 2H)。

步驟 4：(1R,2S,3R)-3-胺基環戊烷-1,2-二醇鹽酸鹽

【0147】 (3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺(10.00 g, 63.61 mmol, 1.00 當量)於 H₂O(55.00 mL)及 HCl(5.00 mL, 12 M)中之混合物在 20℃下攪拌 2 hr。TLC (EtOAc:MeOH = 10:1)顯示起始物質完全消耗。將混合物濃縮以得到呈黃色固體之(1R,2S,3R)-3-胺基環戊烷-1,2-二醇鹽酸鹽(9.20 g, 產率：94.15%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.03 (br.s, 1H), 3.90 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.58-1.56 (m, 1H)。

實例 5：合成(1R,2R,3S,4R,5S)-4-胺基二環[3.1.0]己烷-2,3-二醇



步驟 1：(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇

【0148】 向(3aR,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-酮(90.00 g, 583.81 mmol, 1.00 當量)及 CeCl₃·7H₂O(240.00 g, 644.16 mmol, 1.10 當量)於 MeOH(2.00 L)中之 0℃攪拌混合物逐份添加 NaBH₄(44.00 g, 1.16 mol, 1.99 當量)歷時 0.5 hr。添加之後，在 18℃下攪拌混合物 0.5 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1)顯示起始物質完全消耗。將混合物濃縮，且向殘餘物添加 EtOAc(2000 mL)且溶液在 18℃下攪拌 0.5 小時。然後

將混合物過濾，濾液在 Na_2SO_4 上乾燥且濃縮以得到呈淡黃色油之粗產物 (3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇 (79.00 g, 粗產物)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.88 (s, 2 H), 5.01 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 4.74 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 4.55 (dd, 1H, $J = 9.6, 5.6$ Hz), 2.76 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

步驟 2：3aR,3bR,4aS,5S,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-醇

【0149】 向(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(40.00 g, 256.11 mmol, 1.00 當量)於 DCM(50.00 mL)中之 0°C 攪拌混合物逐滴添加 ZnEt_2 (1 M, 1.00 L, 3.90 當量)。在 15 min 之後，將 CH_2I_2 (550.00 g, 2.05 mol, 8.02 當量)添加至混合物，其在 20°C 下攪拌 16 hr。 TLC (PE:EtOAc = 1:1)顯示起始物質消耗。混合物藉由飽和 NH_4Cl 溶液(200 mL)淬滅，隨後添加 H_2O (500 mL)。混合物用 DCM(500 mL*5)萃取，且合併有機層在 Na_2SO_4 中乾燥且濃縮以得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 0:1/100:1/80:1/ 50:1/20:1/10:1/5:1)純化以得到呈淡黃色油之 (3aR,3bR,4aS,5S,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]-環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-醇(18.00 g, 產率: 41.29%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.87 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.53-4.45 (m, 2H), 2.34 (br.s, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.98-0.94 (m, 1H), 0.63-0.60 (m, 1H)。

步驟 3：2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)異吲哚啉-1,3-二酮

【0150】 在 N_2 下，向(3aR,3bR,4aS,5S,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]-環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-醇(10.00 g, 58.75 mmol, 1.00 當量)、異吲哚啉-1,3-二酮(12.00 g, 81.56 mmol, 1.39 當量)及 PPh_3 (24.00 g, 91.50 mmol, 1.56 當量)於乾燥甲苯(500.00 mL)中之攪拌混合物逐滴添加 DIAD(20.00 g, 98.91 mmol, 1.68 當量)。所得混合物在 80°C 下在 N_2 下攪拌 20 hr。 TLC (PE:EtOAc = 3:1)顯示起始物質完全消耗。將混合物濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc = 80:1/50:1/30:1/20:1/10:1) 純化以得到呈淡黃色油之

2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]-環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)異吲哚啉-1,3-二酮(14.00 g，產率：79.61%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.86-7.83 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.85-0.79 (m, 2H)。

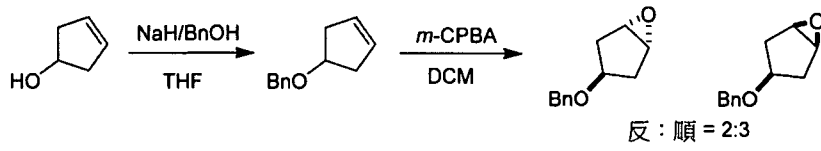
步驟 4：(3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺

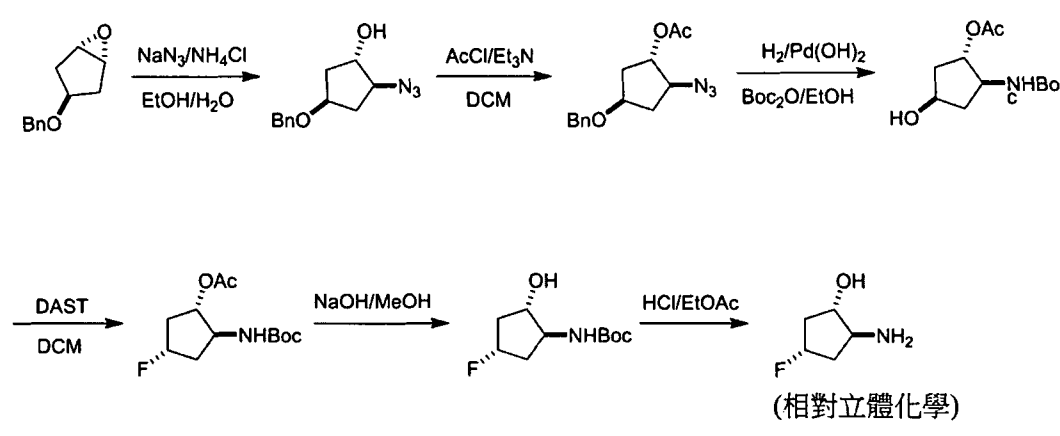
【0151】 2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]-環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)異吲哚啉-1,3-二酮(14.00 g, 46.77 mmol, 1.00 當量)及 NH₂NH₂·H₂O(4.78 g, 93.54 mmol, 2.00 當量)於 EtOH(200.00 mL)中之混合物在 70℃下攪拌 16 hr。TLC (PE:EtOAc=3:1)顯示起始物質完全消耗。過濾混合物，將濾液濃縮，且向殘餘物添加 EtOAc(20 mL)。然後過濾混合物，且濃縮以得到呈黃色油之(3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(7.00 g，產率：88.45%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.06-5.03 (m, 1H), 4.30 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 3.45 (s, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 2H)。

步驟 5：(1R,2R,3S,4R,5S)-4-胺基二環[3.1.0]己烷-2,3-二醇*HCl

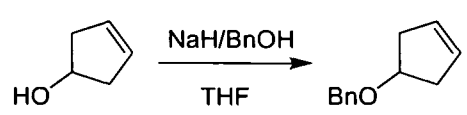
【0152】 (3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-二甲基六氫環丙[3,4]環戊[1,2-d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(1.00 g, 63.61 mmol, 1.00 當量)於 H₂O(5.500 mL)及 HCl(0.5 mL, 12 M)中之混合物在 15℃下攪拌 2 hr。TLC (EtOAc:MeOH = 10:1)顯示起始物質完全消耗。將混合物濃縮以得到呈黃色固體之(1R,2R,3S,4R,5S)-4-胺基二環[3.1.0]己烷-2,3-二醇*HCl(780 mg g，產率：79.9%)。

實例 6：合成(1S,2S,4S)-2-胺基-4-氟環戊-1-醇(相對立體化學)



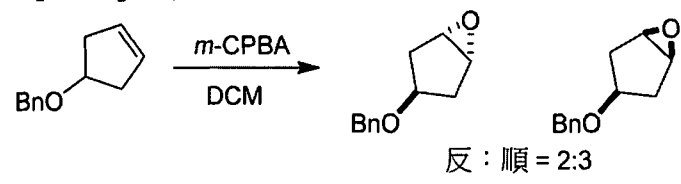


步驟 1：((環戊-3-烯-1-基氧基)甲基)苯



【0153】 在 0℃ 下向環戊-3-烯-1-醇(60.00 g, 713.27 mmol)於 THF(600.00 mL)中之混合物逐份添加 NaH(37.09 g, 927.25 mmol)。起泡停止之後，在 0℃ 下在 45 min 時間內逐滴添加溴甲基苯(158.59 g, 927.25 mmol)，然後加溫至 25℃ 且攪拌 16 hr。TLC (PE/EtOAc = 50/1)顯示反應完成。在低於 5℃ 之溫度下，過量 NaH 用 MeOH(120 mL)淬滅。將混合物加溫至 25℃，用 H₂O(600.00 mL)稀釋，且分離兩個層。水層用乙酸乙酯(200 mL*3)萃取。將合併有機相用鹽水(200 mL)洗滌，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 1/0)純化以提供呈黃色油之((環戊-3-烯-1-基氧基)甲基)苯(120.00 g，產率：96.56%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.28 (m, 5H), 5.72 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H)。

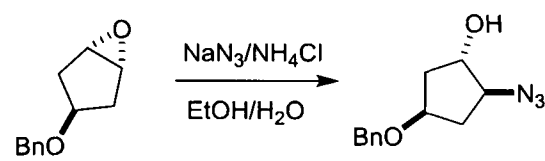
步驟 2：(1R,3S,5S)-3-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷及(1R,3r,5S)-3-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷



【0154】 在 0℃ 下，向((環戊-3-烯-1-基氧基)甲基)苯(120.00 g, 688.71 mmol)於 DCM(600.00 mL)中之混合物一份式添加 m-CPBA(297.68 g, 1.38 mol)。在 25℃ 下攪拌混合物 16 hr。TLC (PE:EtOAc=20:1)顯示反應完成。將

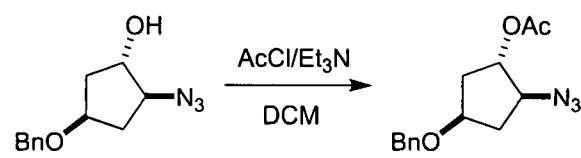
混合物過濾且過量 *m*-CPBA 藉由添加飽和 Na₂SO₃ 水溶液來減少直至觀察到陰性碘化澱粉測試為止。將混合物過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析 (PE:EtOAc=1:0, 20:1) 純化以提供呈黃色油之 (1*R*,3*R*,5*S*)-3-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(56.00 g, 產率: 42.74%)及 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(37.00 g, 產率: 28.24%)。 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷之光譜分析。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31-7.20 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.51-2.35 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H)。 (1*R*,3*R*,5*S*)-3-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷之光譜分析 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31-7.15 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.51-2.35 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H)。

步驟 3：(1*S*,2*S*,4*R*)-2-疊氮基-4-(苄氧基)環戊-1-醇



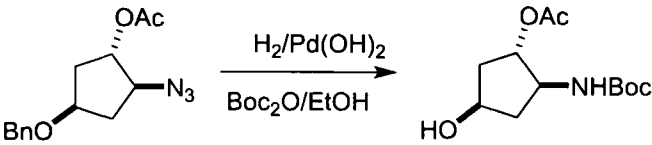
【0155】 在 25℃下，向(1*R*,3*S*,5*S*)-3-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(20.00 g, 105.13 mmol)於 EtOH(760.00 mL)及 H₂O(230.00 mL)中之混合物一份式添加 NH₄Cl(20.98 g, 392.13 mmol)、NaN₃(24.00 g, 369.17 mmol)。將混合物加熱至 80℃且攪拌 16 小時。TLC (PE:EtOAc=10:1)顯示反應完成。將混合物冷卻至 25℃且 EtOH 藉由 N₂來移除，且水相使用 DCM(100 mL*3)來萃取。合併有機相用 H₂O(30 mL*3 洗滌)，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮以提供呈黃色油之(1*S*,2*S*,4*R*)-2-疊氮基-4-(苄氧基)環戊-1-醇(23.00 g, 產率: 93.79%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.43-7.28 (m, 5H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.89 (br.s, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H)。

步驟 4：(1*S*,2*S*,4*R*)-2-疊氮基-4-(苄氧基)環戊基乙酸酯



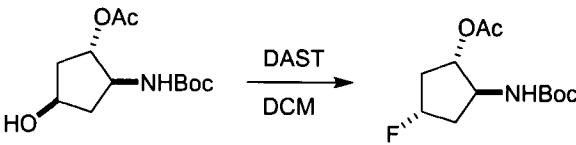
【0156】 在 0℃下在 30 分鐘時間內在 N₂ 下，向(1S,2S,4R)-2-疊氮基-4-(苄氧基)環戊-1-醇(22.90 g, 98.17 mmol)、Et₃N(59.60 g, 589.02 mmol)於 DCM(550 mL)中之溶液逐滴添加乙醯氯(38.53 g, 490.85 mmol)於 DCM(50 mL)中之溶液，在此期間溫度保持在 5℃以下。然後將反應混合物加溫至 25℃且攪拌 16 hr。TLC (PE:tOAc=10:1)顯示起始物質完全消耗。藉由緩慢添加 H₂O(100 mL)來淬滅反應。有機相用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE: EtOAc=100:1, 50:1)純化以提供呈黃色油之(1S,2S,4R)-2-疊氮基-4-(苄氧基)環戊基乙酸酯(17.00 g，產率：62.90%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.28 (m, 5H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H)。

步驟 5：(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥環戊基乙酸酯



【0157】 在 N₂ 下，向(1S,2S,4R)-2-疊氮基-4-(苄氧基)環戊基乙酸酯(8.80 g, 31.97 mmol)於 EtOH(100.00 mL)中之溶液添加 Pd(OH)₂(4.42 g, 31.97 mmol)。在真空下將懸浮液除氣且用 H₂ 淨化幾次。混合物在 H₂(50 psi)下在 70℃下攪拌 32 hr。TLC (PE: EtOAc = 2:1)顯示起始物質完全消耗。過濾反應混合物且濃縮濾液。粗產物藉由矽膠層析(PE:EtOAc=10:1, 2:1)純化以得到呈黃色固體之(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥環戊基乙酸酯(3.80 g，產率：45.84%)。

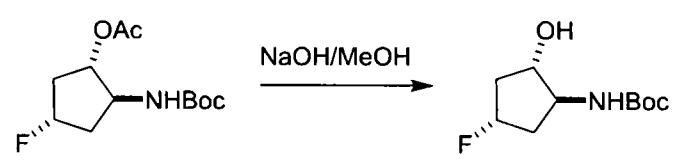
步驟 6：(1S,2S,4S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-氟環戊基乙酸酯



【0158】 在-70℃下在 N₂ 下向(1S,2S,4R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥環戊基乙酸酯(2.57 g, 9.91 mmol)於 DCM(150.00 mL)中之混合物逐滴添

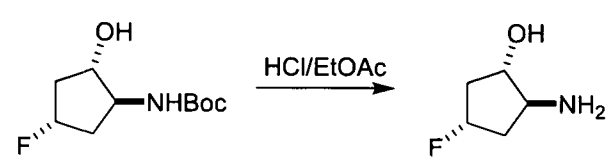
加 DAST(2.40 g, 14.87 mmol)。在 -70 °C 下攪拌混合物 30 min。TLC (PE:EtOAc=2:1)顯示反應完成。將混合物冷卻至 0°C 且添加 NaHCO₃(5 mL, 10%)水溶液且允許攪拌 10 min。將水相用 EtOAc(15 mL*2)萃取，且合併有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，且真空濃縮。粗產物藉由矽膠層析(PE:EtOAc=20:1, 10:1)純化以得到呈黃色油之(1S,2S,4S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-氟環戊基乙酸酯(700.00 mg，產率：27.03%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.14 (s, 0.5H), 5.00 (br.s, 1H), 4.71 (s, 0.5H), 4.14-4.13 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 9H)。

步驟 7：((1S,2S,4S)-4-氟-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯



【0159】 向(1S,2S,4S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-氟環戊基乙酸酯(700.00 mg, 2.68 mmol)於 MeOH(20.00 mL)中之混合物一份式添加 NaOH(160.80 mg, 4.02 mmol)。在 25 °C 下攪拌混合物 1 hr。TLC (PE:EtOAc=3:1)顯示反應完成。混合物在 30°C 下在減壓下濃縮以提供呈白色固體之((1S,2S,4S)-4-氟-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(650.00 mg，粗產物)。

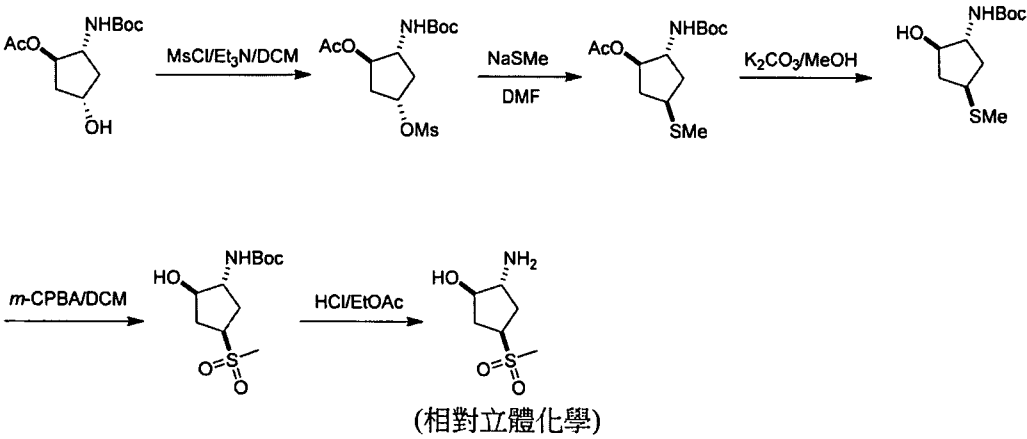
步驟 8：(1S,2S,4S)-2-胺基-4-氟環戊-1-醇(相對立體化學)



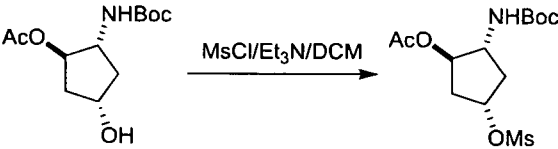
【0160】 ((1S,2S,4S)-4-氟-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(650.00 mg, 2.96 mmol)於 MeOH/HCl(20.00 mL, 4 M)中之混合物在 25°C 下攪拌 1 hr。TLC (PE:EtOAc = 2:1)顯示反應完成。混合物在 30°C 下在減壓下濃縮以提供呈白色固體之(1S,2S,4S)-2-胺基-4-氟環戊-1-醇(相對立體化學)(400.00 mg，產率：86.85%)。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38 (br.s, 3H), 5.09 (d, 1H, *J* = 53.6 Hz), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H),

2.21-2.16 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H)。

實例 7：合成(1R,2R,4R)-2-胺基-4-(甲磺醯基)環戊-1-醇(相對立體化學)

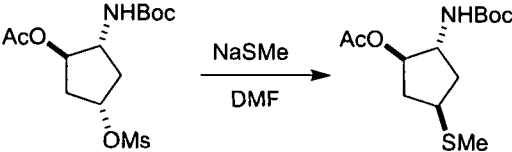


步驟 1：製備(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-((甲磺醯基)氧基)環戊基乙酸酯



【0161】 在 0℃下，向(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥環戊基乙酸酯(3.00 g, 11.57 mmol)及 Et₃N(4.68 g, 46.28 mmol)於 DCM(50.00 mL)中之混合物逐滴添加 MsCl(3.98 g, 34.71 mmol)，然後在 20℃下將混合物攪拌 3 hr。TLC (PE:EtOAc=1:1)顯示反應完成。混合物用水(100 mL*3)洗滌，然後將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到呈黃色固體之(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-((甲磺醯基)氧基)環戊基乙酸酯(3.5 g，粗產物：100%)。

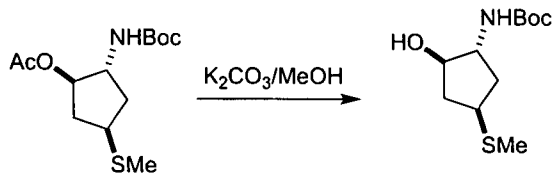
步驟 2：(1R,2R,4R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-(甲硫)環戊基乙酸酯



【0162】 向(1R,2R,4S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-((甲磺醯基)氧基)環戊基乙酸酯(3.50 g, 10.37 mmol)於 DMF(30.00 mL)中之混合物添加 NaSMe(4.36 g, 12.45 mmol)。然後，混合物在 90℃下攪拌 2 hr，且 TLC(PE:EtOAc = 2:1)顯示反應完成。將混合物濃縮以得到呈黃色固體之粗(1R,2R,4R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-(甲硫)環戊基乙酸酯(3.00 g，粗產物

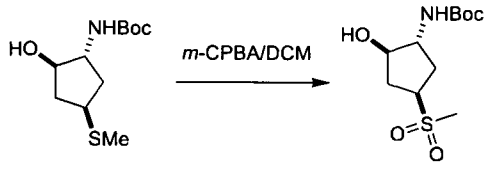
100%)。

步驟 3：((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲硫)環戊基)胺基甲酸第三丁酯



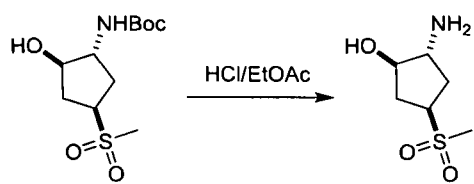
【0163】 向(1R,2R,4R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-4-(甲硫)環戊基乙酸酯(3.00 g, 10.37 mmol)於 MeOH(100.00 mL)中之混合物添加 K₂CO₃(2.87 g, 20.74 mmol)。在 25 °C下攪拌混合物 16 hr。TLC (PE:EtOAc=2:1)顯示反應完成。將混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1-1:1)純化以得到呈白色固體之((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲硫)-環戊基)胺基甲酸第三丁酯(1.60 g，產率：62.38%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.10-3.99 (m, 2H), 3.85 (br.s, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 4：((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯



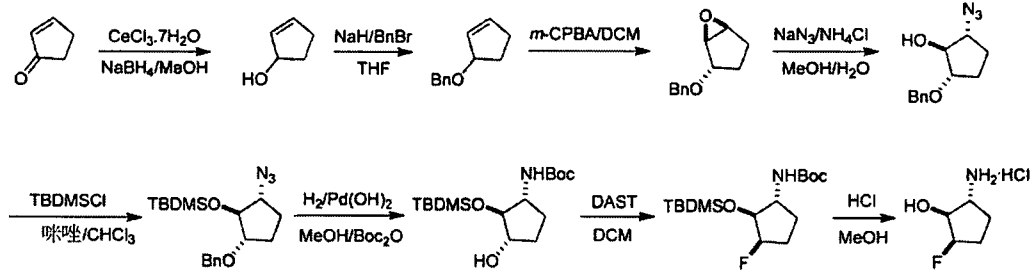
【0164】 向((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲硫)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(1.60 g, 6.47 mmol)於 DCM(100.00 mL)中之混合物添加 *m*-CPBA(3.49 g, 16.18 mmol)。在 25 °C下攪拌混合物 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc = 2:1)顯示起始物質完全消耗之後，混合物用飽和 Na₂SO₃(aq. 20 mL)及飽和 NaHCO₃(aq. 20 mL*3)洗滌。然後，有機層經 Na₂SO₄乾燥，濃縮，用 PE(10 mL)洗滌，過濾，且濾餅在真空下乾燥以得到呈白色固體之((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(1.70 g，產率：94.06%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.62 (br.s, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

步驟 5：(1R,2R,4R)-2-胺基-4-(甲磺醯基)環戊-1-醇(相對立體化學)

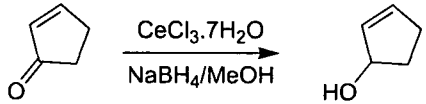


【0165】 ((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(甲磺醯基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯 (1.2 g, 4.30 mmol)於 HCl/MeOH(10.00 mL)中之混合物在 25℃下攪拌 16 hr，然後 LCMS 顯示反應完成，且將混合物濃縮以得到呈黃色固體之 (1R,2R,4R)-2-胺基-4-(甲磺醯基)環戊-1-醇(1.0 g，粗產物：100%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.11-4.07 (m, 2H), 3.76 (br.s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.53 (br.s, 2H), 1.99 (br.s, 2H)。

實例 8：合成(1S,2R,5R)-2-胺基-5-氟環戊-1-醇鹽酸鹽(相對立體化學)

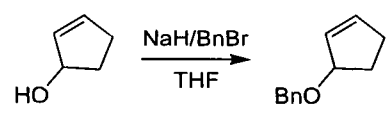


步驟 1：環戊-2-烯-1-醇



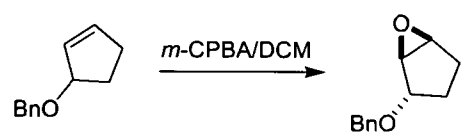
【0166】 在 15℃下，向 CeCl₃·7H₂O(24.00 g, 64.42 mmol)於 MeOH(120.00 mL)中之混合物添加環戊-2-烯-1-酮(5.00 g, 60.90 mmol)。在 5 min 之後，在 0℃下將 NaBH₄(4.61 g, 121.80 mmol)逐份添加至混合物。所得混合物在 25℃下攪拌 1 hr，然後 TLC(PE:EtOAc=5:1)顯示產生多個點且部分起始物質保留。反應藉由 H₂O(100 mL)淬滅且將有機溶劑在真空由濃縮。向殘餘物添加 H₂O(300 mL)，隨後用 MTBE(200 mL*3)萃取。合併有機層經 Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以得到呈棕色油之粗產物環戊-2-烯-1-醇(3.00 g，粗產物)。其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.91 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.77-5.76 (m, 1H), 4.79 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 1H)。

步驟 2：((環戊-2-烯-1-基氧基)甲基)苯



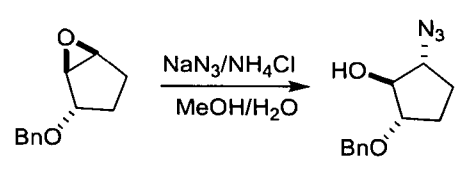
【0167】 在 0℃ 下向環戊-2-烯-1-醇(9.00 g, 106.99 mmol)於 THF(200.00 mL)中之混合物逐份添加NaH(6.80 g, 170.11 mmol)。添加之後，混合物在 20℃下攪拌 0.5 hr，然後在 0℃下將 BnBr(20.00 g, 116.94 mmol)逐滴添加至混合物。在 20℃下攪拌所得混合物 2 hr。TLC(PE:EtOAc = 20:1)顯示形成新物質(R_f = 0.6, 254 nm)。在此時點，添加 H₂O(20 mL)，隨後用 EtOAc(20 mL*3)萃取。合併有機物經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 1:0/100:1/80:1)純化以得到呈黃色油之((環戊-2-烯-1-基氧基)甲基)苯(8.00 g，產率：42.91%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.34-7.25 (m, 5H), 6.02 (br.s, 1H), 5.88 (br.s, 1H), 4.66 (br.s, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 2.52-4.48 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H)。

步驟 3：(1S,2S,5S)-2-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷



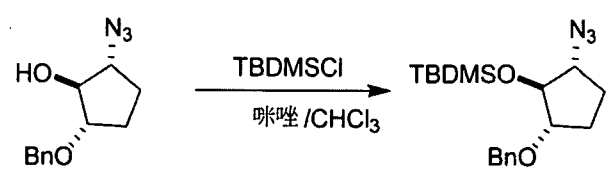
【0168】 在 0℃下向((環戊-2-烯-1-基氧基)甲基)苯(8.50 g, 29.27 mmol)於 DCM(50.00 mL)中之混合物逐份添加 *m*-CPBA(13.50 g, 58.67 mmol)。在 25℃下攪拌混合物 4 hr。一旦 TLC(PE:EtOAc=10:1)顯示起始物質完全消耗，過濾混合物，將濾液濃縮且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=1:0/100:1/80:1/50:1)純化以得到粗產物。然後添加DCM(20 mL)，將混合物過濾，且將 H₂O(20 mL)及 Na₂CO₃(500 mg)添加至濾液，隨後在 25℃下攪拌混合物 0.5 hr。然後，混合物用 DCM(20 mL*3)萃取，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮以得到呈無色油之(1S,2S,5S)-2-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(2.40 g，產率：43.10%)，其藉由 NOE 證實。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.26 (m, 5H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.09 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 3.55 (br.s, 1H), 3.49 (br.s, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 1H)。

步驟 4：(1S,2R,5S)-2-疊氨基-5-(苄氧基)環戊-1-醇



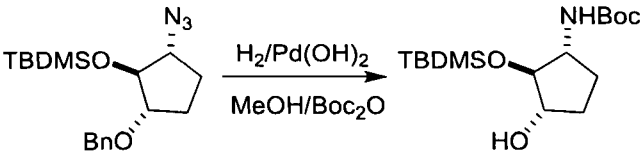
【0169】 向(1S,2S,5S)-2-(苄氧基)-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(2.40 g, 12.62 mmol)及 NH₄Cl(1.55 g, 29.03 mmol)於 H₂O(3.00 mL)及 MeOH(24.00 mL)中之混合物添加 NaN₃(4.10 g, 63.10 mmol)，在 80℃下攪拌 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc=10:1)顯示起始物質消耗之後，有機溶劑藉由 N₂ 乾燥且殘餘物用 H₂O(20 mL)稀釋，用 DCM(20 mL*3)萃取。合併有機相用 H₂O(10 mL*3)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮以得到呈棕色油之(1S,2R,5S)-2-疊氮基-5-(苄氧基)環戊-1-醇(2.60 g，產率：88.32%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42-7.31 (m, 5H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.25 (br.s, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H)。

步驟 5：(((1S,2R,5S)-2-疊氮基-5-(苄氧基)環戊基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷



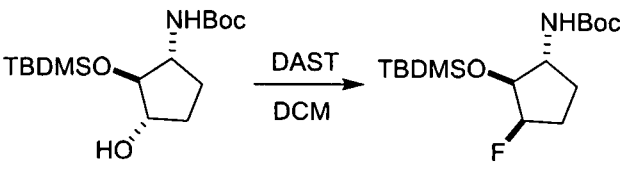
【0170】 (1S,2R,5S)-2-疊氮基-5-(苄氧基)環戊-1-醇(2.50 g, 10.72 mmol)、咪唑(1.61 g, 23.69 mmol)及 TBDMSCl(2.42 g, 16.08 mmol)於 CHCl₃(5.00 mL)中之混合物在 80℃下攪拌 16 hr。一旦 TLC(PE:EtOAc=10:1)顯示起始物質完全消耗，將混合物濃縮及藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=1:0/100:1/80:1)純化以得到呈無色油之(((1S,2R,5S)-2-疊氮基-5-(苄氧基)環戊基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(3.00 g，產率：80.52%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.24-7.15 (m, 5H), 4.40 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

步驟 6：((1R,2S,3S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-羥環戊)胺基甲酸第三丁酯



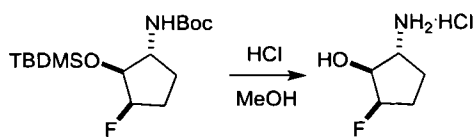
【0171】 向(((1S,2R,5S)-2-疊氮基-5-(苄氧基)環戊基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(2.90 g, 8.34 mmol)及 Boc₂O(2.20 g, 10.10 mmol)於 MeOH(50.00 mL)中之混合物添加 Pd(OH)₂(1.50 g, 5.42 mmol)，其在 50℃下在 H₂(50 psi)下攪拌 20 hr。在 TLC(PE:EtOAc = 3:1)顯示起始物質完全消耗之後，過濾混合物，且將濾液濃縮且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=10:1/8:1/5:1)純化以得到呈白色固體之((1R,2S,3S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(2.10 g，產率：75.95%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.81 (br.s, 1H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

步驟 7：((1R,2S,3R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氟環戊基)胺基甲酸第三丁酯



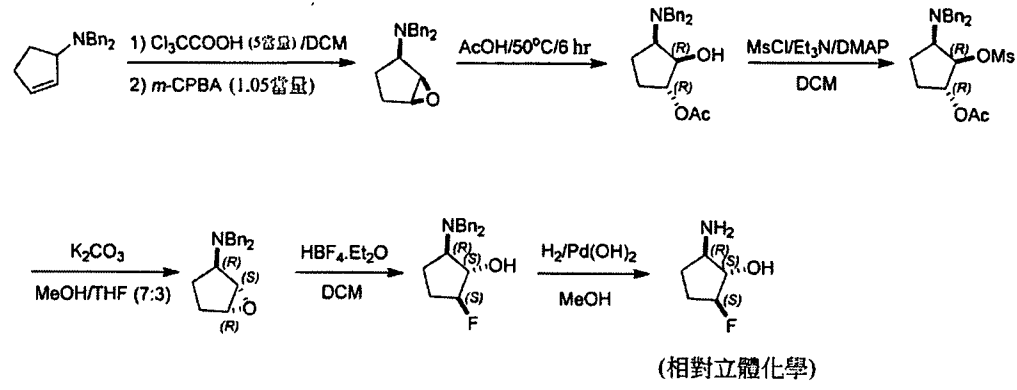
【0172】 在-70℃下向((1R,2S,3S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(1.10 g, 3.32 mmol)於 DCM(50.00 mL)中之混合物添加 DAST(1.61 g, 9.96 mmol)。反應混合物在-70℃下攪拌 1 hr 且在 25℃下攪拌 1 小時。在 TLC(PE:EtOAc=5:1, R_f = 0.6)顯示反應完成之後，將冰水(5 mL)添加至反應。溶液用 DCM(20 mL*3)萃取且用鹽水(30 mL)洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 100:1)純化以得到呈白色固體之((1R,2S,3R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氟環戊基)胺基甲酸第三丁酯(100.00 mg，產率：9.03%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.64 (d, 1H, J = 54.4 Hz), 4.26 (br.s, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.11-1.79 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

步驟 8：(1S,2R,5R)-2-胺基-5-氟環戊-1-醇鹽酸鹽(相對立體化學)

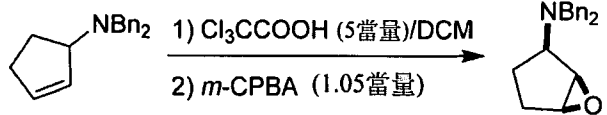


【0173】 ((1R,2S,3R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-氟環戊基)胺基甲酸第三丁酯(100.00 mg, 299.84 μ mol)於 HCl/MeOH(20.00 mL, 4 M)中之溶液在 25℃下攪拌 16 hr。TLC (PE:EtOAc=5:1, R_f = 0)顯示反應完成。溶液藉由 N₂ 乾燥，且獲得呈黃色固體之(1S,2R,5R)-2-胺基-5-氟環戊-1-醇鹽酸鹽(相對立體化學)(45.00 mg，產率：96.45%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.93-4.89 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H)。

實例 9：合成(1S,2R,5S)-2-胺基-5-氟環戊-1-醇(相對立體化學)



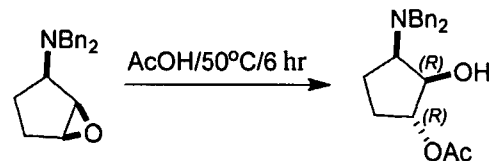
步驟 1：(1R,2R,5S)-N,N-聯苄基-6-氧雜雙環[3.1.0]己-2-胺



【0174】 將 Cl₃CCOOH(154.72 g, 949.20 mmol)添加至 N,N-聯苄基環戊-2-烯-1-胺(50.00 g, 189.84 mmol)於 DCM(640 mL)中之攪拌溶液且所得混合物在 20℃下攪拌 0.1 hr。一份式添加 *m*-CPBA(43.00 g, 199.33 mmol)且反應混合物允許在 20℃下持續攪拌 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc=10:1)顯示反應完成之後，混合物用 DCM(500 mL)稀釋且添加 Na₂SO₃ 飽和水溶液直至碘化澱粉紙指示沒有留下 *m*-CPBA 為止。添加 NaHCO₃(500 mL)飽和水溶液且將層分離。有機層用 NaHCO₃(200 mL*2)水溶液洗滌，然後乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析 (PE:EtOAc=100:1-50:1) 純化以得到呈白色固體之(1R,2R,5S)-N,N-聯苄基-6-氧雜雙環[3.1.0]己-2-胺(30.00 g，產率：56.56%)。

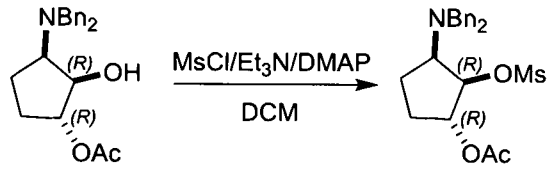
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz), 7.31 (t, 4H, *J* = 7.6 Hz), 7.25-7.22 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 4H), 3.44 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 3H)。

步驟 2：(1*R*,2*R*,3*R*)-3-(聯苄基胺基)-2-羥環戊基乙酸酯



【0175】 (1*R*,2*R*,5*S*)-*N,N*-聯苄基-6-氧雜雙環[3.1.0]己-2-胺(30.00 g, 107.38 mmol, 1.00 當量)於 AcOH(200 mL)中之溶液在 50°C下攪拌 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc = 10:1)顯示反應完成之後，將混合物濃縮以移除 AcOH，殘餘物溶解於 DCM(100 mL)中，且有機層用 NaHCO₃(100 mL*3)水溶液洗滌，且經 Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 100:1-50:1)純化以得到呈白色固體之(1*R*,2*R*,3*R*)-3-(聯苄基胺基)-2-羥環戊基乙酸酯(20.00 g，產率：54.87%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36-7.28 (m, 10H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.05 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 1H)。

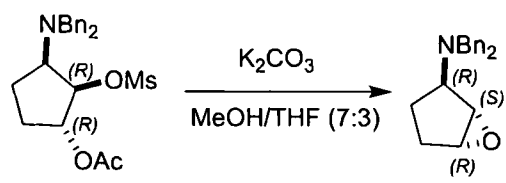
步驟 3：(1*R*,2*R*,3*R*)-3-(聯苄基胺基)-2-((甲磺醯基)氧基)環戊基乙酸酯



【0176】 將 MsCl(8.10 g, 70.71 mmol)逐滴添加至(1*R*,2*R*,3*R*)-3-(聯苄基胺基)-2-羥環戊基乙酸酯(20.00 g, 58.92 mmol)、Et₃N(18.48 g, 182.66 mmol)及 DMAP(719.83 mg, 5.89 mmol)於 DCM(200 mL)中之混合物。添加之後，混合物在 20°C下攪拌 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc=10:1)顯示反應完成之後，混合物用水(100 mL*2)洗滌，有機層經 Na₂SO₄乾燥，且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 80:1-60:1)純化以得到呈白色固體之(1*R*,2*R*,3*R*)-3-(聯苄基胺基)-2-((甲磺醯基)氧基)環戊基乙酸酯(15.00 g，產率：60.97%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 (d, 4H, *J* = 7.6 Hz), 7.33 (t, 4H, *J* = 6.8 Hz), 7.31-7.25

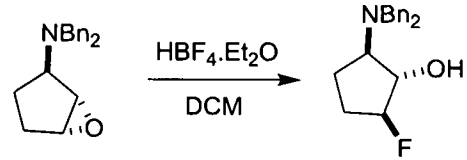
(m, 2H), 5.16-5.13 (m, 1H), 5.01-5.00 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 1H)。

步驟 4：(1S,2R,5R)-N,N-聯苄基-6-氧雜雙環[3.1.0]己-2-胺



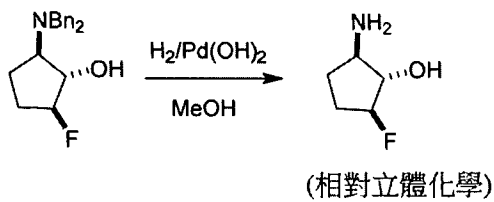
【0177】 將 K₂CO₃(5.96 g, 43.11 mmol)添加至(1R,2R,3R)-3-(聯苄基胺基)-2-((甲磺醯基)氧基)環戊基乙酸酯(15.00 g, 35.93 mmol)於 MeOH(70 mL)/THF(30 mL)中之混合物。在 20 °C 下攪拌混合物 16 hr。在 TLC(PE:EtOAc = 10:1)顯示反應完成之後，將混合物濃縮以移除 MeOH 及 THF。混合物然後溶解於 DCM(20 mL)中，有機層用水(10 mL*2)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮以得到呈白色固體之(1S,2R,5R)-N,N-聯苄基-6-氧雜雙環[3.1.0]己-2-胺(10.00 g，產率：99.62%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37 (d, 4H, *J* = 7.6 Hz), 7.32 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz), 7.29-7.23 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 5H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 1H)。

步驟 5：(1S,2R,5S)-2-(聯苄基胺基)-5-氟環戊-1-醇



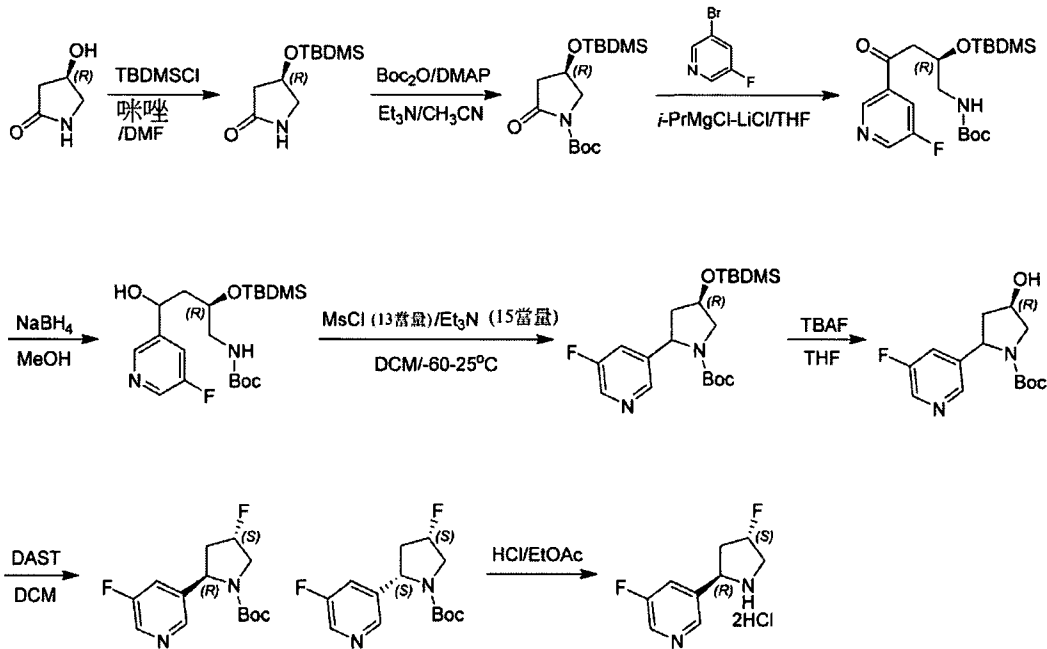
【0178】 向(1S,2R,5R)-N,N-聯苄基-6-氧雜雙環[3.1.0]己-2-胺(6.50 g, 23.27 mmol)於 DCM(200 mL)中之混合物添加 HBF₄/Et₂O(7.54 g, 46.53 mmol)，且混合物允許在 30 °C 下攪拌 0.2 hr。在 TLC 顯示反應完成之後，將混合物添加至 Na₂CO₃(100 mL)且用 DCM(200 mL*2)萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 60:1 至 20:1)純化以得到呈白色固體之(1S,2R,5S)-2-(聯苄基胺基)-5-氟環戊-1-醇(1.80 g，產率：25.84%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.22 (m, 10H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.83-3.55 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 4H)。

步驟 6：(1S,2R,5S)-2-胺基-5-氟環戊-1-醇(相對立體化學)

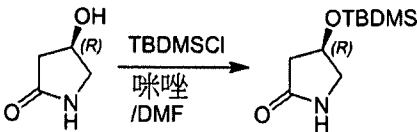


【0179】 向(1S,2R,5S)-2-(聯苄基胺基)-5-氟環戊-1-醇(1.60 g, 5.34 mmol)於 MeOH(10 mL)中之混合物添加 Pd(OH)₂(500.00 mg, 3.61 mmol)，且混合物允許在 30℃下在 H₂(30 psi)下攪拌 16 hr。在 TLC 顯示反應完成之後，混合物藉由矽藻土過濾且濾液濃縮以得到呈白色固體之(1S,2R,5S)-2-胺基-5-氟環戊-1-醇(600.00 mg，產率：94.31%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.93-4.77 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 1H)。

實例 10：合成 3-氟-5-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)吡啶



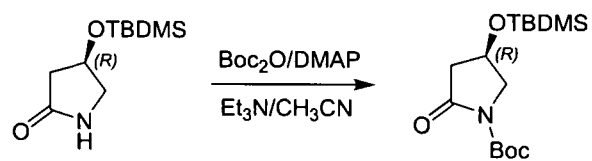
步驟 1：(R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啉-2-酮



【0180】 在 0℃下向(R)-4-羥吡咯啉-2-酮(9.0 g, 89.1 mmol)於 DMF(50 mL)中之混合物一份式添加咪唑(9.09 g, 134 mmol)及 TBDMSCl(14.1 g, 93.6

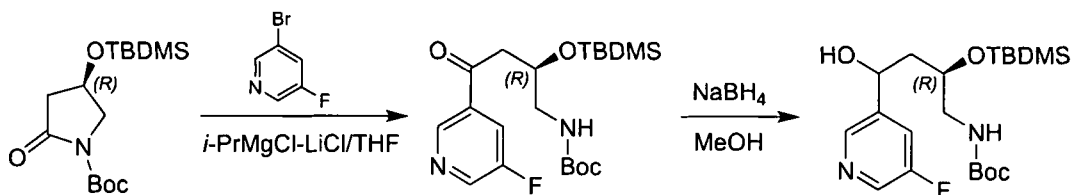
mmol)。在 25 °C 下攪拌反應混合物 3 hr。TLC(DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.8) 顯示反應完成，然後添加水(200 mL)，所得沉澱物藉由過濾收集且在真空中乾燥以得到呈白色固體之(R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啉-2-酮(15.5 g，產率：80.7%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.90 (br.s, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 0.87-0.85 (m, 9H), 0.06-0.00 (m, 6H)。

步驟 2：製備(R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0181】 在 0°C 下，向(R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)吡咯啉-2-酮(15.5 g, 72.0 mmol)於 CH₃CN(150 mL)中之混合物一份式添加 Et₃N(8.72 g, 86.4 mmol)、DMAP(4.39 g, 36 mmol)及 Boc₂O(20.4 g, 93.7 mmol)。反應混合物在 25°C 下攪拌 10 hr。TLC(PE/EtOAc = 3/1)顯示反應完成，然後添加水(600 mL)，所得沉澱物藉由過濾收集且在真空中乾燥以得到呈粉紅色固體之(R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(19.2 g，產率：84.6%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.33-4.30 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

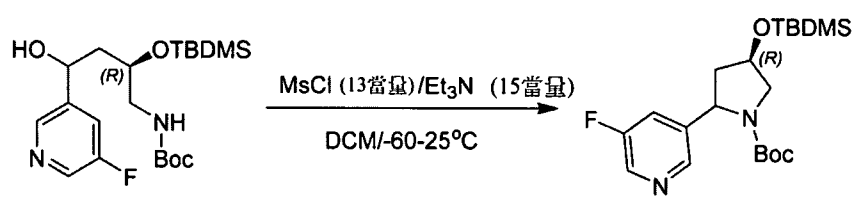
步驟 3：((2R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯



【0182】 在 0°C 下，向 3-溴-5-氟-吡啶(3.35 g, 19.02 mmol, 1.20 當量)於 THF(40.00 mL)中之混合物逐滴添加 *i*-PrMgCl-LiCl(1.3 M, 17.56 mL, 1.44 當量)歷時 30 分鐘(放熱)。添加之後，在 1 hr 內將溫度升高至 25°C 且在 25 °C 下攪拌 30 分鐘。TLC(PE/EtOAc = 10/1)顯示產生新點，指示 Mg 試劑成功

地製備。然後，在-78℃下將於 THF(50 mL)中之(R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(5.00 g, 15.85 mmol, 1.00 當量)逐滴添加至溶液歷時 30 分鐘。允許混合物在 1 hr 內加溫至 25℃，然後在 25℃下攪拌 16 hr。TLC(PE/EtOAc = 3/1)顯示起始物質完全消耗且偵測到所需產物(R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(5-氟吡啶-3-基)-4-代丁基)胺基甲酸第三丁酯。反應藉由在 0℃下添加 MeOH(50 mL)來淬滅。在 0℃下添加 NaBH₄(1.20 g, 31.70 mmol, 2.00 當量)，然後混合物在 25℃下攪拌 4 hr。TLC(PE/EtOAc = 2/1)及 LCMS 顯示反應完成。合併反應混合物(4 個並行反應)藉由 NH₄Cl(400 mL)水溶液淬滅且用 EtOAc(600 mL*3)萃取。合併有機物經 Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮，且殘餘物藉由 HPLC 純化以得到呈黃色油之((2R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯(1.24 g，產率：18.91%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26-8.22 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 4.95-4.88 (m, 2H), 4.69 (br.s, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 1.73 (br.s, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.80-0.79 (m, 9H), 0.00 (s, 6H)。

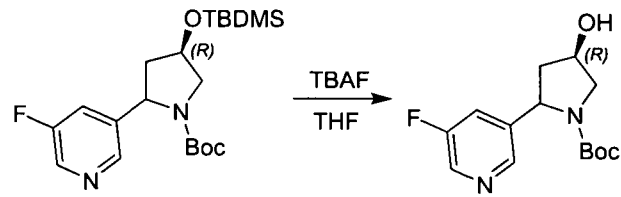
步驟 4：(4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0183】 在-60℃下，向((2R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯(8.70 g, 20.98 mmol, 1.00 當量)及 Et₃N(31.84 g, 314.70 mmol, 15.00 當量)於 DCM(500.00 mL)中之混合物逐滴添加 MsCl(31.24 g, 272.74 mmol, 13.00 當量)歷時 0.5 hr。然後混合物在-60℃下攪拌 1 hr，且允許反應混合物加溫至 25℃且攪拌 18 hr。LCMS 顯示起始物質完全消耗。然後，混合物用 H₂O(200 mL*3)洗滌，且水相用 DCM(200 mL*4)萃取。合併有機層經 Na₂SO₄乾燥且在真空中濃縮以得到呈黑色/棕色油之粗產物(4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-

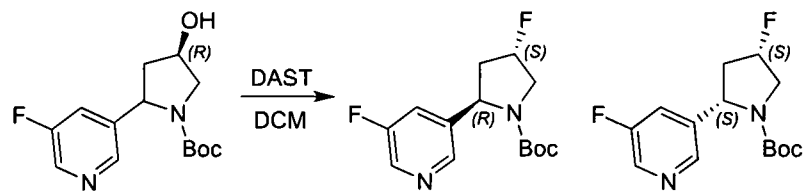
羧酸第三丁酯(8.30 g，粗產物)，其沒有純化直接使用。

步驟 5：(4R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0184】 在 25℃下向(4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(8.30 g, 20.93 mmol, 1.00 當量)於 THF(250.00 mL)中之混合物添加 TBAF(9.43 g, 41.86 mmol, 2.00 當量)。在 25 °C下攪拌混合物 16 hr。在 TLC(PE/EtOAc = 1/1)顯示反應完成之後，將混合物濃縮且殘餘物溶解於 EtOAc(600 mL)中，用水(200 mL*5)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，且濃縮。粗產物藉由 PLC 純化以得到呈棕色黑色油之(4R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(4.70 g, 16.65 mmol，產率：79.54%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37-8.33 (m, 2H), 7.48 (br.s, 1H), 5.09-4.89 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.63-2.43 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.56-1.20 (m, 9H)。

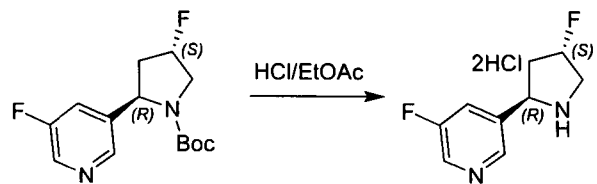
步驟 6：(2R,4S)-4-氟-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0185】 在-78℃下，向(4R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(4.70 g, 16.65 mmol, 1.00 當量)於 DCM(150.00 mL)中之混合物逐滴添加 DAST(29.52 g, 183.15 mmol, 11.00 當量)歷時 0.5 hr。反應混合物在-78 °C下攪拌 2 hr，然後允許加溫至 25℃且攪拌 20 hr。在 TLC(PE/EtOAc = 0/1)顯示起始物質完全消耗之後，混合物冷卻至 0℃且藉由飽和 NaHCO₃ 溶液(100 mL)來逐滴淬滅。將有機相分離且經 Na₂SO₄乾燥，濃縮以得到殘餘物，然後藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc 從 10:1、8:1 至 5:1，然後 3:1)純化以得到呈白色固體之(2R,4S)-4-氟-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.38 g, 4.85 mmol，產率：29.15%, R^f = 0.53)及呈黃色油之(2S,4S)-4-氟-2-(5-氟吡啶

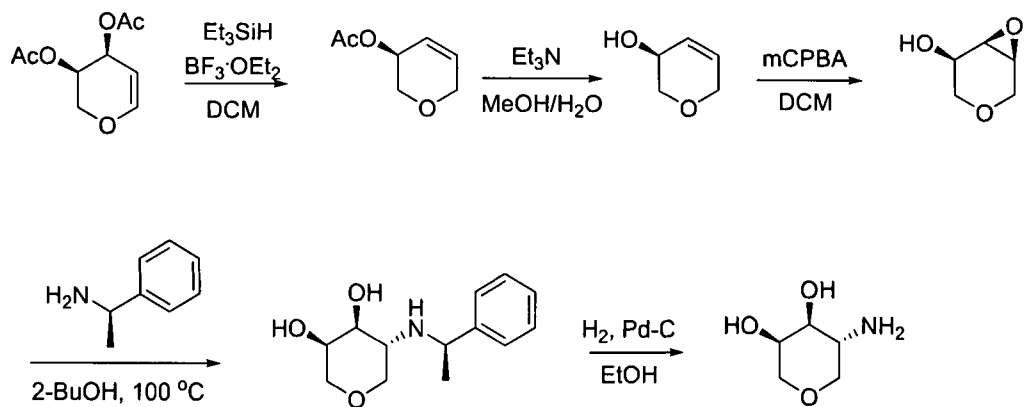
-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.36 g, 4.78 mmol, 產率: 28.73%, $R_f = 0.43$)。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.31-8.27 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.18 (d, 1H, $J = 51.6$ Hz), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H, $J = 38.8, 12.8$ Hz), 2.67 (dd, 1H, $J = 15.6, 6.8$ Hz), 1.97-1.67 (m, 1H), 1.56-1.12 (m, 9H)。

步驟 7: 3-氟-5-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)吡啶



【0186】 在 0°C 下, 向(2R,4S)-4-氟-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.38 g, 4.85 mmol, 1.00 當量)於 EtOAc(10 mL)中之混合物逐滴添加 HCl/EtOAc(40.00 mL, 4 M)。允許混合物加溫至 25°C 且攪拌 3 hr。在 TLC(PE:EtOAc = 1:1)顯示反應完成之後, 將溶劑蒸發以得到呈棕色固體之 3-氟-5-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)吡啶(1.25 g, 4.86 mmol, 產率: 100.00%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.84-8.81 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 5.62 (dt, 1H, $J = 52.0, 2.4$ Hz), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 1H), 2.67 (td, 1H, $J = 16.0, 6.0$ Hz), 1.69-1.59 (m, 1H)。

實例 11: 合成(3R,4S,5R)-5-胺基四氫-2H-呋喃-3,4-二醇



步驟1: (S)-3,6-二氫-2H-呋喃-3-基乙酸酯

【0187】 (3R,4S)-3,4-二氫-2H-呋喃-3,4-二基二乙酸酯(2.9 g, 14.49 mmol)溶解於 DCM(15 mL)中, 且在 N_2 下在室溫下攪拌。添加三乙基矽烷(2.55 mL, 15.93 mmol)且攪拌 5 分鐘。逐滴添加 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.836 mL, 14.49 mmol)

且繼續攪拌 30 分鐘。反應混合物用 30 ml 飽和碳酸氫鹽淬滅，且分離各層。合併有機層經硫酸鈉乾燥且將溶劑移除。殘餘物經由急速層析(0-30% Hex/EtOAc)來純化。回收呈透明油之(S)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基乙酸酯(1.9g, 92%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.10 (dddt, *J* = 10.2, 3.2, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.84 (ddt, *J* = 10.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 4.96 (dtd, *J* = 4.3, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 4.16 - 3.89 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H)。

步驟2：(S)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇

【0188】 (S)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-基乙酸酯(1.9 g, 13.37 mmol)溶解於 MeOH(30 ml)及水(20 ml)中。添加三乙基胺(7 ml, 50.2 mmol)且在室溫下攪拌 30 min。溶劑在減壓下移除。然後殘餘水用 EtOAc 萃取三次。將有機層合併，經硫酸鈉乾燥且將溶劑移除。回收呈透明油之(S)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇(1.1 g, 10.99 mmol, 82%產率)。在不進一步純化之情況下繼續操作該粗產物。

步驟 3：(1S,5R,6R)-3,7-二氧雜雙環[4.1.0]庚-5-醇

【0189】 將(S)-3,6-二氫-2H-哌喃-3-醇(1.1 g, 10.99 mmol)溶解於 CH₂Cl₂(20 ml)中且冷卻至 0℃。分批添加 mCPBA(4.55 g, 13.18 mmol)。在加溫至室溫的同時攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物之白色沉澱物過濾掉，保留溶離劑，將溶劑移除且與乙醚一起濕磨。重複此步驟。殘餘物(1S,5R,6R)-3,7-二氧雜雙環[4.1.0]庚-5-醇(1.2g, 100%產率)在不進一步純化的情況下繼續操作。

步驟 4：(3R,4S,5R)-5-(((R)-1-苯基乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-3,4-二醇

【0190】 (1S,5R,6R)-3,7-二氧雜雙環[4.1.0]庚-5-醇(1.26 g, 10.85 mmol)、(R)-1-苯基乙胺(1.658 ml, 13.02 mmol)溶解於 2-BuOH(15ml)中。反應混合物加熱至 100 °C，歷時 18 小時。反應混合物冷卻至室溫，移除溶劑，然後將殘餘物在 ISCO 0-100% EtOAc 上純化。將溶離份合併，溶劑移除，然後殘餘物用 MTBE 處理且攪拌隔夜。將有機混合物之白色沉澱物過濾掉。回收(3R,4S,5R)-5-(((R)-1-苯基乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-3,4-二醇(0.350g, 14%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 6.5 Hz,

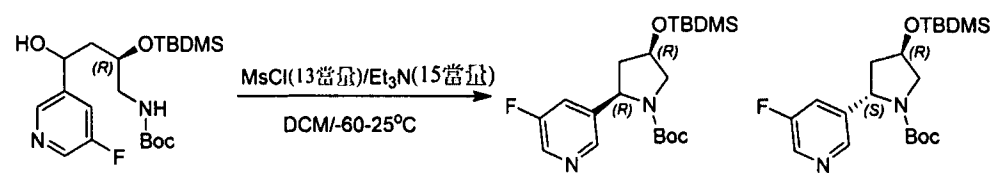
1H), 3.64 (tt, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J = 8.4, 5.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 0H), 2.79 (dd, $J = 11.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.57 (td, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

步驟 5：(3R,4S,5R)-5-胺基四氫-2H-哌喃-3,4-二醇

【0191】 將(3R,4S,5R)-5-(((R)-1-苯基乙基)胺基)四氫-2H-哌喃-3,4-二醇(0.350 g, 1.475 mmol)溶解於 EtOH(3 ml)中且添加 Pd-C(0.031 g, 0.295 mmol)。將反應混合物在 H₂ 氣球下攪拌隔夜。反應混合物經由矽藻土過濾且將溶劑移除以得到呈米黃色固體之(3R,4S,5R)-5-胺基四氫-2H-哌喃-3,4-二醇(0.190 g, 1.427 mmol, 97%產率)。在不進一步純化之情況下繼續操作該粗產物。LCMS (M+H) 134。

實例 12. (R)-3-(4,4-二氟吡咯啉-2-基)-5-氟吡啶

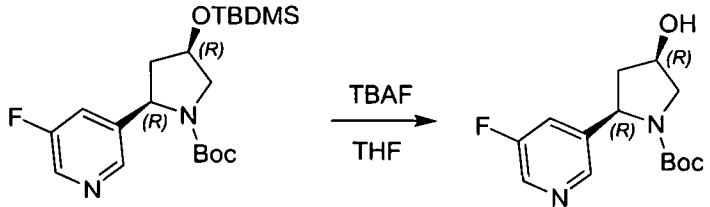
步驟 1：(2R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0192】 在-60℃下，向((2R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯(6.80 g, 16.40 mmol)及 Et₃N(24.89 g, 246.00 mmol)於 DCM(500.00 mL)中之混合物逐滴添加 MsCl(24.42 g, 213.20 mmol)歷時 30 分鐘。在-60 °C下攪拌混合物 1 hr。允許反應混合物加溫至 25℃且再攪拌 18 hr。混合物用 H₂O(200 mL*3)洗滌。水相用 DCM(200 mL*4)萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 50/1, 20/1, 10/1)純化以提供呈棕色油之(2S,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(2.70 g, 產率：41.52%)及(2R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(2.40 g, 產率：36.89%)。1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (br.s, 2H), 7.56-7.45 (m, 1H), 5.11-4.94 (m, 2H), 4.53 (br.s, 1H),

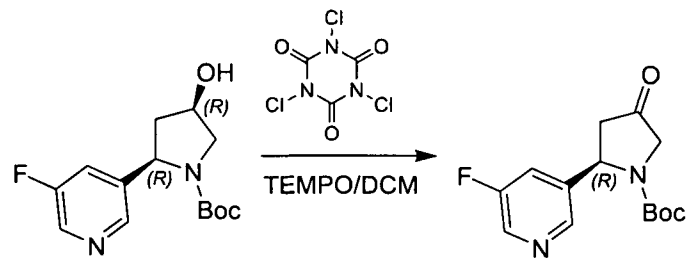
3.85-3.79 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 0.99-0.88 (m, 9H), 0.18-0.00 (m, 6H)。

步驟 2：(2R,4R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



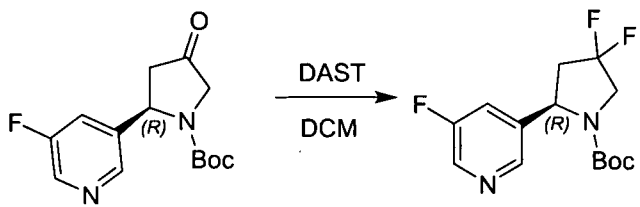
【0193】 在 25℃下向(2R,4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(2.40 g, 6.05 mmol)於 THF(60.00 mL)中之混合物一份式添加 TBAF(3.16 g, 12.10 mmol)。在 50℃下在減壓下濃縮混合物。將殘餘物添加至水(20 mL)。水相用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。合併之有機相用飽和鹽水(20 mL*2)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 20/1, 10/1, 1/3)純化以提供呈黃色固體之(2R,4R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.30 g，產率：76.11%)。1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26 (d, 2H, J = 12.8 Hz), 7.39 (br.s, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 3.73 (br.s, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.55 (br.s, 1H), 1.97-1.98 (m, 1H), 1.65-1.16 (m, 9H)。

步驟 3：(R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



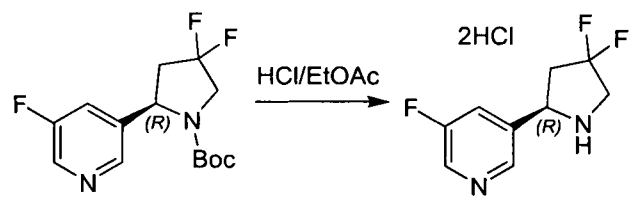
【0194】 在-10℃下，向(2R,4R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.30 g, 4.60 mmol)及三氯異氰酸(1.10 g, 4.60 mmol)之混合物添加 TEMPO(72.41 mg, 460.49 μmol)。混合物在-10℃下攪拌 15 min，然後加溫至 25℃且攪拌 1 hr。TLC(EtOAc)顯示反應完成。有機相用 NaHCO₃ (20 mL*2)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=50/1，10/1)純化以提供呈棕色油之(R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.10 g，產率：85.32%)

步驟 4：(R)-4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0195】 在-70℃下在 N₂ 下，向(R)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.00 g, 3.57 mmol)於 DCM(100.00 mL)中之混合物逐滴添加 DAST(14.39 g, 89.25 mmol)。在-70 °C下攪拌混合物 30 hr。在 25 °C下攪拌混合物 16 hr。在 0℃下，反應混合物藉由 NaHCO₃ 飽和水溶液來緩慢淬滅且水相用 DCM(50 mL*4)萃取。合併之有機相用飽和鹽水(30 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=100/1，30/1)純化以提供呈棕色油之(R)-4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.00 g，產率：92.66%)。1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 5.06 (br.s, 1H), 4.14-3.85 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.43-1.14 (m, 9H)。

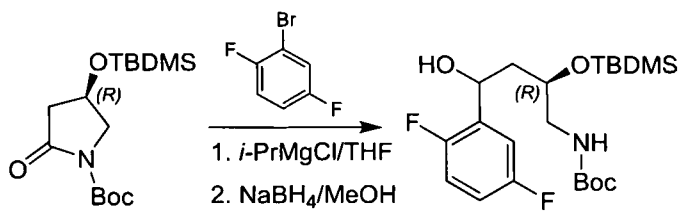
步驟 5：(R)-3-(4,4-二氟吡咯啉-2-基)-5-氟吡啶



【0196】 在 25℃下，將(R)-4,4-二氟-2-(5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.00 g, 3.31 mmol)於 HCl/EtOAc(50.00 mL, 4 M)中之混合物攪拌 2 hr。混合物在 30℃下在減壓下濃縮以提供呈白色固體呈雙 HCl 鹽之(R)-3-(4,4-二氟吡咯啉-2-基)-5-氟吡啶(840.00 mg，產率：92.25%)。1H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.68-8.63 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.13-2.92 (m, 2H)。

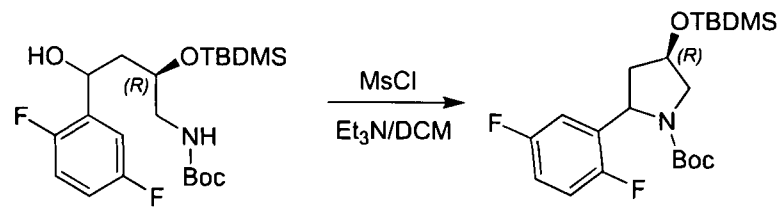
實例 13. (3S,5R)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-3-腓

步驟 1：((2R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(2,5-二氟苯基)-4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯



【0197】 在 0℃下在 N₂ 下，向 2-溴-1,4-二氟苯(3.01 g, 15.60 mmol, 1.20 當量)於 THF(15 mL)中之溶液逐滴添加異丙基鎂氯化物複合物(2.27 g, 15.60 mmol, 1.20 當量)。反應在 15℃下攪拌 1 hr 以製備(2,5-二氟苯基)溴化鎂(23 mL)。在 0℃下，向(R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-側氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(4.10 g, 13.00 mmol, 1.00 當量)於 THF(50 mL)中之溶液逐滴添加(2,5-二氟苯基)溴化鎂(23 mL)歷時 30 分鐘。在 0℃下攪拌反應混合物 1 hr。在 0℃下，將甲醇(20 mL)添加至混合物，隨後添加 NaBH₄(738 mg, 19.50 mmol, 1.50 當量)。混合物在 0℃下攪拌 1 hr，然後傾倒至 10% NH₄Cl 水溶液。混合物用 EtOAc(20 mL*2)萃取，合併有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由中壓液相層析(MPLC)純化以得到((2R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(2,5-二氟苯基)-4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯(2.22 g, 5.14 mmol, 39.6%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.17-7.15 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.70 (br.s, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.69 (br.s, 0.5H), 3.46 (br.s, 0.5H), 3.33-3.14 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.84-0.82 (9H, m), 0.04-0.03 (6H, m)。

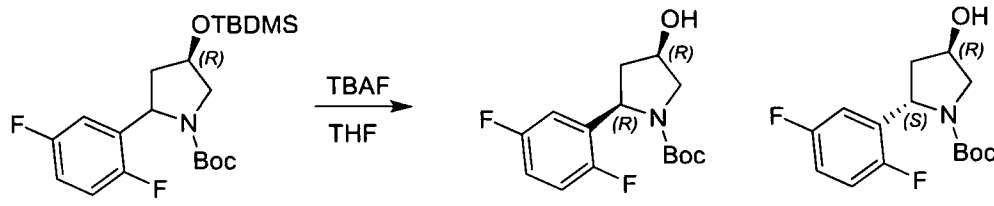
步驟 2：(4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0198】 在 -60℃下在 N₂ 下，向((2R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-(2,5-二氟苯基)-4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯(13.40 g, 31.05 mmol, 1.00 當量)及 Et₃N(9.43 g, 93.14 mmol, 3.00 當量)於 DCM(50 mL)中之溶液逐滴添加甲磺醯氯化物(5.33 g, 46.57 mmol, 1.50 當量)。混合物在 -60℃下攪拌 2 hr 且在 15℃下攪拌 16 hr。LCMS 顯示起始物質完全消耗。反應混合物用

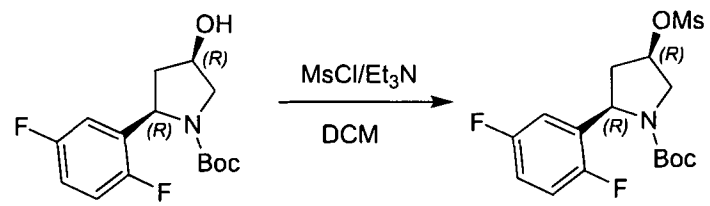
DCM(30 mL*2)萃取且合併有機物用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並過濾，濃縮以得到(4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(12.00 g, 26.11 mmol，產率：84.10%，90%純度)，其在不進一步純化的情況下直接使用。

步驟 3：(2R,4R)-2-(2,5-二氟苯基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0199】 在 15℃下，向(4R)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(4.50 g, 10.88 mmol, 1.00 當量)於 THF(30 mL)中之溶液添加 TBAF/THF(1 M, 14.15 mL, 1.30 當量)。在 15℃下攪拌混合物 16 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1)顯示起始物質完全消耗。反應混合物藉由 H₂O(50 mL)淬滅，用 EtOAc(30 mL*2)萃取且合併有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物藉由中性製備-HPLC 純化以提供呈白色固體之(2R,4R)-2-(2,5-二氟苯基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.00 g, 3.34 mmol，產率：30.70%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.04-6.80 (m, 3H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.75 (br.s, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.53 (br.s, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 9H)。

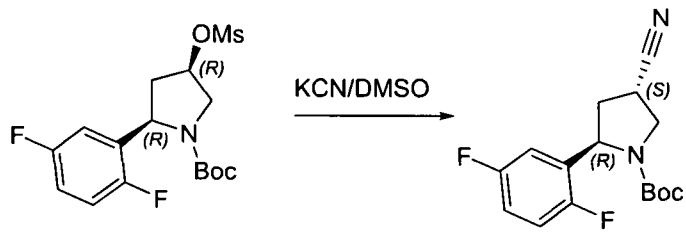
步驟 4：(2R,4R)-2-(2,5-二氟苯基)-4-((甲磺酰基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



【0200】 在 0℃下，向(2R,4R)-2-(2,5-二氟苯基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(3.00 g, 10.02 mmol, 1.00 當量)及 Et₃N(2.03 g, 20.04 mmol, 2.00 當量)於 DCM(80.00 mL)中之混合物逐滴添加 MsCl(1.61 g, 14.03 mmol, 1.40 當量)。在 18 °C下攪拌混合物 2 hr。混合物藉由 H₂O(30 mL)淬滅。水相藉由 DCM(50 mL*3)萃取。合併有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。獲得呈

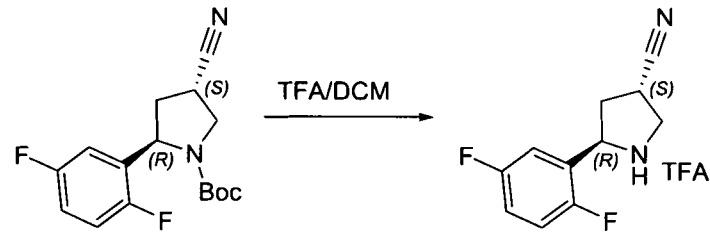
棕色固體之(2R,4R)-2-(2,5-二氟苯基)-4-((甲磺醯基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(3.60 g, 9.54 mmol，產率：95.20%)。

步驟 5：(2R,4S)-4-氰基-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



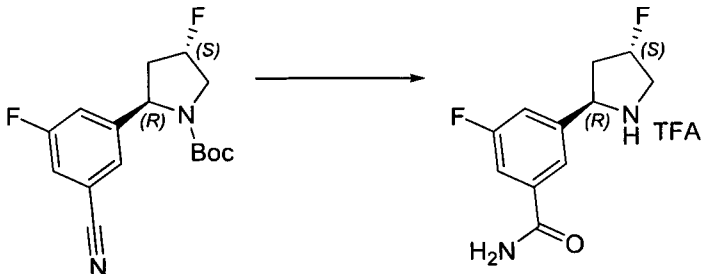
【0201】 向(2R,4R)-2-(2,5-二氟苯基)-4-((甲磺醯基)氧基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(3.60 g, 9.54 mmol, 1.00 當量)於 DMSO(20.00 mL)中之混合物一份式添加 KCN(745.49 mg, 11.45 mmol, 1.20 當量)。在 90 °C下攪拌混合物 3 hr。將 80 mL 之 H₂O 添加至混合物，且混合物藉由 EtOAc(80 mL*4)萃取。在減壓下濃縮經合併之有機層。殘餘物藉由矽膠層析(PE/EtOAc = 40:1, 30:1, 10:1)純化。獲得呈淺綠色液體之(2R,4S)-4-氰基-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.60 g, 5.19 mmol，產率：54.40%)。

步驟 6：(3S,5R)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-3-腈



【0202】 (2R,4S)-4-氰基-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(800.00 mg, 2.59 mmol, 1.00 當量)於 TFA(4.00 mL)/DCM(20.00 mL)中之混合物在 18 °C下攪拌 3 hr。混合物在 N₂ 下乾燥。獲得呈淡黃色固體之(3S,5R)-5-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-3-腈(780.00 mg, 2.42 mmol，產率：93.44%)。

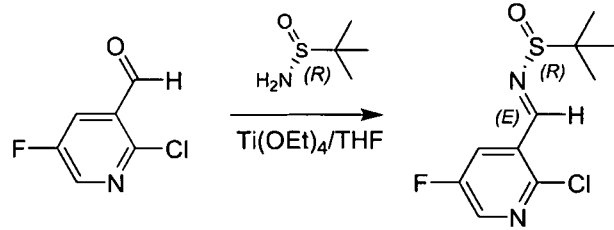
實例 14. 3-氟-5-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)苯甲醯胺



【0203】 將 3-氟-5-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)苄腈(0.050 g, 0.240 mmol)(如 WO 2012/034095 中製備)溶解於 TFA(0.800 ml, 10.38 mmol)及 H₂SO₄(0.200 ml, 3.75 mmol)中且在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用冰水(3ml)稀釋且固體藉由過濾分離，且直接使用。

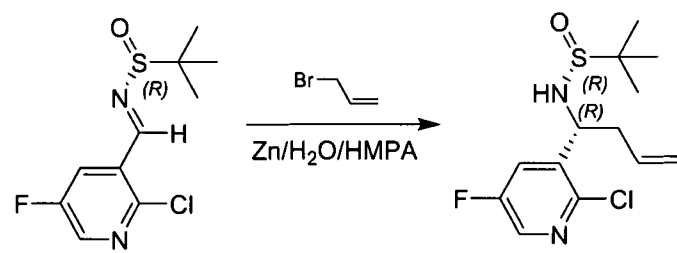
實例 15. 2-氯-5-氟-3-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)吡啶

步驟 1：(S,Z)-N-((2-氯-5-氟吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0204】 在 0℃下，將 2-氯-5-氟菸醛(20 g, 125 mmol)溶解於 THF(150 ml)中。添加(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(16.71 g, 138 mmol)，隨後逐滴添加四乙醇鈦(22.88 ml, 150 mmol)。攪拌反應混合物，同時加溫至 RT。3 小時之後，反應混合物冷卻至 0℃，且添加 150 ml 鹽水且攪拌 20 分鐘。混合物經矽藻土過濾。將水層分離並丟棄。有機層經 Na₂SO₄乾燥且將溶劑移除以得到(S,Z)-N-((2-氯-5-氟吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(32 g, 122 mmol, 97%產率)，其在不進一步純化的情況下繼續操作。LCMS: 263 M+H。

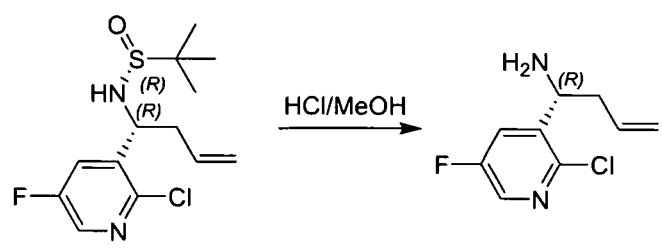
步驟 2：(R)-N-((R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



【0205】 (R,E)-N-((2-氯-5-氟吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯

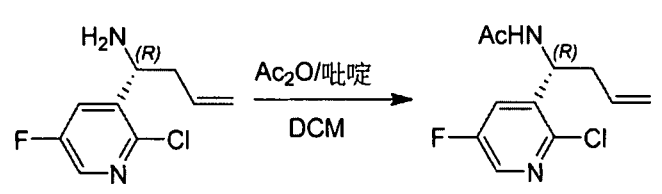
胺(32.9 g, 125 mmol)溶解於 HMPA(100 ml)中且冷卻至 0℃。在 0℃下添加鋅(16.37 g, 250 mmol)、溴丙烯(21.67 ml, 250 mmol)及水(2.256 ml, 125 mmol)且允許反應混合物加溫至 RT 隔夜。LCMS 顯示完全轉化至所需產物。在 RT 下添加 100 ml 水且攪拌 30 分鐘。添加 30 ml 之 MBTE，隨後添加 60 ml 之 10%檸檬酸且將反應混合物攪拌 30 分鐘。混合物經由矽藻土過濾並用 MTBE 洗滌。有機層用 10%檸檬酸、水及鹽水洗滌。溶劑在真空下移除以得到呈橙色油之(R)-N-((R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14.5 g, 47.6 mmol, 38.0%產率)。LCMS: 305 M+H。

步驟 3：(R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-胺，HCl



【0206】 (R)-N-((R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(7.5 g, 24.61 mmol)溶解於 10 ml 之 MeOH 中。添加 HCl(二噁烷中之 4M)(30.8 ml, 123 mmol)且在 RT 下攪拌 1 h。在真空下移除溶劑且用 DCM 稀釋殘餘物且用 NaHCO₃ 飽和水溶液洗滌。將層分離且有機層用 Na₂SO₄ 乾燥且溶劑在真空下移除。回收呈固體之(R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-胺，HCl(5.83 g, 24.59 mmol, 100%產率)。LCMS: 201 M+H。

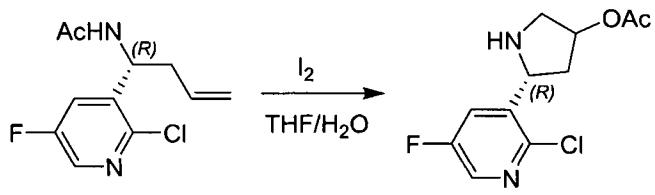
步驟 4：(R)-N-(1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)乙醯胺



【0207】 在 0℃下向 DCM(70.3 ml)中之(R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-胺•HCl(5.83 g, 24.59 mmol)添加 TEA(4.11 ml, 29.5 mmol)及乙酸酐(2.320 ml, 24.59 mmol)。攪拌混合物 2 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅反應混合物且用 DCM 萃取。將有機層用鹽水洗滌、經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。回收(R)-N-(1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)乙醯胺(5.97 g,

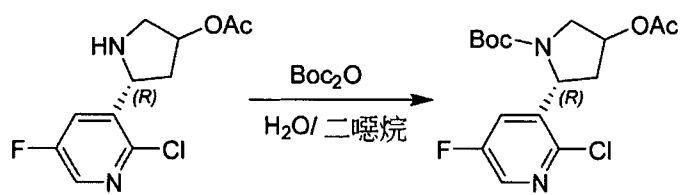
24.60 mmol，100%產率)且在不進一步純化的情況下繼續操作。LCMS: 243 M+H。

步驟 5：(5R)-5-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-3-基乙酸酯



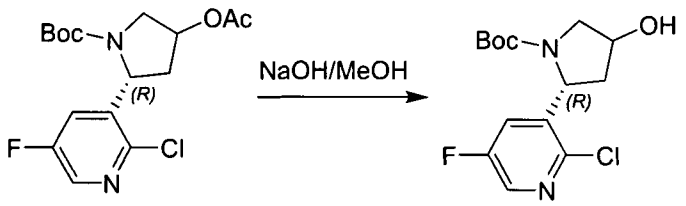
【0208】 (R)-N-(1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)乙醯胺(5.97 g, 24.60 mmol)溶解於 THF(56.2 ml)及水(14.06 ml)中，隨後添加 I₂(18.73 g, 73.8 mmol)且在 RT 下攪拌隔夜。粗反應物用飽和 NaHCO₃ 及 Na₂S₂O₃ 溶液來稀釋且用 EtOAc 萃取兩次。水層用飽和 NaHCO₃ 水溶液來鹼化且用 EtOAc 萃取以獲得呈淡黃色油之(5R)-5-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-3-基乙酸酯(5.9 g, 22.81 mmol，93%產率)。LCMS: 259 M+H。

步驟 6：(2R)-第三丁基 4-乙醯氧基-2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸酯



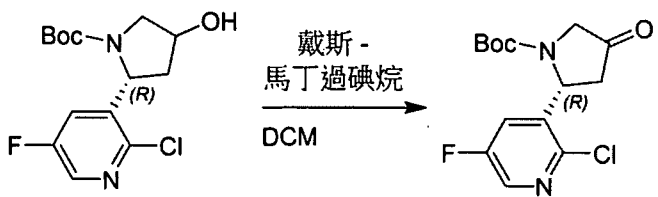
【0209】 向(5R)-5-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-3-基乙酸酯(5.9 g, 22.81 mmol)於二噁烷(76 ml)及水(76 ml)中之溶液添加 BOC-酐(7.94 ml, 34.2 mmol)，隨後謹慎添加 2N NaOH(7 ml)以達成 pH~9。在 RT 下攪拌反應混合物 1 小時。反應混合物用水稀釋且用 EtOAc 萃取三次。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且溶劑在真空下移除以得到(2R)-第三丁基 4-乙醯氧基-2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸酯(3.5 g, 9.75 mmol，42.8%產率)，其在不進一步純化的情況下繼續操作。LCMS: 359 M+H。

步驟 7：(2R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯



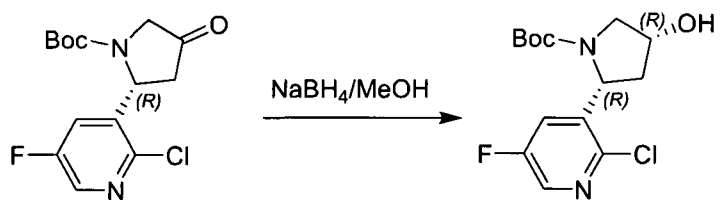
【0210】 (2R)-第三丁基 4-乙醯氧基-2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)吡咯啉-1-羧酸酯(3.5 g, 9.75 mmol)溶解於 MeOH(48.8 ml)中，隨後添加 2M NaOH(5.37 ml, 10.73 mmol)且反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時。溶劑在真空下移除且水層用 1N HCl 中和，且用 EtOAc 萃取三次。合併有機層經 Na₂SO₄ 乾燥。溶劑在真空下移除且殘餘物經由矽膠層析(0-70% Hex/EtOAc)純化以得到 (2R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯(2.1 g, 6.63 mmol，68.0%產率)。LCMS: 317 M+H。

步驟 8：(R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸酯



【0211】 (2R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯(2.1 g, 6.63 mmol)溶解於 DCM(66.3 ml)中且添加 NaHCO₃(0.557 g, 6.63 mmol)，隨後添加戴斯-馬丁過碘烷(8.44 g, 19.89 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜。添加水(0.119 ml, 6.63 mmol)，隨後添加戴斯-馬丁過碘烷(8.44 g, 19.89 mmol)且攪拌 18 小時。用飽和 NaHCO₃ 水溶液將 pH 調整至~7 且用 DCM x3 萃取。將有機層合併，經 Na₂SO₄ 乾燥且溶劑在真空下移除。殘餘物經由急速層析(0-70% Hex/EtOAc)純化以得到(R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸酯(1.6 g, 5.08 mmol，77%產率)。LCMS: 315 M+H。

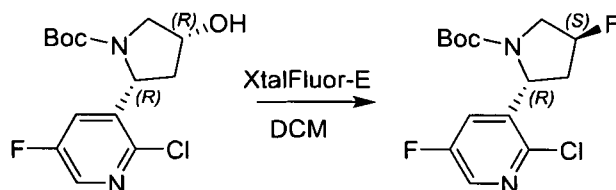
步驟 9：(2R,4R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯



【0212】 (R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-側氧基吡咯啉-1-羧酸酯(1.6 g, 5.08 mmol)懸浮於乙醇(33.9 ml)中且冷卻至 0℃。分批添加 NaBH₄(0.096 g, 2.54 mmol)且在 0℃下攪拌 45 分鐘。反應用飽和 NH₄Cl 緩慢

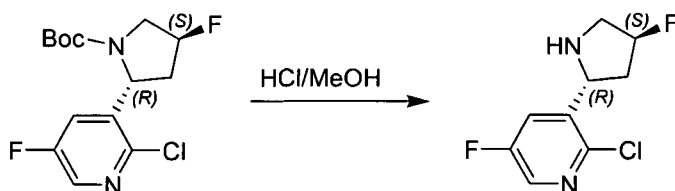
淬滅且允許加溫至 RT，且溶液用 DCM x3 萃取。合併有機層且經 Na₂SO₄ 乾燥。殘餘物經由急速層析(0-70% Hex/EtOAc)純化以得到(2R,4R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯(1.446 g, 4.57 mmol，90%產率)。LCMS: 317 M+H。

步驟 10：(2R,4S)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸酯



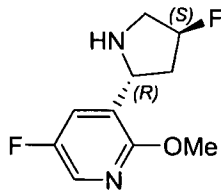
【0213】 (2R,4R)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸酯(1.0 g, 3.16 mmol)溶解於 DCM(25 ml)中且冷卻至 -78℃。添加 TEA-HF(1.098 ml, 9.47 mmol)且攪拌 10 分鐘。添加 XtalFluor-E(1.446 g, 6.31 mmol)且在 10 分鐘之後，反應混合物轉移至冰浴且允許加溫至 0℃。2 小時之後，反應混合物用 DCM 稀釋且患有飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅。將有機層分離，且溶劑在真空下移除。殘餘物經由 ISCO(0-50% Hex/EtOAc；12 g 管柱)純化以得到呈白色固體之(2R,4S)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸酯(0.805 g, 2.53 mmol，80%產率)。LCMS: 319 M+H。

步驟 11：2-氯-5-氟-3-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)吡啶，HCl



【0214】 將(2R,4S)-第三丁基 2-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)-4-氟吡咯啉-1-羧酸酯(0.805 g, 2.53 mmol，80%產率)溶解於 EtOAc(5ml)中且添加 4N HCl/二噁烷(3ml)。在 RT 下攪拌反應混合物 1 小時。將沉澱物過濾掉，用醚洗滌，且在高真空下乾燥隔夜以得到呈米黃色固體之 2-氯-5-氟-3-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)吡啶，HCl(0.612 g, 2.399 mmol，76%產率)。LCMS: 219 M+H。

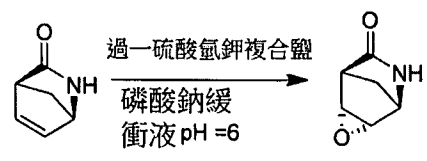
實例 16. 5-氟-3-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)-2-甲氧基吡啶



【0215】 5-氟-3-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)-2-甲氧基吡啶以與 3-氟-5-((2R,4S)-4-氟吡咯啉-2-基)苯甲醯胺相同的方法來製備，用 5-氟-2-甲氧基菸鹼醛替換 2-氯-5-氟菸醛。

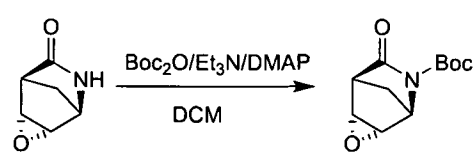
實例 17. (1R,3R,4R)-3-胺基-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯

步驟 1：(1S,2R,4S,5R)-3-氧雜-6-氮雜三環[3.2.1.0^{2,4}]辛-7-酮



【0216】 在 0℃下向(1R,4S)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(30.00 g, 274.90 mmol, 1.00 當量)於 NaH₂PO₄(395.00 mL, 0.2M)及 Na₂HPO₄(55.00 mL, 0.2 M)中之溶液分批添加 H₂O(450.00 mL)及過一硫酸氫鉀複合鹽(669.31 g, 4.40 mol, 16.00 當量)歷時 5 hr，且藉由添加 NaOH 水溶液(12 M)來保持 pH=6 且將溫度保持於 0℃。添加之後，混合物在 0℃下再攪拌 2 hr，TLC(PE:EtOAc = 1:1)顯示起始物質完全消耗，將混合物過濾且水相用 DCM(400 mL*5)萃取，合併有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，真空濃縮以獲得呈黃色固體之(1S,2R,4S,5R)-3-氧雜-6-氮雜三環[3.2.1.0^{2,4}]辛-7-酮(9.00 g, 71.93 mmol，產率：26.16%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.96 (br.s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.62 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.53 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.86 (s, 1H), 1.82 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 1.64 (d, 1H, J = 10.0 Hz)。

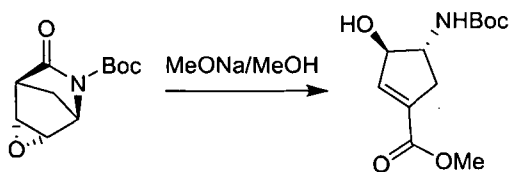
步驟 2：(1S,2R,4S,5R)-7-側氧基-3-氧雜-6-氮雜三環[3.2.1.0^{2,4}]辛烷-6-羧酸第三丁酯



【0217】 向(1S,2R,4S,5R)-3-氧雜-6-氮雜三環[3.2.1.0^{2,4}]辛-7-酮(9.00 g, 71.93 mmol, 1.00 當量)於 DCM(100.00 mL)中之溶液添加 Boc₂O(17.27 g,

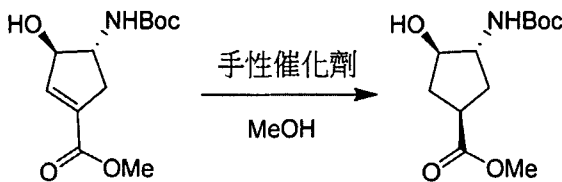
79.12 mmol, 1.10 當量)·Et₃N(8.73 g, 86.32 mmol, 1.20 當量)及 DMAP(878.71 mg, 7.19 mmol, 0.10 當量), 混合物在 25℃下攪拌 16 hr, LCMS 顯示起始物質完全消耗, 混合物用 NH₄Cl 水溶液(100 mL*3)洗滌, 合併有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 真空濃縮, 粗產物使用矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1~1:1)純化以獲得呈黃色固體之(1S,2R,4S,5R)-7-側氧基-3-氧雜-6-氮雜三環[3.2.1.0^{2,4}]辛烷-6-羧酸第三丁酯(12.00 g, 53.28 mmol, 產率: 74.07%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.56 (s, 1H), 3.71 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 3.54 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 3.00 (s, 1H), 1.75 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 1.57 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 1.46 (s, 9H)。

步驟 3: (3R,4R)-4-((第三丁氧羰基)胺基)-3-羥基環戊-1-烯-1-羧酸甲酯



【0218】 在 0℃下將 Na(3.37 mg, 146.50 μmol, 0.01 當量)添加至 MeOH(10.00 mL), 然後溶液在 0℃下攪拌 0.5 hr, 將溶液添加至 MeOH(30.00 mL)中之(1S,2R,4S,5R)-7-側氧基-3-氧雜-6-氮雜三環[3.2.1.0^{2,4}]辛烷-6-羧酸第三丁酯(3.30 g, 14.65 mmol, 1.00 當量), 然後混合物在 16℃下攪拌 13.5 hr, LCMS 顯示起始物質完全消耗, 反應用乙酸(5 mL)淬滅, 然後用 NaHCO₃(20 mL*3)洗滌, 有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 且真空濃縮, 粗產物用 PE(20 mL)洗滌以獲得呈白色固體之(3R,4R)-4-((第三丁氧羰基)胺基)-3-羥基環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(2.10 g, 8.16 mmol, 產率: 55.72%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.65 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.81 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 4.46 (s, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

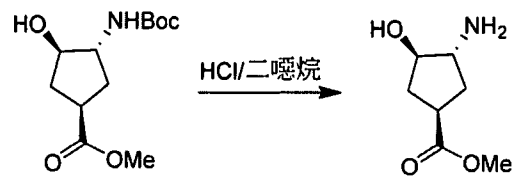
步驟 4: (1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯



【0219】 將(3R,4R)-4-((第三丁氧羰基)胺基)-3-羥基環戊-1-烯-1-羧酸甲酯(2.00 g, 7.77 mmol, 1.00 當量)、(1Z,5Z)-環辛-1,5-二烯;

(2S,5S)-1-[2-[(2S,5S)-2,5-二甲基磷雜環戊烷-1-基]乙基]-2,5-二甲基-磷雜環戊烷；銻(1+)；三氟甲磺酸(48.08 mg, 77.74 μmol , 0.01 當量)於 MeOH(50.00 mL)中之混合物除氣且用 H_2 淨化 3 次，然後混合物在 55°C 下在 H_2 (40 psi) 氣氛下攪拌 16 hr，TLC(PE:EtOAc = 1:1)顯示起始物質消耗，將混合物真空濃縮，然後溶解於 EtOAc(5 mL)中，然後向混合物添加 PE(20 mL)，形成白色固體，將沉澱物收集，在真空中乾燥，固體溶解於 MeOH(7 mL)中，且用酸性製備-HPLC(HCl)純化以獲得呈黃色油之(1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(750.00 mg, 2.89 mmol，產率：37.23%)，該結構藉由手性 HPLC 及 ^1H -NMR 來證實。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.04-3.99 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

實例 18. 合成(1R,3R,4R)-3-胺基-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯



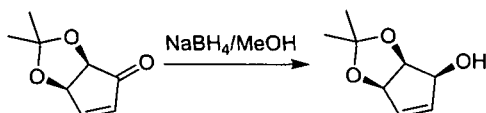
【0220】 在 19°C 下，將 HCl/二噁烷(10.00 mL, 4 M)中之(1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(700.00 mg, 2.70 mmol, 1.00 當量)攪拌 5 hr，LCMS 顯示起始物質消耗，混合物在真空中濃縮以獲得呈黃色油之(1R,3R,4R)-3-胺基-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(500.00 mg, 2.56 mmol，產率：94.66%)。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.09-4.05 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 3H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H)。

【0221】 LC-MS (移動相：從 95% [水+ 0.375% v/v TFA]及 5% [CH_3CN + 0.188% v/v TFA]，在此條件下歷時 0.25 min，然後在 10.0 min 內變化至 15% [CH_3CN + 0.188% v/v TFA]，在此條件下歷時 5 min，最後在 0.01 min 內變化至 95% [水+ 0.375% v/v TFA]及 5% [CH_3CN + 0.188% v/v TFA]，然後在此條件下歷時 5 min。流量自始自終為 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) 純度為 98.803%，

Rt = 0.893 min，MS 計算值：159.2，MS 實驗值：160.1 ($[M+1]^+$)。

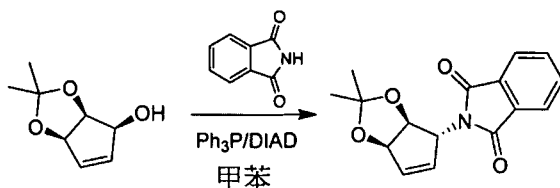
實例19. (3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺

步驟 1：(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇



【0222】 (3aR,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-酮(50.00 g, 324.34 mmol, 1.00 當量)溶解於 MeOH(1.00 L)中，然後添加 CeCl₃·7H₂O(120.84 g, 324.34 mmol, 30.83 mL, 1.00 當量)。將混合物冷卻至 0℃。然後在 0℃下在 1.5 hr 之間分批添加 NaBH₄(24.54 g, 648.68 mmol, 2.00 當量)。添加之後，藉由 TLC(PE/EtOAc = 5/1)檢查，反應完成。反應藉由飽和 NH₄Cl(1000 mL)淬滅，用 DCM(500 mL*5)萃取。合併有機層經 Na₂SO₄乾燥且在 45℃下在真空中濃縮。獲得呈黃色液體之(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(50.66 g, 324.37 mmol，產率：100.00%)，其在沒有純化的情況下直接使用。

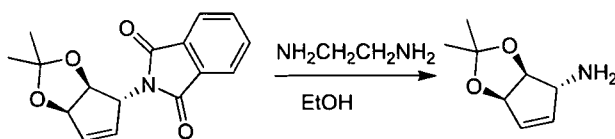
步驟 2：2-((3aS,4R,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0223】 在 20℃下，向(3aS,4S,6aR)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(8.00 g, 51.22 mmol, 1.00 當量)及異吲哚啉-1,3-二酮(9.04 g, 61.46 mmol, 1.20 當量)於甲苯(250.00 mL)中之混合物添加 PPh₃(20.15 g, 76.83 mmol, 1.50 當量)。然後在 0℃下，將 DIAD(15.54 g, 76.83 mmol, 1.50 當量)逐滴添加至混合物。添加之後，允許混合物到達 80℃且攪拌 16 hr。TLC (PE/EtOAc = 5/1)顯示反應完成。濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EtOAc = 25/1 至 15/1)純化。獲得產物為呈黃色油粗產物，

在 TLC 上有一些極性點。因此，添加 80 mL 之 MeOH 且產生白色沉澱物並藉由過濾來收集。獲得呈白色固體之 2-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4*H*-環戊[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮(9.60 g, 33.65 mmol，產率：65.70%)。

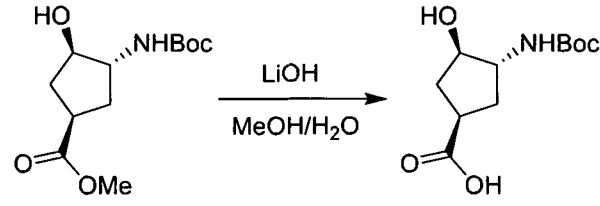
步驟 3：(3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4*H*-環戊[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺



【0224】 向 2-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4*H*-環戊[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮(9.52 g, 33.37 mmol, 1.00 當量)於 EtOH(300.00 mL)中之混合物添加乙烷-1,2-二胺(4.01 g, 66.74 mmol, 2.00 當量)。在 80 °C 下攪拌反應混合物 16 hr。產生許多白色沉澱物。TLC (PE/EtOAc = 5/1)顯示起始物質完全消耗。將沉澱物過濾。向濾液添加 300 mL 之 NaOH(0.5 M)。混合物用 DCM(200 mL*5)萃取，經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。獲得呈黃色油之(3a*S*,4*R*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,6a-二氫-4*H*-環戊[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺(4.90 g, 31.57 mmol，產率：94.62%)。

實例 20. (1*R*,3*R*,4*R*)-3-胺基-4-羥基環戊烷-1-腓

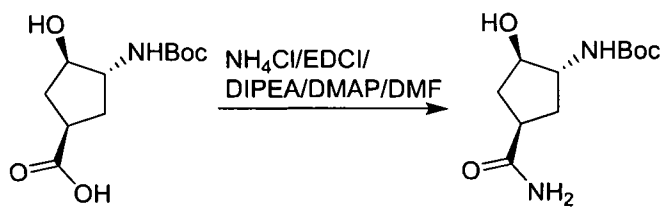
步驟 1：(1*R*,3*R*,4*R*)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸



【0225】 在 15°C 下將(1*R*,3*R*,4*R*)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(5.00 g, 19.28 mmol, 1.00 當量)·LiOH·H₂O(2.43 g, 57.85 mmol, 3.00 當量)於 MeOH(10.00 mL)及 H₂O(10.00 mL)中之混合物攪拌 16 hr，TLC(PE:EtOAc = 1:1)顯示反應完成，向混合物添加稀釋 HCl(1 M)直至 pH=6 為止，且真空濃縮，然後混合物溶解於 DCM(15 mL)及 EtOAc(5 mL)中，混合物過濾，且將濾液真空濃縮以獲得呈白色固體之產物(1*R*,3*R*,4*R*)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸(6.50 g，粗產物)。

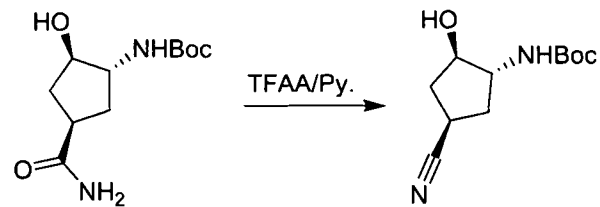
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3.95-3.90 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 2：((1R,2R,4R)-4-胺甲醯基-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯



【0226】 向(1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸 (3.00 g, 12.23 mmol, 1.00 當量)於 DMF(40.00 mL)中之混合物添加 HATU(6.05 g, 15.90 mmol, 1.30 當量)、DIPEA(4.74 g, 36.69 mmol, 3.00 當量)及 NH_4Cl (1.96 g, 36.69 mmol, 3.00 當量)，然後混合物在 15℃下攪拌 32 hr，LCMS 顯示反應完成，混合物真空濃縮以獲得((1R,2R,4R)-4-胺甲醯基-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(11 g，粗產物)(建立 2 個批料且在一起純化)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.58 (br.s, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

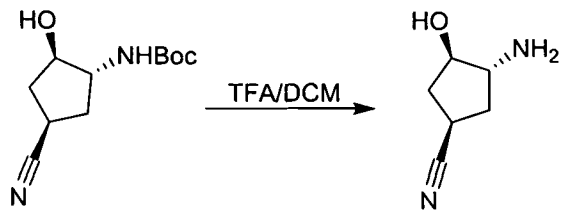
步驟 3：((1R,2R,4R)-4-氰基-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯



【0227】 在 0℃下向((1R,2R,4R)-4-胺甲醯基-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(2.00 g, 8.19 mmol, 1.00 當量)、吡啶(1.94 g, 24.56 mmol, 3.00 當量)於 THF(3.00 mL)中之混合物逐滴添加 TFAA(2.58 g, 12.28 mmol, 1.50 當量)，然後混合物在 0℃下攪拌 0.5 hr，然後在 15℃下向混合物添加 Et₃N(2.49 g, 24.56 mmol, 3.00 當量)，且混合物在 15℃下攪拌 0.5 hr，且向混合物添加 TFAA(2.58 g, 12.28 mmol, 1.50 當量)，且混合物在 15℃下攪拌 0.5 hr，LCMS 顯示反應完成，混合物真空濃縮，藉由製備-HPLC(TFA，MS)純化以獲得呈無色油之((1R,2R,4R)-4-氰基-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(380.00 mg, 1.68 mmol，產率：20.51%)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.07-3.97 (m, 1H), 3.79-3.78 (m, 0.5H), 3.51-3.49 (m, 0.5H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.44-2.35 (m,

0.5H), 2.33-2.28 (m, 1.5H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

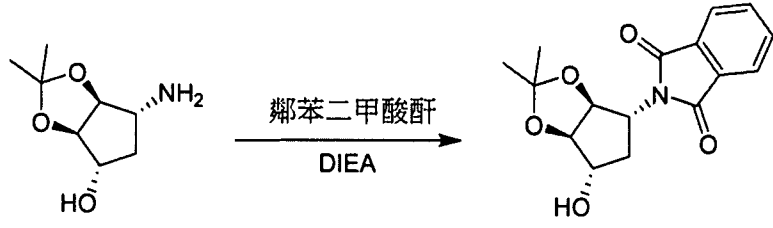
步驟 4：(1R,3R,4R)-3-胺基-4-羥基環戊烷-1-腈



【0228】 ((1R,2R,4R)-4-氰基-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(800.00 mg, 3.54 mmol, 1.00 當量)於 TFA(5.00 mL)及 DCM(5.00 mL)中之混合物在 20℃下攪拌 2 hr，LCMS 顯示反應完成，混合物真空濃縮以獲得呈無色油之 (1R,3R,4R)-3-胺基-4-羥基環戊烷-1-腈(545.00 mg, 2.27 mmol，產率：64.10%)。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.12-4.06 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H)。

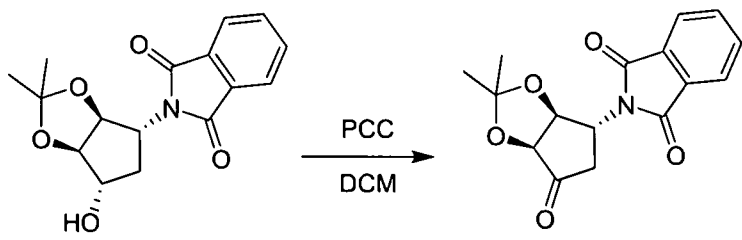
實例 21. (3aS,4R,6aS)-6,6-二氟-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺

步驟 1：2-((3aS,4R,6S,6aR)-6-羥基-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吡啶啉-1,3-二酮



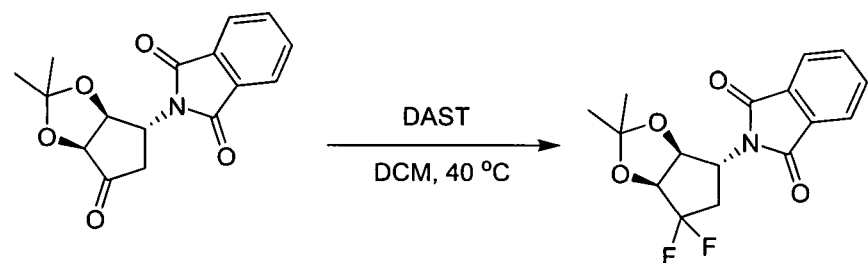
【0229】 (3aR,4S,6R,6aS)-6-胺基-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(0.43 g, 2.46 mmol, 1.00 當量)、鄰苯二甲酸酐(0.36 g, 2.46 mmol, 1 當量)及 DIEA(0.65 mL, 3.7 mmol, 1.5 當量)於甲苯(6.2 mL)中之混合物在 100℃下攪拌 9 hr。LCMS 顯示反應完成。將 EtOAc 添加至反應混合物，然後用水性飽和碳酸氫鈉溶液(15 mL)洗滌。合併之有機層用飽和鹽水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷/EtOAc)純化以獲得呈白色固體之產物 2-((3aS,4R,6S,6aR)-6-羥基-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吡啶啉-1,3-二酮(0.62 g, 83%)。

步驟 2：2-((3aS,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-側氧基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0230】 向 2-((3aS,4R,6S,6aR)-6-羟基-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.20 g, 0.68 mmol, 1.00 當量)於 DCM(4.5 mL)中之溶液添加 PCC(0.29 g, 1.35 mmol, 2 當量)且溶液在 23℃下攪拌 16 hr。添加另一個等分試樣之 PCC(0.15g, 0.67 mmol)且反應再持續 16 小時。LCMS 顯示反應完成。將 EtOAc 添加至反應混合物，然後經由矽藻土襯墊過濾。將殘餘物濃縮，然後藉由矽膠管柱層析(己烷/EtOAc)純化以獲得呈灰白色固體之產物 2-((3aS,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-側氧基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.19 g, 94%)。

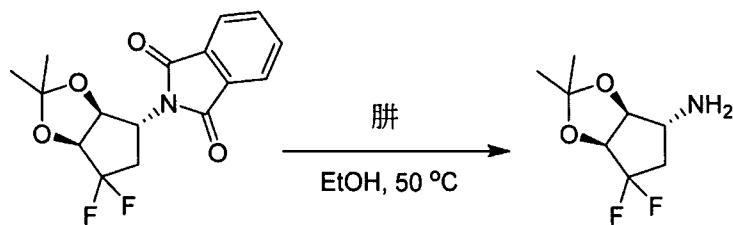
步驟 3：2-((3aS,4R,6aS)-6,6-二氟-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0231】 向 2-((3aS,4R,6aS)-2,2-二甲基-6-側氧基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.16 g, 0.53 mmol, 1.00 當量)於 DCM(3.5 mL)中之溶液添加 DAST(0.42 g, 2.64 mmol, 5 當量)且溶液在回流下攪拌 16 hr。添加另一個等分試樣之 DAST(0.42 g, 2.64 mmol, 5 當量)且反應在 23℃下再持續 16 小時。反應混合物用 DCM 稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。合併之有機層用飽和鹽水溶液洗滌，經 Na₂SO₄乾燥，在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷/EtOAc)純化以獲得產物 2-((3aS,4R,6aS)-6,6-二氟-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-

基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.065 g, 38%)。

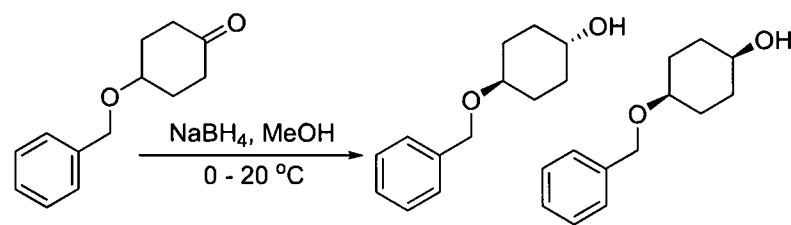
步驟 4：(3aS,4R,6aS)-6,6-二氟-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺



【0232】 向 2-((3aS,4R,6aS)-6,6-二氟-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.065 g, 0.2 mmol, 1.00 當量)於乙醇(1.8 mL)中之溶液添加肼一水化物(0.015 mL, 0.3 mmol, 1.5 當量)且溶液在 50°C 下攪拌 2 hr，然後在 70°C 下再攪拌 2 小時。非均相反應混合物使用最小體積乙醇來過濾。然後將濾液濃縮且分離粗產物(3aS,4R,6aS)-6,6-二氟-2,2-二甲基四氫-4H-環戊[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-胺在沒有進一步純化的情況下用於下一個步驟中。

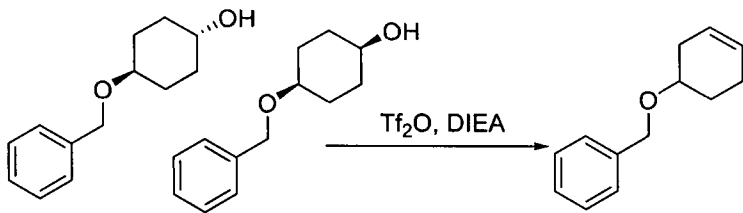
實例 22. 合成(1R,3R,4R)-4-胺基環己烷-1,3-二醇

步驟 1：(1r,4r)-4-(苄氧基)環己醇及(1s,4s)-4-(苄氧基)環己醇



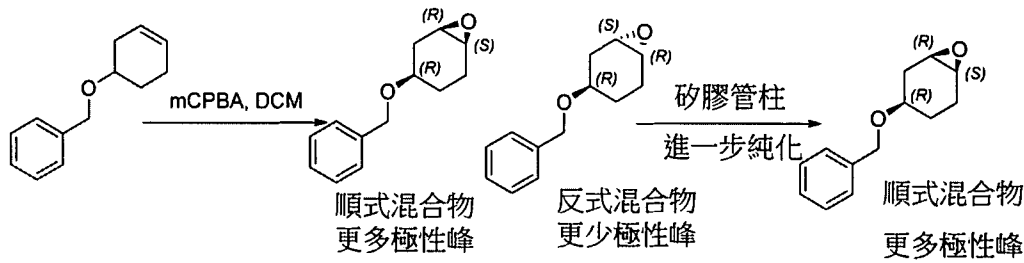
【0233】 向 4-(苄氧基)環己酮(31.0 g, 152 mmol)於 500 mL 甲醇中之冰浴冷卻溶液，在 10 min 時間期間分多個部分添加硼氫化鈉(5.78 g, 153 mmol)，然後溶液在 20°C 下攪拌 2 h。然後混合物藉由飽和氯化銨水溶液(50 mL)來淬滅，濃縮且將殘餘物溶解於 200 mL 水中且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相經硫酸鈉乾燥，然後在真空中濃縮以得到呈淡黃色油之標題產物(1r,4r)-4-(苄氧基)環己醇及(1s,4s)-4-(苄氧基)環己醇(31.0 g，粗產物)，其在沒有進一步純化的情況下直接用於下一個步驟。MS (ES+) C₁₃H₁₈O₂ 需要值：206，實驗值：207[M+H]⁺。

步驟 2：((環己-3-烯基氧基)甲基)苯



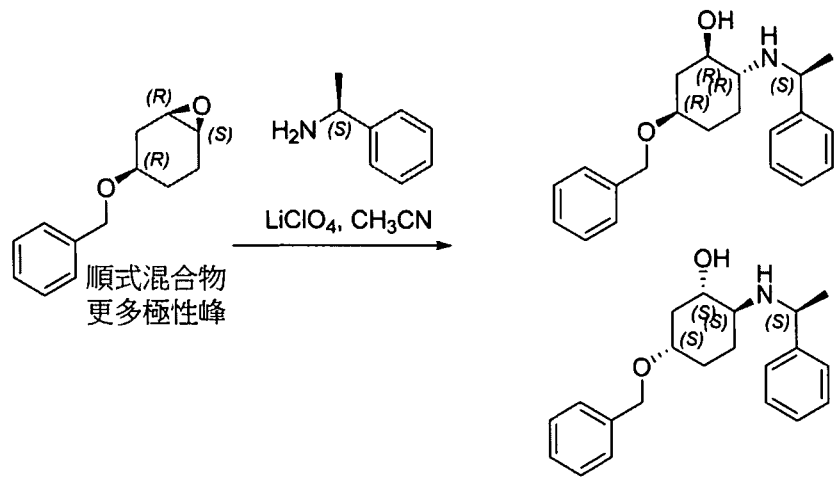
【0234】 在 30 min 時間期間，向(1*r*,4*r*)-4-(苄氧基)環己醇及(1*s*,4*s*)-4-(苄氧基)環己醇(30.0 g, 145 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(28.1 g, 218 mmol)於 1200 mL 二氯甲烷中之冰浴冷卻溶逐滴添加三氟甲磺酸酐(30.7 g, 109 mmol)液，然後溶液在 25℃下攪拌 18 h。然後混合物在真空中濃縮且殘餘物用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯=12:1 溶離來純化以得到呈黃色油之標題化合物(28.0 g，產率 100%)。MS (ES+) C₁₃H₁₆O 需要值：188，實驗值：189 [M+H]⁺。

步驟 3：(1*R*,3*R*,6*S*)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷



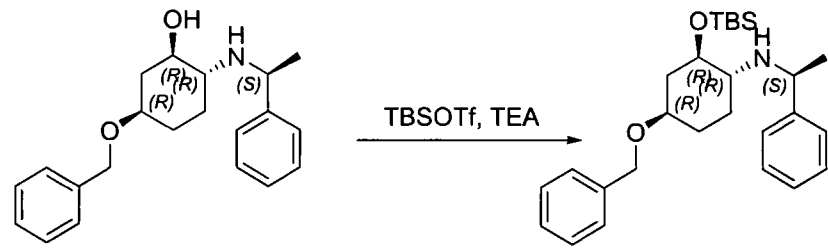
【0235】 將((環己-3-烯基氧基)甲基)苯(12.0 g, 63.7 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液在 0℃下用間氯過氧苯甲酸(21.9 g, 127 mmol)處理。反應混合物在 0℃下攪拌 2 h，然後在室溫下攪拌 15 min。經洗滌(10%亞硫酸鈉水溶液，5%氫氧化鈉水溶液，然後為水)有機溶液之蒸發提供液體殘餘物，其使用矽膠管柱層析，以己烷:異丙醚:乙酸乙酯=65:28:7 溶離來分離以得到呈黃色油之標題化合物(4.18 g，產率 32%)。反-(1*S*,3*R*,6*R*)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷在 TLC 上顯示更小極性且首先溶離。順-(1*R*,3*R*,6*S*)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷其次溶離。MS (ES+) C₁₃H₁₆O₂ 需要值：204，實驗值：205 [M+H]⁺。

步驟 4：(1*R*,2*R*,5*R*)-5-(苄氧基)-2-((*S*)-1-苯基乙胺基)環己醇



【0236】 將高氯酸鋰(7.27 g, 68.4 mmol)添加至(1R,3R,6S)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷(7.0 g, 34.2 mmol)於 120 mL 4A-MS 乾燥乙腈中之冰浴冷卻攪拌溶液，將浴移除且在 15 min 時間期間逐滴添加(S)-1-苯基乙胺(5.58 g, 46.1 mmol)，然後溶液在 25℃下攪拌 18 h。然後混合物在 200 mL 水中稀釋且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相經硫酸鈉乾燥，然後濃縮且殘餘物使用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯:三乙基胺=98:0:2~49:49:2 溶離來純化以得到呈黃色油之標題化合物(3.5 g，產率 31%)。(1S,2S,5S)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇在 TLC 上顯示更小極性，且首先溶離。(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇其次溶離。MS (ES+) C₂₁H₂₇NO₂ 需要值：325，實驗值：326[M + H]⁺。

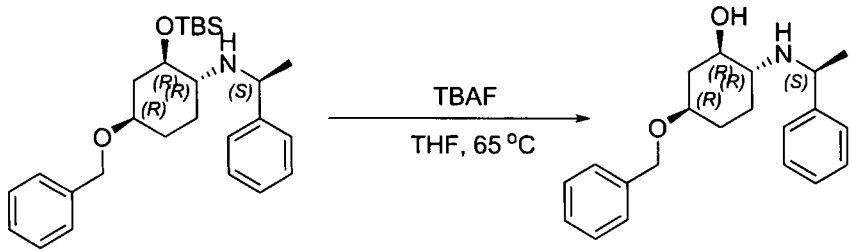
步驟 5：(1R,2R,4R)-4-(苄氧基)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-N-((S)-1-苯基乙基)環己胺



【0237】 將第三丁基二甲基矽烷基三氟甲磺酸(13.0 g, 49.5 mmol)添加至(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇(5.4 g, 16.5 mmol)及三乙基胺(5.0 g, 49.5 mmol)於 100 mL 乾燥二氯甲烷中之冰浴冷卻、攪拌溶液。30 min 之後，此用碳酸氫鈉之飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥。移除溶劑，且殘餘物使用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯=100:0~70:30 溶離

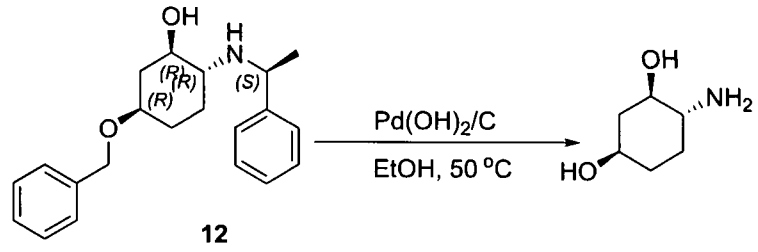
來純化以得到呈黃色油之標題化合物(5.4 g，產率 71%)。MS (ES+) $C_{27}H_{41}NO_2Si$ 需要值：439，實驗值：440 $[M+H]^+$ 。

步驟 7：(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇



【0238】 在室溫下，將四丁基銨氟化物(2.66 g, 10.2 mmol)添加至(1R,2R,4R)-4-(苄氧基)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-N-((S)-1-苯基乙基)環己胺(1.5 g, 3.41 mmol)於 50 mL 乾燥氧戊環中之攪拌溶液。然後在 65°C 下攪拌此溶液 2 h。然後混合物在真空中濃縮且殘餘物在 200 mL 水中稀釋且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥。移除溶劑，且殘餘物使用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯=100:0~70:30 溶離來純化以得到呈無色油之標題化合物(0.75 g，產率 68%)。MS (ES+) $C_{21}H_{27}NO_2$ 需要值：325，實驗值：326 $[M + H]^+$ 。

步驟 8：(1R,3R,4R)-4-胺基環己烷-1,3-二醇

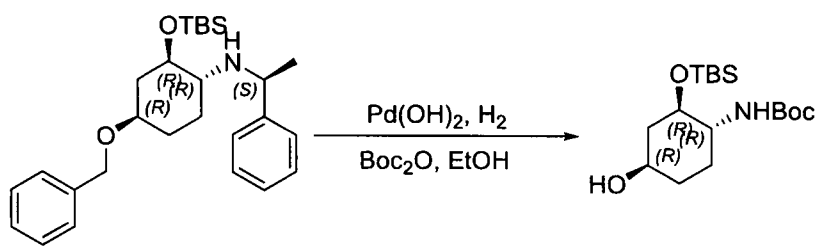


【0239】 在室溫下，將活性碳上之 10%氫氧化鈣(697 mg，催化劑)添加至(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇(650 mg, 1.99 mmol)於 15 mL 乙醇中之溶液。然後在 50°C 下在氫氣下攪拌此溶液 20 h。然後混合物冷卻且經由矽藻土過濾，濾餅用甲醇:二氯甲烷=1:10 洗滌，濾液在真空中濃縮且殘餘物在 20 mL 甲醇:二氯甲烷=1:10 溶液中稀釋且濃縮，在高真空下乾燥，然後在 -20°C 下冷卻以得到呈白色晶體之標題化合物(240 mg，產率 92%)。MS (ES+) $C_6H_{13}NO_2$ 需要值：131，實驗值：132 $[M+H]^+$ 。
 1H -NMR (400 MHz, 6d-DMSO) δ ppm 4.62-4.49 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H, $J = 3.2$ Hz), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.72-1.59

(m, 3H), 1.13-1.03 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 1H)。

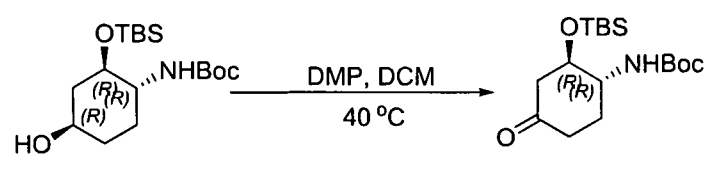
實例 23. 合成(1R,2R)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-4-氧環己基胺甲酸第三丁酯

步驟 1：(1R,2R,4R)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-4-羥基環己基胺甲酸第三丁酯



【0240】 在室溫下，將活性碳上之 10%氫氧化鈣(1.9 g，催化劑)添加至來自先前實例之(1R,2R,4R)-4-(苄氧基)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-N-((S)-1-苯基乙基)環己胺(2.0 g, 4.54 mmol)及二-第三丁基碳酸氫鈉(3.95 g, 18.1 mmol)於 60 mL 乙醇中之溶液。然後在 50℃下在氫氣下攪拌此溶液 20 h。然後混合物冷卻且經由矽藻土過濾，濾餅用甲醇:二氯甲烷=1:10 洗滌，濾液在真空中濃縮且殘餘物在 20 mL 甲醇:二氯甲烷=1:10 溶液中稀釋且濃縮，在高真空下乾燥，以得到呈無色油之標題化合物(1.2 g，產率 77%)。MS (ES+) C₁₇H₃₅NO₄Si 需要值：345，實驗值：346 [M+H]⁺。

步驟 2：(1R,2R)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-4-氧環己基胺甲酸第三丁酯

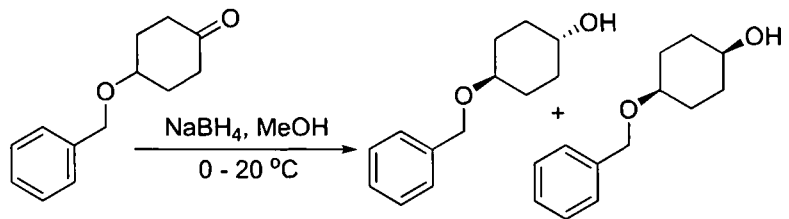


【0241】 在室溫下，將 1,1,1-三乙酸-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(戴斯-馬丁過碘烷，4.11 g, 9.71 mmol)添加至(1R,2R,4R)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-4-羥基環己基胺甲酸第三丁酯(1.4 g, 4.05 mmol)於 50 mL 二氯甲烷中之溶液。然後在 40℃下在氫氣下攪拌此溶液 3 h。然後混合物在真空中濃縮且殘餘物用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯=100:0 ~ 95:5 溶離來純化以得到呈黃色油之標題化合物(1.2 g，產率 86%)。MS (ES+) C₁₇H₃₃NO₄Si 需要值：343，實驗值：344[M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.70-4.49

(br. , 1H), 4.10-3.90 (br. s, 1H), 3.79-3.65 (br. , 1H), 2.64 (dd, 1H, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 2.42-2.28 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz)。

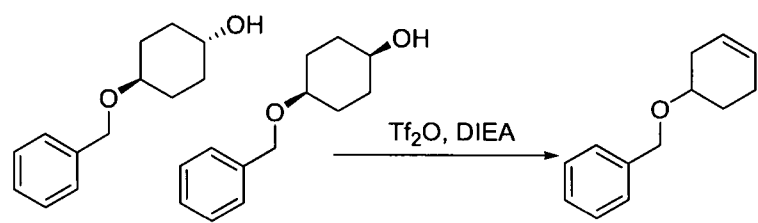
實例 23. 合成(1R,2R)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-4-氧環己基胺甲酸第三丁酯及(1R,3R,4R)-4-胺基環己烷-1,3-二醇

步驟 1：(1R,4R)-4-(苄氧基)環己醇及(1S,4S)-4-(苄氧基)環己醇：



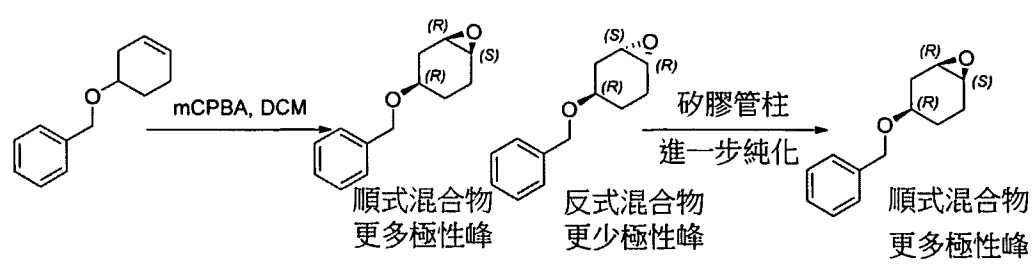
【0242】 向 4-(苄氧基)環己酮(31.0 g, 152 mmol)於 500 mL 甲醇中之冰浴冷卻溶液，在 10 min 時間期間分多個部分添加硼氫化鈉(5.78 g, 153 mmol)，然後溶液在 20°C 下攪拌 2 h。然後混合物藉由飽和氯化銨水溶液(50 mL)來淬滅，濃縮且將殘餘物溶解於 200 mL 水中且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相經硫酸鈉乾燥，然後在真空中濃縮以得到呈淡黃色油之標題產物(1R,4R)-4-(苄氧基)環己醇及(1S,4S)-4-(苄氧基)環己醇(31.0 g，粗產物)，其在沒有進一步純化的情況下直接用於下一個步驟。MS (ES+) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 需要值：206，實驗值：207 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 2：((環己-3-烯基氧基)甲基)苯：



【0243】 在 30 min 時間期間，向(1R,4R)-4-(苄氧基)環己醇及(1S,4S)-4-(苄氧基)環己醇(30.0 g, 145 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(28.1 g, 218 mmol)於 1200 mL 二氯甲烷中之冰浴冷卻溶逐滴添加三氟甲磺酸酐(30.7 g, 109 mmol)液，然後溶液在 25°C 下攪拌 18 h。然後混合物在真空中濃縮且殘餘物用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯=12:1 溶離來純化以得到呈黃色油之標題化合物(28.0 g，產率 100%)。MS (ES+) $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ 需要值：188，實驗值：189 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 3：(1R,3R,6S)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷：

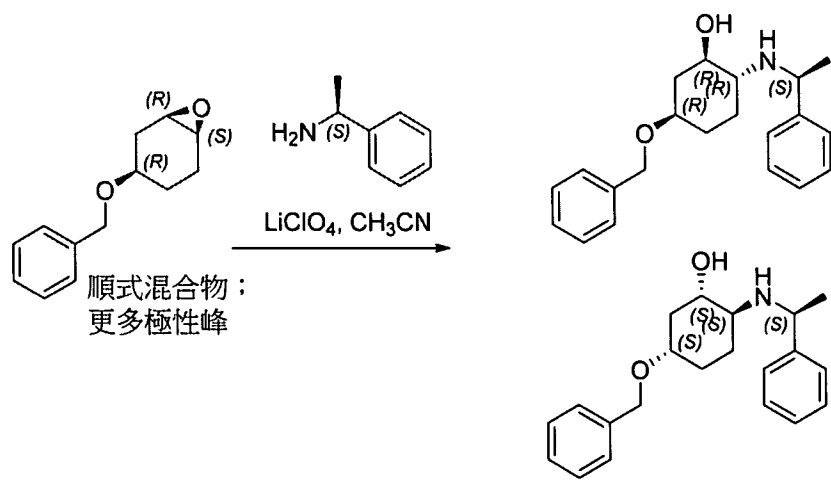


【0244】 將((環己-3-烯基氧基)甲基)苯(12.0 g, 63.7 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液在 0℃下用間氯過氧苯甲酸(21.9 g, 127 mmol)處理。反應混合物在 0℃下攪拌 2 h，然後在室溫下攪拌 15 min。經洗滌(10%亞硫酸鈉水溶液，5%氫氧化鈉水溶液，然後為水)有機溶液之蒸發提供液體殘餘物，其使用矽膠管柱層析，以己烷:異丙醚:乙酸乙酯=65:28:7 溶離來分離以得到呈黃色油之標題化合物(4.18 g，產率 32%)。反-(1S,3R,6R)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷在 TLC 上顯示更小極性且首先溶離。順-(1R,3R,6S)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷其次溶離。MS (ES+) C₁₃H₁₆O₂ 需要值：204，實驗值：205 [M+H]⁺。

【0245】 順-(1R,3R,6S)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.27 (m, 5H), 4.56-4.45 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 3H), 1.49-1.44 (m, 1H)。

【0246】 反式-(1S,3R,6R)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.27 (m, 5H), 4.48 (dd, 2H, J = 28.0, 12.4 Hz), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H)。

步驟 3：(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇：

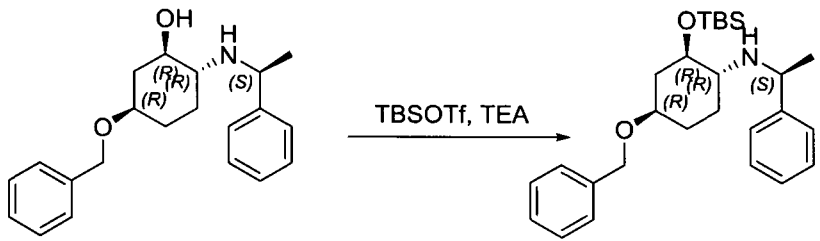


【0247】 將高氯酸鋰(7.27 g, 68.4 mmol)添加至(1R,3R,6S)-3-(苄氧基)-7-氧雜-雙環[4.1.0]庚烷(7.0 g, 34.2 mmol)於 120 mL 4A-MS 乾燥乙腈中之冰浴冷卻攪拌溶液，將浴移除且在 15 min 時間期間逐滴添加(S)-1-苯基乙胺(5.58 g, 46.1 mmol)，然後溶液在 25℃下攪拌 18 h。然後混合物在 200 mL 水中稀釋且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相經硫酸鈉乾燥，然後濃縮且殘餘物使用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯:三乙基胺=98:0:2~49:49:2 溶離來純化以得到呈黃色油之標題化合物(3.5 g，產率 31%)。(1S,2S,5S)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇在 TLC 上顯示更小極性，且首先溶離。(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇其次溶離。MS (ES⁺) C₂₁H₂₇NO₂ 需要值：325，實驗值：326[M + H]⁺。

【0248】 (1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇：
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.24 (m, 10H), 4.52 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 3.97 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H, J = 12.0, 2.4 Hz), 2.16 (dd, 1H, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 1H), 1.35 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.28-1.15 (m, 2H), 0.90 (qd, 1H, J = 13.2, 3.6 Hz)。

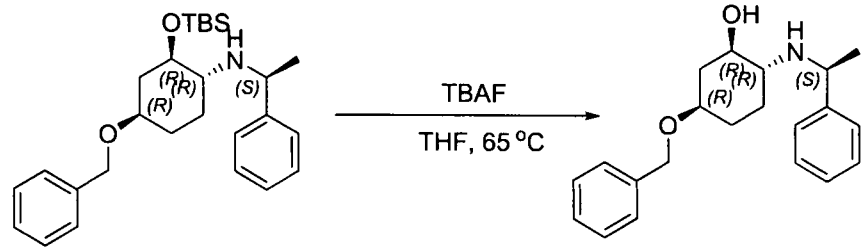
【0249】 (1S,2S,5S)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇：
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.36-7.22 (m, 10H), 4.54 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 3.90 (q, 1H, J = 6.4 Hz), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.47-1.29 (m, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.82 (qd, 1H, J = 13.2, 3.2 Hz)。

步驟 4：合成 (1R,2R,4R)-4-(苄氧基)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-N-((S)-1-苯基乙基)環己胺：



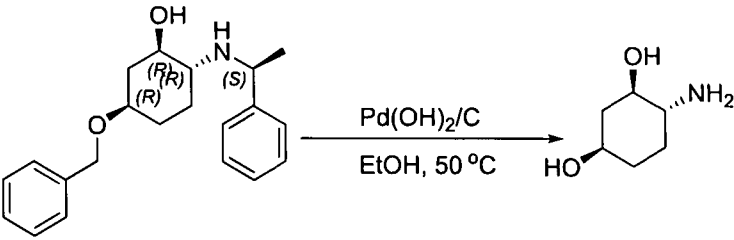
【0250】 將第三丁基二甲基矽烷基三氟甲磺酸(13.0 g, 49.5 mmol)添加至(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇(5.4 g, 16.5 mmol)及三乙基胺(5.0 g, 49.5 mmol)於 100 mL 乾燥二氯甲烷中之冰浴冷卻、攪拌溶液。30 min 之後，此用碳酸氫鈉之飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥。移除溶劑，且殘餘物使用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯=100:0~70:30 溶離來純化以得到呈黃色油之標題化合物(5.4 g，產率 71%)。MS (ES+) $C_{27}H_{41}NO_2Si$ 需要值：439，實驗值：440 $[M+H]^+$ 。

步驟 5：(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇：



【0251】 在室溫下，將四丁基銨氟化物(2.66 g, 10.2 mmol)添加至(1R,2R,4R)-4-(苄氧基)-2-(第三丁基二甲基矽基氧基)-N-((S)-1-苯基乙基)環己胺(1.5 g, 3.41 mmol)於 50 mL 乾燥氧戊環中之攪拌溶液。然後在 65°C 下攪拌此溶液 2 h。然後混合物在真空中濃縮且殘餘物在 200 mL 水中稀釋且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取，合併有機相用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥。移除溶劑，且殘餘物使用矽膠管柱層析，以石油醚:乙酸乙酯=100:0~70:30 溶離來純化以得到呈無色油之標題化合物(0.75 g，產率 68%)。MS (ES+) $C_{21}H_{27}NO_2$ 需要值：325，實驗值：326 $[M + H]^+$ 。

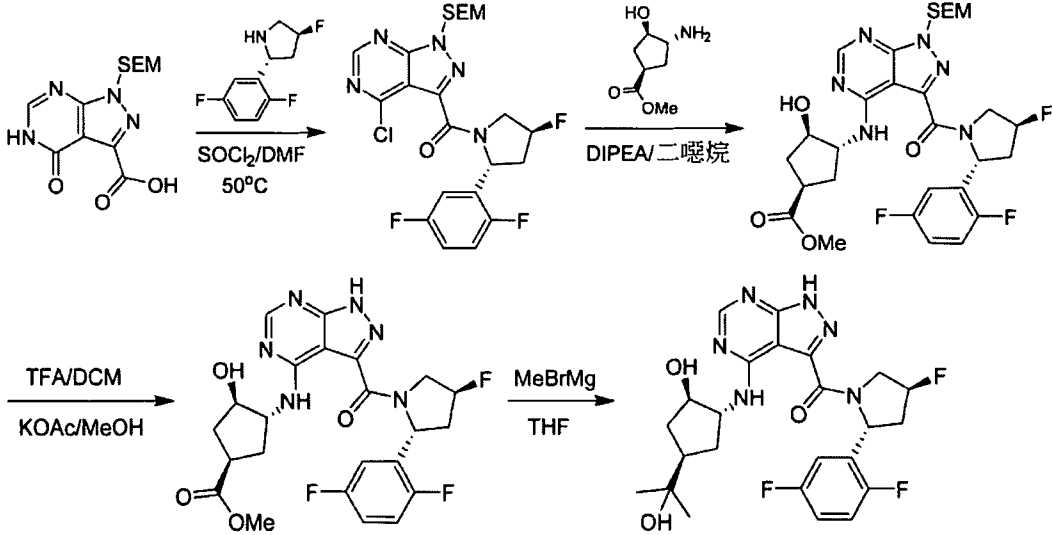
步驟 6：(1R,3R,4R)-4-胺基環己烷-1,3-二醇：



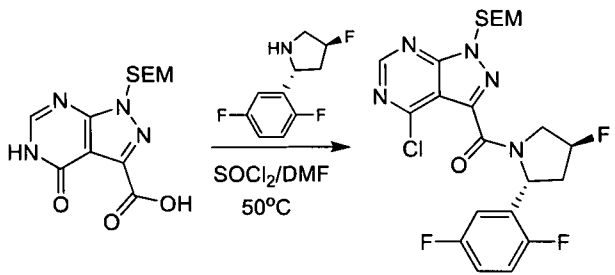
【0252】 在室溫下，將活性碳上之 10%氫氧化鈣(697 mg，催化劑)添加至(1R,2R,5R)-5-(苄氧基)-2-((S)-1-苯基乙胺基)環己醇(650 mg, 1.99 mmol)於 15 mL 乙醇中之溶液。然後在 50℃下在氫氣下攪拌此溶液 20 h。然後混合物冷卻且經由矽藻土過濾，濾餅用甲醇:二氯甲烷=1:10 洗滌，濾液在真空中濃縮且殘餘物在 20 mL 甲醇:二氯甲烷=1:10 溶液中稀釋且濃縮，在高真空下乾燥，然後在-20℃下冷卻以得到呈白色晶體之標題化合物(240 mg，產率 92%)。MS (ES+) C₆H₁₃NO₂ 需要值：131，實驗值：132[M+H]⁺。

【0253】 (1R,3R,4R)-4-胺基環己烷-1,3-二醇：¹H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO) δ ppm 4.62-4.49 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H, *J* = 3.2 Hz), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.13-1.03 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 1H)。

實例 24：合成化合物 232：

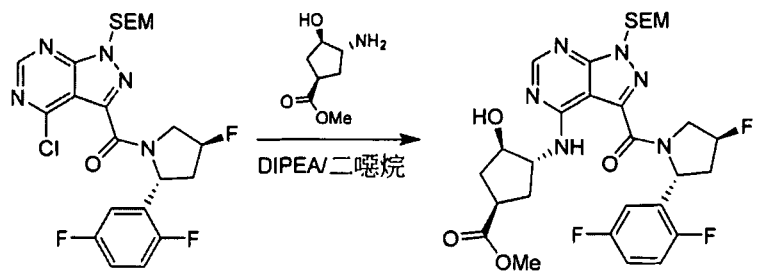


步驟 1：(4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮



【0254】 在 15℃下向 4-側氧基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(1.00 g, 3.22 mmol, 1.00 當量)於 SOCl₂(164.00 g, 1.38 mol, 428.11 當量)中之溶液添加 DMF(235.49 mg, 3.22 mmol, 1.00 當量)。將反應在 50℃下加熱 16 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0.8 及 0.7)顯示反應完成。濃縮混合物。將殘餘物冷卻至 -10℃且溶解於 DCM(25.00 mL)中。將 Et₃N(1.63 g, 16.10 mmol, 5.00 當量)及(2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟-吡咯啶(497.40 mg, 2.09 mmol, 0.65 當量, HCl)添加至反應。在 0℃下攪拌反應物 0.2 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0.38)顯示反應完成。溶液用鹽水(5 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備 -TLC(PE:EtOAc = 10:1)純化以得到呈黃色固體之(4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-基)甲酮(400.00 mg，產率：24.26%)。

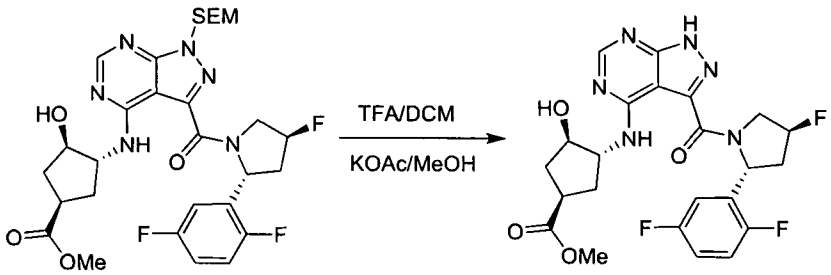
步驟 2：(1R,3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯



【0255】 向(4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-基)甲酮(200.00 mg, 390.63 umol, 1.00 當量)及(1R,3R,4R)-3-胺基-4-羥基-環戊烷羧酸甲酯(80.24 mg, 410.16 umol, 1.05 當量, HCl)於二噁烷(10.00 mL)中之溶液添加

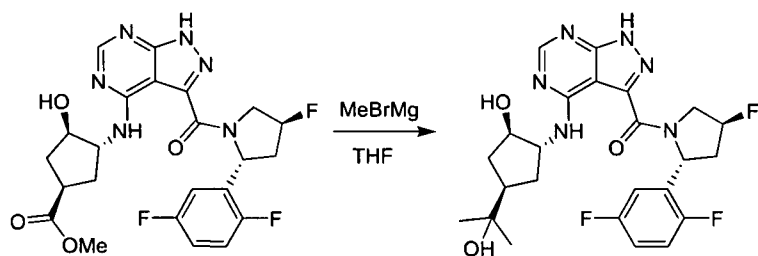
DIPEA(151.46 mg, 1.17 mmol, 3.00 當量)。將反應在 90℃下加熱 5 hr。LCMS 顯示反應完成。將溶液濃縮。將殘餘物純化製備-TLC(PE:EtOAc = 2:1)得到呈黃色固體之(1R,3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(120.00 mg，產率：48.40%)。

步驟 3：(1R,3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯



【0256】 在 15℃下，向(1R,3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(120.00 mg, 189.06 umol, 1.00 當量)於 DCM(3.00 mL)中之溶液添加 TFA(3.00 mL)。在 15 °C下攪拌反應物 16 hr。LCMS 顯示起始物質消耗。偵測到極少(1R,3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸。將反應濃縮。殘餘物溶解於 MeOH(20.00 mL)中。將 KOAc(185.54 mg, 1.89 mmol, 10.00 當量)添加至反應。將反應在 50℃下加熱 16 hr。LCMS 顯示反應完成。將溶液濃縮。殘餘物溶解於 EtOAc(20 mL)中且用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到呈紅色固體之(1R,3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(80.00 mg，粗產物)，其在沒有純化的情況下用於下一個步驟中。

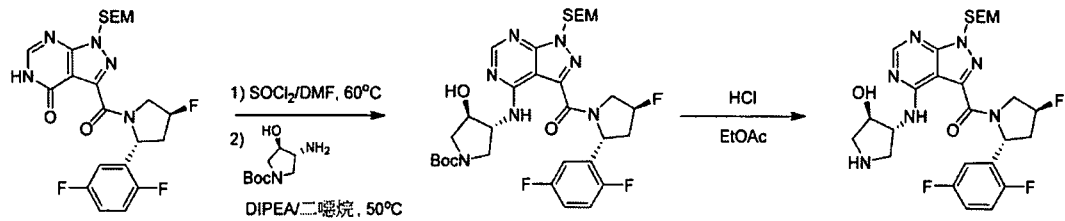
步驟 4：((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-基)(4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(2-羥丙-2-基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮

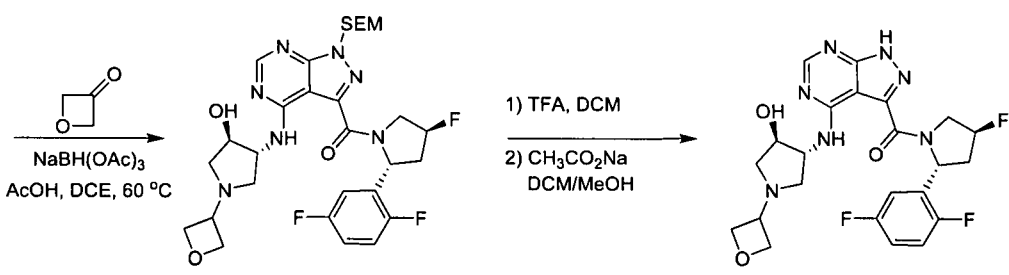


【0257】 在-70℃下，向(1R,3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-羰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(80.00 mg, 158.59 μmol , 1.00 當量)於 THF(20.00 mL)中之溶液添加 MeMgBr (3 M, 1.59 mL, 30.00 當量)。將反應緩慢加溫至 15℃且攪拌 2 hr。TLC(EtOAc, $R_f = 0.24$)及 LCMS 顯示反應完成。溶液用 1NHCl 水溶液中中和至 pH=7。將反應混合物濃縮。殘餘物藉由中性製備-HPLC 純化以得到呈黃色固體之((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)(4-(((1R,2R,4R)-2-羥基-4-(2-羥丙-2-基)環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(17.40 mg，產率：21.75%)。

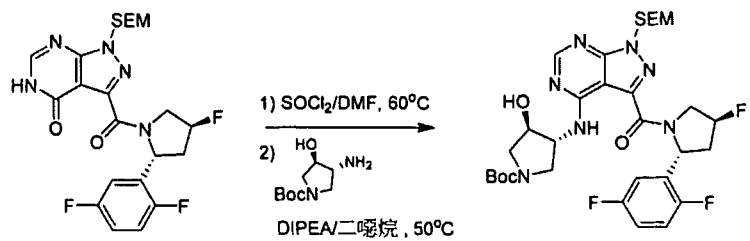
【0258】 對於此化合物及以下化合物 156，LC-MS 條件如下：(移動相：從 99% [水+ 0.375% v/v TFA] 及 1% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，在此條件下歷時 0.4 min，然後在 3.0 min 內變化至 10% [水+ 0.375% v/v TFA] 及 90% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，然後在 0.45 min 內變化至 100% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，最後在 0.01 min 內變化至 99% [水+ 0.375% v/v TFA]及 1% [CH₃CN + 0.188% v/v TFA]，然後在此條件下歷時 0.64 min。流量自始至終為 0.8 mL·min⁻¹。)純度為 99.870%

實例 25. 合成化合物 229：



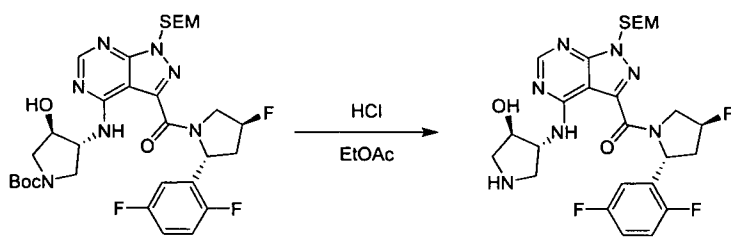


步驟 1：(3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯



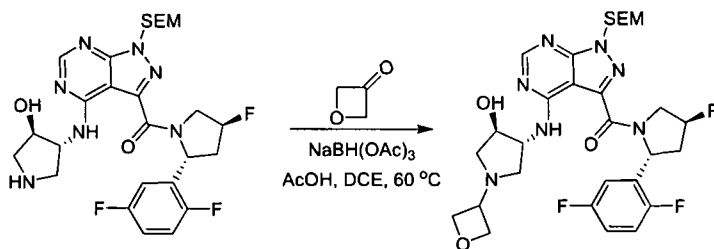
【0259】 在 50℃下，3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1,5-二氫-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(0.085 g, 0.17 mmol, 1 當量)之溶液與亞硫酰氯(0.031 mL, 0.43 mmol, 2.5 當量)以及 DCM(0.7 mL)中之幾滴 DMF 一起攪拌 3 小時。LCMS 指示 SM 完全消耗成氯基雜環中間物。反應混合物在冰上冷卻且添加二噁烷(0.7 mL)，隨後添加 DIEA(0.21 mL, 1.21 mmol, 7 當量)及(3R,4R)-3-胺基-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.05g, 0.26 mmol, 1.5 當量)。接著在 70℃下攪拌反應混合物 3 小時。LCMS 指示反應完成。反應混合物然後用 DCM 稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。合併之有機層用飽和鹽水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷/EtOAc)純化以獲得產物(3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.084g, 72%)。

步驟 2：((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥吡咯啉-3-基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮



【0260】 將(3R,4R)-3-((3-((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-羰基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基吡咯啶-1-羧酸酯(0.084g, 0.12 mmol, 1 當量)於 EtOAc(1.25 mL)中之溶液用二噁烷(4M, 0.9 mL, 3.72 mmol, 30 當量)中之 HCl 處理。在 23℃下攪拌 4 小時之後，LCMS 指示反應完成。反應混合物用 EtOAc 稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。合併之有機層用飽和鹽水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在真空中濃縮。粗產物((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥基吡咯啶-3-基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮在沒有進一步純化的情況下用於下一個步驟中。

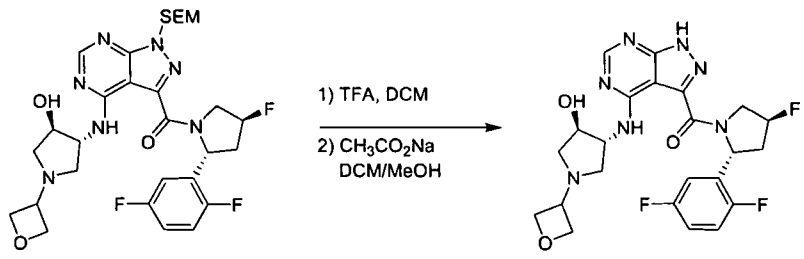
步驟 3：((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥基-1-(環氧丙烷-3-基)吡咯啶-3-基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮



【0261】 向 ((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啶-1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥基吡咯啶-3-基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(0.036g, 0.062 mmol, 1 當量)於 DCE(0.5 mL)中之溶液添加幾滴乙酸(2 μL, 0.031 mmol, 0.5 當量)，隨後添加環氧丙烷-3-酮(0.015 mL, 0.21 mmol, 3.3 當量)且反應混合物在 60℃下加熱 2 小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.033 g, 0.16 mmol, 2.5 當量)且溶液在 23℃下攪拌 24 小時。LCMS 指示反應完成。反應混合物用 EtOAc 稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。合併之有機層用飽和鹽水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在真空中濃縮。然後，殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH)純化以分離產物

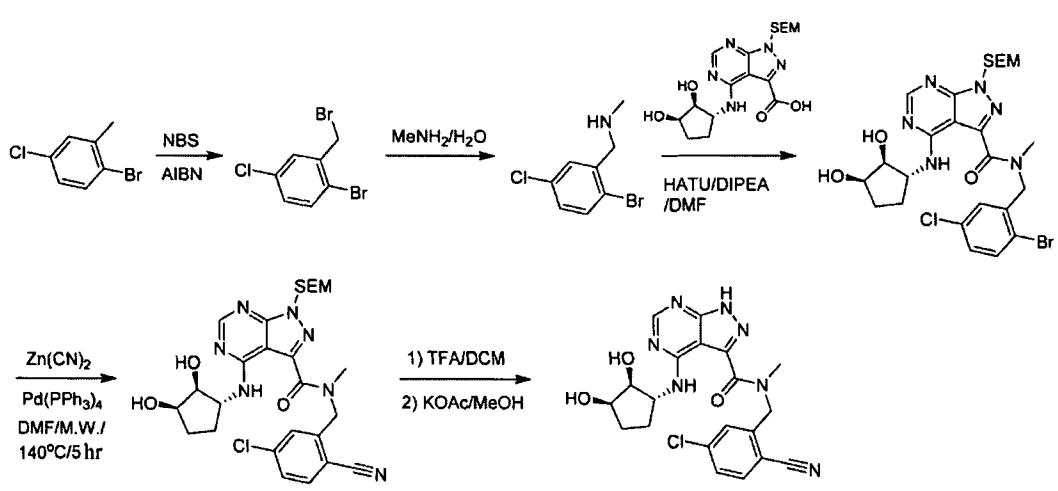
((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥基-1-(環氧丙烷-3-基)吡咯啉-3-基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(0.030 g, 75%)。

步驟 4：((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥基-1-(環氧丙烷-3-基)吡咯啉-3-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮

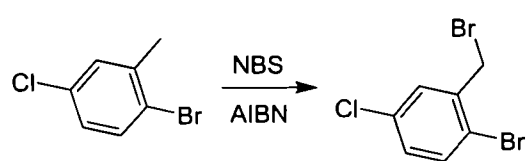


【0262】 將 ((2R,4S)-2-(2,5- 二 氟 苯 基)-4- 氟 吡 咯 啉 -1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥基-1-(環氧丙烷-3-基)吡咯啉-3-基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(0.060 g, 0.095 mmol, 1 當量)於 DCM(1 mL)中之溶液用 TFA(0.73 mL, 9.5 mmol, 100 當量)處理 16 小時。反應混合物用 DCM 稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。合併之有機層用飽和鹽水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在真空中濃縮。向 DCM/MeOH(1/1, 1 mL)中之中間物添加乙酸鈉(0.016 g, 0.19 mmol, 2 當量)且反應在 23℃ 下攪拌 2 小時。反應混合物用 DCM 稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。合併之有機層用飽和鹽水溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，在真空中濃縮。然後，殘餘物首先藉由矽膠管柱層析(含有 10%NH₄OH 之 DCM/MeOH)然後藉由製備-TLC 來純化以分離產物 ((2R,4S)-2-(2,5- 二 氟 苯 基)-4- 氟 吡 咯 啉 -1-基)(4-(((3R,4R)-4-羥基-1-(環氧丙烷-3-基)吡咯啉-3-基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)甲酮(0.034g, 70%)。

實例 26. 合成化合物 156

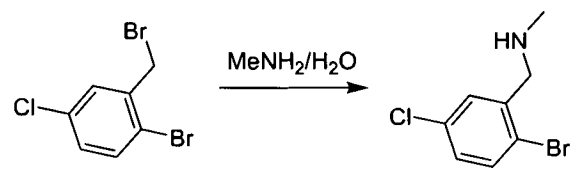


步驟 1：1-溴-2-(溴甲基)-4-氯苯



【0263】 在 90℃下，將 1-溴-4-氯-2-甲苯(3.00 g, 14.60 mmol, 1.00 當量)、NBS(2.34 g, 13.14 mmol, 0.90 當量)及 AIBN(239.75 mg, 1.46 mmol, 0.10 當量)於 CCl₄(20.00 mL)中之溶液攪拌 12 hr。溶液在真空中濃縮以得到呈黃色固體之粗產物 1-溴-2-(溴甲基)-4-氯苯(5.40 g，粗產物)，其在沒有進一步純化的情況下用於下一個步驟中。

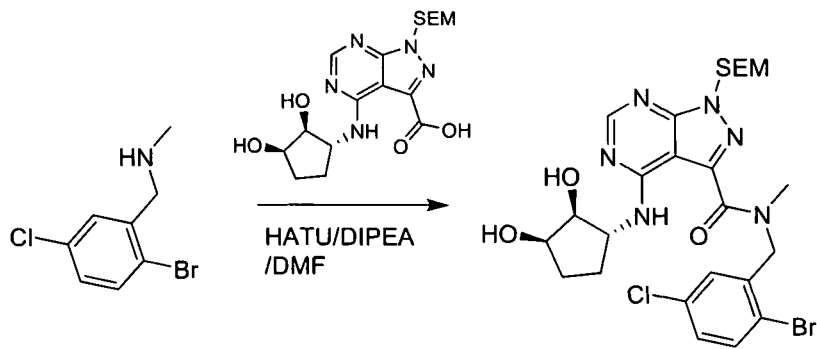
步驟 2：1-(2-溴-5-氯苄基)-N-甲基甲胺



【0264】 在 25℃下，將 1-溴-2-(溴甲基)-4-氯苯(5.40 g, 18.99 mmol, 1.00 當量)於 MeNH₂/H₂O(30.00 mL)中之溶液攪拌 15 hr。當反應完成時，產物以 EtOAc(50 mL * 3)萃取，合併有機層在真空中濃縮以得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1 至 1:1)純化以獲得呈灰白色固體之 1-(2-溴-5-氯苄基)-N-甲基甲胺(1.00 g，產率：22.45%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 3.79 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

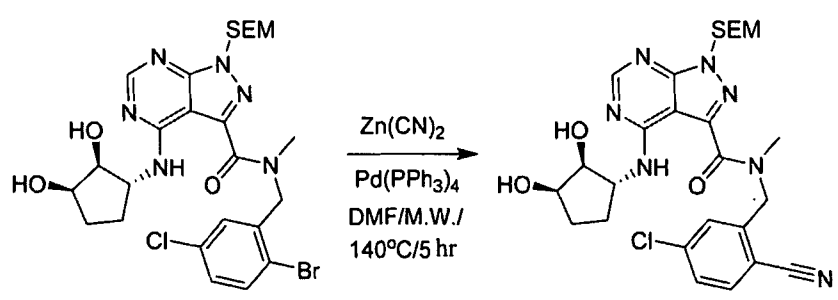
步驟 3：N-(2-溴-5-氯苄基)-4-(((1R,2S,3R)-2,3-二羥基環戊基)胺基)-N-

甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺



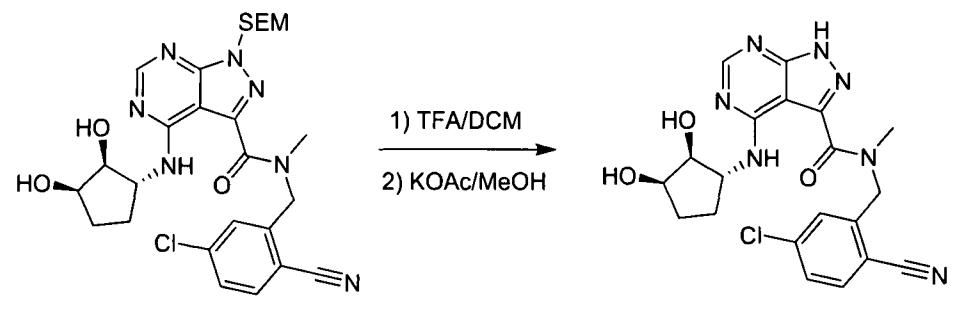
【0265】 向 1-(2-溴-5-氯苄基)-N-甲基甲胺(500.00 mg, 1.22 mmol, 1.00 當量)及 4-((((1R,2S,3R)-2,3-二羥基環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸(314.98 mg, 1.34 mmol, 1.10 當量)於 DMF(5.00 mL)中之溶液添加 DIPEA(315.35 mg, 2.44 mmol, 2.00 當量)及 HATU(556.66 mg, 1.46 mmol, 1.20 當量)，所得混合物在 25℃下攪拌 15 hr。當反應完成時，添加 H₂O(20 mL)，產物藉由 EtOAc(20 mL * 3)萃取，合併有機層在真空中濃縮以得到粗產物。粗產物藉由製備-TLC(EtOAc)純化以獲得呈紅色油之 N-(2-溴-5-氯苄基)-4-((((1R,2S,3R)-2,3-二羥基環戊基)胺基)-N-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(520.00 mg，產率：81.20%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.77 (br.s, 0.5H), 9.49 (br.s, 0.5H), 8.45 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 7.63 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.71 (s, 1.5H), 3.55 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.29 (s, 1.5H), 3.16 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 2H), 1.05 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz), 0.90 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 0.07 (s, 4.5H), 0.00 (s, 4.5H)。

步驟 4: N-(5-氯-2-氰基苄基)-4-((((1R,2S,3R)-2,3-二羥基環戊基)胺基)-N-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺



【0266】 N-(2-溴-5-氯苄基)-4-(((1R,2S,3R)-2,3-二羟基环戊基)胺基)-N-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酰胺(420.00 mg, 670.91 umol, 1.00 當量)、 Zn(CN)_2 (630.22 mg, 5.37 mmol, 340.66 uL, 8.00 當量)及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (77.53 mg, 67.09 umol, 0.10 當量)之混合物溶解於密封管中之 DMF(3.00 mL)中，其在 140°C 下用微波輻射 3 hr。3 hr 之後，LCMS 顯示起始物質未完全消耗，因此添加更多 Zn(CN)_2 (2 當量)及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.1 當量)，其在 150°C 下再用微波輻射 2 hr。當反應完成時，添加 H_2O (15 mL)，產物藉由 EtOAc(20 mL * 3)萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層且濃縮得到粗產物。粗產物藉由製備-TLC(EtOAc)純化以獲得呈黃色油之 N-(5-氯-2-氰基苄基)-4-(((1R,2S,3R)-2,3-二羟基环戊基)胺基)-N-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酰胺(520.00 mg, 粗產物，包括 PPh_3O)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.72 (br.s, 0.5H), 9.44 (br.s, 0.5H), 8.45 (d, 1H, $J = 6.4\text{ Hz}$), 7.79-7.54 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2.5H), 3.59 (t, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 3.32 (s, 1.5H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.19-1.86 (m, 3H), 1.04 (t, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 0.92 (t, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 0.06 (s, 4.5H), 0.00 (s, 4.5H)。

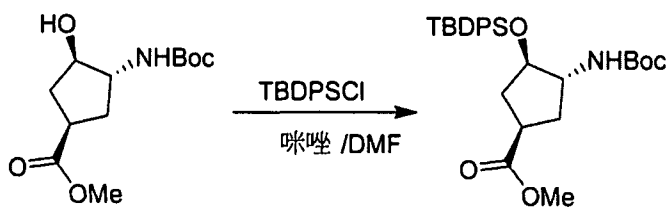
步驟 5: N-(5-氯-2-氰基苄基)-4-(((1R,2S,3R)-2,3-二羟基环戊基)胺基)-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酰胺



【0267】 向混合溶劑 TFA(10.00 mL)及 DCM(10.00 mL)添加 N-(5-氯-2-氰基苄基)-4-(((1R,2S,3R)-2,3-二羥基環戊基)胺基)-N-甲基-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(520.00 mg, 908.88 μ mol, 1.00 當量), 所得混合物在 25℃ 下攪拌 1 hr。溶劑藉由 N₂ 蒸發以得到粗產物。粗產物溶解於 MeOH(15.00 mL)中, 藉由 NaHCO₃ 調整至 pH=7-8, 且添加 KOAc(178.39 mg, 1.82 mmol, 2.00 當量), 其在 50℃ 下攪拌 2 hr。當反應完成時, 混合物在真空中濃縮以得到粗產物, 其溶解於 EtOAc(50 mL)中, 藉由 H₂O(15 mL * 3)洗滌。有機層在真空中濃縮以得到粗產物, 其藉由酸性製備 -HPLC(TFA) 純化以獲得呈白色固體之 N-(5-氯-2-氰基苄基)-4-(((1R,2S,3R)-2,3-二羥基環戊基)胺基)-N-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧醯胺(171.00 mg, 產率: 33.85%, TFA)。

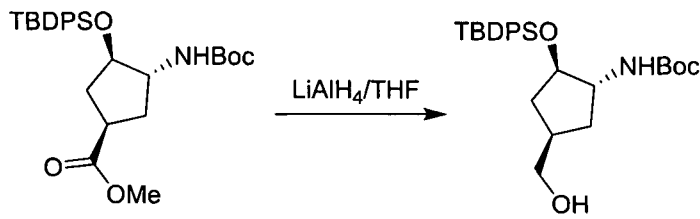
實例 27. 合成化合物 226

步驟 1: (1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)環戊烷-1-羧酸甲酯:



【0268】 在 0℃ 下, 向(1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-羥基環戊烷-1-羧酸甲酯(1.50 g, 5.78 mmol, 1.00 當量)及咪唑(590.74 mg, 8.67 mmol, 1.50 當量)於 DMF(10.00 mL)中之溶液添加 TBDPSCl(1.67 g, 6.07 mmol, 1.05 當量)。在 15 °C 下攪拌反應物 16 hr。TLC (PE:EtOAc = 5:1, R_f = 0.43)顯示反應完成。將溶液傾倒至水(20 mL)中且用 EtOAc(10 mL*3)萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘餘物從 PE(1 mL)重結晶以得到呈白色固體之(1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)環戊烷-1-羧酸甲酯(2.80 g, 產率: 97.40%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69-7.64 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 6H), 4.10 (br.s, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)。

步驟 2：((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(羥甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯：



【0269】 在-30℃下，向(1R,3R,4R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)環戊烷-1-羧酸甲酯(2.80 g, 5.63 mmol, 1.00 當量)於THF(30.00 mL)中之溶液添加 LiAlH₄(427.32 mg, 11.26 mmol, 2.00 當量)。將反應緩慢加溫至 15℃且攪拌 2 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0.24)顯示反應完成。在 0℃下，反應用 0.43 mL 之 H₂O 及 0.43 mL 之 10% NaOH 水溶液淬滅。將混合物過濾且將濾液濃縮。殘餘物用 PE(5 mL)洗滌。將固體收集。獲得呈白色固體之((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(羥甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(2.30 g, 產率：86.98%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69-7.65 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 6H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.89 (br.s, 2H), 3.54 (br.s, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)。

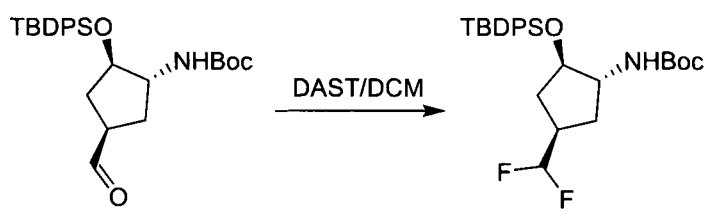
步驟 3：((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-甲醯基環戊基)胺基甲酸第三丁酯：



【0270】 在 0℃下向((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(羥甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(2.30 g, 4.90 mmol, 1.00 當量)於DCM(50.00 mL)中之溶液添加戴斯-馬丁過碘烷試劑(3.12 g, 7.35 mmol, 1.50 當量)。在 15℃下攪拌反應物 16 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0.7)顯示反應完成。在 0℃下，反應用飽和 NaHCO₃(30 mL)水溶液淬滅且用 DCM(30 mL)萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 30:1)純化。獲得呈黃色油之((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-

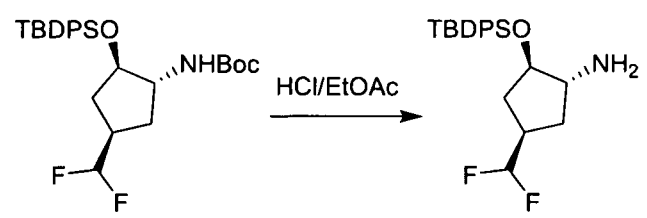
甲醯基環戊基)胺基甲酸第三丁酯(900.00 mg，產率：39.27%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.55 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 6H), 4.08 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.79 (br.s, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.97 (s, 9H)。

步驟 4：((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯：



【0271】 在 0℃下，向((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-甲醯基環戊基)胺基甲酸第三丁酯(900.00 mg, 1.92 mmol, 1.00 當量)於 DCM(50.00 mL)中之溶液添加 DAST(928.45 mg, 5.76 mmol, 3.00 當量)。在 15 °C下攪拌反應物 5 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0.6)顯示反應完成。溶液用飽和 NaHCO₃ 水溶液(20 mL)淬滅且用 DCM(20 mL)萃取。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 30:1~20:1)純化。獲得呈黃色油之((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(250.00 mg，產率：26.59%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.62-7.56 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 6H), 5.76-5.43 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.99 (s, 9H)。

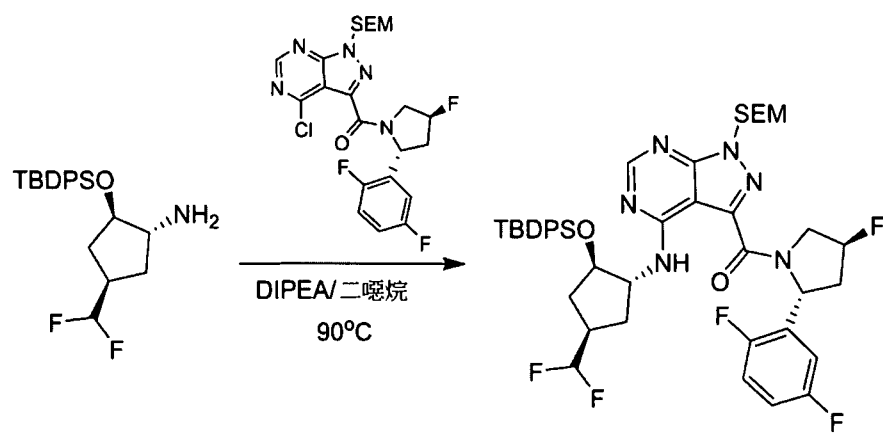
步驟 5：(1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊-1-胺：



【0272】 在 15℃下，向((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(50.00 mg, 102.11 μmol, 1.00 當量)於 EtOAc(2.00 mL)中之溶液添加 HCl/EtOAc(10.00 mL, 4 M)。在 15 °C下

攪拌反應物 1 hr。TLC (PE:EtOAc = 3:1, R_f = 0.05)顯示反應完成。藉由 N_2 將溶劑吹乾。殘餘物未進一步純化。獲得呈黃色油之(1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊-1-胺(40.00 mg, 產率: 91.95%, HCl)。
 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70-7.68 (m, 4H), 7.49-7.43 (m, 6H), 5.81 (td, 1H, J = 57.2, 4.8 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 12.0, 5.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 13.2, 6.4 Hz), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)。

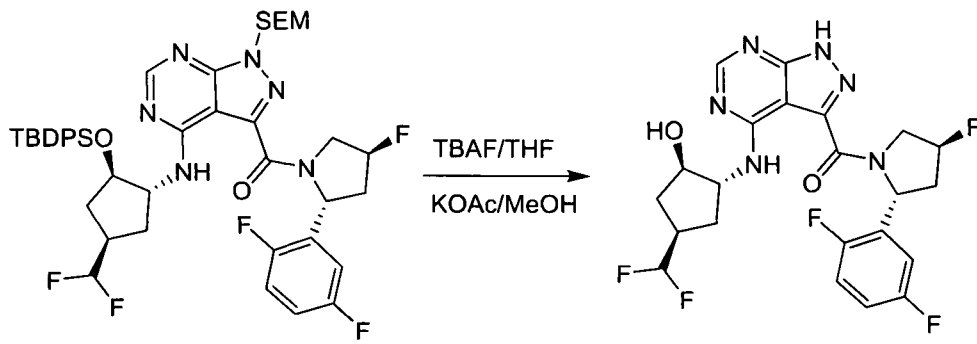
步驟 6：(4-(((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮：



【0273】 向(1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊-1-胺(40.00 mg, 93.89 μ mol, 1.00 當量, HCl)及(4-氯-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮(48.07 mg, 93.89 μ mol, 1.00 當量)於二噁烷(10.00 mL)中之溶液添加 DIPEA(60.67 mg, 469.45 μ mol, 5.00 當量)。將反應在 90°C 下加熱 0.5 hr。LCMS 顯示反應完成。將溶液濃縮。殘餘物藉由製備-TLC(PE:EtOAc = 3:1)來純化。獲得呈黃色油之(4-(((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮(38.00 mg, 產率: 46.78%)。

步驟 7：(4-(((1R,2R,4R)-4-(二氟甲基)-2-羥環戊基)胺基)-1H-吡啶并

[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮(化合物 226)：



【0274】 在 50℃下加熱(4-(((1R,2R,4R)-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-4-(二氟甲基)環戊基)胺基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮(38.00 mg, 43.93 umol, 1.00 當量)於 TBAF/THF(5.00 mL)中之溶液 2 hr。LCMS 顯示留下(4-(((1R,2R,4R)-4-(二氟甲基)-2-羥環戊基)胺基)-1-(羥甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮。將反應混合物濃縮。殘餘物溶解於 EtOAc(20 mL)中且用鹽水(10 mL*2)洗滌。將有機層濃縮且溶解於 MeOH(20.00 mL)中。將 KOAc(21.56 mg, 219.65 umol, 5.00 當量)添加至反應。將反應在 50℃下加熱 16 hr。LCMS 顯示反應完成。將溶液濃縮。殘餘物藉由製備-HPLC(MeOH/TFA 系統)純化。獲得呈黃色固體之(13.50 mg, 產率：50.34%, TFA)之(4-(((1R,2R,4R)-4-(二氟甲基)-2-羥環戊基)胺基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)((2R,4S)-2-(2,5-二氟苯基)-4-氟吡咯啉-1-基)甲酮。

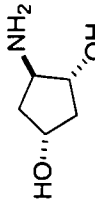
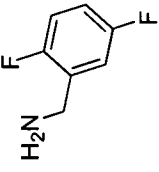
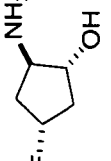
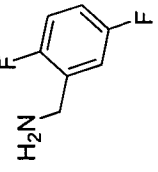
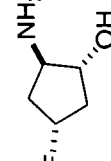
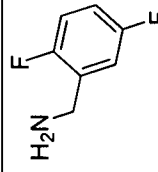
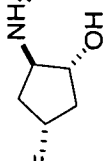
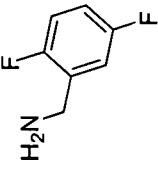
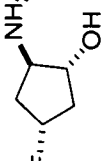
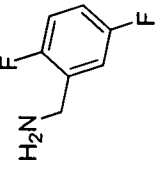
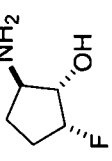
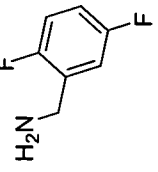
實例 28. 合成其他化合物

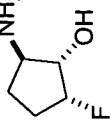
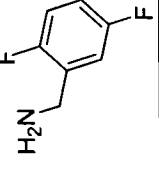
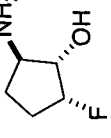
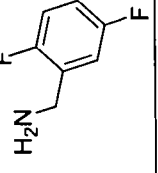
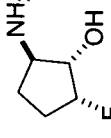
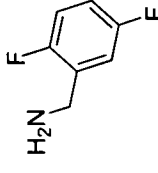
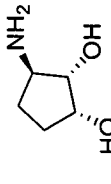
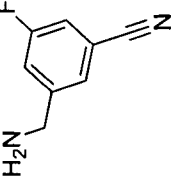
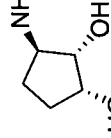
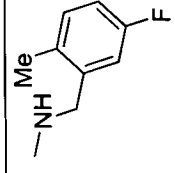
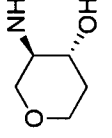
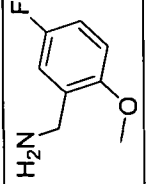
【0275】 本發明之額外化合物使用與以上實例闡明之技術類似的技術來合成。下表指示作為合成每個化合物(「Cmpd」)基礎之特定實例(「實例」)，以及用於合成每個特定化合物之合適胺基醇及胺。

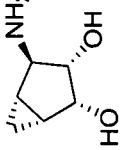
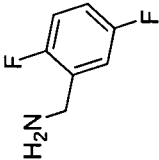
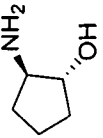
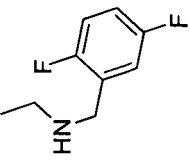
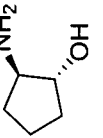
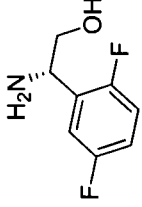
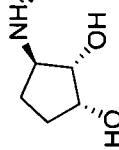
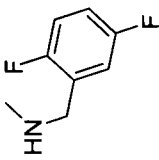
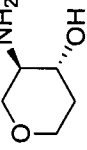
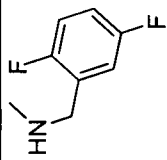
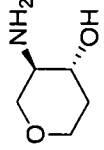
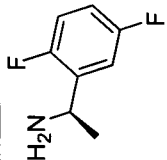
表 1. 用於合成示例性化合物之方案及中間物。

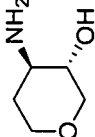
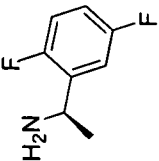
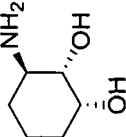
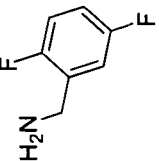
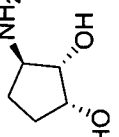
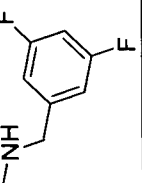
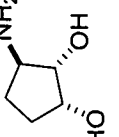
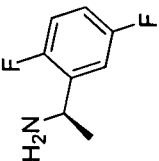
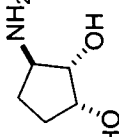
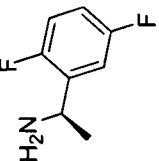
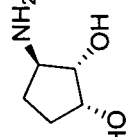
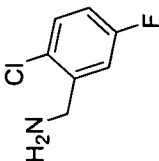
Cmpd	胺基醇	胺	實例
1			1
2			1
3			1
4			1
5			1
6			1

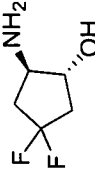
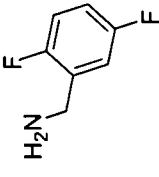
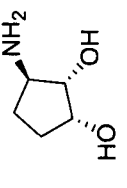
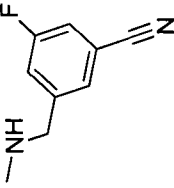
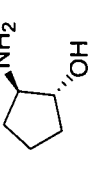
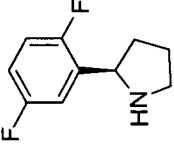
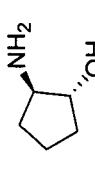
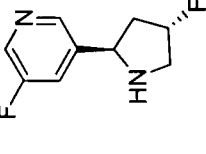
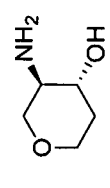
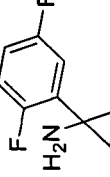
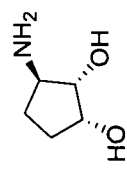
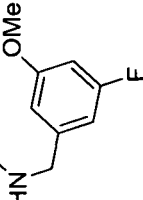
Cmpd	胺基醇	胺	實例
7			1
8			1
9			2
10			2
11			1
12			2

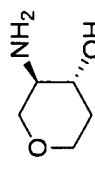
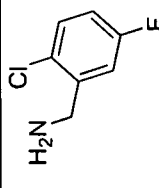
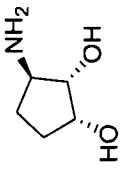
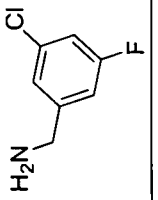
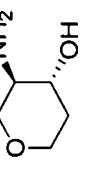
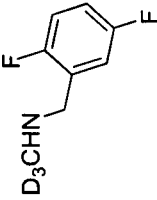
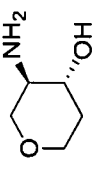
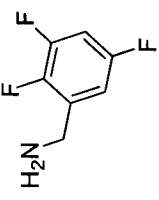
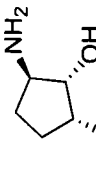
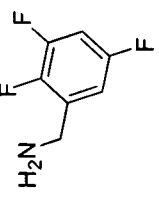
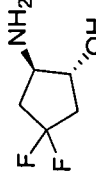
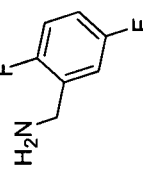
Cmpd	胺基醇	胺	實例
13			2
14			3
15			3
16			3
17			3
18			3

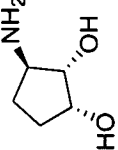
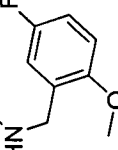
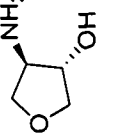
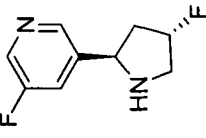
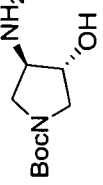
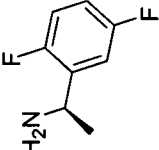
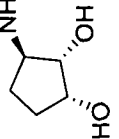
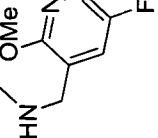
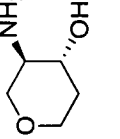
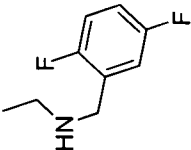
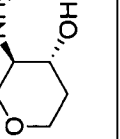
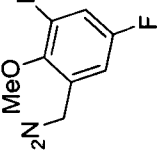
Cmpd	胺基醇	胺	實例
19			3
20			3
21			3
22			1
23			1
24			1

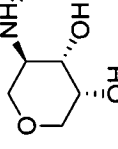
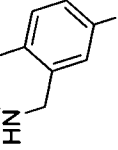
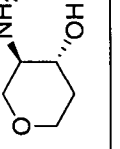
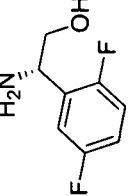
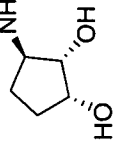
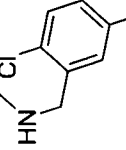
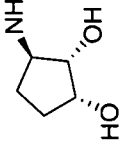
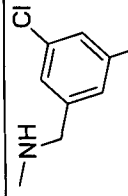
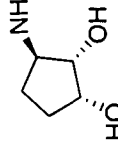
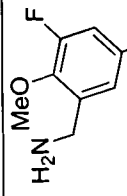
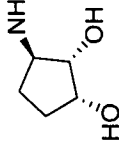
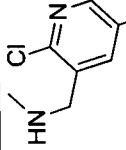
Cmpd	胺基醇	胺	實例
25			1
26			1
27			1
28			1
29			1
30			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
31			1
32			1
33			1
34			2
35			2
36			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
43			1
44			1
45			1
46			1
47			1
48			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
37			1
38			1
39			1
40			1
41			1
42			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
49			1
50			1
51			23
52			1
53			1
54			1

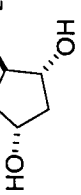
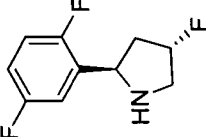
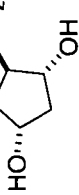
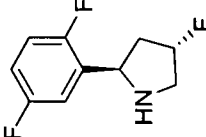
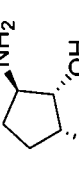
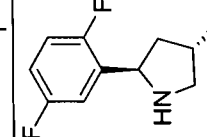
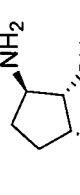
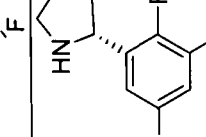
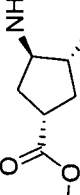
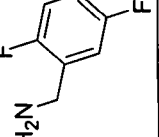
Cmpd	胺基醇	胺	實例
55			1
56			1
57			1
58			1
59			1
60			1

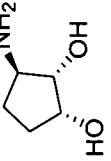
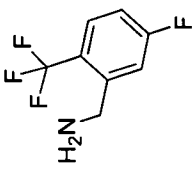
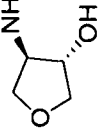
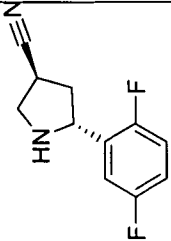
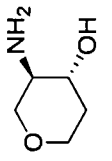
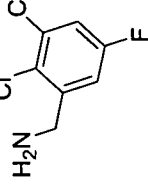
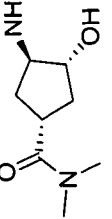
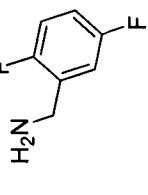
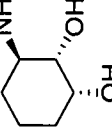
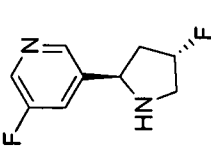
Cmpd	胺基醇	胺	實例
61			3
62			3
63			1
64			1
65			1
66			2

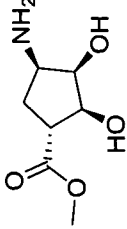
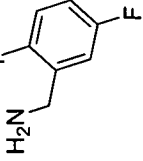
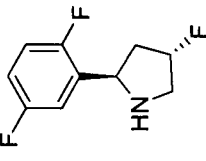
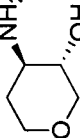
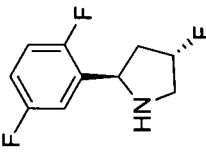
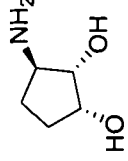
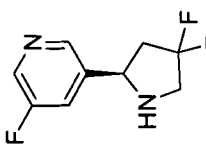
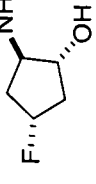
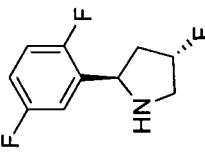
Cmpd	胺基醇	胺	實例
67			2
68			1
69			1
70			2
71			2

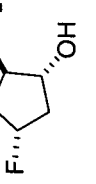
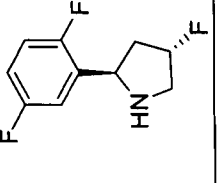
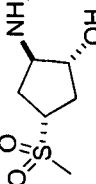
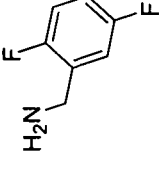
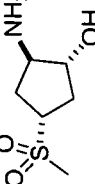
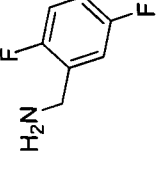
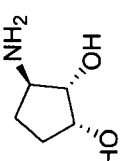
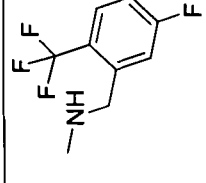
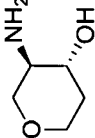
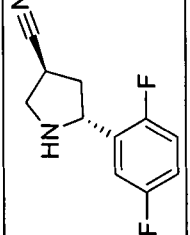
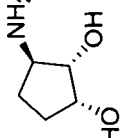
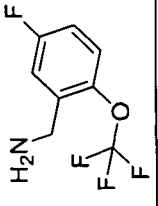
Cmpd	胺基醇	胺	實例
72			1
73			1
74			1
75			3

Cmpd	胺基醇	胺	實例
76			3
77			1
78			1
79			1
80			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
86			2
87			2
88			1
89			1
90			2

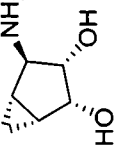
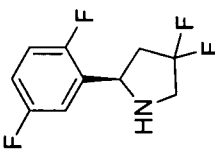
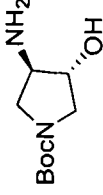
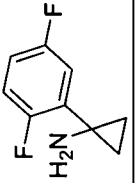
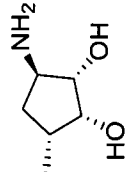
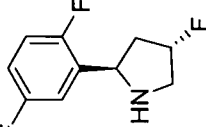
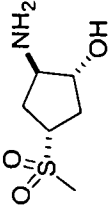
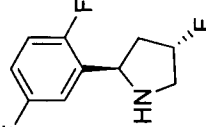
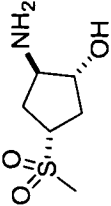
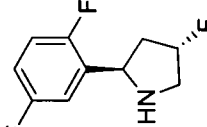
Cmpd	胺基醇	胺	實例
81			1
82			1
83			1
84			22
85			1

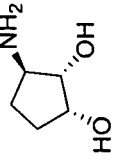
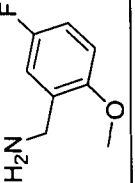
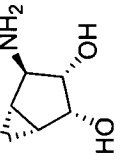
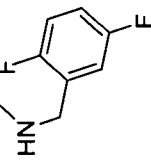
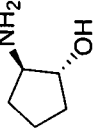
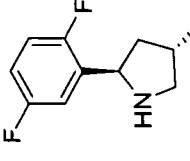
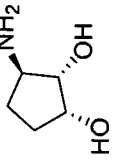
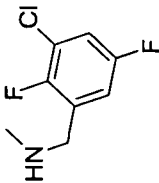
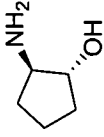
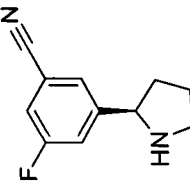
Cmpd	胺基醇	胺	實例
91			2
92			1
93			1
94			1
95			3

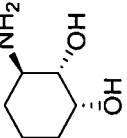
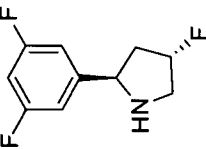
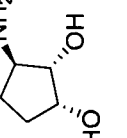
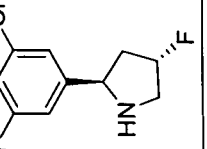
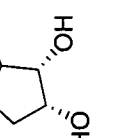
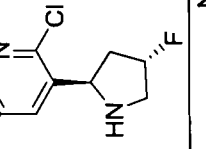
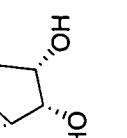
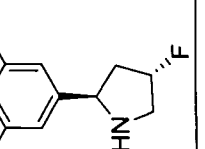
Cmpd	胺基醇	胺	實例
96			3
97			2
98			2
99			1
100			1
101			1

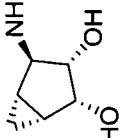
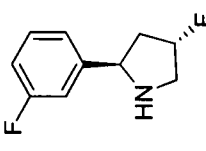
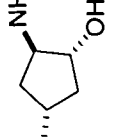
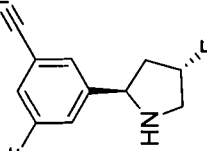
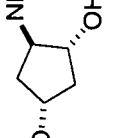
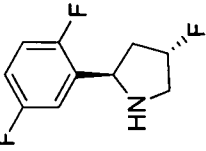
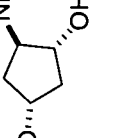
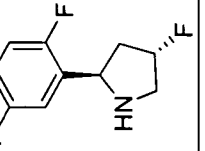
Cmpd	胺基醇	胺	實例
102			23
103			1
104			1
105			1
106			1

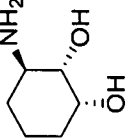
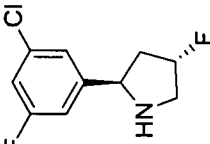
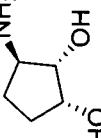
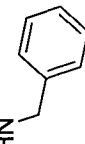
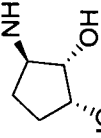
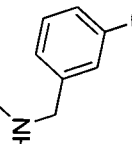
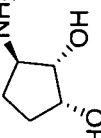
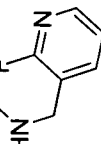
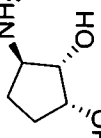
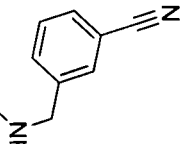
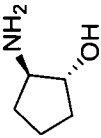
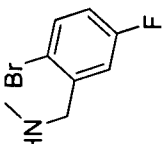
Cmpd	胺基醇	胺	實例
107			1
108			1
109			23
110			1
111			23

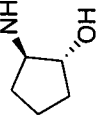
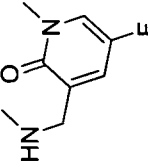
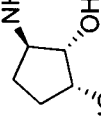
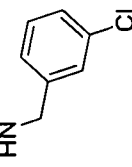
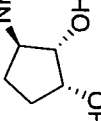
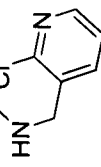
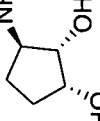
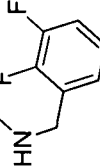
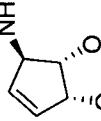
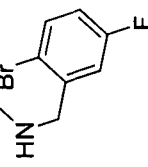
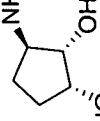
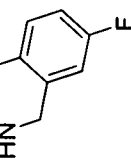
Cmpd	胺基醇	胺	實例
112			1
113			23
114			1
115			2
116			2

Cmpd	胺基醇	胺	實例
117			1
118			1
119			1
120			1
121			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
126			1
127			1
128			1
129			1

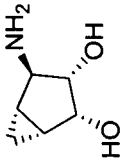
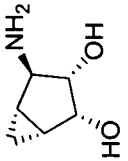
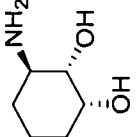
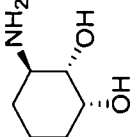
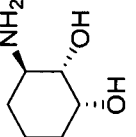
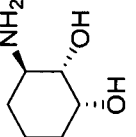
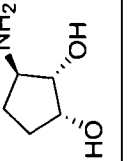
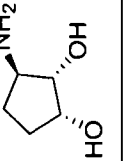
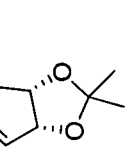
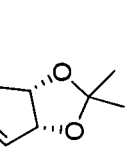
Cmpd	胺基醇	胺	實例
122			1
123			3
124			2
125			2

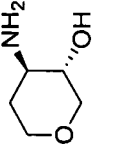
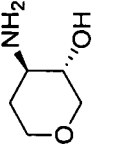
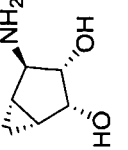
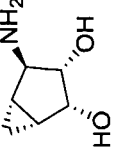
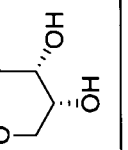
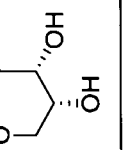
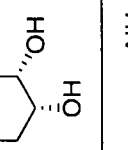
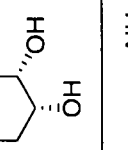
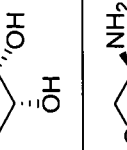
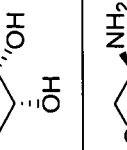
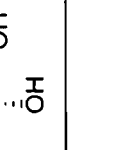
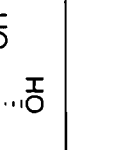
Cmpd	胺基醇	胺	實例
130			1
131			1
132			1
133			1
134			1
135			24

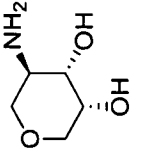
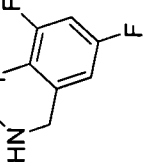
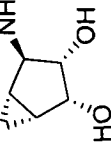
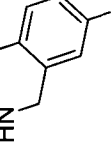
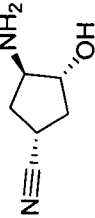
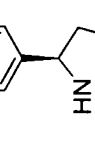
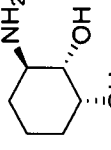
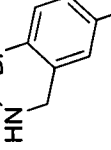
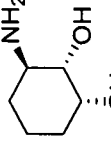
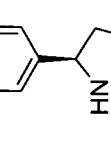
Cmpd	胺基醇	胺	實例
136			1
137			1
138			1
139			1
140			24
141			24

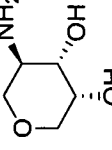
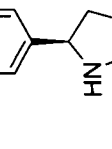
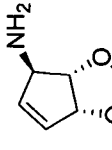
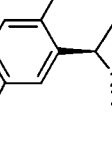
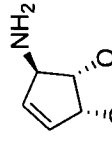
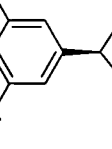
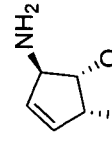
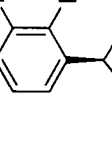
Cmpd	胺基醇	胺	實例
142			1
143			24
144			1
145			1
146			24

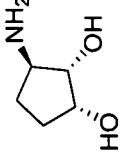
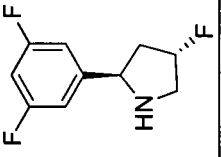
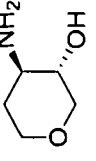
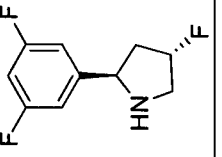
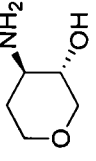
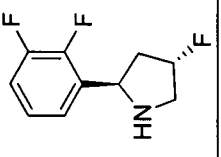
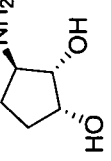
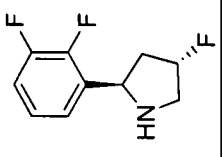
Cmpd	胺基醇	胺	實例
147			1
148			1
149			1
150			1
151			3
152			24

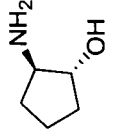
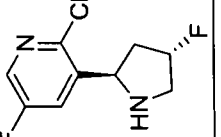
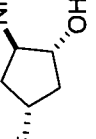
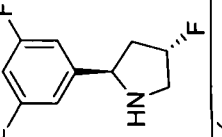
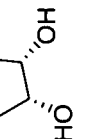
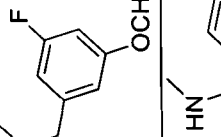
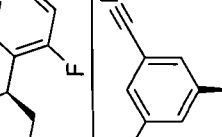
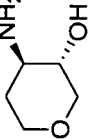
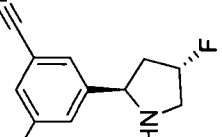
Cmpd	胺基醇	胺	實例
153			1
154			24
155			1
156			24
157			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
158			1
159			1
160			1
161			1
162			1
163			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
164			1
165			24
166			1
167			24
168			1

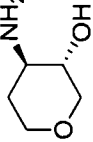
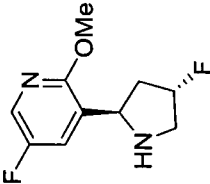
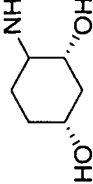
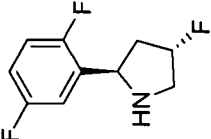
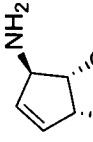
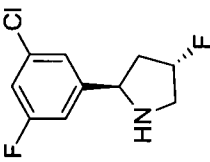
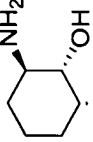
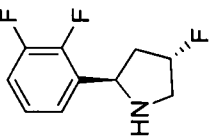
Cmpd	胺基醇	胺	實例
169			1
170			1
171			1
172			1

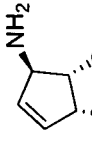
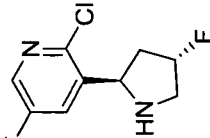
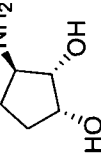
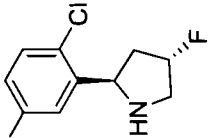
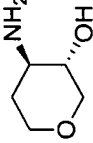
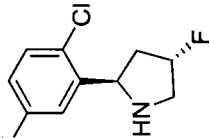
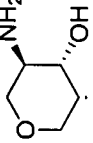
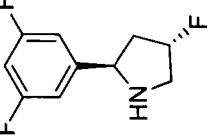
Cmpd	胺基醇	胺	實例
173			1
174			1
175			1
176			1

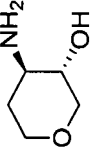
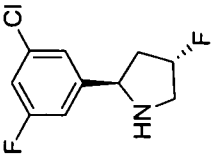
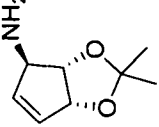
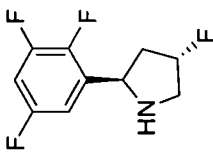
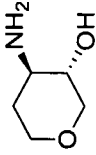
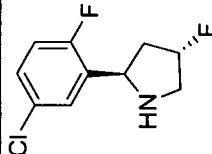
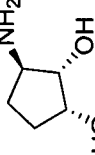
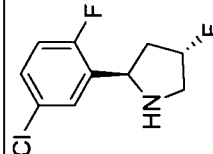
Cmpd	胺基醇	胺	實例
177			1
178			3
179			1
180			1
181			1

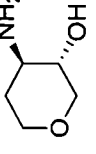
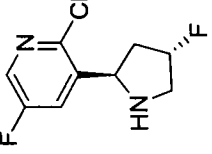
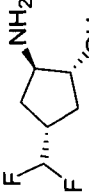
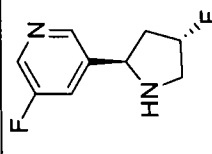
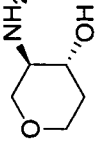
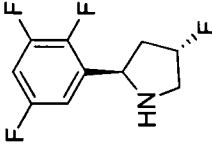
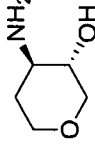
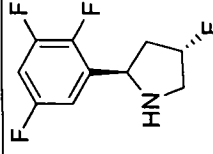
Cmpd	胺基醇	胺	實例
182			1
183			24
184			1
185			1

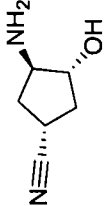
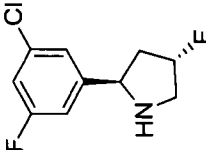
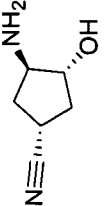
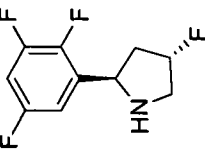
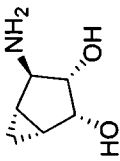
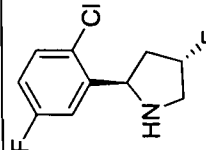
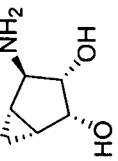
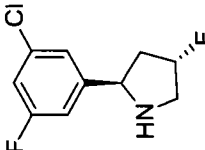
Cmpd	胺基醇	胺	實例
186			3
187			3
188			1
189			1

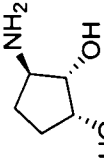
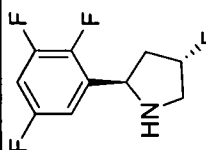
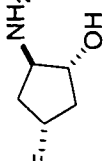
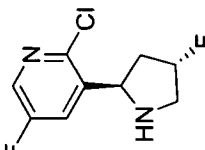
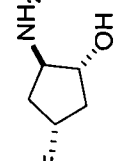
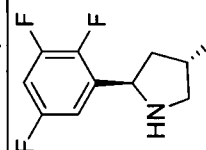
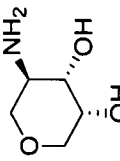
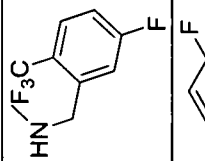
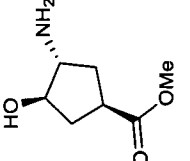
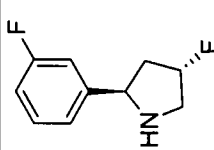
Cmpd	胺基醇	胺	實例
190			1
191			1
192			1
193			1

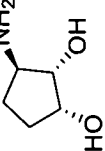
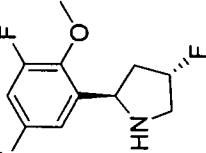
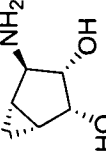
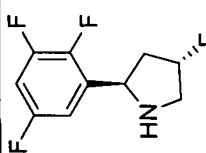
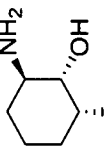
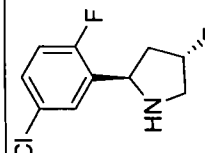
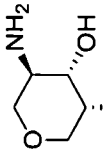
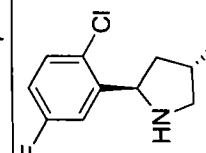
Cmpd	胺基醇	胺	實例
194			1
195			1
196			1
197			1

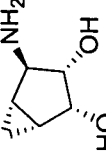
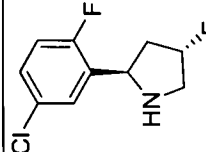
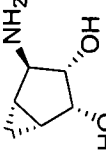
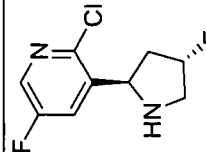
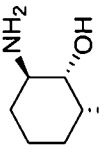
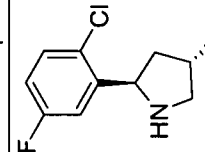
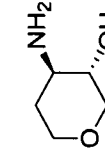
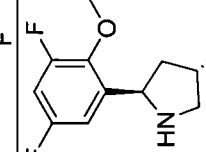
Cmpd	胺基醇	胺	實例
198			1
199			1
200			1
201			1

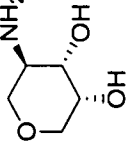
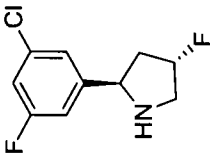
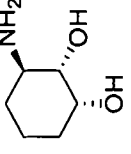
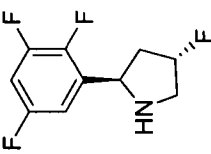
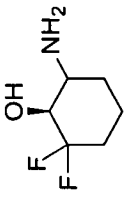
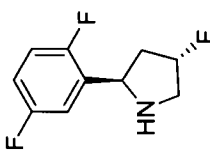
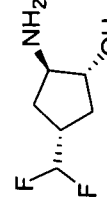
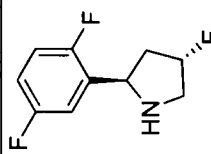
Cmpd	胺基醇	胺	實例
202			1
203			1
204			1
205			1

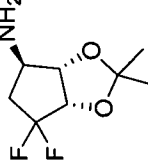
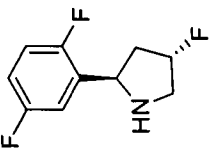
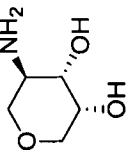
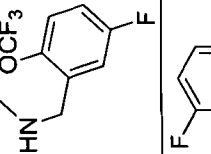
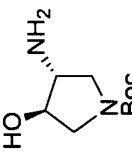
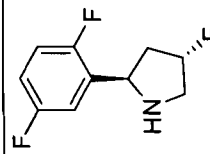
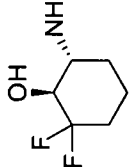
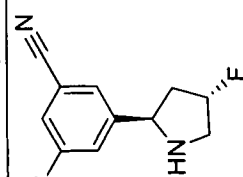
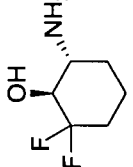
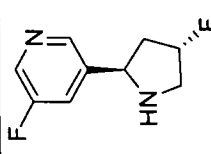
Cmpd	胺基醇	胺	實例
211			1
212			1
213			1
214			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
206			1
207			3
208			3
209			1
210			22

Cmpd	胺基醇	胺	實例
219			1
220			1
221			1
222			1

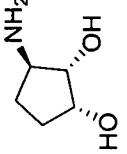
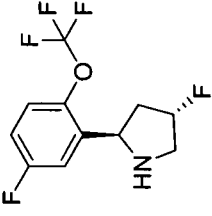
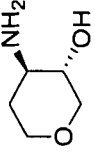
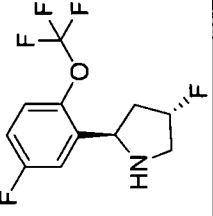
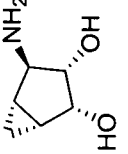
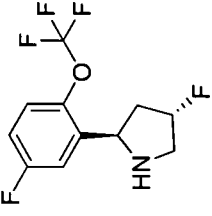
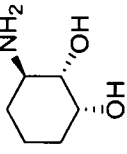
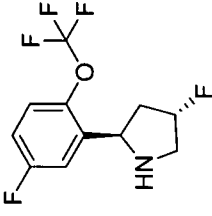
Cmpd	胺基醇	胺	實例
215			1
216			1
217			1
218			1

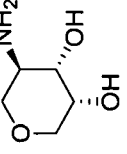
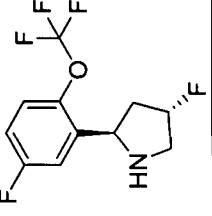
Cmpd	胺基醇	胺	實例
223			1
224			1
225			1
226			27

Cmpd	胺基醇	胺	實例
227			1
228			1
229			23
230			1
231			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
232			22
233			1
234			1
235			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
236			1
237			1
238			1
239			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
240			1
241			1
242			1
243			1

Cmpd	胺基醇	胺	實例
244			1

【0276】 對於本文揭示之化合物所獲得的 NMR 及 LC MS 資料在圖 1 中示出。

實例 29. 分析

1 mM ATP 處之 NTRK1 野生型檢定

【0277】 在 384 孔板之每個孔中，在存在或不存在劑量濃度系列之化合物(1% DMSO 最終濃度)的情況下，在 25°C 下，將 1 nM–1.5 nM 野生型 NTRK1 酶(BPS Bioscience; 40280)在總共 12.5 μ L 緩衝液(100 mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij 35, 10 mM $MgCl_2$, 1mM DTT)中與 1-2 μ M CSKtide(Tuft's University or Anaspec; FITC-AHA-KKKKD DIYFFFG-NH₂)及 1 mM ATP 一起培育 60 分鐘。反應藉由添加 70 μ L 終止緩衝液(100 mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij 35, 35 mM EDTA 及 0.2% 塗佈試劑 3(Caliper Lifesciences))來終止。然後，將板在 Caliper EZReader 2(方案設置：-1.7psi，上游電壓-500，下游電壓-3000，採樣後 sip 35s)上讀取。資料相對於 0% 及 100% 抑制對照來正規化且 IC₅₀ 使用 4-參數擬合在 CORE LIMS 中計算。

NTRK 野生型及 G595R 突變型細胞檢定方案

【0278】 具有 TPM3-NTRK1 融合蛋白質之 KM12 野生型結腸癌細胞株從國家癌症學會(NCI)獲得。此細胞株先前證明依賴於來自 NTRK 融合蛋白質之 NTRK 活性以便生長及存活。KM12 Cliff(G595R)細胞株藉由用 DNA 甲基化劑來誘變野生型 KM12 株且隨後選擇對於長期暴露於高濃度已知 NTRK 抑制劑(克唑替尼)有抵抗力之純系來產生。細胞首先在 384 孔板中以 1000 個細胞/孔塗覆於完全培養基(10% FBS 及 1% pen/strep)中且在 37°C 下培育隔夜。然後，使用 Bravo 液體處置系統給予細胞不同濃度之測試樣品。濃度範圍為 25 μ M 直至 9.5pM(4 倍稀釋，總共 10 個濃度)。每個化合物每個板重複運作兩次。DMSO 及十字孢鹼(25 μ M)作為生長抑制之陰性及陽性對照包括於每個板上。給藥之後 72 hr，檢定板使用 CellTiter-Glo(Promega)來顯影且所得螢光在 Envision 板閱讀器上閱讀。IC₅₀ 確定使用 4-參數曲線擬合演算法來計算。

【0279】 下表總結如上所述生物檢定之結果。以下表示法用於指示每個檢定中之 IC₅₀：A < 10.00 nM；B = 10.01-100.0 nM；C = 100.01-1000.0 nM；

及 $D > 1000.1 \text{ nM}$; 「ND」 = 未確定。

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
1	B	B	B
2	C	C	C
3	D	D	D
4	C	D	D
5	C	C	C
6	A	B	B
7	B	B	B
8	B	B	C
9	B	B	C
10	C	C	D
11	C	C	C
12	C	C	D
13	B	B	C
14	C	C	C
15	C	C	D
16	C	D	D
17	B	B	C
18	C	C	D
19	D	D	D
20	B	B	C
21	C	C	D
22	C	D	D
23	A	B	B
24	B	C	C
25	B	B	C

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
26	B	B	C
27	A	B	B
28	A	B	B
29	A	B	B
30	C	B	C
31	C	C	C
32	B	C	C
33	B	B	B
34	B	B	C
35	C	C	D
36	B	C	C
37	B	C	C
38	C	C	C
39	A	B	B
40	B	C	C
41	B	C	C
42	C	D	D
43	B	B	C
44	B	B	C
45	A	A	A
46	A	A	A
47	C	C	C
48	B	B	C
49	A	B	B
50	B	B	C

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
51	C	C	C
52	B	B	B
53	B	B	C
54	B	C	C
55	B	B	B
56	B	C	C
57	A	A	B
58	A	B	B
59	C	C	C
60	B	B	B
61	C	C	D
62	B	B	C
63	A	B	B
64	C	C	C
65	C	ND	ND
66	D	D	D
67	D	D	D
68	A	A	A
69	A	B	B
70	A	B	B
71	B	B	C
72	A	B	B
73	A	A	B
74	A	B	B
75	B	C	D

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
76	A	B	B
77	A	B	B
78	A	A	B
79	A	A	B
80	B	C	C
81	B	C	C
82	B	C	C
83	B	C	C
84	A	B	B
85	A	B	B
86	A	A	A
87	A	B	B
88	A	A	A
89	A	B	A
90	D	D	D
91	B	B	C
92	A	A	A
93	A	A	A
94	C	C	D
95	A	A	A
96	B	B	C
97	A	B	C
98	C	D	D
99	A	A	A
100	B	B	C

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
101	C	C	C
102	A	B	B
103	D	D	D
104	A	A	A
105	A	B	B
106	A	A	A
107	A	B	B
108	B	C	C
109	A	B	C
110	A	B	B
111	A	B	B
112	B	B	C
113	A	B	B
114	A	A	A
115	A	B	B
116	A	A	A
117	C	C	D
118	A	A	A
119	A	A	A
120	B	B	B
121	A	A	A
122	A	A	A
123	A	B	B
124	A	ND	ND
125	A	ND	ND

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
126	A	A	A
127	A	A	A
128	A	A	A
129	A	B	B
130	A	A	A
131	C	C	C
132	B	B	C
133	C	C	C
134	C	C	C
135	A	A	A
136	A	B	B
137	B	B	B
138	C	C	C
139	B	B	B
140	A	B	A
141	A	B	A
142	B	B	C
143	B	B	B
144	B	B	C
145	C	B	C
146	A	B	B
147	B	C	C
148	A	A	A
149	A	B	B
150	B	B	B

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
151	B	B	B
152	A	B	A
153	B	B	B
154	A	B	B
155	B	B	B
156	B	B	A
157	A	B	B
158	A	B	B
159	A	B	B
160	A	B	B
161	B	B	B
162	A	B	B
163	A	B	B
164	B	B	B
165	A	A	A
166	A	C	C
167	A	A	A
168	A	A	A
169	B	B	B
170	A	A	A
171	B	B	B
172	A	B	B
173	A	A	A
174	A	A	A
175	A	B	B

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
176	A	B	B
177	A	A	A
178	A	B	B
179	B	B	C
180	A	A	A
181	A	B	B
182	A	A	B
183	A	A	A
184	A	A	A
185	A	A	A
186	A	A	A
187	A	B	B
188	A	A	A
189	A	A	B
190	A	B	B
191	A	B	B
192	A	B	B
193	A	B	B
194	B	B	B
195	A	A	A
196	A	A	A
197	A	B	B
198	A	A	A
199	B	A	A
200	A	B	B

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
201	A	A	A
202	A	B	B
203	A	A	A
204	A	A	A
205	A	A	A
206	A	A	A
207	B	B	B
208	A	A	A
209	A	B	B
210	A	A	A
211	A	A	A
212	A	A	A
213	A	A	A
214	A	A	A
215	A	A	A
216	A	A	A
217	A	A	A
218	A	A	A
219	A	A	A
220	A	A	A
221	A	A	A
222	A	B	B
223	A	B	B
224	A	A	A
225	A	B	B

化合物編號	Enz NTRK1	KM12 (WT)	KM12 (G595R)
226	A	A	A
227	A	A	A
228	B	B	B
229	A	A	A
230	A	B	B
231	B	B	C
232	A	A	A
233	A	A	A
234	A	A	A
235	A	B	B
236	A	A	B
237	A	B	B
238	ND	B	B
239	A	A	B
240	A	A	A
241	A	A	A
242	A	A	A
243	A	A	A
244	A	A	A

以引用的方式併入

【0280】 本文中提及之所有公開案及專利皆據此以全文引用的方式併入本文中，該引用的程度就如同已明確且個別地指示將各個別公開案或專利以引用的方式併入本文中一般。

等效物

【0281】 熟習此項技術者將僅使用常規實驗即會認識到或能夠確定本文所述之本發明之特定實施例的許多等效物。此等等效物意欲由以下申請專利範圍涵蓋。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊 **【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】**

無

國外寄存資訊 **【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】**

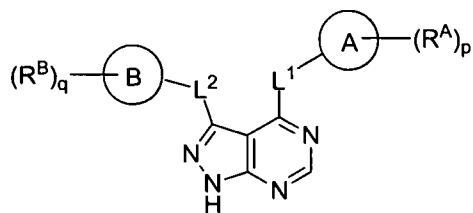
無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物：



(I)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 及 B 各自獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；
每個 L^1 及 L^2 獨立地選自一鍵、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^1)-$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 、 $-N(R^1)-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 及 $-C(O)-N(R^1)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ ；其中 L^1 及 L^2 之每個伸烷基部分獨立地以 0-5 次出現的 R' 取代；
每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基、雜環烷基、硝基、氰基、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-C(O)R^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2R^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ 及 $-P(O)(R^1)(R^1)$ ；其中 R^A 及 R^B 中之每一者之每個烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、芳烷基、雜環基及雜環烷基部分獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；
每個 R^1 獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 硫烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基，其中 R^1 之每個烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳烷基、雜環基及雜環烷基部分獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代，或 2 個 R^1 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^b 取代；

每個 R^a 及 R^b 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、鹵基、羥基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、環烷基、雜環基及氰基，其中 R^a 及 R^b 之每個烷基、鹵烷基、雜烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基及雜環基部分獨立地以 0-5 次出現之 R' 取代；

每個 R' 獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、鹵基、羥基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、環烷基及氰基；或 2 個 R' 與其連接的原子一起形成環烷基或雜環基環；且

p 為 0、1、2、3、4 或 5；且

q 為 0、1、2、3 或 4。

- 2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中環 A 選自環烷基、雜環基及環烯基。
- 3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中環 A 選自環戊基、環己基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、吡咯啉基及環戊烯基。
- 4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中環 B 選自芳基、雜芳基或雜環基。
- 5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中環 B 選自苯基、吡啶基或吡咯啉基。
- 6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中每個 L^1 為一鍵、 $-C(O)-$ 或 $-N(R^1)-$ ；且 L^2 為 $-N(R^1)-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 或 $-C(O)-N(R^1)-(C_1-C_6 \text{ 伸烷基})-$ 。
- 7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

L^1 為 $-NH-$ ；且

L^2 選自 $-C(O)-NH-CH(CH_2OH)-*$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2-*$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-CH(CH_3)-*$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)CH_2-*$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)-*$ 、 $-C(O)N(CD$



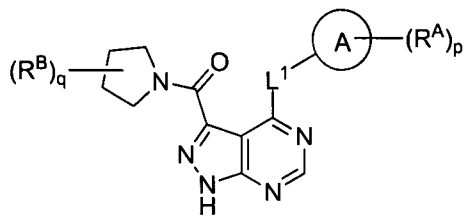
其中「*」表示 L^2 結合至環 B 之一部分。

- 8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 L^1 為 $-NH-$ ， L^2 為 $-C(O)-$ 且環 B 為吡咯啉-1-基。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中每個 R^1 獨立地選自氫及以 0-5 次出現之 R^b 取代的 C_1-C_6 烷基。
10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中每個 R^1 獨立地選自氫及 $-CH_3$ 。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其中每個 R^A 及 R^B 獨立地選自羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 羥烷基、環烷基、芳基、雜芳基、硝基、氰基、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-N(R^1)-C(O)R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)OR^1$ 及 $-N(R^1)S(O)_2R^1$ ；其中每個 R^a 及每個 R^B 之每個烷基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、芳基及雜芳基部分獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代；或 2 個 R^A 或 2 個 R^B 與其連接的碳原子一起形成環烷基或雜環基環，該環烷基或雜環基環獨立地以 0-5 次出現之 R^a 取代。
12. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中每個 R^A 獨立地選自羥基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵基、 $-C(O)-N(R^1)(R^1)$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-CN$ 、氧雜環丁烷基及 C_1-C_6 羥烷基，或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之 C_3-C_6 環烷基。
13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中每個 R^A 獨立地選自羥基、氟基、環氧丙烷-3-基、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ ；或結合至環 A 上的相鄰環碳原子的兩個 R^A 結合在一起以形成稠合至環 A 之環丙基。
14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物，其中每個 R^B 獨立地選自鹵基、 C_1-C_6 烷基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、芳基、雜芳基、側氧基及 C_1-C_6 鹵烷氧基。
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，其中環 B 為吡咯啶基且至少一個 R^B 為視情況取代之芳基或雜芳基。
16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中環 B 為吡咯啶基，且至少一個 R^B 選自 2,3,5-三氟苯基、2,3-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯-5-氟苯基、2-氯-5-氟吡啶-3-基、2-氰基-5-氟苯基、2-氟-5-氯苯基、2-甲氧基-3,5-

二氟苯基、2-甲氧基-5-氟吡啶-3-基、2-三氟甲氧基-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-二氟甲氧基-5-氟苯基、3-氟苯基、5-氟吡啶-3-基及苯基。

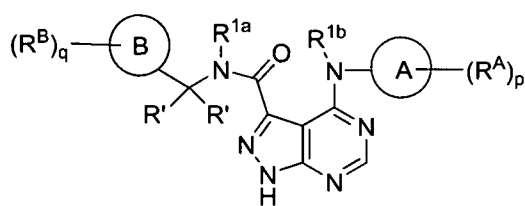
17. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，其中環 B 不同於吡咯啶基，且每個 R^B 獨立地選自氯基、氟基、側氧基、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCHF_2$ 。
18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物：



(Ia)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中環

A、 R^A 、 R^B 、p 及 q 中之每一者如申請專利範圍第 1 項中定義。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為式(II)化合物：



(II)或其醫藥學上可接受之鹽，其

中：

R^{1a} 選自氫、 C_1 - C_6 烷基及氘化 C_1 - C_6 烷基；

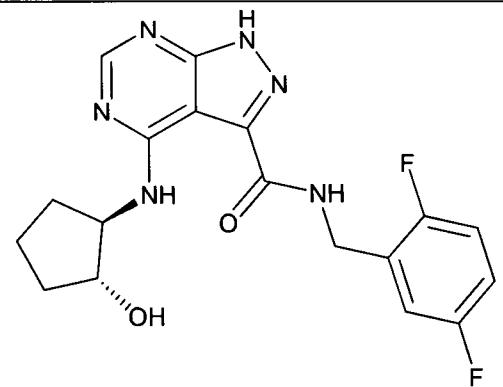
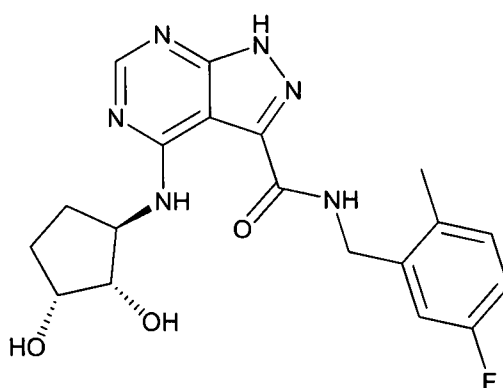
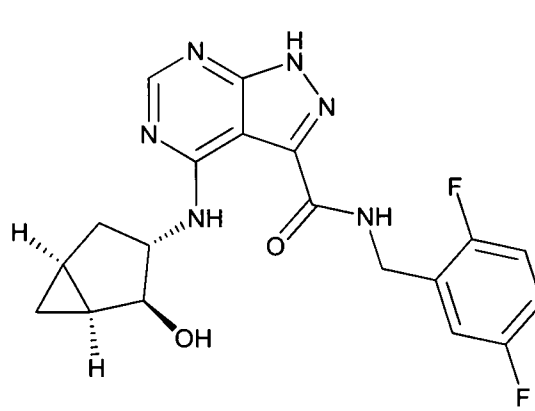
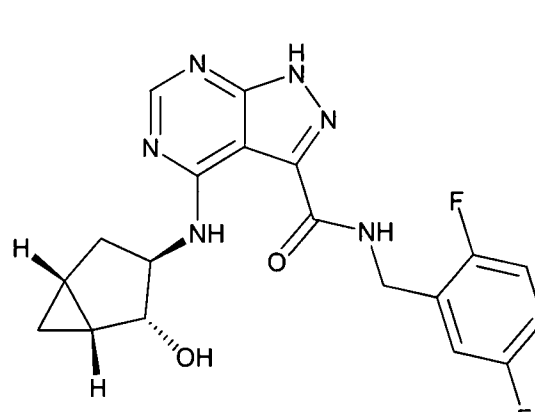
R^{1b} 選自氫及 C_1 - C_6 烷基；且

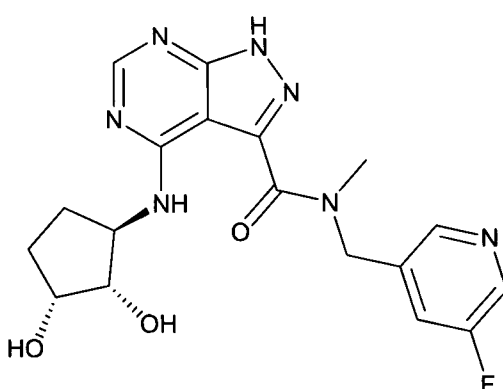
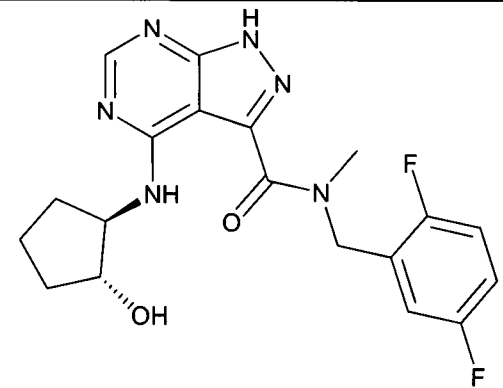
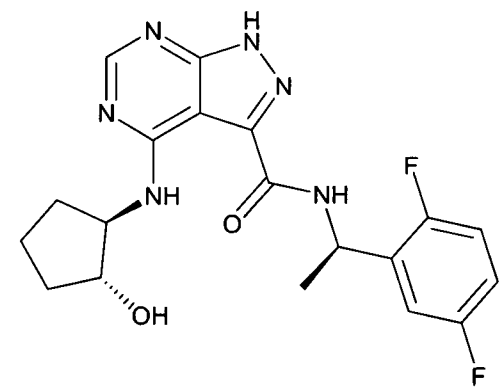
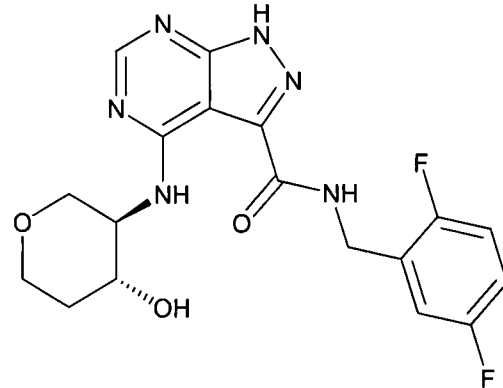
環 A、環 B、 R' 、 R^A 、 R^B 、p 及 q 如申請專利範圍第 1 項中定義。

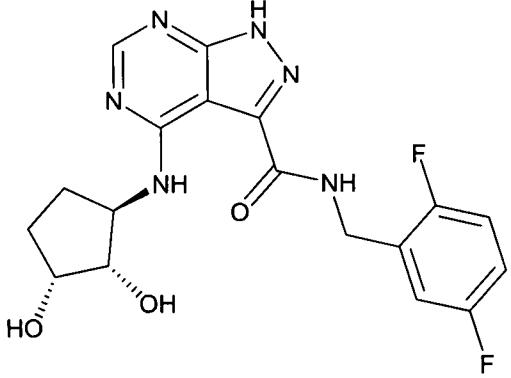
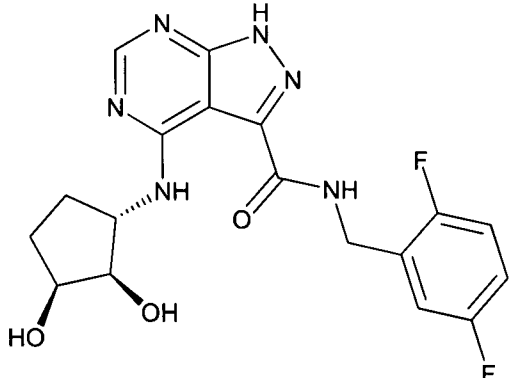
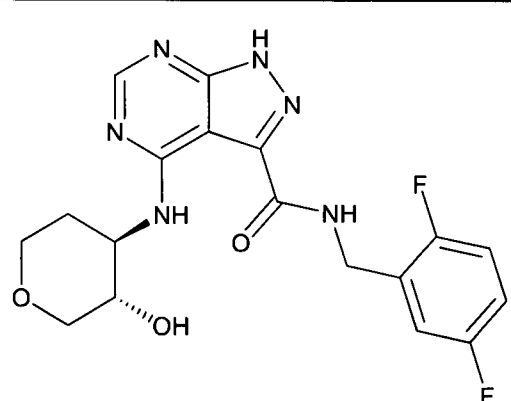
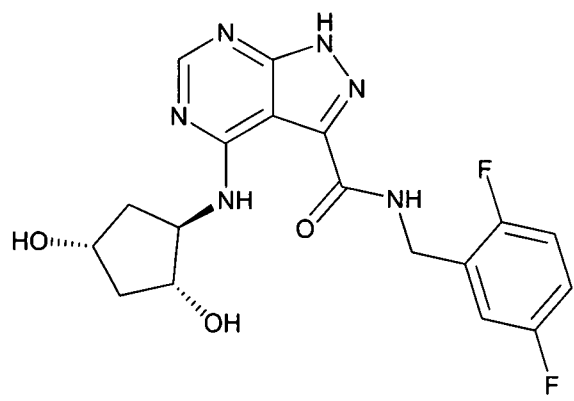
20. 一種選自表 1 闡明之化合物中之任一者的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。
21. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之化合物。
22. 如申請專利範圍第 21 項之組合物，其用於治療患有由異常神經營養酪胺酸受體激酶(NTRK)活性介導之病狀的受試者。
23. 如申請專利範圍第 21 項之組合物，其用於治療對於癌症治療顯現抵抗性之受試者。

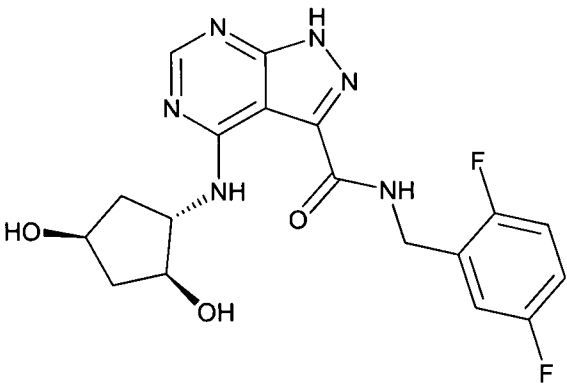
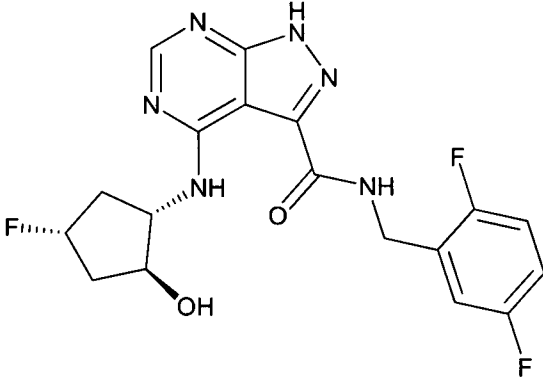
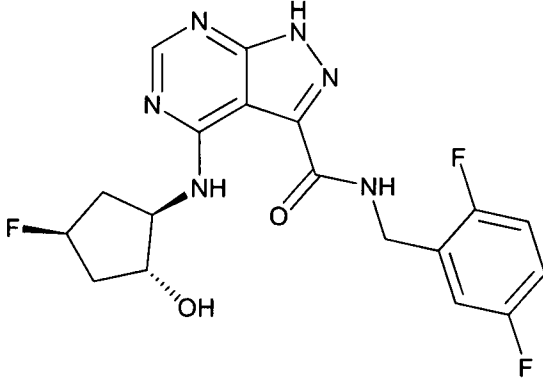
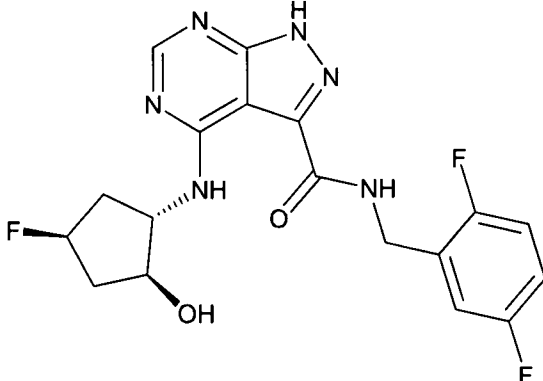
24. 如申請專利範圍第 21 項之組合物，其用於治療選自由以下組成之群之病狀：非小細胞肺癌、乳腺癌、黑素瘤、低級及高級神經膠質瘤、膠質母細胞瘤、小兒科星細胞瘤、結直腸癌、乳突甲狀腺癌、胰腺癌、頭部及頸部癌、膽管癌、急性髓性白血病、分泌乳腺癌、唾液癌及 spitz 樣腫瘤。

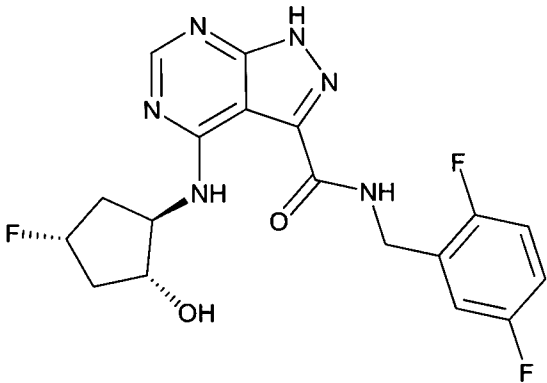
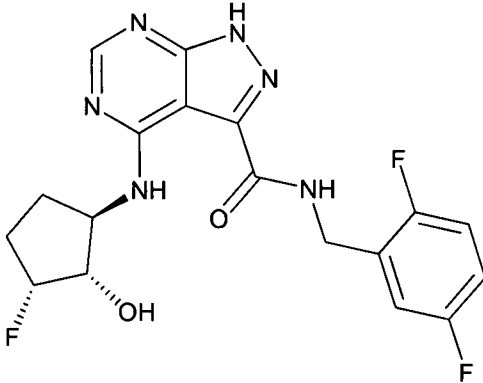
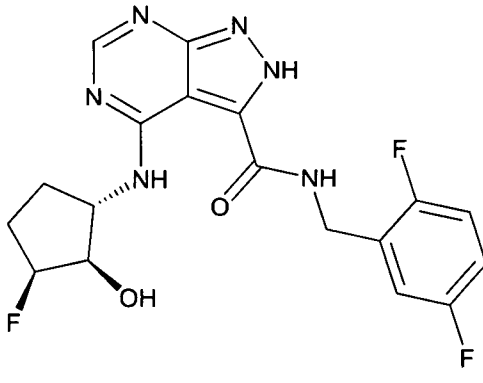
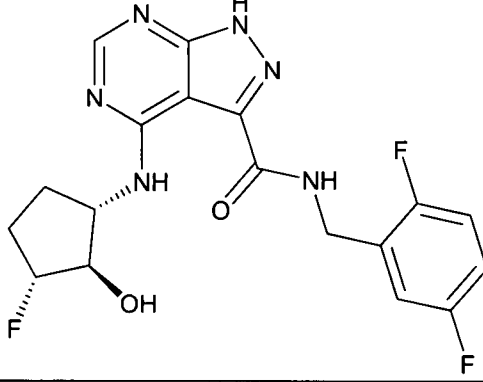
圖式

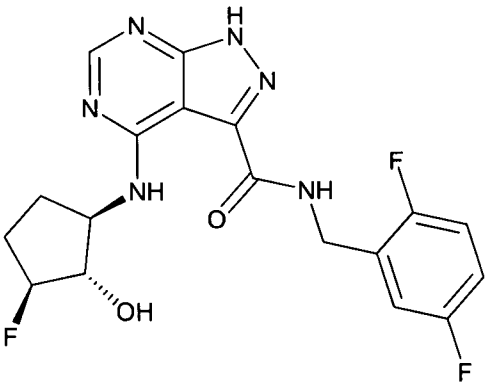
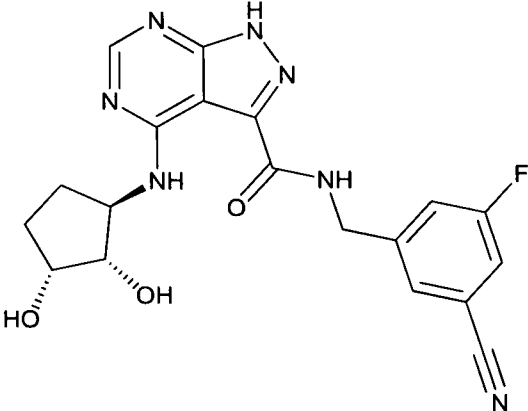
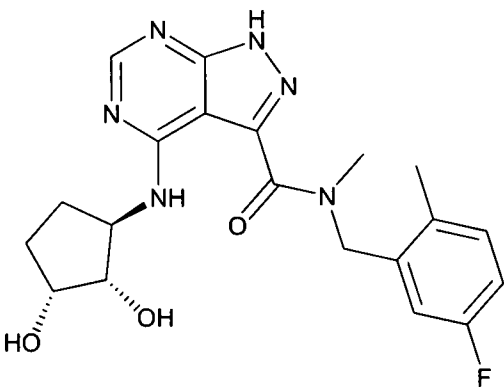
#	結構	NMR; LCMS
1		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.17 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H).; LCMS: 389.1
2		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.319-7.15 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H).; LCMS: 401.1
3		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.90-1.89 (m, 1H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.44-1.41 (m, 1H), 0.76-0.73 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 1H).; LCMS: 401.1
4		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.93-6.92 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.81-1.80 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 1H), 0.41-0.40 (m, 1H).; LCMS: 401.1

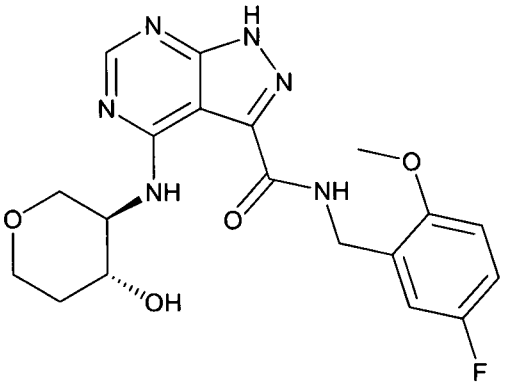
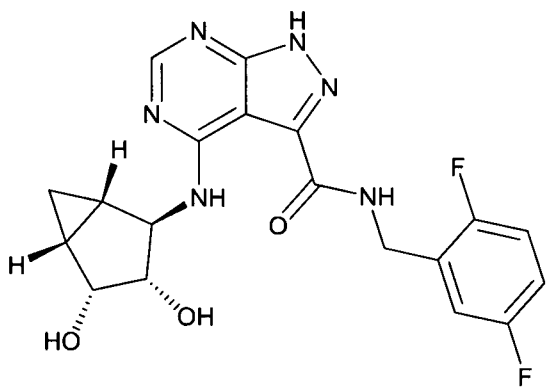
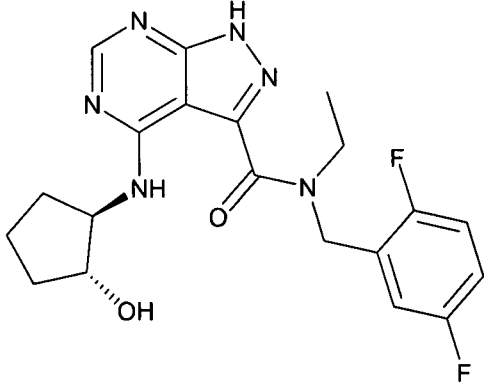
5		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.51-8.47 (m, 2H), 8.38 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.50 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.70 (s, 1.5H), 3.20 (s, 1.5H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 2H).; LCMS: 402.1
6		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.22-7.07 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.70 (s, 1.5H), 3.21 (s, 1.5H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H).; LCMS: 403.1
7		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.59 (d, 3H, J = 7.2 Hz).; LCMS: 403.1
8		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.56 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 3.43 (t, 1H, J = 10.8 Hz), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H).; LCMS: 405.0

9		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.37 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 4.12 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 4.02 (dd, 1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H).; LCMS: 405.1
10		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.12 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.02 (dd, 1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H).; LCMS: 405.1
11		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.04-7.03 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.52-3.51 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H).; LCMS: 405.1
12		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.93-6.92 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H).; LCMS: 405.1

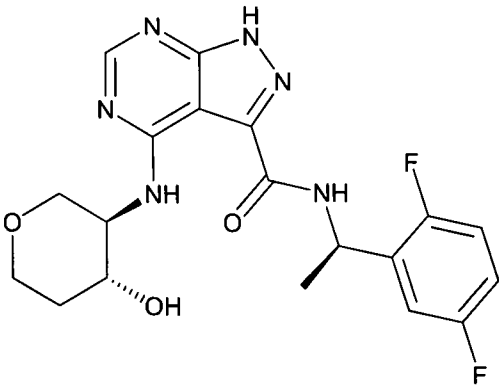
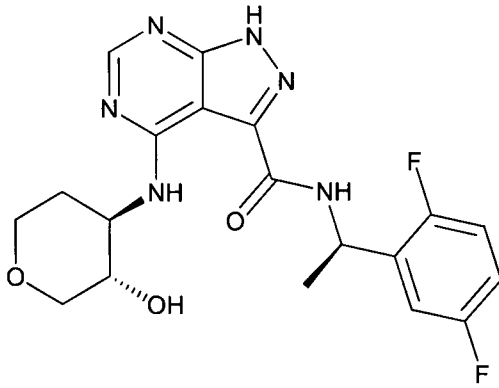
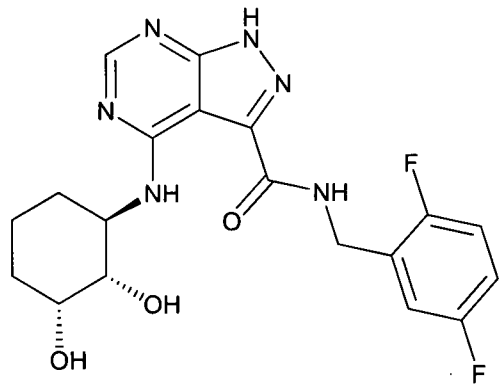
13		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.26-2.25 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H).; LCMS: 405.1
14		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H).; LCMS: 407.1
15		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.57 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.05-6.90 (m, 3H), 5.16 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H).; LCMS: 407.1
16		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.15 (d, 1H, J = 53.6 Hz), 4.64 (s, 2H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H, J = 12.8, 6.4 Hz), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H).; LCMS: 407.1

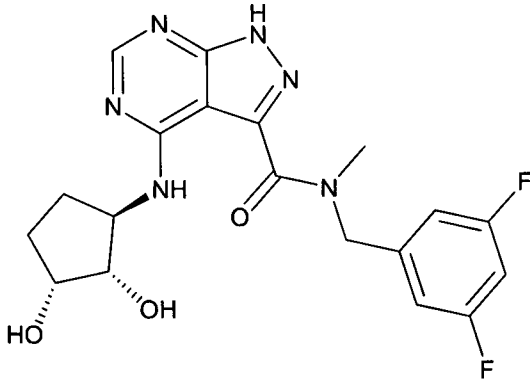
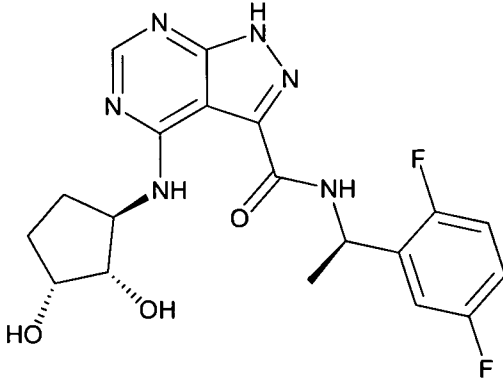
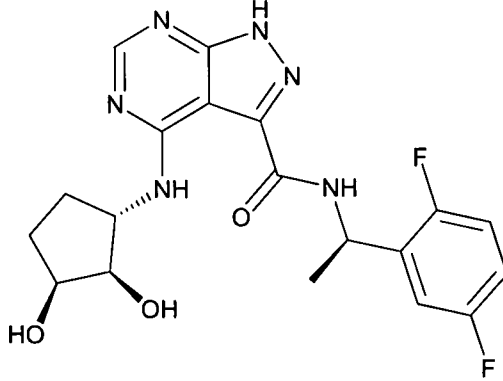
17		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, J = 53.2 Hz), 4.64 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H).; LCMS: 407.1
18		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.91-6.90 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 2.38-2.3 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H).; LCMS: 407.1
19		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.91-6.90 (m, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H).; LCMS: 407.1
20		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 2.34-1.88 (m, 4H).; LCMS: 407.2

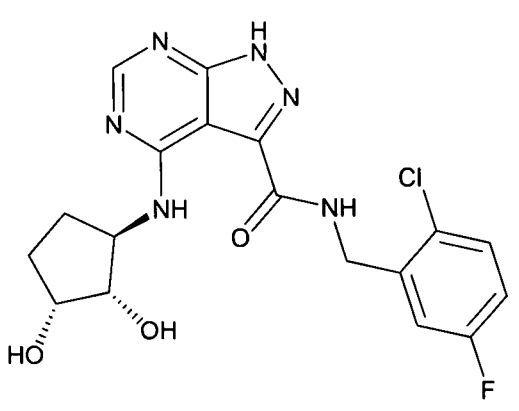
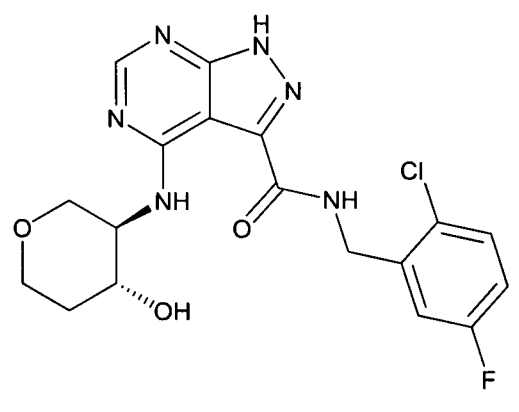
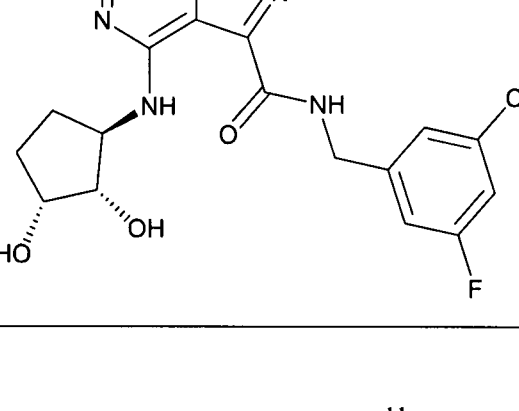
21		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.23-4.21 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.24-1.78 (m, 4H).; LCMS: 407.2
22		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.44 (br.s, 1H), 2.16-2.15 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H).; LCMS: 412.1
23		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37, 8.34 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 3.61 (s, 1.5H), 3.22 (s, 1.5H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 1.5H), 2.28 (s, 1.5H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H).; LCMS: 415.1

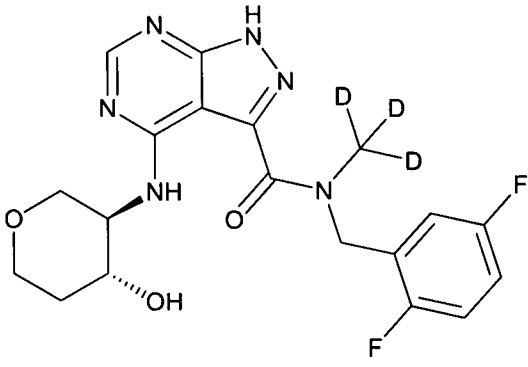
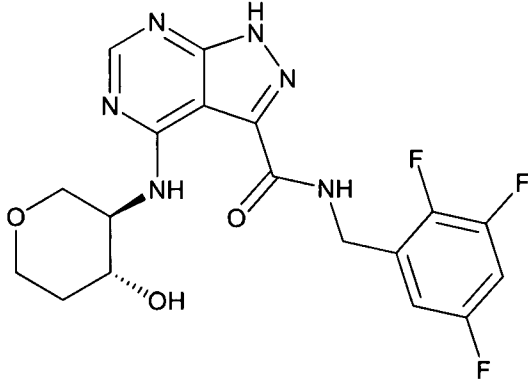
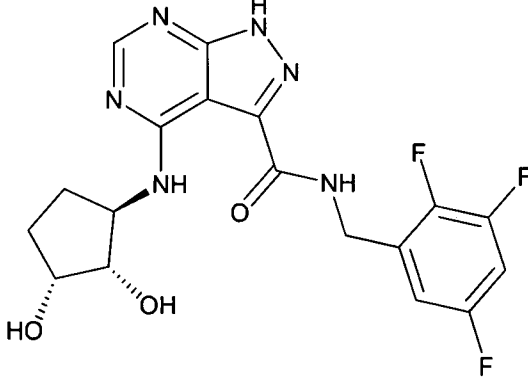
24		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.07 (s, 1H), 9.45 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 9.26 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.11 – 6.81 (m, 3H), 6.51 (s, 0H), 5.10 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.43 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 1H); LCMS: 417
25		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.09 (s, 1H), 9.48 – 9.31 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.25 (td, <i>J</i> = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 7.15 (td, <i>J</i> = 7.5, 6.7, 4.1 Hz, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.40 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 1.56 (dq, <i>J</i> = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.32 (p, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 1.07 (q, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 0.43 (td, <i>J</i> = 8.3, 4.6 Hz, 1H); LCMS: 417
26		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37-8.36 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 3H).; LCMS: 417.1

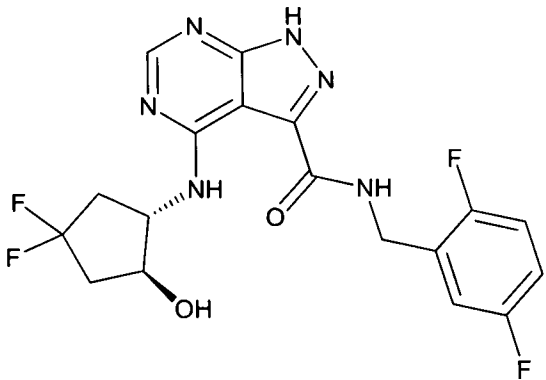
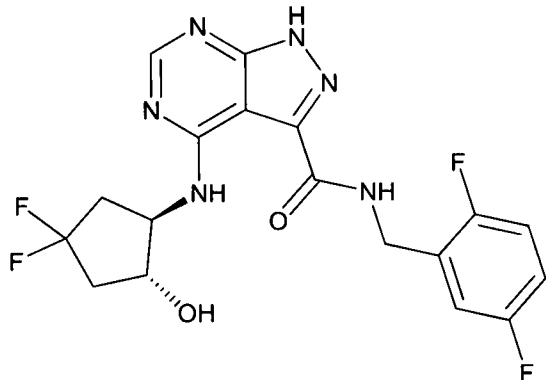
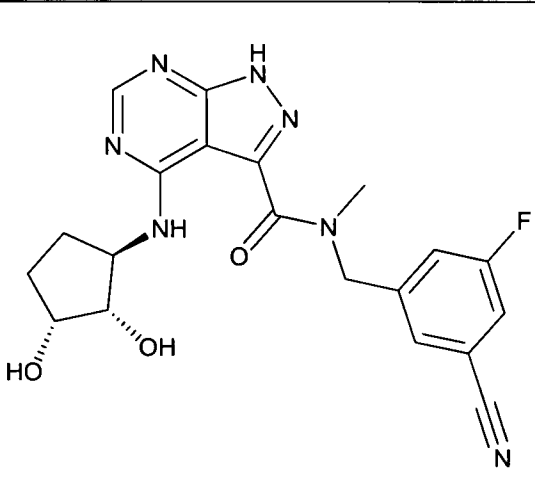
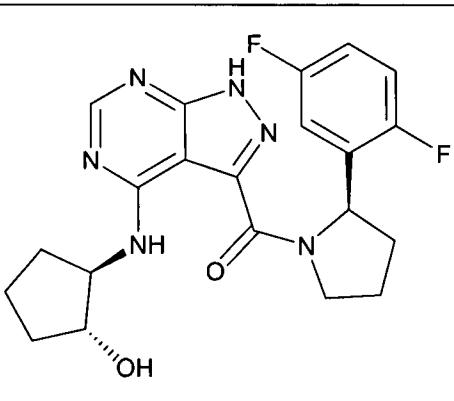
27		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.06 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 7.20 (td, <i>J</i> = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 7.10 (ddt, <i>J</i> = 9.0, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 5.44 – 5.32 (m, 1H), 5.11 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 1H), 4.16 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.86 (ddt, <i>J</i> = 9.1, 6.2, 3.6 Hz, 1H), 3.77 – 3.60 (m, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.42 (m, 2H); LCMS: 419
28		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.08 (br s, 1H), 9.30 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.90 – 4.76 (m, 1H), 4.40 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (dtd, <i>J</i> = 11.7, 5.6, 5.1, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (ddd, <i>J</i> = 22.6, 7.5, 4.5 Hz, 2H), 3.60 (br s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.41 – 1.26 (m, 1H); LCMS: 419
29		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.62-10.49 (m, 1H), 8.39 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 7.10-6.97 (m, 3H), 5.47-5.34 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 3.5H), 3.13 (s, 1.5H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.81 (br.s, 1H).; LCMS: 419.1

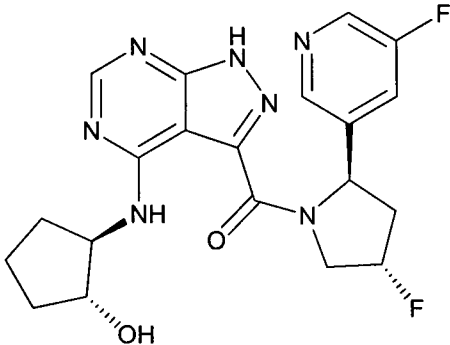
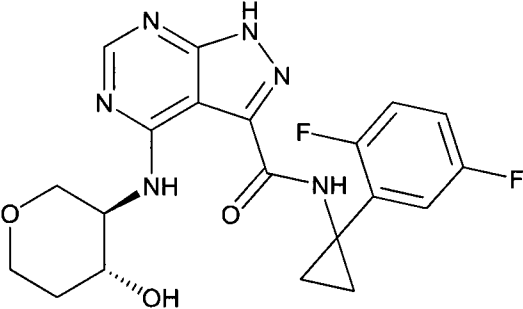
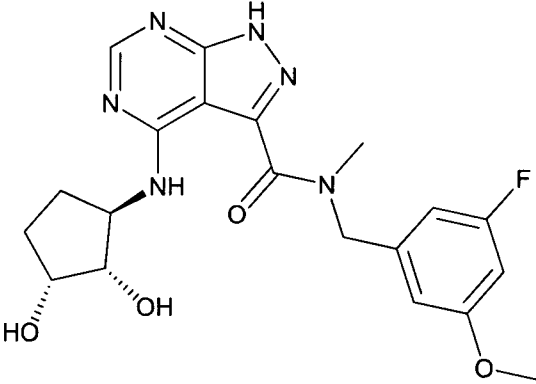
30		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.68 (br.s, 1H), 9.40 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 8.33 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.03-6.88 (m, 3H), 5.40 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.04 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.57 (d, 3H, J = 7.2 Hz).; LCMS: 419.1
31		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 3H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.60 (d, 3H, J = 7.2 Hz).; LCMS: 419.1
32		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 1H).; LCMS: 419.1

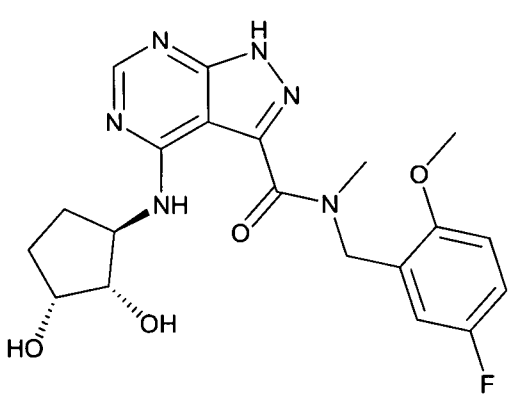
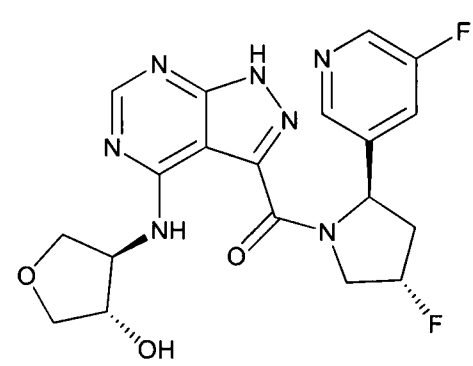
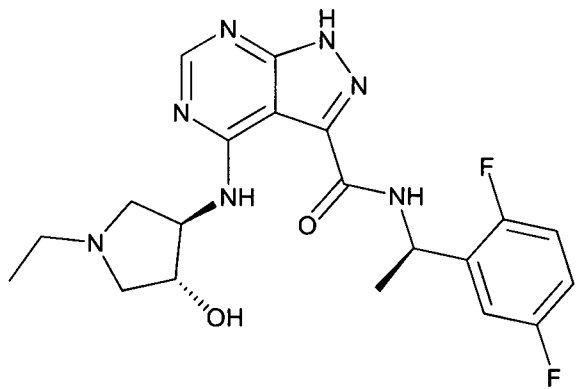
33		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.64 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H).; LCMS: 419.1
34		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.21 (br.s, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.01 (br.s, 1H), 5.54 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.10 (br.s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.69 (br.s, 1H), 1.59 (d, 3H, J = 6.8 Hz).; LCMS: 419.2
35		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.21 (br.s, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.59 (d, 3H, J = 6.8 Hz).; LCMS: 419.2

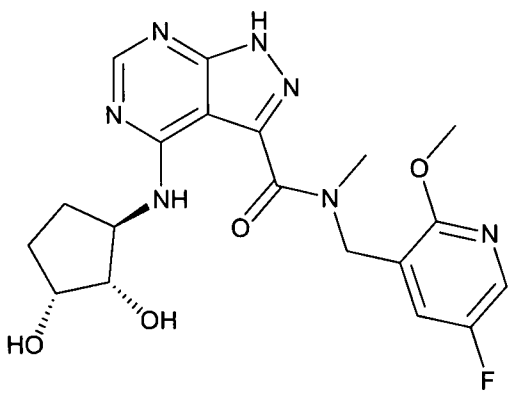
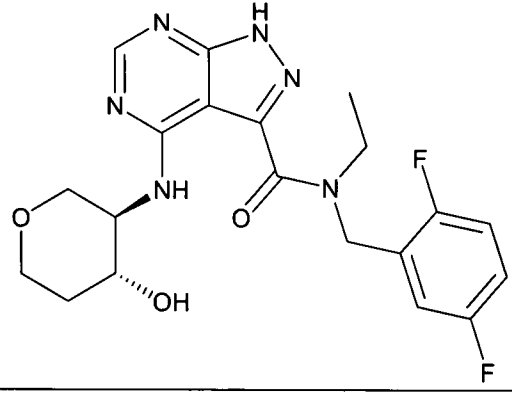
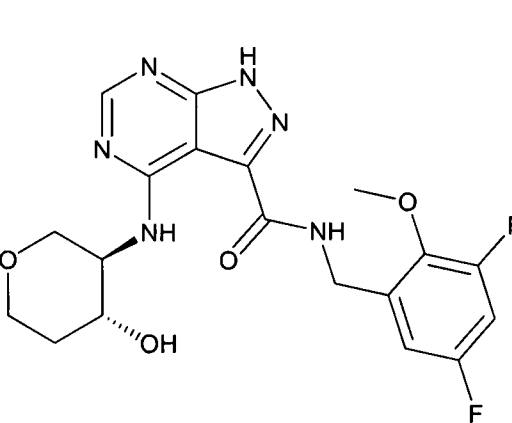
36		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.10 (s, 1H), 9.49 (m, 1H), 9.37 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.18 (td, <i>J</i> = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 5.68 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.39 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.31 (m, 1H); LCMS: 421
37		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.80 (s, 1H), 9.43 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.13 (td, <i>J</i> = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (qd, <i>J</i> = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.72 (dt, <i>J</i> = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.59 (tt, <i>J</i> = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 3.38 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, <i>J</i> = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 1.84 (ddt, <i>J</i> = 9.2, 7.6, 3.6 Hz, 1H), 1.43 (dtd, <i>J</i> = 13.0, 8.7, 4.0 Hz, 1H); LCMS: 421
38		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.60 (s, 2H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.13 (br.s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H).; LCMS: 421.2

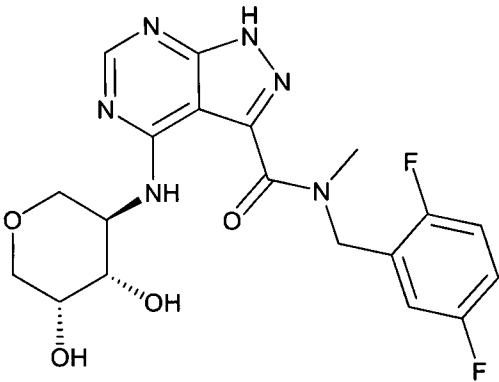
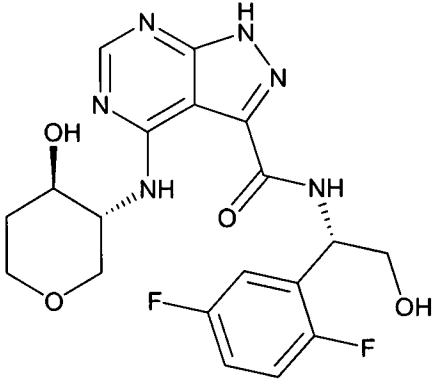
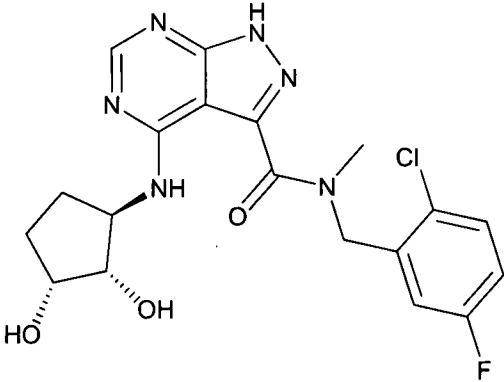
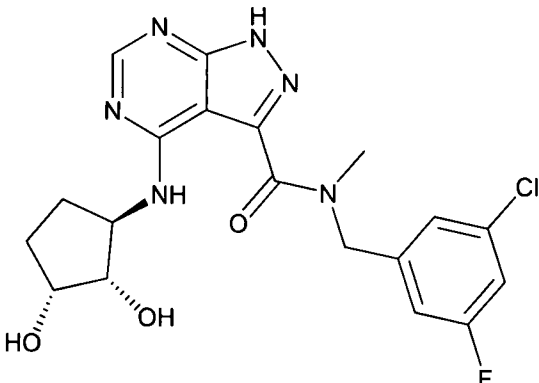
39		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 145.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 31.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.02 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.43 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 11.2, 7.4 Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.48 (s, 1H); LCMS: 422
40		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.19 (s, 1H), 9.51 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.57 – 7.35 (m, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (dt, <i>J</i> = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 11.3, 5.1 Hz, 1H), 3.60 (tt, <i>J</i> = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 3.12 (qd, <i>J</i> = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 1.91 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.50 (dq, <i>J</i> = 8.7, 4.6 Hz, 1H); LCMS: 423
41		¹H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.13 (br.s, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H).; LCMS: 423.1

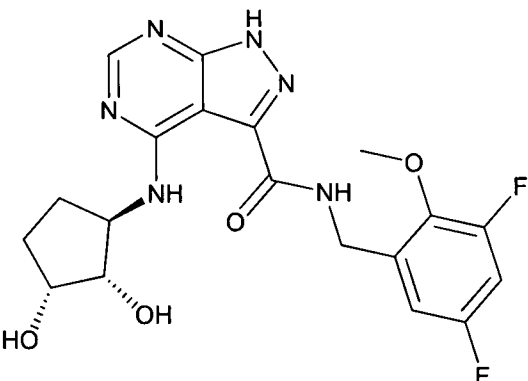
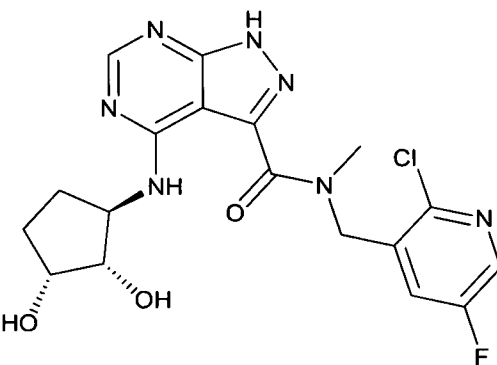
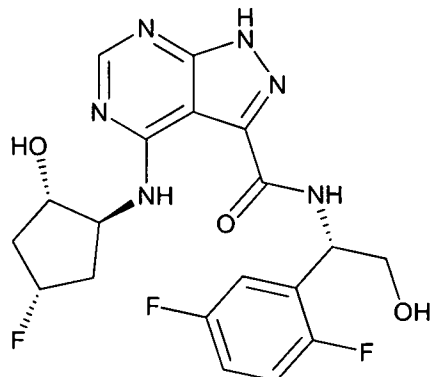
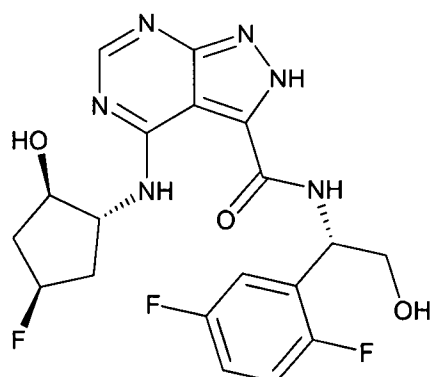
42		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.14-6.99 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H).; LCMS: 425.1
43		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.13-6.99 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H).; LCMS: 425.1
44		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.52-7.49 (m, 2H), 5.43 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.13 (br.s, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.65 (s, 1.5H), 3.17 (s, 1.5H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 2H).; LCMS: 426.1
45		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.58-11.21 (m, 1H), 8.47 (br.s, 0.5H), 6.98-6.55 (m, 3.5H), 6.33 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 5.51-5.49 (m, 0.5H), 4.38-3.83 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.05-1.64 (m, 8H).; LCMS: 429.1

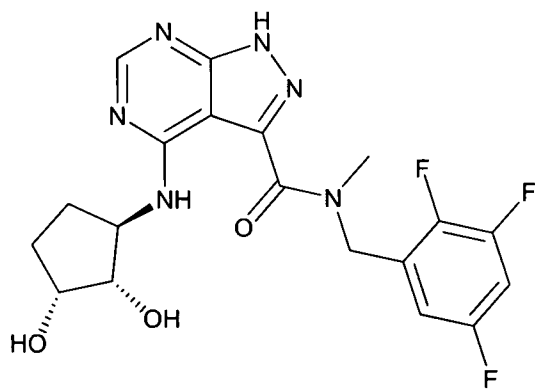
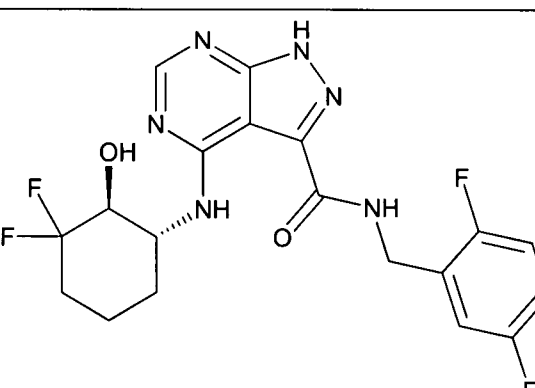
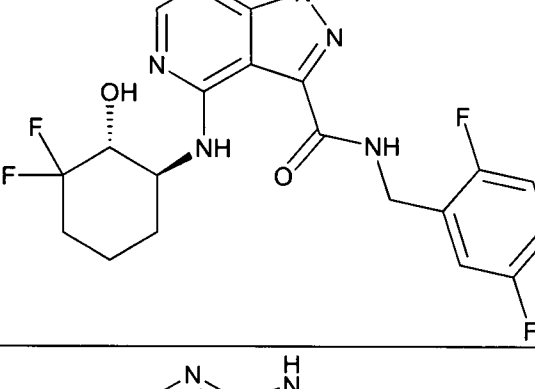
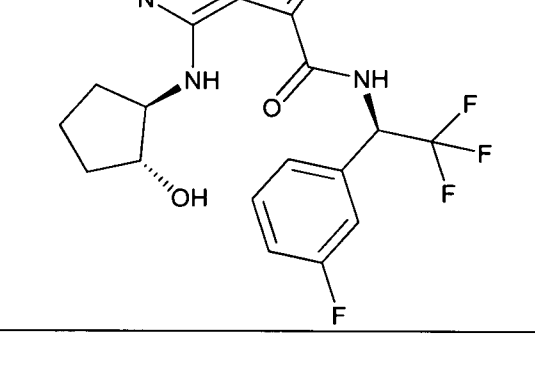
46		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.50 (br.s, 1H), 8.40 (br.s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.54-5.41 (m, 2H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.59-4.45 ((m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 5H).; LCMS: 430.1
47		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.58-3.47(m, 1H), 3.45-3.44 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.37 (s, 4H).; LCMS: 431.1
48		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.69-6.63 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.78 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 3.62 (s, 1.5H), 3.14 (s, 1.5H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H).; LCMS: 431.1

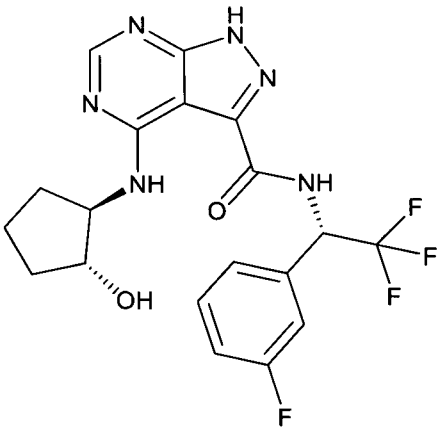
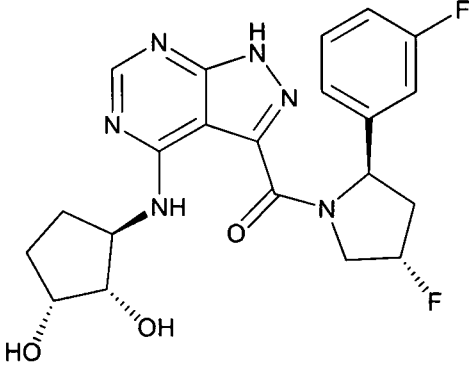
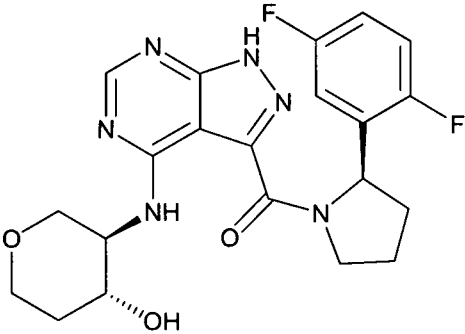
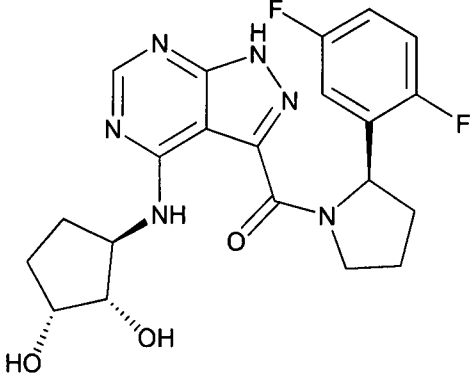
49		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.44-5.33 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.63 (s, 1.5H), 3.12 (s, 1.5H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 2H).; LCMS: 431.1
50		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60 (br.s, 1H), 8.50 (br.s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.57-5.35 (m, 2H), 4.58-4.38 (m, 3H), 4.25-4.13 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H).; LCMS: 432.1
51		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 5.52-5.50 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.78-4.76 (m, 2H), 4.30-3.89 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 1.59 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.50-1.34 (m, 3H).; LCMS: 432.2

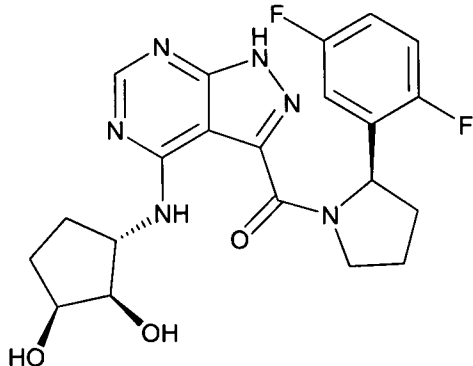
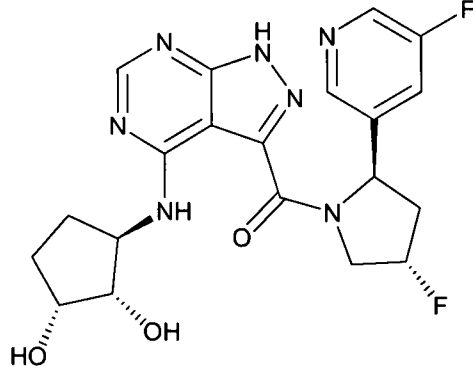
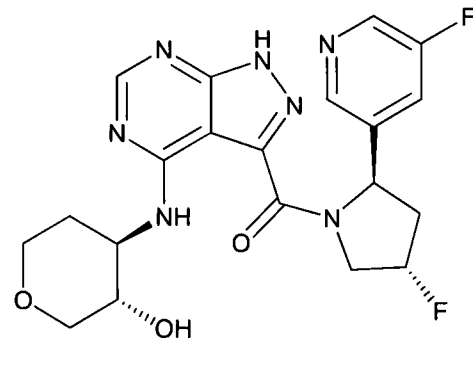
52		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.47-7.41 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 1.5H), 3.89 (s, 1.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.17 (s, 1.5H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 2H).; LCMS: 432.2
53		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.38 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.20-7.05 (m, 3H), 4.87 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 3H), 3.64-3.44 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.39-1.18 (m, 3H).; LCMS: 433.1
54		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.19 (s, 1H), 9.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.57 – 7.35 (m, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 1H), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (dt, J = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.3, 5.1 Hz, 1H), 3.60 (tt, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 3.12 (qd, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.50 (dq, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H).; LCMS: 435

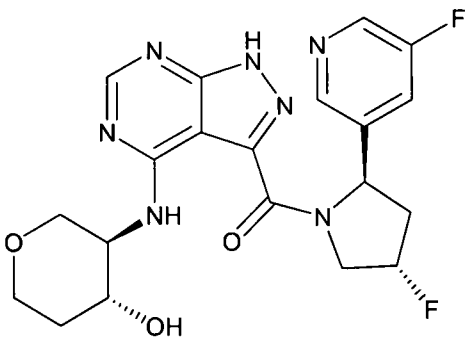
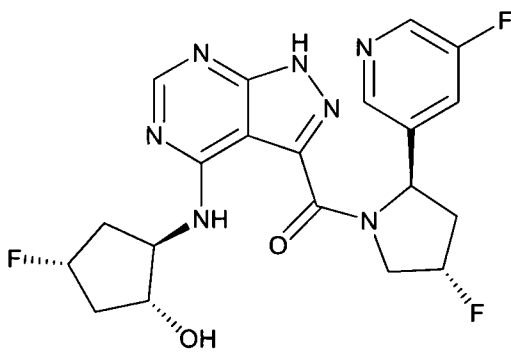
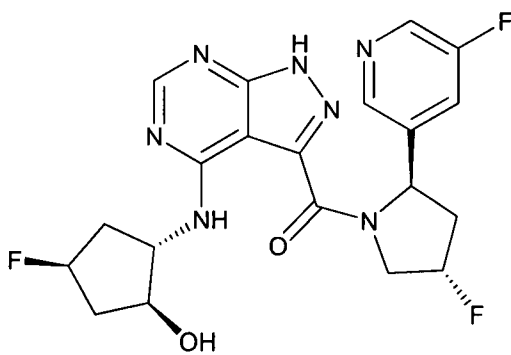
55		LCMS: 435
56		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H), 4.14-4.01 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H).; LCMS: 435.1
57		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.16-3.97 (m, 2H), 3.67 (s, 1.5H), 3.22 (s, 1.5H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H).; LCMS: 435.1
58		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.64 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H).; LCMS: 435.1

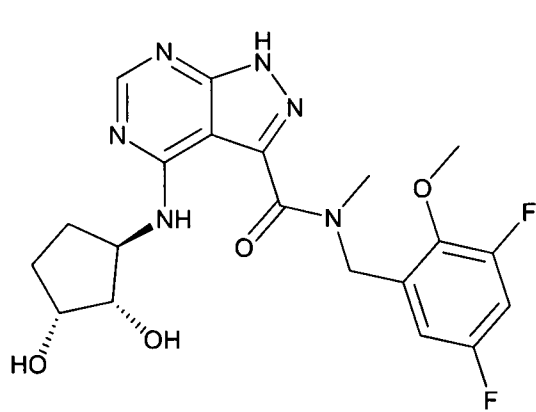
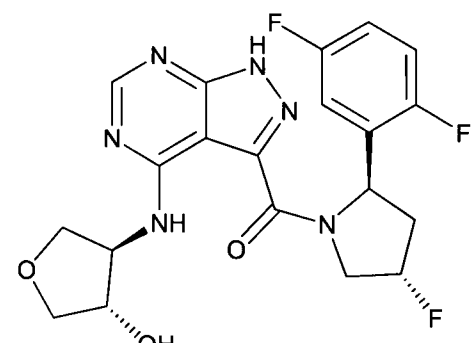
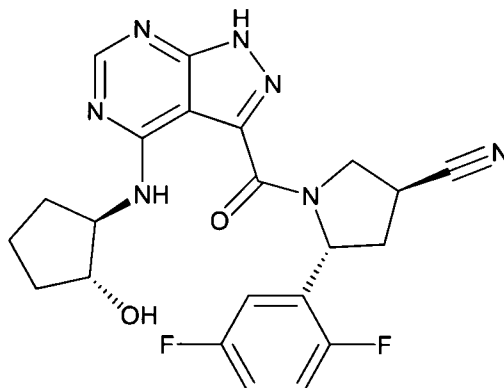
59		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.92 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H).; LCMS: 435.2
60		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26-8.22 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.68 (s, 1.2H), 3.22 (s, 1.8H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.80-1.49 (m, 2H).; LCMS: 436.2
61		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 5.15 (d, 1H, J = 53.6 Hz), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H).; LCMS: 436.4
62		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 5.16 (d, 1H, J = 53.6 Hz), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H).; LCMS: 436.4

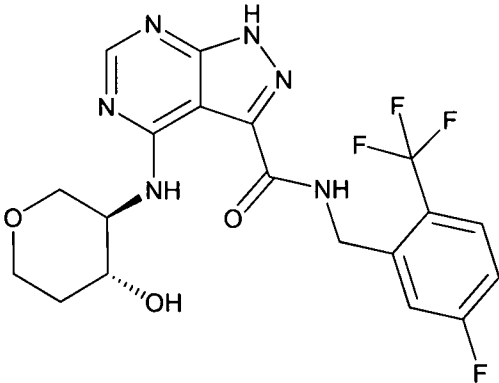
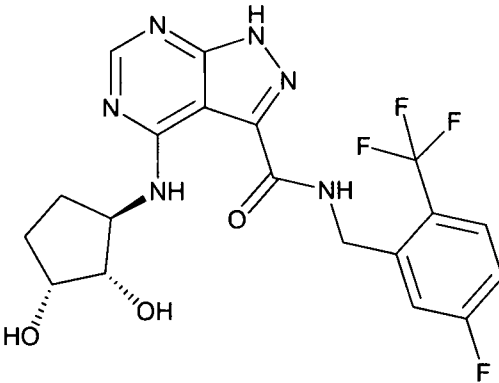
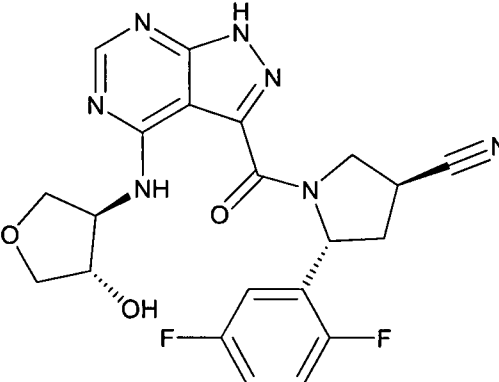
63		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.09 (br s, 1H), 9.25 (Abqd, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.47 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.59 (dd, <i>J</i> = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 4.47 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.42 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 1.37 (m, 1H); LCMS: 437
64		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 9.58 – 9.35 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.37 – 7.12 (m, 3H), 5.72 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.49 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.99 – 1.79 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.47 (m, 2H); LCMS: 439
65		LCMS: 439
66		¹ H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H).; LCMS: 439.2

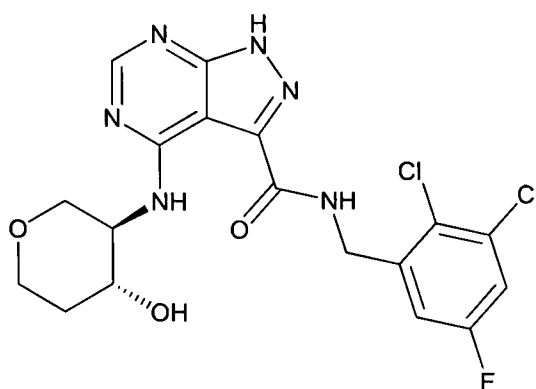
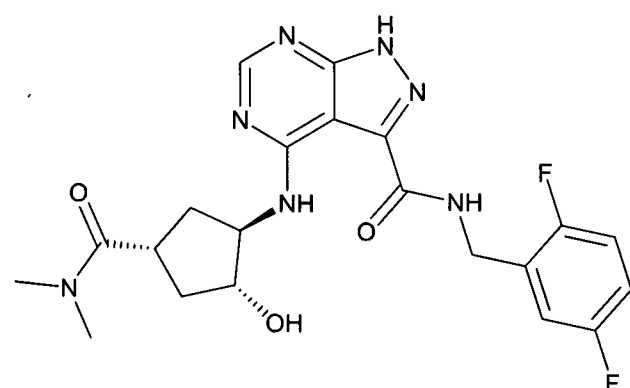
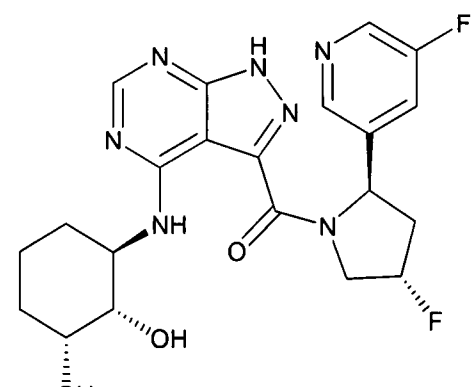
67		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.02-5.96 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H).; LCMS: 439.2
68		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.09 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.43-5.30 (m, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.77 – 2.59 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.99 – 1.76 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 1H); LCMS: 445
69		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.87-11.48 (m, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 7.06-6.65 (m, 3H), 6.40-6.39 (m, 0.5H), 5.62-5.59 (m, 0.5H), 4.46-3.95 (m, 6H), 3.55-3.51 (m, 2H), 2.42-2.11 (m, 1H), 2.04-1.76 (m, 5H).; LCMS: 445.1
70		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35, 8.28 (s, 1H), 7.14-6.80 (m, 3H), 6.43 (d, 0.5H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.60 (dd, 0.5H, <i>J</i> = 7.6, 4.0 Hz), 4.52-4.31 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 3H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 4H), 1.94-1.61 (m, 2H).; LCMS: 445.1

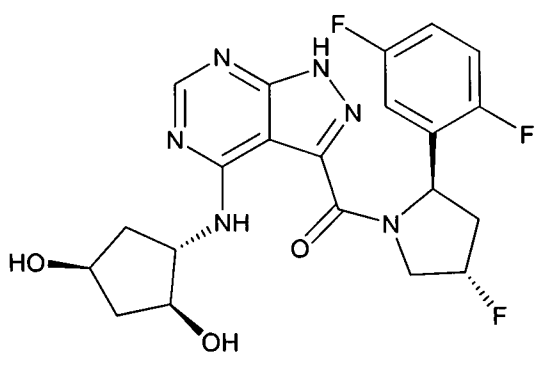
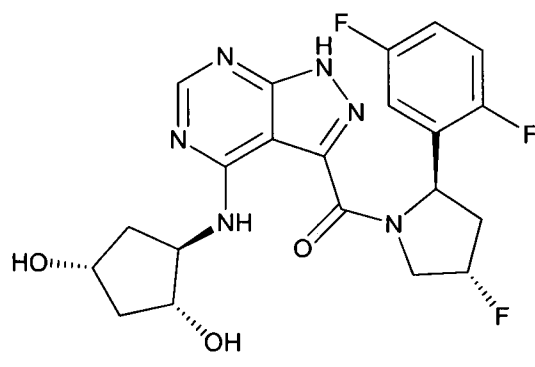
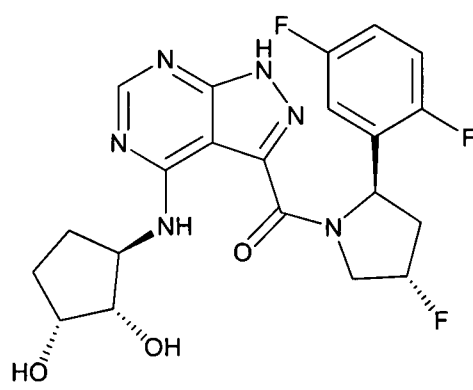
71		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33, 8.27 (s, 1H), 7.14-6.92 (m, 3H), 6.43 (d, 0.5H, J = 8.0 Hz), 5.58 (dd, 0.5H, J = 8.0, 4.4 Hz), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 3H), 1.76-1.51 (m, 3H).; LCMS: 445.1
72		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.42 (br.s, 1H), 8.31 (br.s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 5.46-5.26 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.97 (br.s, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.52-1.51 (m, 1H).; LCMS: 446.1
73		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.57-5.36 (m, 2H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 1H).; LCMS: 446.1

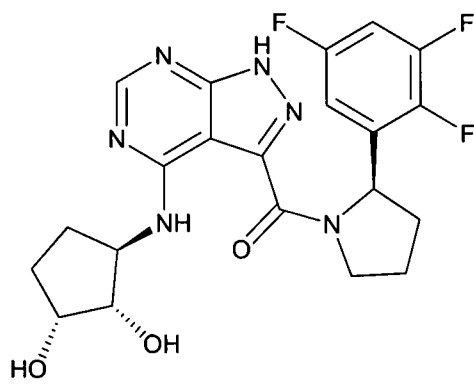
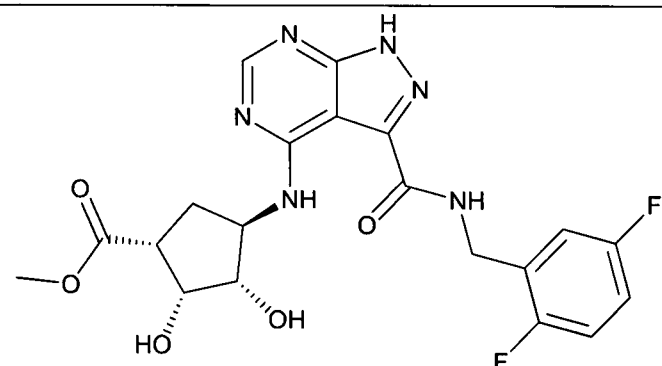
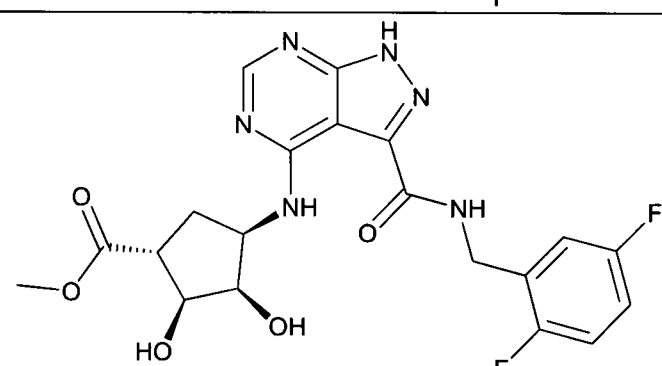
74		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60 (br.s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.57-5.35 (m, 2H), 4.59-4.45 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 1H).; LCMS: 446.2
75		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.89-8.87 (m, 0.5H), 8.52-8.43 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 0.5H), 7.77 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.55-5.40 (m, 2H), 5.16-5.01 (m, 2H), 4.60-4.37 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H).; LCMS: 448.1
76		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.87-8.86 (m, 0.5H), 8.67-8.50 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 0.5H), 7.75-7.73 (m, 1H), 5.54-5.24 (m, 2H), 5.16-5.03 (m, 2H), 4.58-4.37 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.26-2.01 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 2H).; LCMS: 448.1

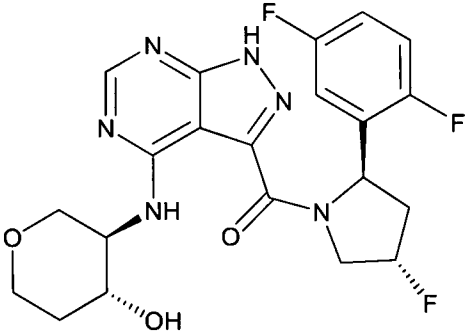
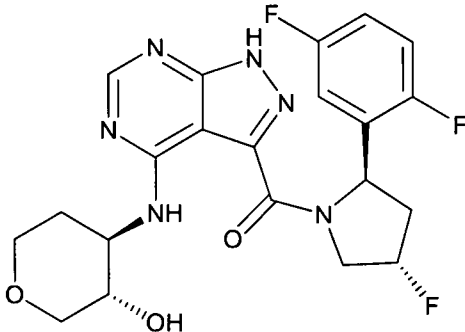
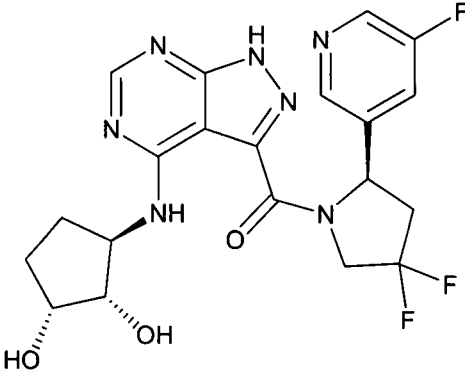
77		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.43 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.20-4.19 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 1.5H), 3.89 (s, 1.5H), 3.71 (s, 1.5H), 3.22 (s, 1.5H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H).; LCMS: 449.1
78		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 5.59-5.55 (m, 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 3H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H).; LCMS: 449.1
79		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.76-5.73 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.00-1.68 (m, 5H).; LCMS: 453.5

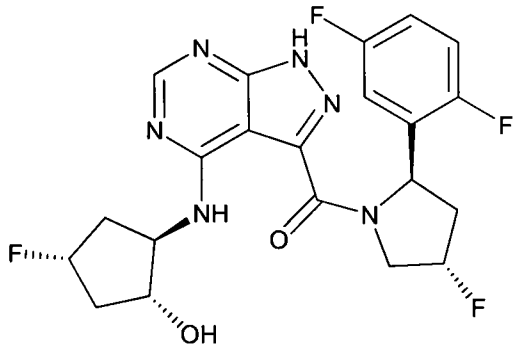
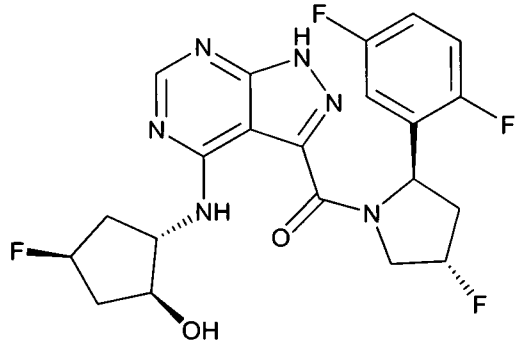
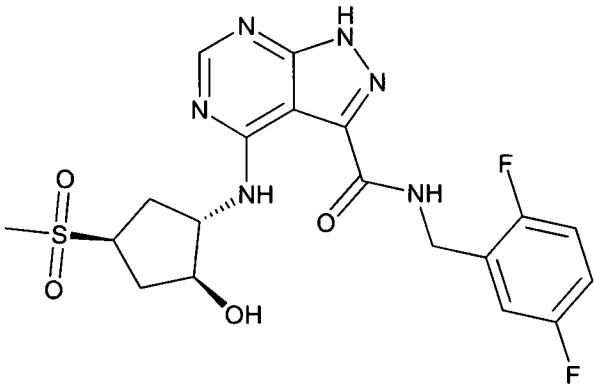
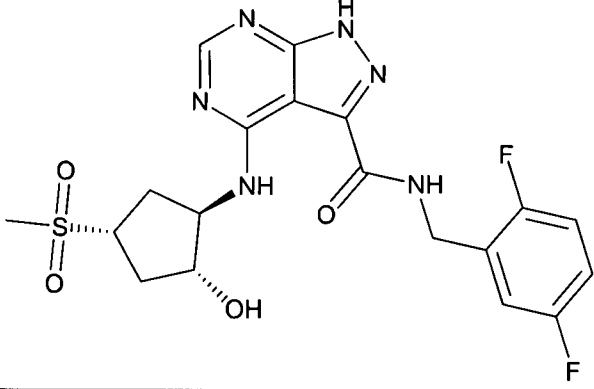
80		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.35 (s, 1H), 9.60 (q, <i>J</i> = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (qd, <i>J</i> = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (dt, <i>J</i> = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.65 (td, <i>J</i> = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 1.89 (dq, <i>J</i> = 12.7, 4.1 Hz, 1H), 1.49 (dtd, <i>J</i> = 13.2, 8.9, 4.0 Hz, 1H), 1.25 (dt, <i>J</i> = 13.3, 7.9 Hz, 1H); LCMS: 455
81		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H).; LCMS: 455.1
82		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.22-6.90 (m, 3H), 5.74 (br.s, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H).; LCMS: 455.4

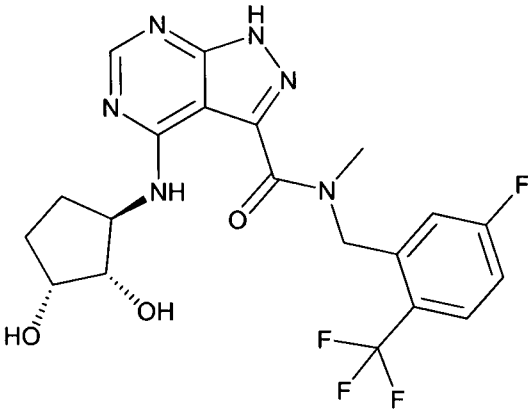
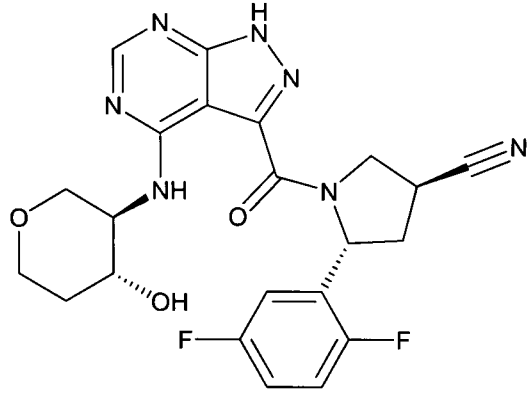
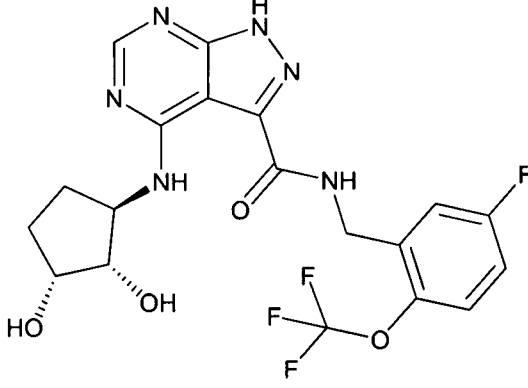
83		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.12 (s, 1H), 9.51 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.43 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.52 – 1.44 (m, 1H); LCMS: 456
84		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.11 (s, 1H), 9.60 – 9.39 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 2H); LCMS: 460
85		¹H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 5.56-5.40 (m, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.27-1.80 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 3H); LCMS: 460.1

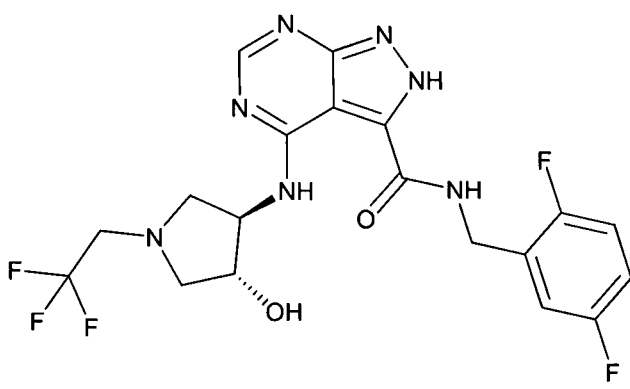
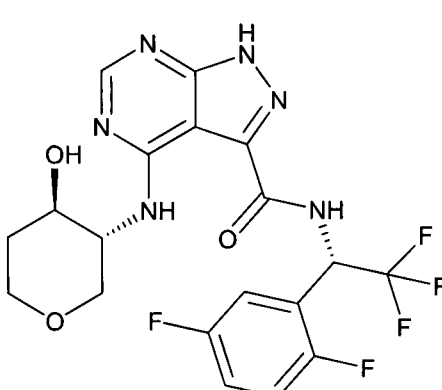
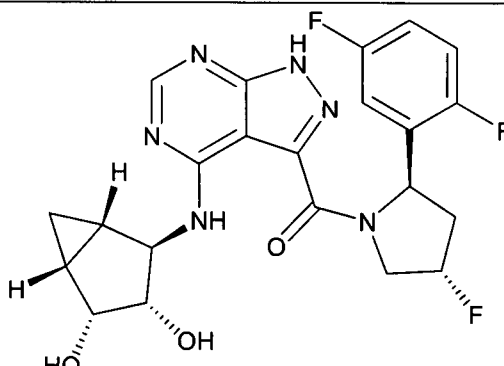
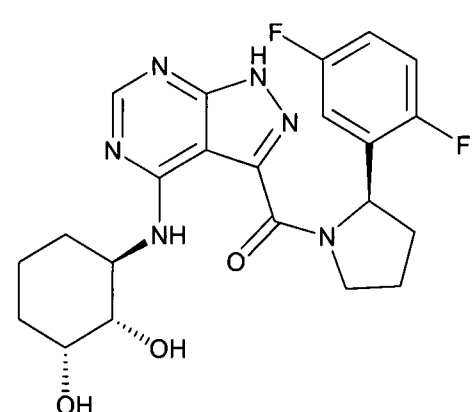
86		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25-8.19 (m, 1H), 7.14-6.85 (m, 3H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.42 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 4.83 (br.s, 1H), 4.48-4.31 (m, 3H), 4.12-3.99 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H).; LCMS: 462.4
87		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26-8.19 (m, 1H), 7.15-6.86 (m, 3H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.42 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 3H), 4.11-4.03 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H).; LCMS: 462.4
88		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 5.62 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 5.43 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.56-1.55 (m, 1H); LCMS: 463

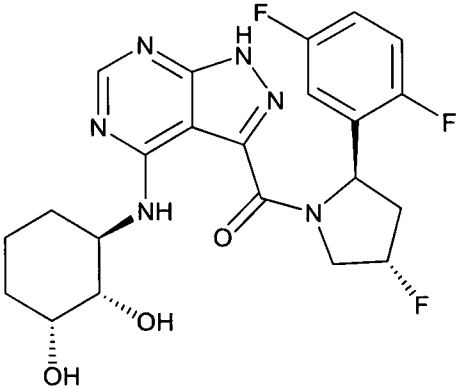
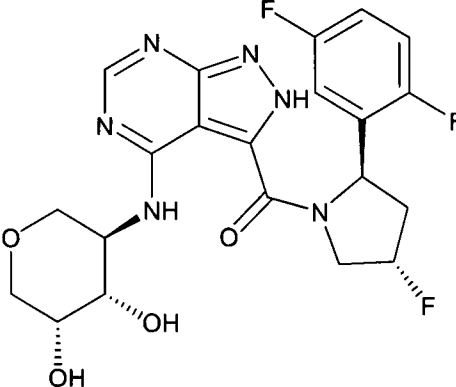
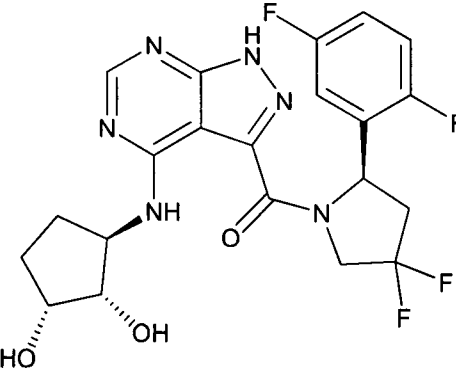
89		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.02 (s, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.41 (qd, <i>J</i> = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 7.12 (ddt, <i>J</i> = 11.4, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.37 – 1.24 (m, 2H); LCMS: 463
90		LCMS: 463
91		LCMS: 463

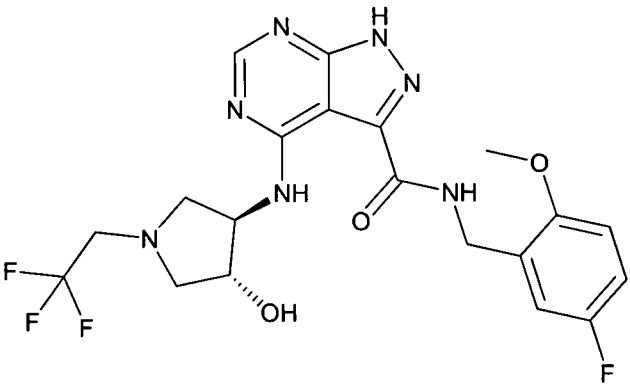
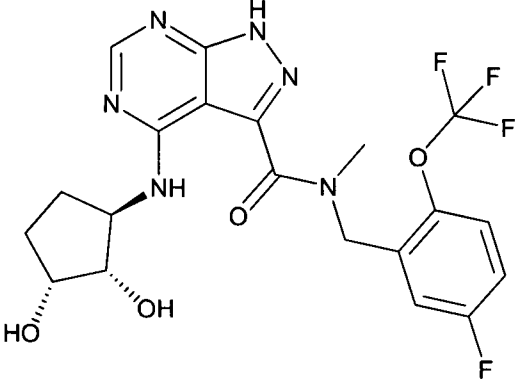
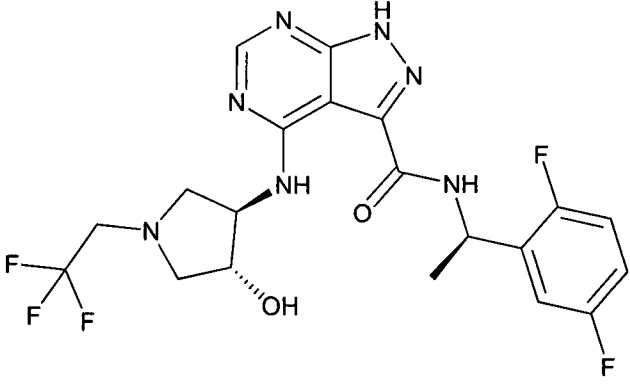
92		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.14-6.86 (m, 3H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.51-5.35 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H).; LCMS: 463.1
93		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.14-8.04 (m, 1H), 7.02-6.74 (m, 3H), 5.73-5.48 (m, 1H), 5.37-5.24 (m, 1H), 4.36-4.10 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.52 (br.s, 1H), 1.33-1.17 (m, 1H).; LCMS: 463.1
94		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.81-7.66 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.55-1.53 (m, 1H).; LCMS: 464.1

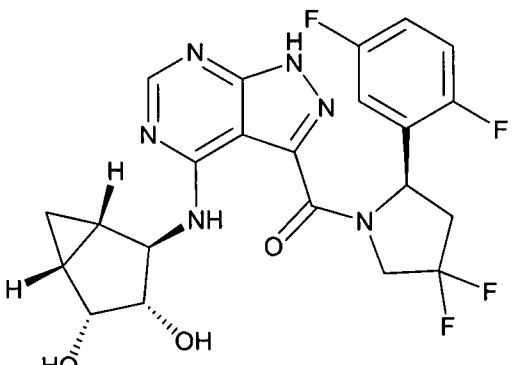
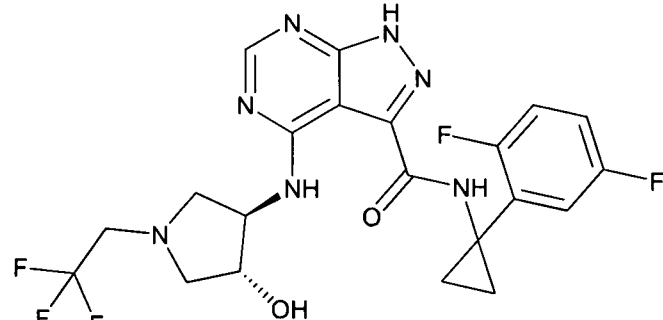
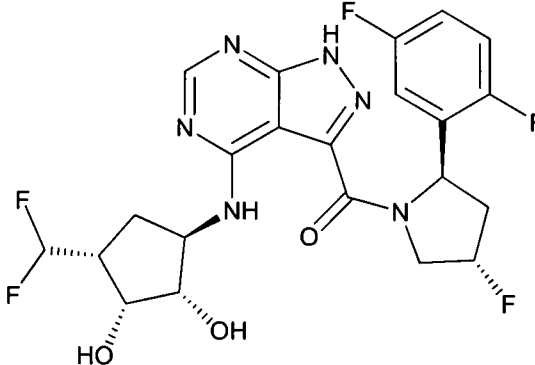
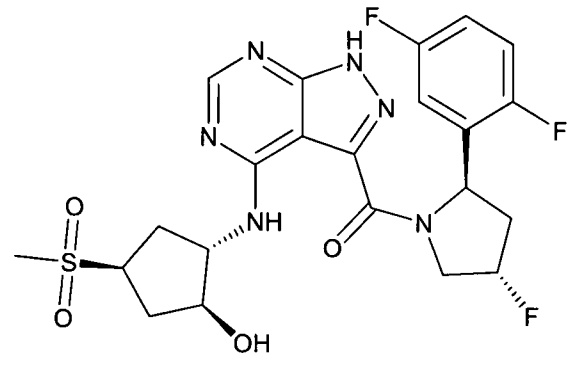
95		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.15-8.09 (m, 1H), 7.03-6.74 (m, 3H), 5.52-5.47 (m, 1H), 5.31 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 5.06-4.92 (m, 2H), 4.44-4.38 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 3H).; LCMS: 465.1
96		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.22-8.10 (m, 1H), 7.05-6.75 (m, 3H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.31 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 54.0 Hz), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.12-1.64 (m, 3H).; LCMS: 465.1
97		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H).; LCMS: 467.1
98		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H).; LCMS: 467.1

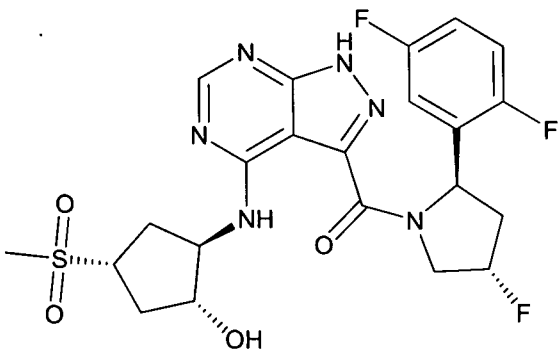
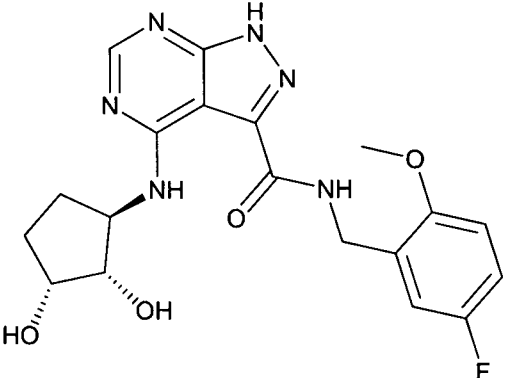
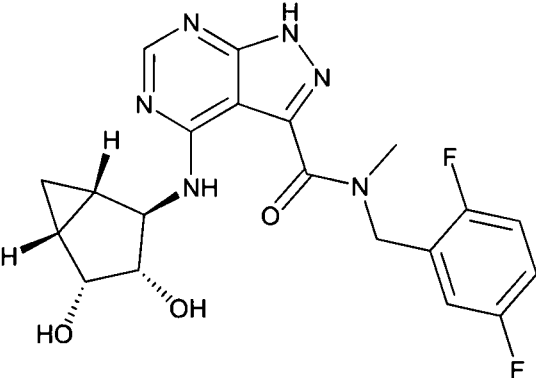
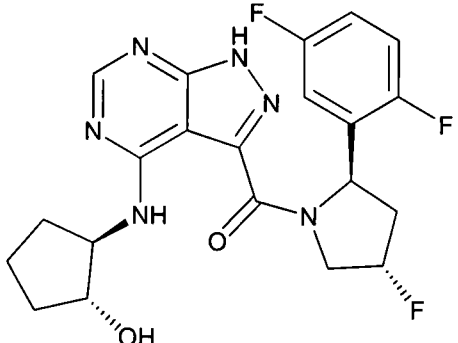
99		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40, 8.36 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.69 (s, 1.5H), 3.23 (s, 1.5H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 1.85-1.64 (m, 2H).; LCMS: 469.1
100		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.28-8.22 (m, 1H), 7.19-6.90 (m, 3H), 5.78-5.76 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.09-4.08 (m, 2H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H).; LCMS: 469.4
101		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.35 (br.s, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.12 (br.s, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H).; LCMS: 471.1

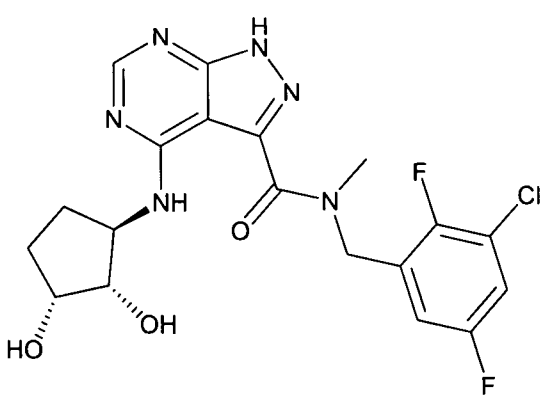
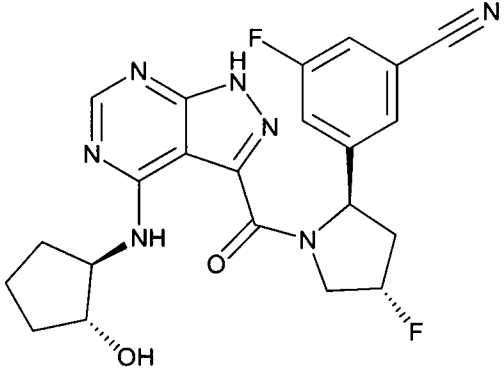
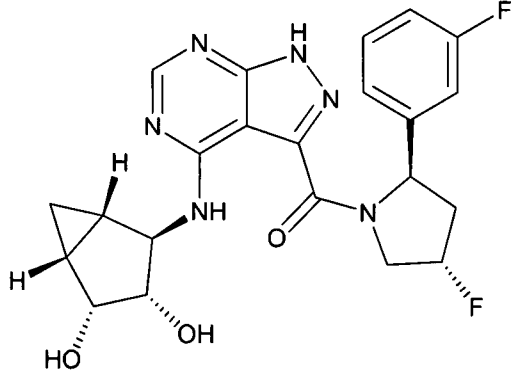
102		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.11 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.67 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 4.64 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 4.41 (br.s, 1H), 4.29 (br.s, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H); LCMS: 472.2
103		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.32 (s, 1H), 10.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.90 (dq, J = 12.7, 4.3 Hz, 1H), 1.50 (dq, J = 13.7, 5.1 Hz, 1H); LCMS: 473
104		LCMS: 475
105		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32-8.25 (m, 1H), 7.15-6.87 (m, 3H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.02 (br.s, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 3H); LCMS: 477.1

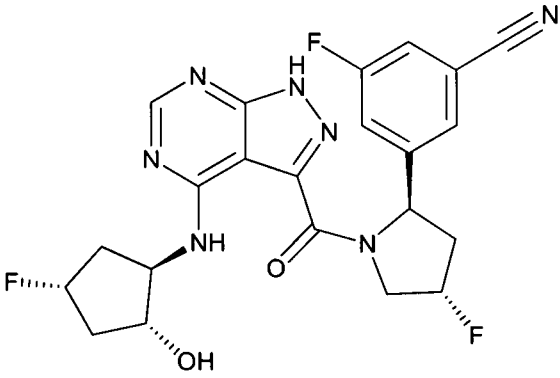
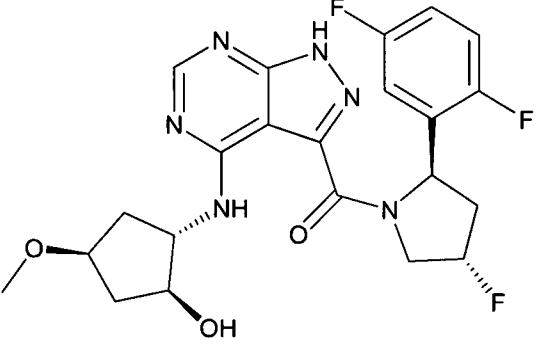
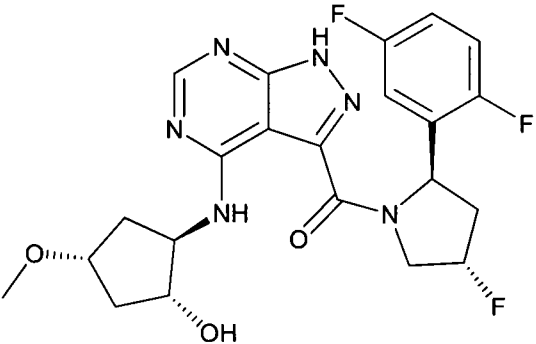
106		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32-8.25 (m, 1H), 7.15-6.87 (m, 3H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.02 (br.s, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 3H).; LCMS: 477.1
107		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35-8.27 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 3H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.51-4.32 (m, 2H), 4.04-3.75 (m, 5H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.39-3.38 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H); LCMS: 479
108		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.22-8.16 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H).; LCMS: 481.1

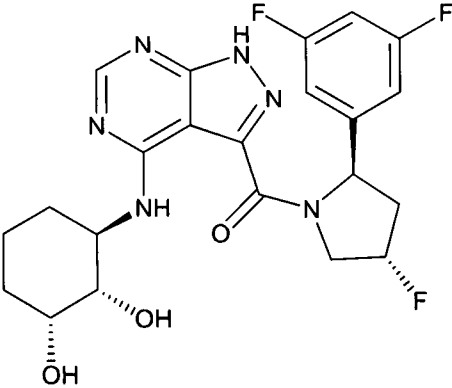
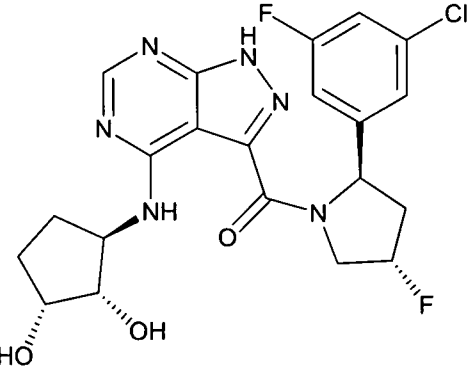
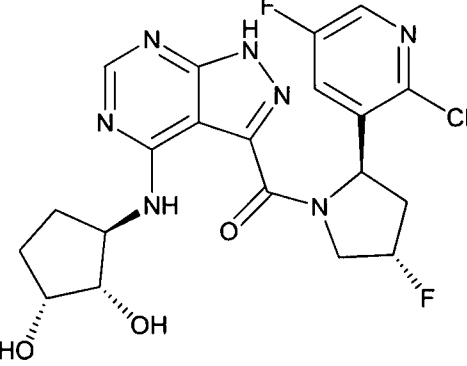
109		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.26 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.67 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.00-6.76 (m, 3H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.39 (br.s, 1H), 4.28 (br.s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.09-3.08 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H).; LCMS: 484.2
110		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40, 8.35 (s, 1H), 7.40 (br.s, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.94 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.65 (s, 1.5H), 3.18 (s, 1.5H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H).; LCMS: 485.1
111		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (br.s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.10-6.97 (m, 3H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.44 (br.s, 1H), 4.35 (br.s, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.85 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 1.67 (d, 1H, J = 6.8 Hz).; LCMS: 486.2

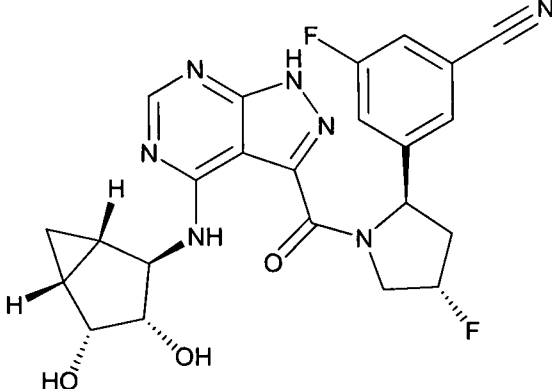
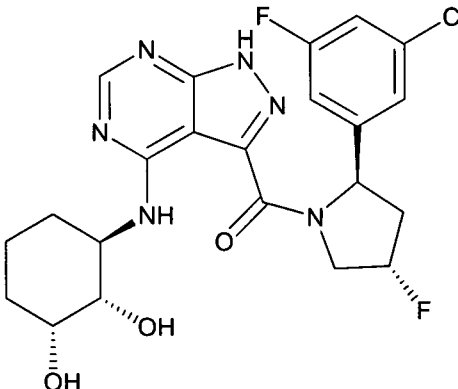
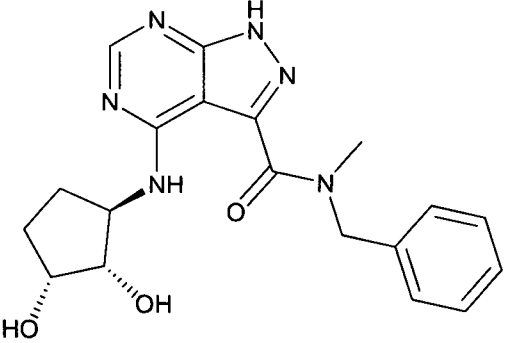
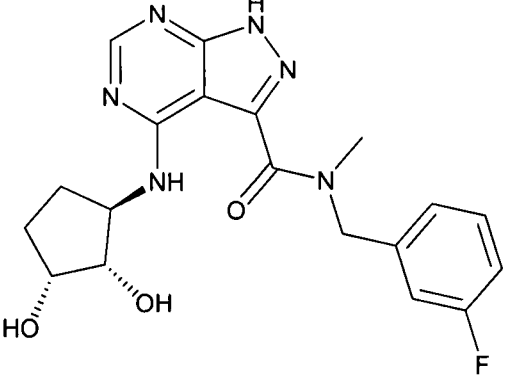
112		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.38-8.32 (m, 1H), 7.17-6.67 (m, 3H), 5.77 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.94-3.76 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 1H), 0.64-0.61 (m, 1H); LCMS: 493.1
113		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.10 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.69 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.33 (br.s, 1H), 4.26 (br.s, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 1H), 1.32-1.24 (m, 4H); LCMS: 498.2
114		LCMS: 513
115		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 5.62-5.57 (m, 1H), 5.49-5.36 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H); LCMS: 525.1

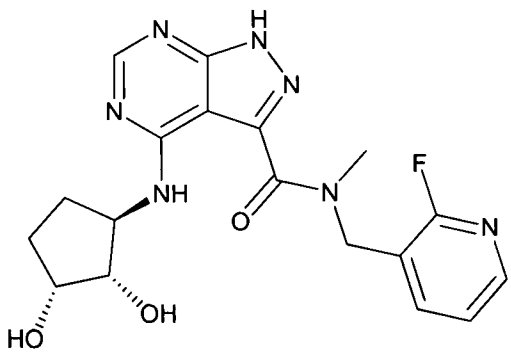
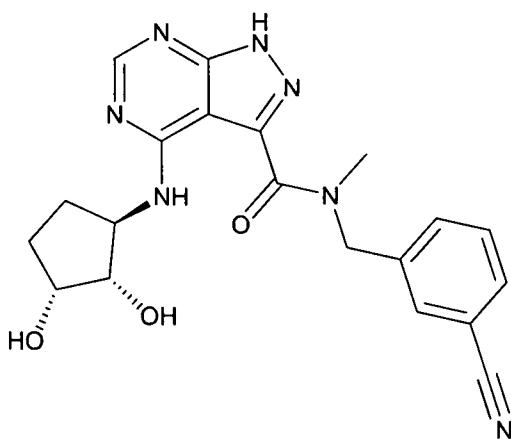
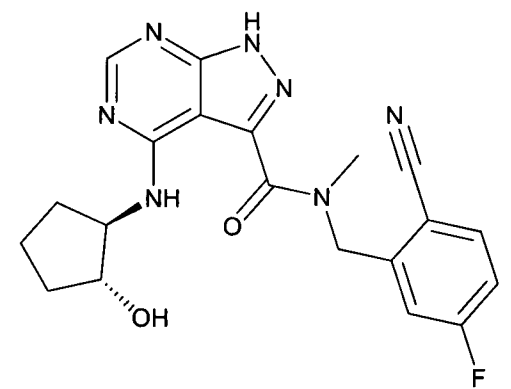
116		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 5.61-5.57 (m, 1H), 5.49-5.36 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H).; LCMS: 525.1
117		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.13 (br.s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H).; LCMS:ND
118		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.01 (d, <i>J</i> = 41.7 Hz, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.07 (m, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.81 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.0 Hz, 2H), 4.48 – 4.23 (m, 3H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.56 (dt, <i>J</i> = 29.6, 6.3 Hz, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 1H), 1.08 (dq, <i>J</i> = 8.5, 4.1 Hz, 1H)
119		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.18-7.04 (m, 3H), 5.61 (t, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.47 (d, 1H, <i>J</i> = 51.6 Hz), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.33-1.69 (m, 8H); LCMS: 447

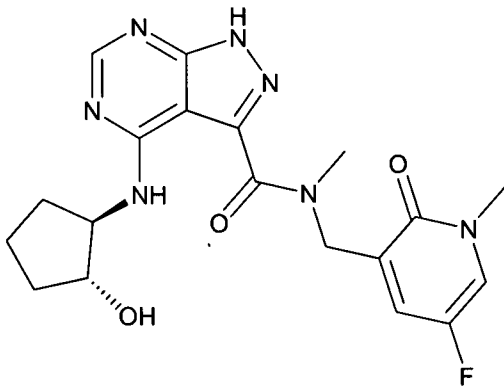
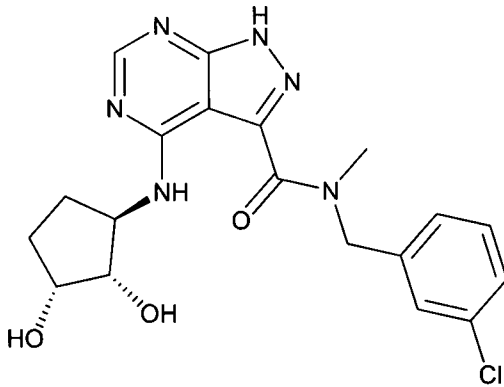
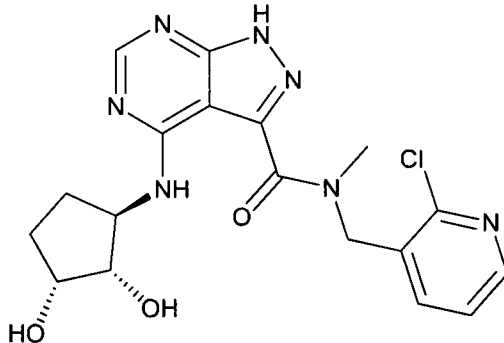
120		¹H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.28 (s, 0.2H), 8.26 (s, 0.8H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.43 (s, 1.8H), 2.92 (s, 1.2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H), 1.62-1.59 (m, 1H); LCMS: 453
121		¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.14 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.38 – 8.05 (m, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 5.44 – 5.31 (m, 2H), 4.92 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, <i>J</i> = 21.4, 14.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 39.9, 14.0 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 2.73 (dt, <i>J</i> = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.20 – 1.99 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 3H), 1.56 – 1.32 (m, 2H)
122		¹H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.23-8.15 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 6.96-6.94 (m, 1H), 5.41 (br.s, 1H), 5.37 (d, 1H, <i>J</i> = 50.4 Hz), 4.60-4.33 (m, 4H), 4.81-4.70 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.38-1.17 (m, 2H), 0.54-0.51 (m, 1H); LCMS: 457

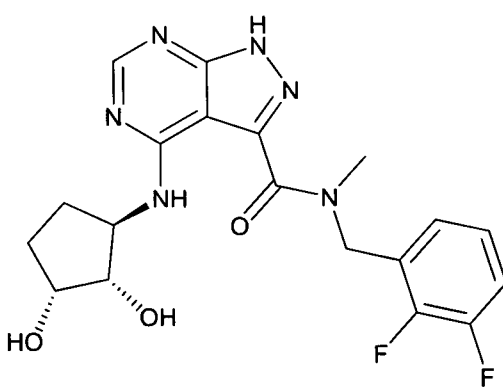
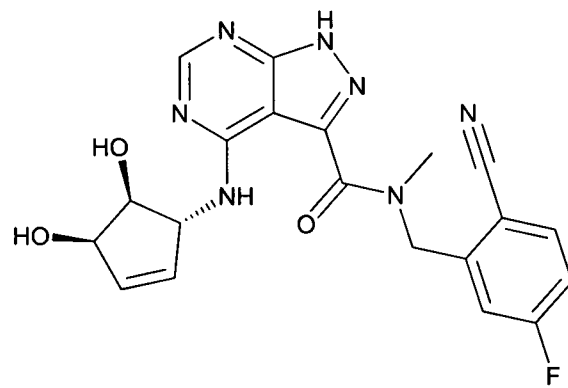
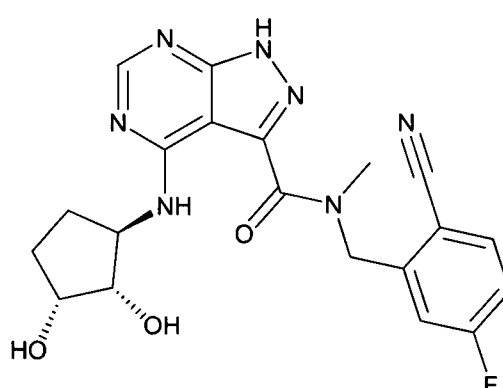
123		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 5.48-5.45 (m, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 5.16-5.02 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 3H).; LCMS: 472.1
124		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24-8.17 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 5.61-5.57 (m, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 51.6 Hz), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 3H), 1.78-1.69 (m, 2H); LCMS: 477
125		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24-8.17 (m, 1H), 7.14-6.84 (m, 3H), 5.61-5.57 (m, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 51.6 Hz), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H); LCMS: 477

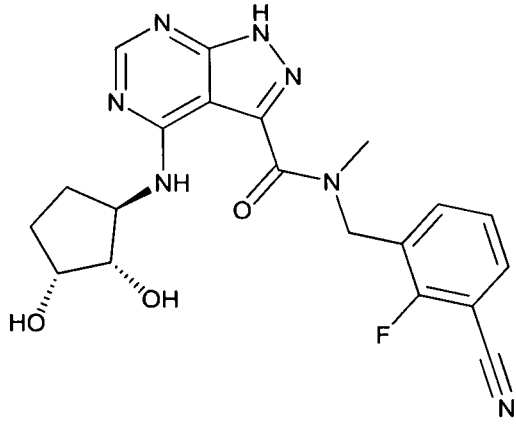
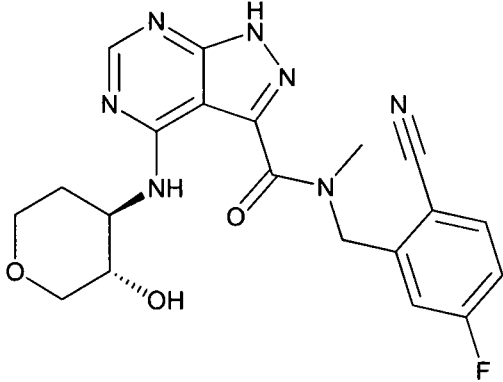
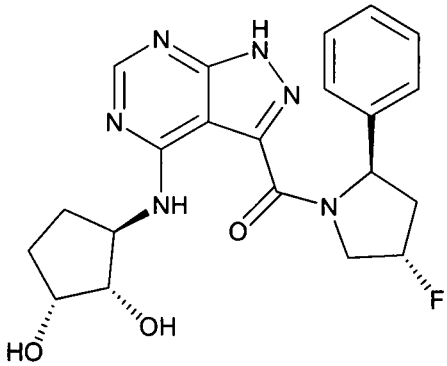
126		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.19 (s, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.80-6.77 (m, 1H), 5.44-5.30 (m, 2H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.87 (br.s, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.53-1.35 (m, 3H).; LCMS: 477.1
127		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.23-8.16 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.44-5.31 (m, 2H), 4.80-4.79 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 1H).; LCMS: 479
128		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.23-8.20 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, J = 8.8, 3.2 Hz), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 52.8 Hz), 4.63-4.40 (m, 3H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H, J = 7.2, 4.4 Hz), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H). ; LCMS: 480

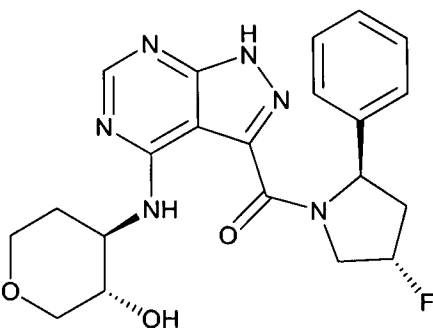
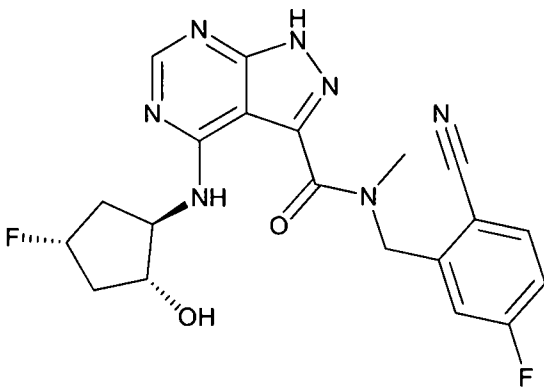
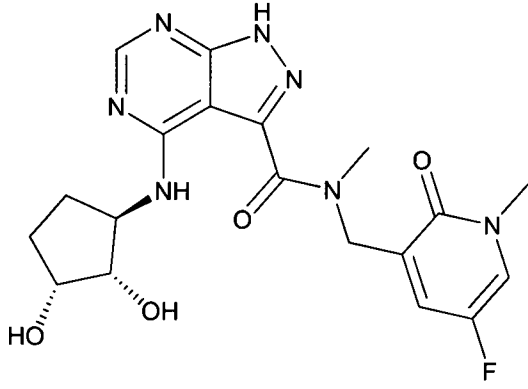
129		ND
130		1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.43-5.30 (m, 2H), 4.77-4.76 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.87 (br.s, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 4H).; LCMS: 493.1
131		1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8.38 (br.s, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 5.42-5.28 (m, 1H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.55 (br.s, 1H), 4.22 (br.s, 1H), 4.04 (br.s, 1H), 3.51 (s, 1.5H), 3.07 (s, 1.5H), 2.42 (br.s, 1H), 2.13 (br.s, 1H), 1.87 (br.s, 1H), 1.71 (br.s, 1H).; LCMS: 383.2
132		1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.80 (s, 0.5H), 9.64 (s, 0.5H), 8.38 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 4.82 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.38 (br.s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.57 (s, 1.5H), 3.09 (s, 1.5H), 2.52 (br.s, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H).; LCMS: 401.1

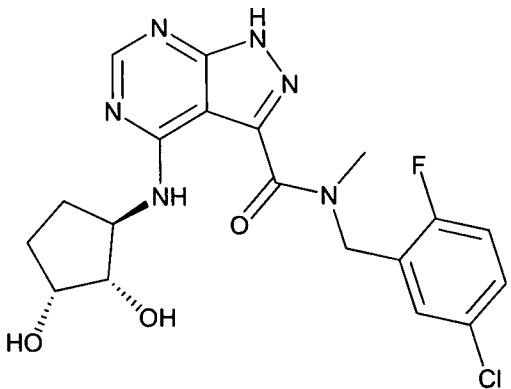
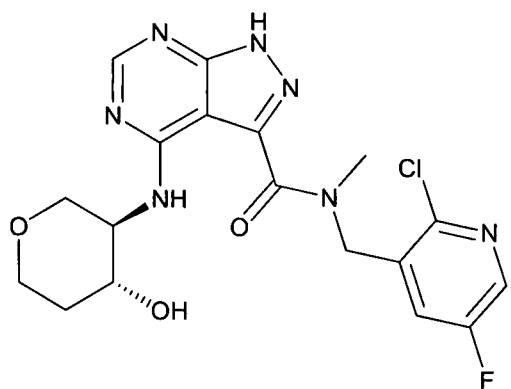
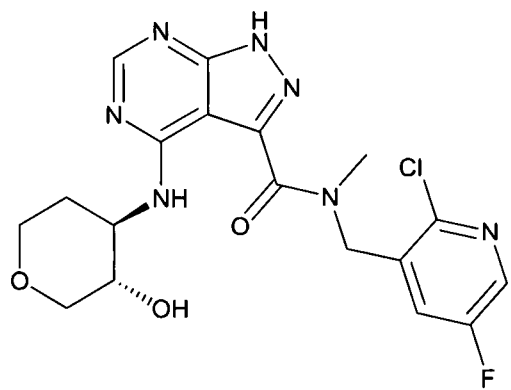
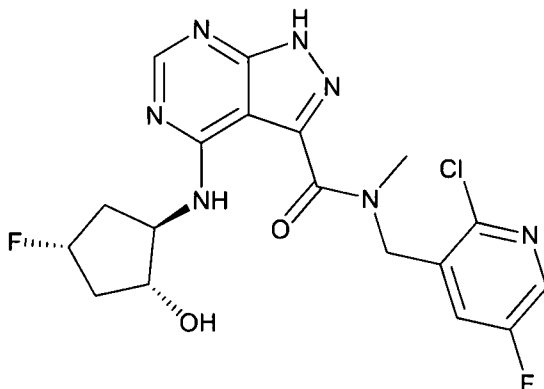
133		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35-8.33 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.38 (br.s, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 1.5H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.22 (s, 1.5H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.14 (br.s, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H).; LCMS: 402.1
134		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.58-7.56 (m, 1H), 5.47 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 4.91 (s, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.65 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.48-2.45 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 2H).; LCMS: 408.1
135		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.98 (s, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.34 (m, 2H).; LCMS: 410.2

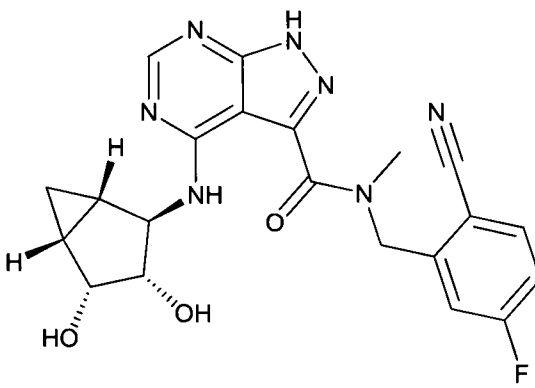
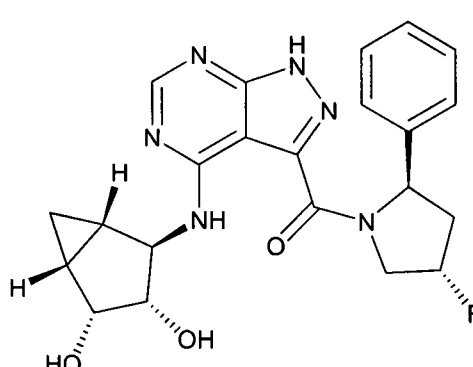
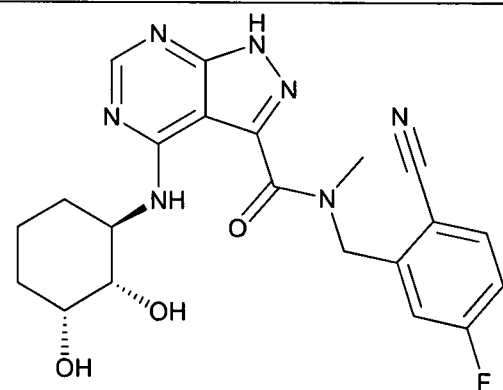
136		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.89 (s, 1H), 9.10 (ABqd, 1H), 8.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.3, 4.7, 3.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 9.4, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.27 – 4.12 (m, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 1H), 3.39 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.35 (m, 5H).; LCMS: 416.1
137		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.27 (br.s, 1H), 4.04 (b.s, 1H), 3.67 (s, 1.7H), 3.21 (s, 1.3H), 2.56-2.55 (m, 1H), 2.23 (br.s, 1H), 1.90 (br.s, 1H), 1.71 (br.s, 1H).; LCMS: 417.1
138		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.30 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H).; LCMS: 418.0

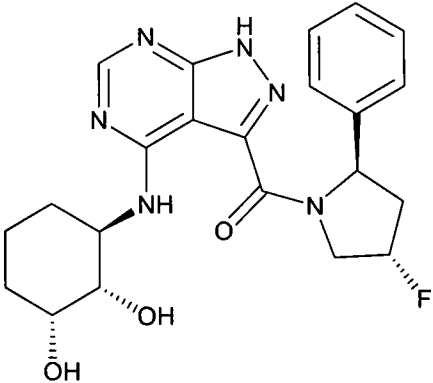
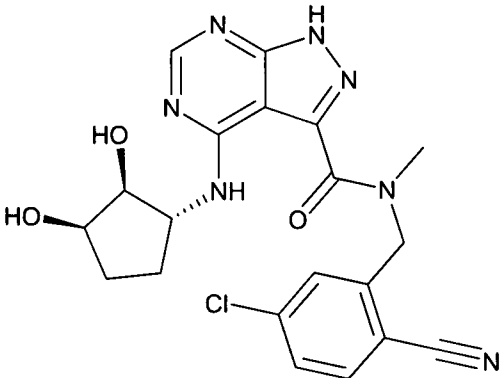
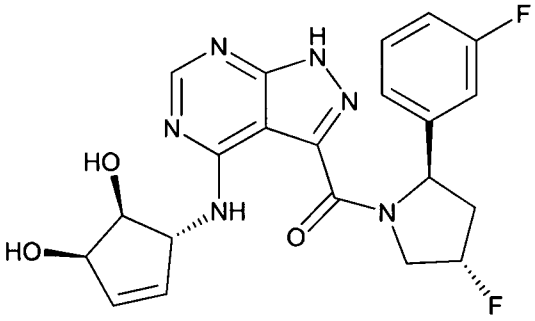
139		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.89 (s, 1.5H), 3.15 (s, 1.5H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H).; LCMS: 419.1
140		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 7.6, 5.6 Hz), 7.31-7.22 (m, 2H), 6.22-6.17 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.61 (dd, 1H, J = 14.8, 2.8 Hz), 4.12 (td, 1H, J = 18.4, 5.6 Hz), 3.69 (s, 1.5H), 3.21 (s, 1.5H).; LCMS: 424.1
141		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (br.s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.55-5.46 (m, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 4.56 (br.s, 1H), 4.21 (br.s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.58 (s, 1.5H), 3.11 (s, 1.5H), 2.42 (br.s, 1H), 2.10 (br.s, 1H), 1.85 (br.s, 1H), 1.69 (s, 1H).; LCMS: 426.1

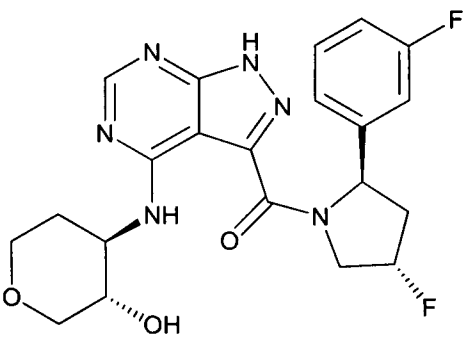
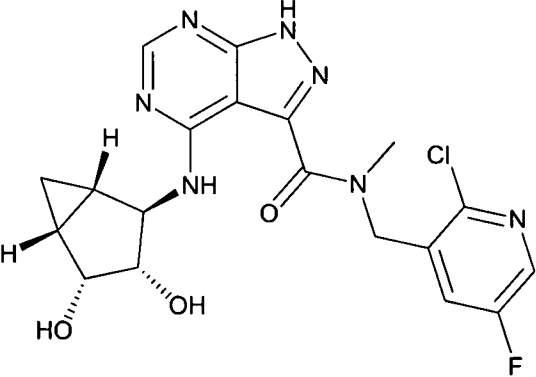
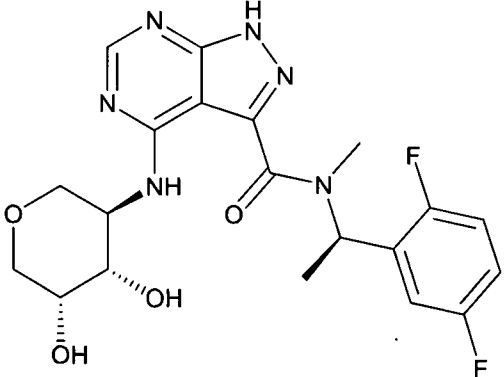
142		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 1.5H), 3.20 (s, 1.5H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H).; LCMS: 426.1
143		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 5.66-5.55 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 3H), 3.68 (s, 1.5H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 1.5H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H).; LCMS: 426.1
144		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.47-5.35 (m, 2H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.53-4.29 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H).; LCMS: 427.1

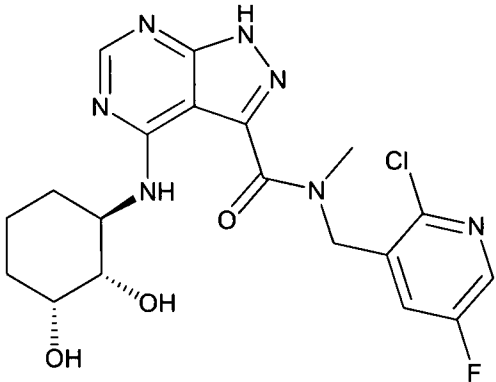
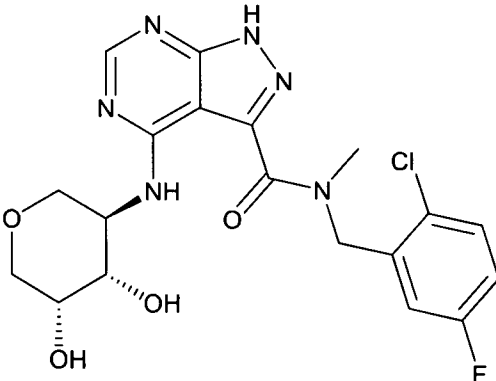
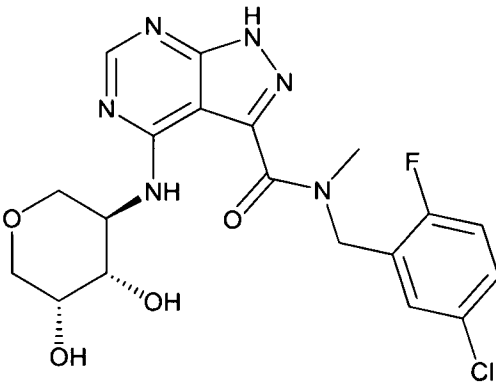
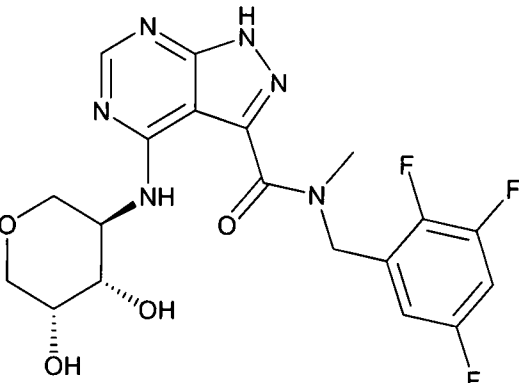
145		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 5.48-5.36 (m, 2H), 4.93 (br.s, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 3H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H).; LCMS: 427.2
146		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.48-4.98 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.56 (s, 1.5H), 3.10 (s, 1.5H), 2.52-2.41 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H).; LCMS: 428.1
147		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.92 (br d, 1H), 9.19 (ABqd, 1H), 9.05 (d, J = 7.2 Hz, 0H), 8.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.65 (ddt, J = 26.8, 7.3, 5.1 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.36 – 1.15 (m, 1H).; LCMS: 432.1

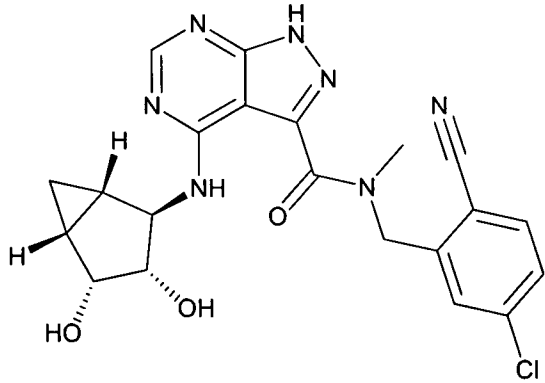
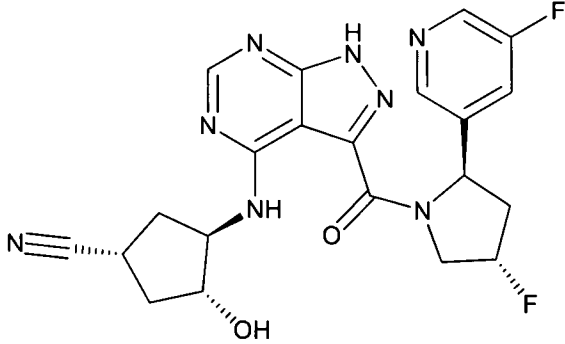
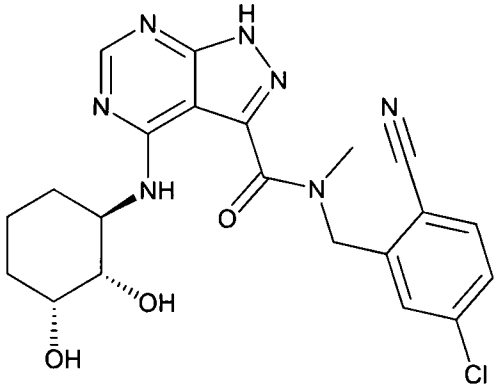
148		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.66 (s, 1.5H), 3.17 (s, 1.5H), 3.47-2.44 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H).; LCMS: 435.1
149		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.64-7.59 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.16-3.88 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 3.59-3.39 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H).; LCMS: 436.1
150		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (dd, 1H, J = 12.8, 2.0 Hz), 8.25 (dd, 1H, J = 9.2, 2.0 Hz), 7.64-7.59 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.02-3.94 (m, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H).; LCMS: 436.1
151		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.27-8.23 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.24-5.10 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.65-2.48 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H).; LCMS: 438.1

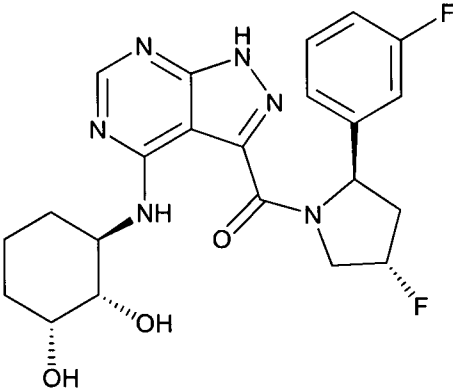
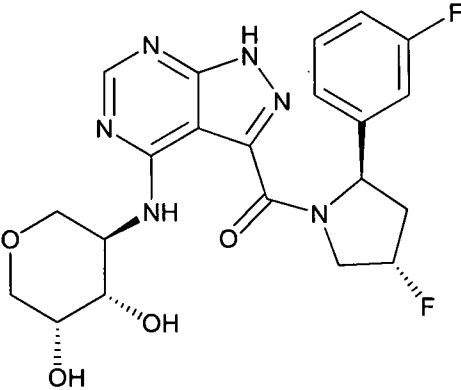
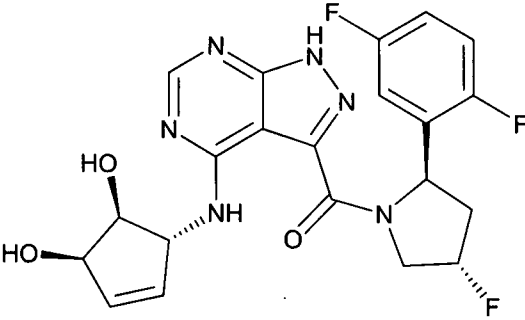
152		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 5.62 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.07 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.61 (dt, 1H, J = 32.0, 5.6 Hz), 4.30 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.94 (dd, 1H, J = 20.8, 6.0 Hz), 3.72 (s, 1.5H), 3.23 (s, 1.5H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 0.71-0.66 (m, 1H).; LCMS: 438.1
153		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33-8.32 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 6H), 5.48-5.35 (m, 2H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H), 0.65-0.59 (m, 1H).; LCMS: 439.1
154		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.13 (br.s, 1H), 7.81 (br.s, 1H), 7.29 (br.s, 1H), 7.20 (br.s, 1H), 5.61 (br.s, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.42 (br.s, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.82-1.40 (m, 5H). ; LCMS: 440.3

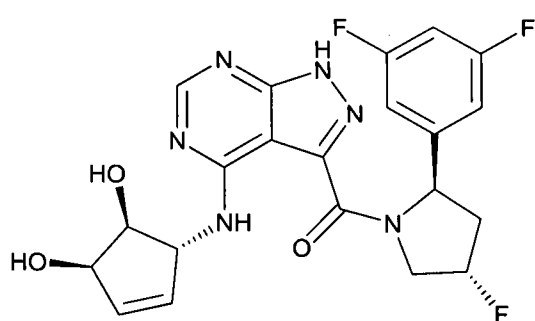
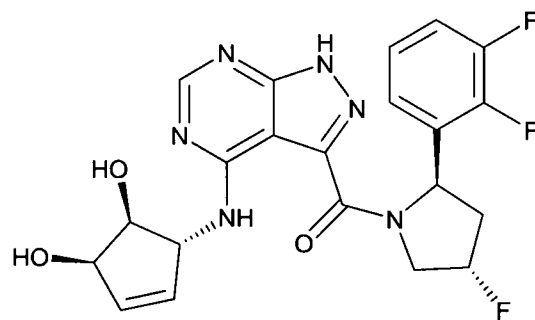
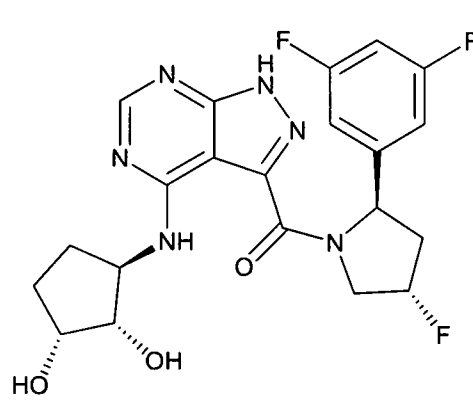
155		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.47-5.35 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 3H), 3.49-3.46 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 3H).; LCMS: 441.1
156		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 5.61-5.60 (m, 1H), 5.05 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.69 (s, 1.5H), 3.22 (s, 1.5H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H).; LCMS: 442.1
157		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32-8.24 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.14-6.93 (m, 3H), 6.10-5.96 (m, 2H), 5.47-5.03 (m, 2H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 1H).; LCMS: 443.1

158		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.39-8.32 (m, 1H), 7.39-6.97 (m, 4H), 5.51-5.35 (m, 2H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H).; LCMS: 445.2
159		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40 (s, 0.5H), 8.37 (s, 0.5H), 8.23 (dd, 1H, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.64-7.59 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.57 (td, 1H, J = 49.2, 4.2 Hz), 4.29 (s, 0.5H), 4.26 (s, 0.5H), 3.90 (dd, 1H, J = 26.4, 6.0 Hz), 3.70 (s, 1.5H), 3.25 (s, 1.5H), 1.82-1.81 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H).; LCMS: 448.1
160		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.24-6.19 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.33 (s, 1.5H), 2.86 (s, 1.5H), 1.79 (d, 1.5H, J = 6.8 Hz), 1.66 (d, 1.5H, J = 6.4 Hz).; LCMS: 449.1

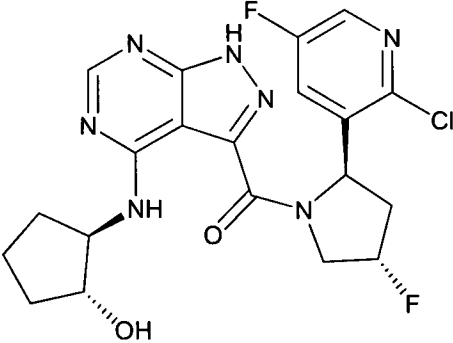
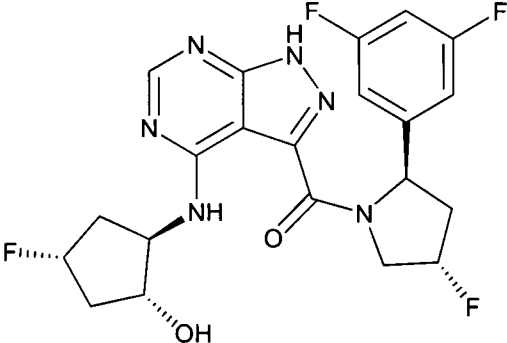
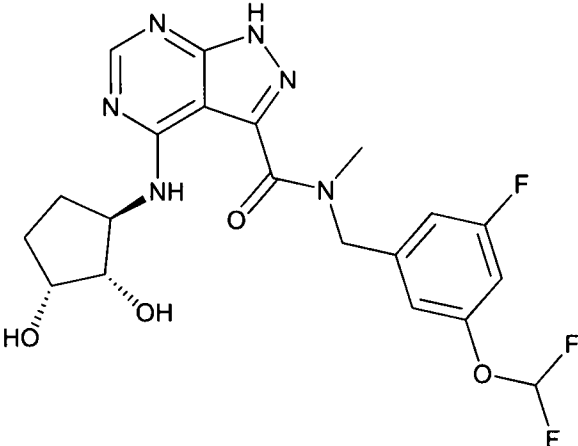
161		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25-8.19 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 1.5H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.21 (s, 1.5H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.60-1.35 (m, 3H).; LCMS: 450.1
162		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.40-8.37 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.67-3.65 (m, 2.5H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 1.5H).; LCMS: 451
163		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 1.5H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.16 (s, 1.5H).; LCMS: 451.1
164		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.11-6.96 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.46 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.66-3.64 (m, 2.5H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.18 (s, 1.5H).; LCMS: 453.1

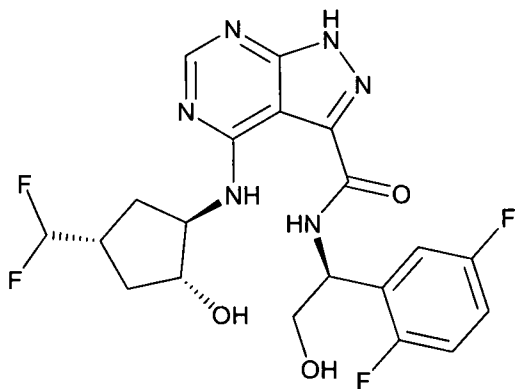
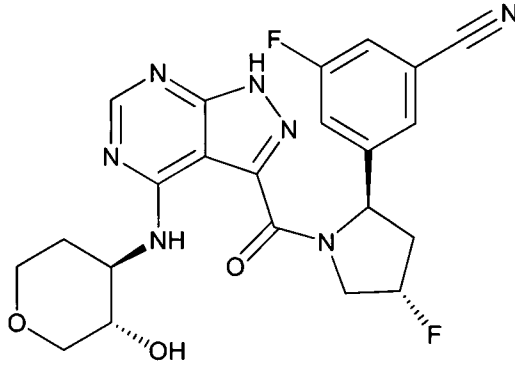
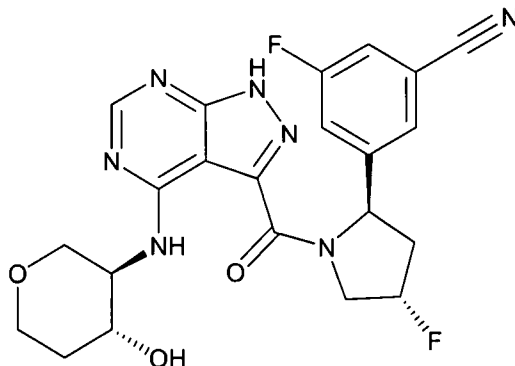
165		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 5.58 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.03 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.93-3.87 (dd, 1H, J = 17.2, 6.4 Hz), 3.69 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 1H), 0.67-0.62 (m, 1H). ; LCMS: 454.1
166		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.38-8.23 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.52-5.38 (m, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 1H).; LCMS: 455.1
167		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 5.66-5.55 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.70 (s, 1.5 H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.22 (s, 1.5H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 3H). ; LCMS: 456.1

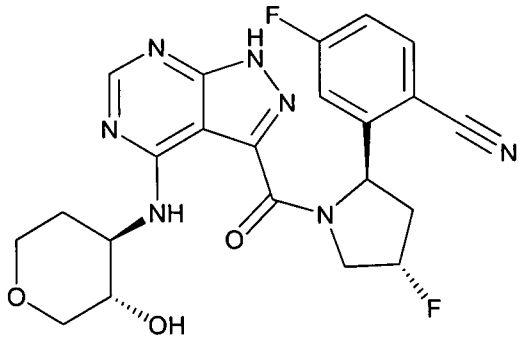
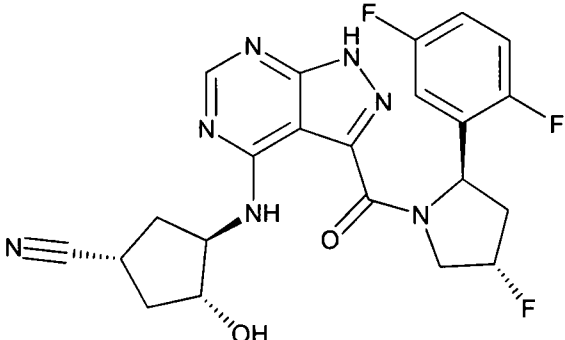
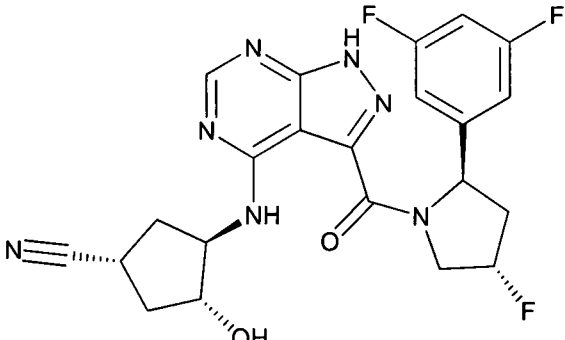
168		1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.31-8.23 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 2H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.32-2.04 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 3H).; LCMS: 459.2
169		1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.37-8.29 (m, 1H), 7.44-6.96 (m, 4H), 5.46 (br.s, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.47 (dd, 1H, J = 38.4, 14.8 Hz), 4.30 (br.s, 1H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.75-3.58 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.09-2.81 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H).; LCMS: 461.1
170		1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.16-7.02 (m, 3H), 6.08-6.00 (m, 2H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.42 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 5.16 (br.s, 1H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H).; LCMS: 461.1

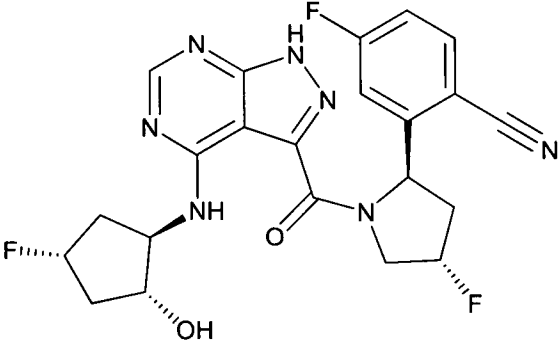
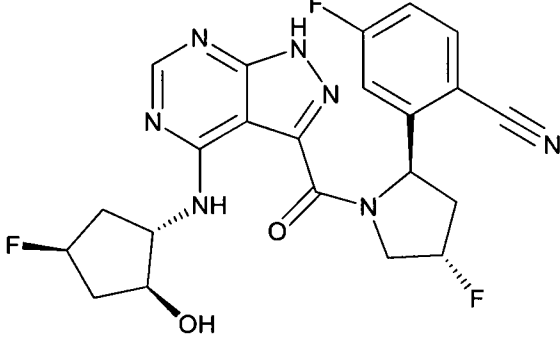
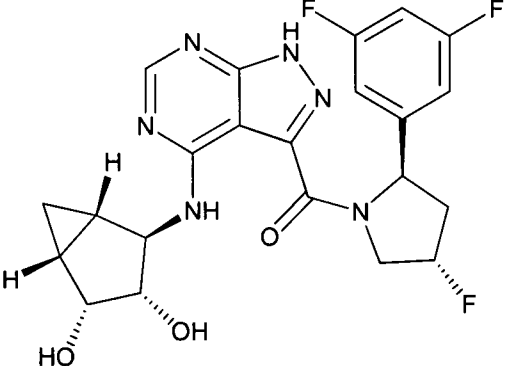
171		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35-8.28 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.23-6.04 (m, 2H), 5.46-5.33 (m, 2H), 5.04 (br.s, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 4.11-3.97 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 1H).; LCMS: 461.1
172		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32-8.23 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 6.10-5.98 (m, 2H), 5.66-5.61 (m, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 5.06-5.05 (m, 1H), 4.55-4.39 (m, 3H), 3.96-3.93 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H). ; LCMS: 461.1
173		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 6.95 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 6.87-6.67 (m, 1H), 5.46-5.33 (m, 2H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H).; LCMS: 463.1

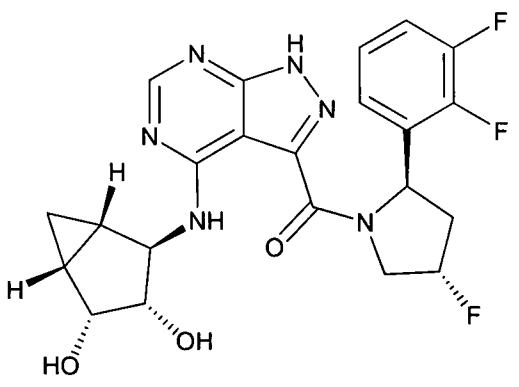
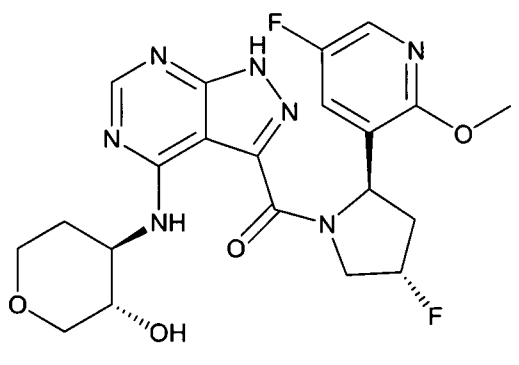
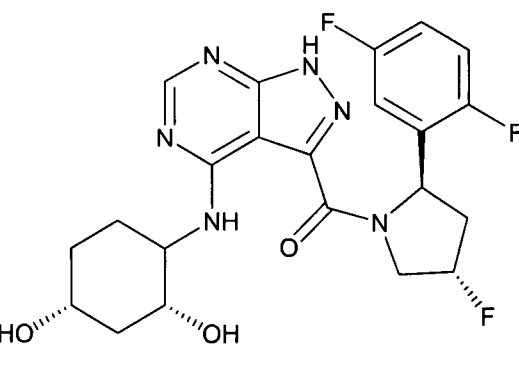
174		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33-8.26 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 6.88-6.70 (m, 2H), 5.48-5.35 (m, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H).; LCMS: 463.1
175		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32-8.24 (m, 1H), 7.17-6.96 (m, 3H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.46 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 1H). ; LCMS: 463.1
176		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24-8.16 (m, 1H), 7.16-6.92 (m, 3H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.42 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 1H). ; LCMS: 463.1

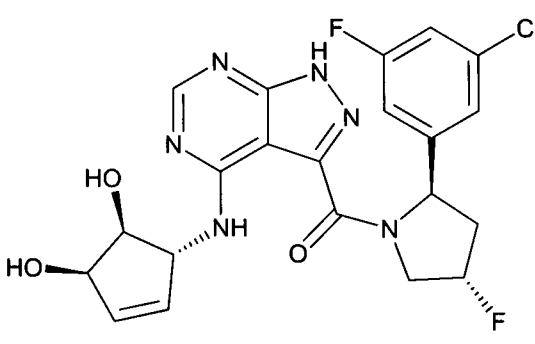
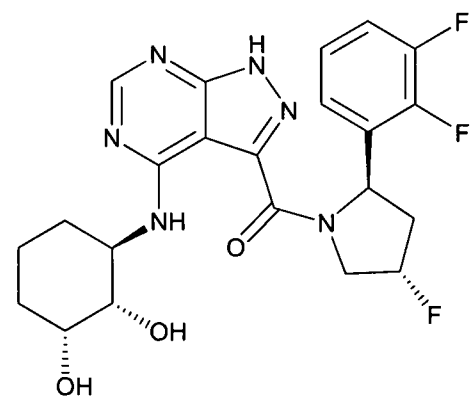
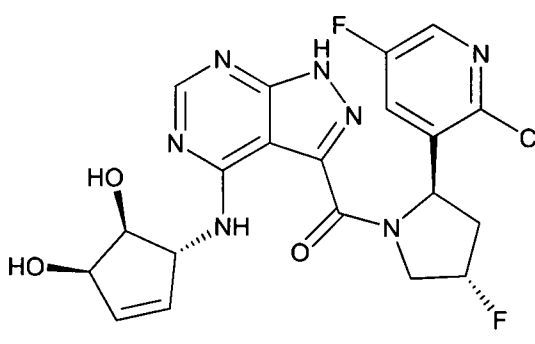
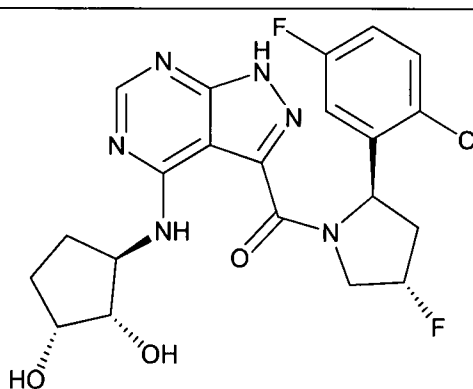
177		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.17 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 5.67 – 5.34 (m, 3H), 4.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 21.4, 14.0 Hz, 1H), 4.59 – 4.34 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.87 – 2.71 (m, 1H), 2.26 – 2.00 (m, 2H), 1.66 (dq, J = 13.1, 5.5 Hz, 2H), 1.58 – 1.34 (m, 2H).; LCMS: 464
178		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 5.10 (d, 1H, J = 53.6 Hz), 4.82 (s, 1H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.07-1.84 (m, 3H).; LCMS: 465.1
179		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.42 (br.s, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.97-6.74 (m, 2H), 5.48 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 4.91 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.20-4.19 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.69 (s, 1.5H), 3.21 (s, 1.5H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 2H).; LCMS: 467.1

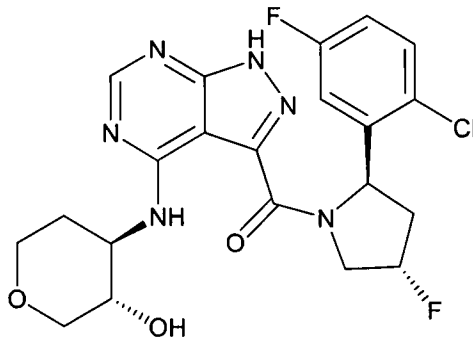
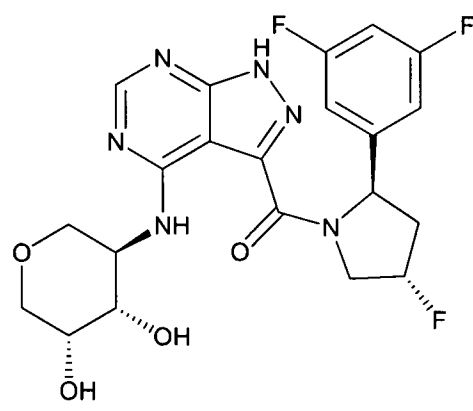
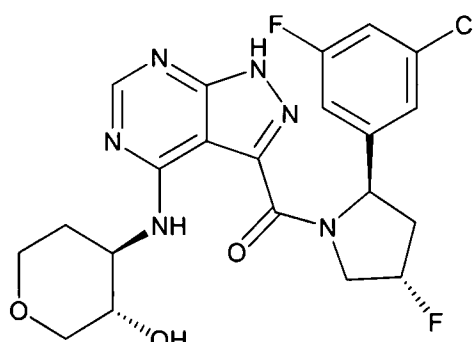
180		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.22-7.04 (m, 3H), 5.85 (td, 1H, J = 57.2, 4.4 Hz), 5.54-5.51 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 69-1.66 (m, 1H).; LCMS: 469.1
181		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.18 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 2H), 5.57 – 5.35 (m, 2H), 5.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 39.8, 14.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.69 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 2H), 3.42 – 3.37 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 11.4, 8.7 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 33.7, 20.2 Hz, 1H), 2.09 (q, J = 13.8, 11.9 Hz, 2H), 1.50 – 1.33 (m, 1H).; LCMS: 470
182		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.17 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 – 7.55 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 5.45 – 5.35 (m, 1H), 5.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 21.9, 13.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 39.7, 13.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 11.3, 6.5 Hz, 1H), 2.83 – 2.63 (m, 1H), 2.19 – 1.95 (m, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 1H), 1.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H).; LCMS: 470

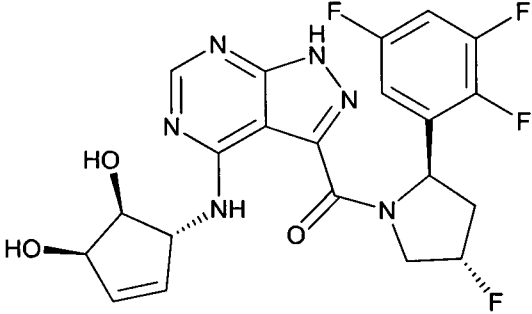
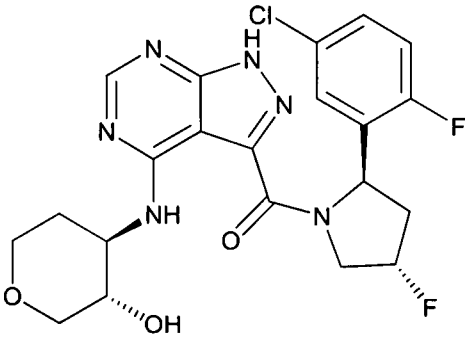
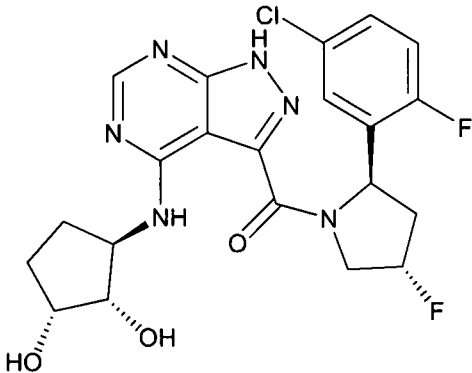
183		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33-8.26 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H, J = 9.2, 2.0 Hz), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H, J = 10.4, 8.0 Hz), 5.49 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 3H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H).; LCMS: 470.1
184		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33-8.26 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H), 5.60-5.55 (m, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H).; LCMS: 472.1
185		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34-8.27 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.48-5.34 (m, 2H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.13-4.12 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H).; LCMS: 472.1

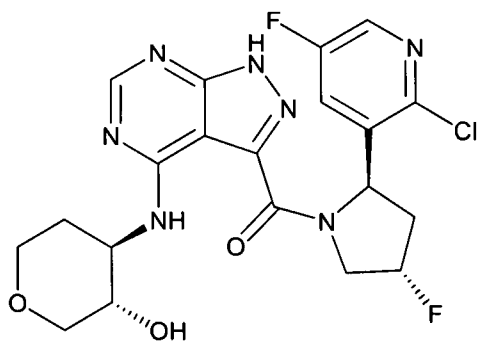
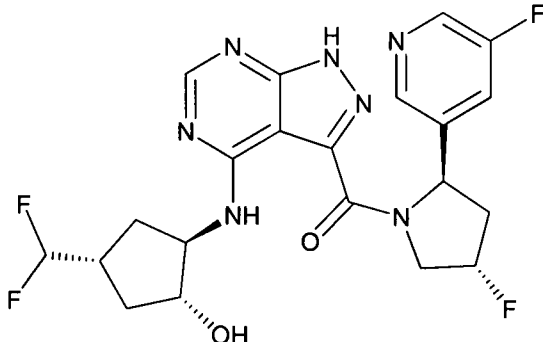
186		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.21-7.03 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.45 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 53.6 Hz), 4.89 (s, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H).; LCMS: 472.1
187		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.45 (d, 1H, J = 51.6 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 54.0 Hz), 4.78 (s, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.06-2.85 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H).; LCMS: 472.1
188		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34-8.27 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 6.85-6.69 (m, 2H), 5.48-5.35 (m, 2H), 4.64-4.42 (m, 3H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.78 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 2.82 (br.s, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.66-0.63 (m, 1H).; LCMS: 475.1

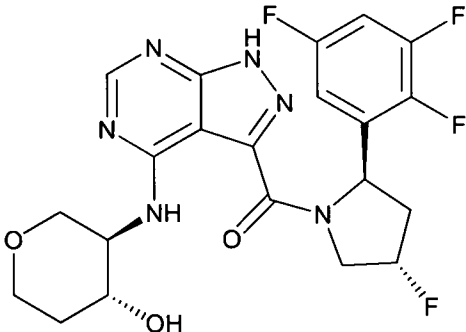
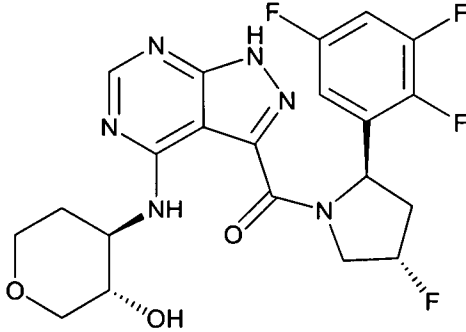
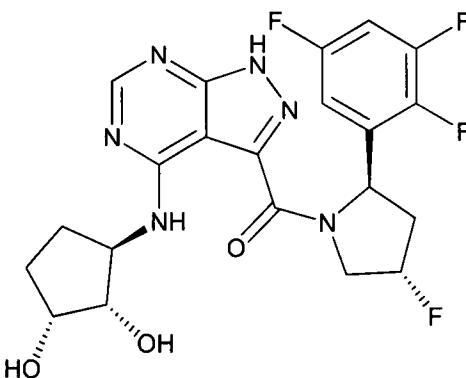
189		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.31-8.23 (m, 1H), 7.18-6.95 (m, 3H), 5.66-5.62 (m, 1H), 5.45 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 3H), 3.89-3.72 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 1H), 0.65-0.58 (m, 1H).; LCMS: 475.1
190		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.16 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 5.56 – 5.32 (m, 2H), 5.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.79 – 4.62 (m, 1H), 4.53 – 4.27 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.48 – 3.32 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.84 – 2.61 (m, 1H), 2.23 – 1.97 (m, 2H), 1.53 – 1.32 (m, 1H).; LCMS: 476.1
191		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.11 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34 – 7.07 (m, 3H), 5.59 – 5.43 (m, 2H), 4.76 – 4.58 (m, 3H), 4.50 – 4.29 (m, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 1H), 3.58 – 3.39 (m, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 1H), 2.23 – 1.91 (m, 3H), 1.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 – 1.05 (m, 2H).; LCMS: 477.1

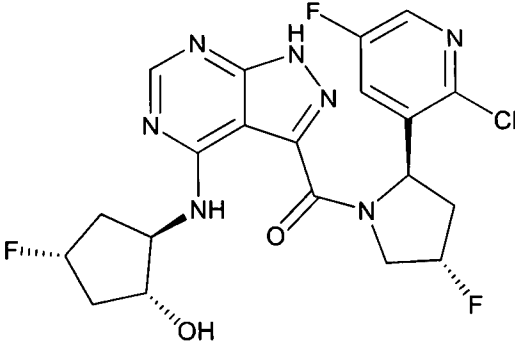
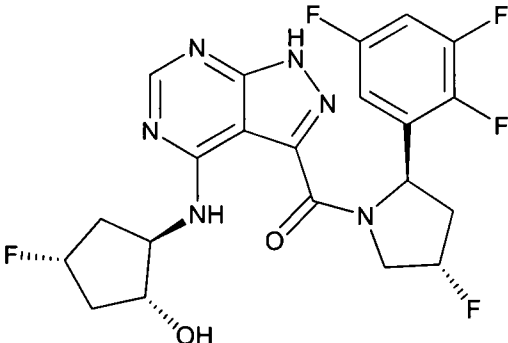
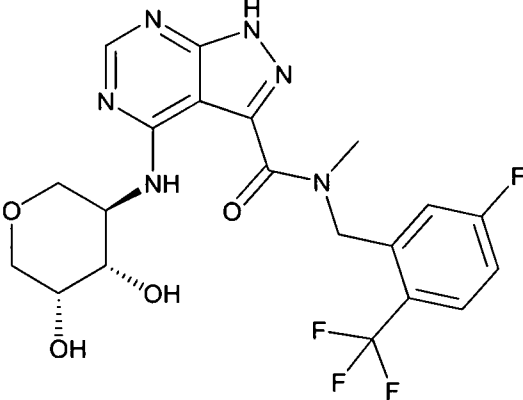
192		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35-8.28 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.22-5.98 (m, 2H), 5.46-5.33 (m, 2H), 5.04-5.03 (m, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 1H).; LCMS: 477.1
193		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30-8.22 (m, 1H), 7.17-6.95 (m, 3H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 2.83-2.82 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 3H).; LCMS: 477.1
194		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32-8.25 (m, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 1H), 6.10-6.08 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 5.04-5.03 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H).; LCMS: 478.1
195		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.28 (br.s, 1H), 8.30-8.21 (m, 1H), 7.51 (br.s, 1H), 7.18-7.00 (m, 2H), 5.58-5.39 (m, 2H), 4.65-4.31 (m, 3H), 3.84-3.62 (m, 2H), 2.65 (br.s, 4H), 2.19-1.28 (m, 2H).; LCMS: 479.1

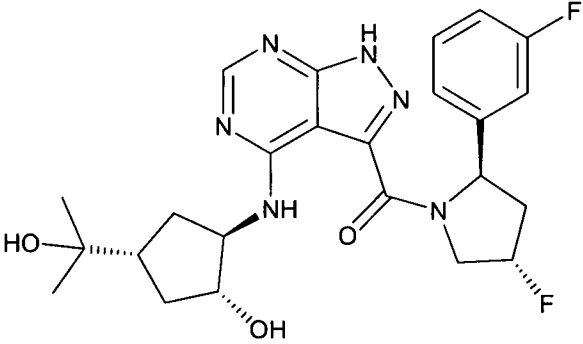
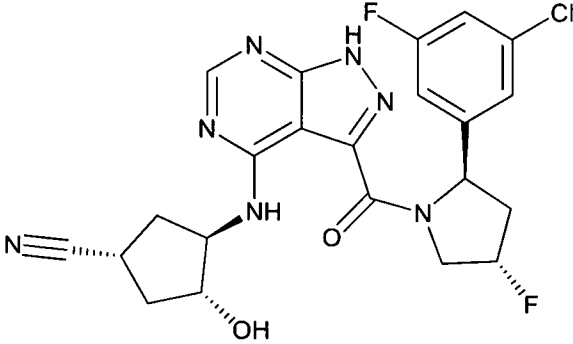
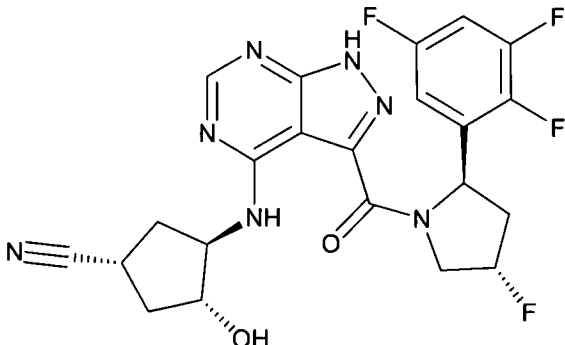
196		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.28 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.09-6.91 (m, 2H), 5.75 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 5.50-5.33 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 1H).; LCMS: 479.1
197		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35-8.28 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 6.87-6.80 (m, 2H), 5.48-5.34 (m, 2H), 4.54-4.33 (m, 1H), 4.32-4.07 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.85-3.84 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.20-2.04 (m, 1H).; LCMS: 479.1
198		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.47-5.34 (m, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 1H).; LCMS: 479.1

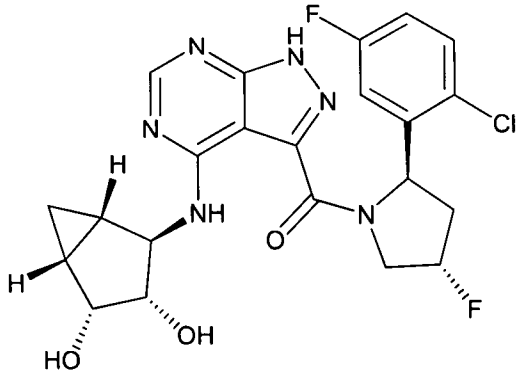
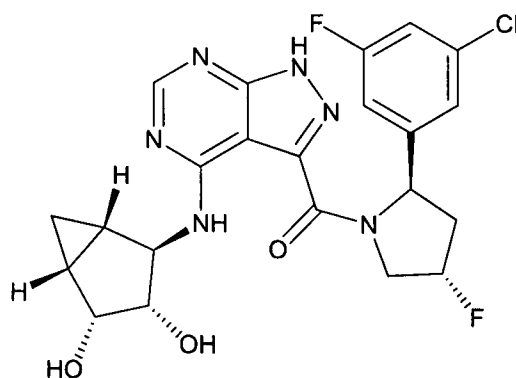
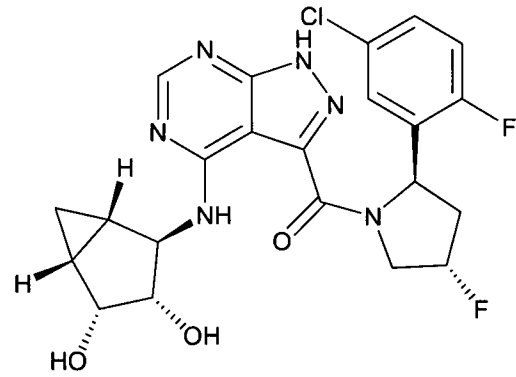
199		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30-8.23 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.13-6.06 (m, 1H), 6.04-5.97 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 51.6 Hz), 5.08-5.07 (m, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H).; LCMS: 479.1
200		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30-8.23 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 5.61-5.57 (m, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 4.52-4.36 (m, 1H), 4.03-3.87 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.80-2.80 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 1H).; LCMS: 479.1
201		¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37-8.29 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 3H), 5.60 (dd, 1H, J = 10.0, 8.4 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 52.0 Hz)), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.55-4.32 (m, 2H), 4.07-3.91 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.41-2.11 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 2H).; LCMS: 479.1

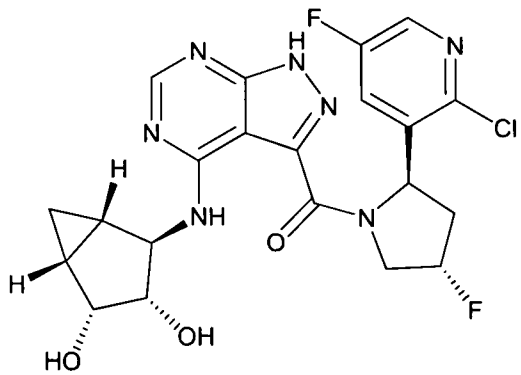
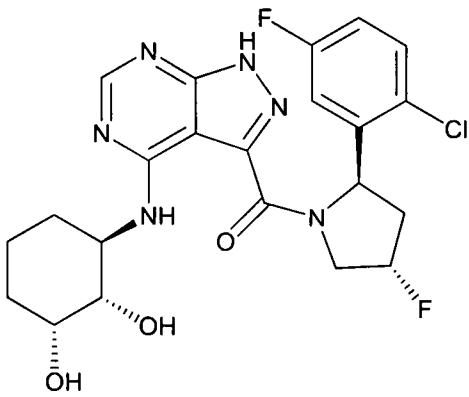
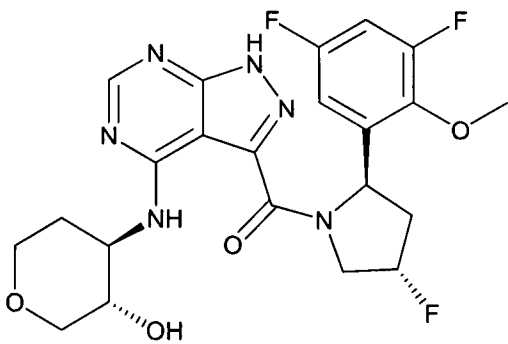
202		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.20 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 5.60 – 5.42 (m, 2H), 5.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 21.3, 14.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 39.5, 15.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.44 (dd, J = 27.0, 9.2 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 13.5 Hz, 1H).; LCMS: 480
203		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.49 (br.s, 1H), 8.38 (br.s, 1H), 8.33 (br.s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.97-5.77 (m, 1H), 5.64-5.39 (m, 2H), 4.57-4.44 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.07 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 1H).; LCMS: 480.1

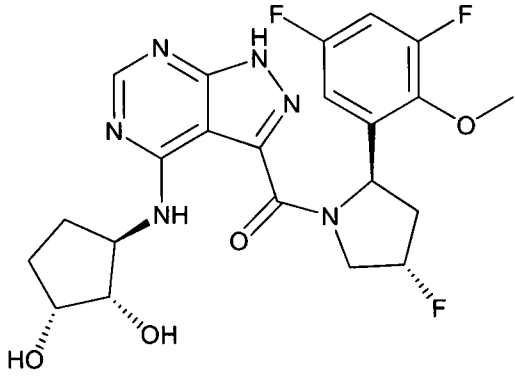
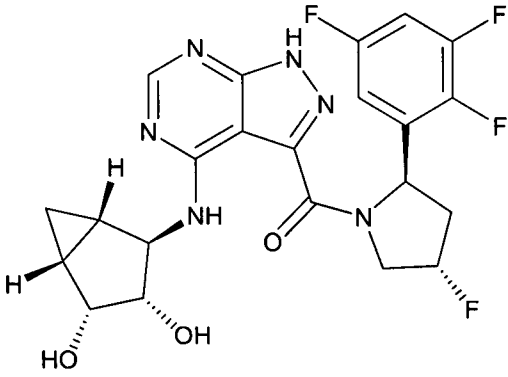
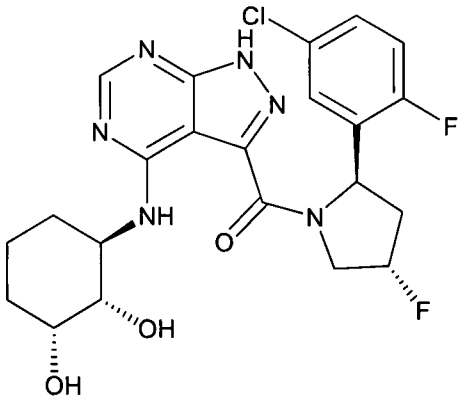
204		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.19 (s, 1H), 9.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.59 – 5.48 (m, 2H), 4.80 – 4.60 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 39.5, 14.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.47 (dtd, J = 59.1, 8.2, 7.8, 4.5 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 11.2, 6.9 Hz, 1H), 2.85 – 2.60 (m, 1H), 2.33 – 2.04 (m, 1H), 1.79 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 1.53 – 1.33 (m, 1H).; LCMS: 481
205		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37-9.30 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.68-5.63 (m, 1H), 5.53-5.36 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 1H).; LCMS: 481.1
206		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.52-5.39 (m, 1H), 4.93-4.92 (m, 1H), 4.52-4.08 (m, 2H), 4.07-5.06 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.41-2.10 (m, 3H), 1.78-1.63 (m, 2H).; LCMS: 481.1

207		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.25-8.20 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 5.25 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 5.14-5.00 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 3H). ; LCMS: 482.1
208		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26-8.20 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 5.42 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 5.10 (dt, 1H, J = 52.0, 6.0 Hz), 4.80 (s, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.09-4.04 (m, 1H), 2.92-2.54 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H).; LCMS: 483.1
209		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.38-8.35 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 3H), 3.68-3.61 (m, 2.5H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.22 (s, 1.5H).; LCMS: 485.1

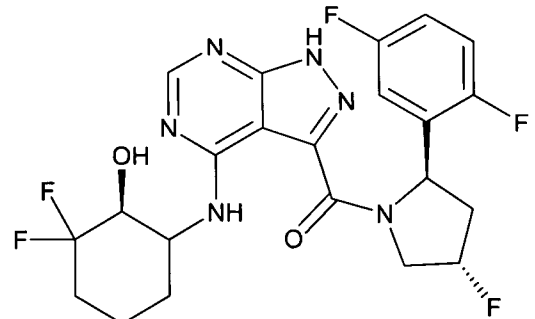
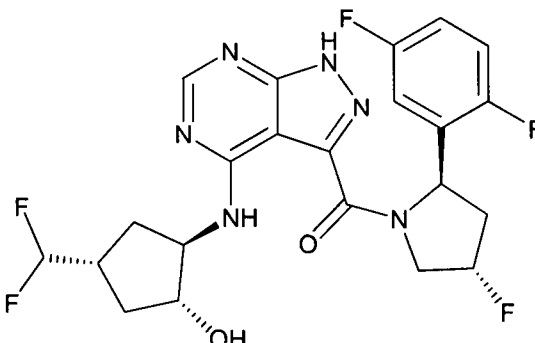
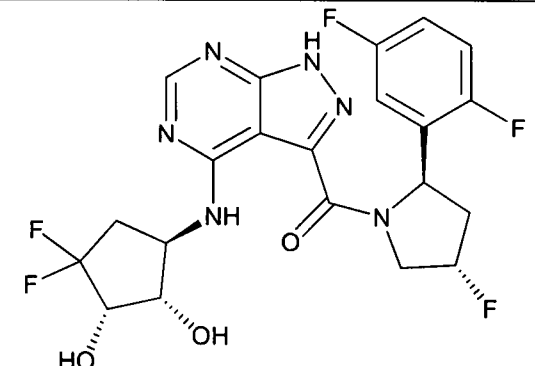
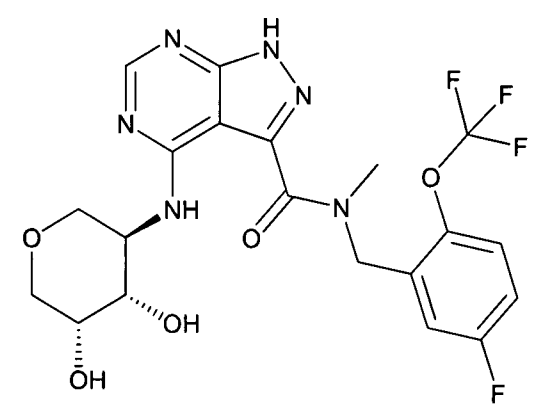
210		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.45-5.41 (m, 2H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 6H).; LCMS: 487.1
211		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34-8.27 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 5.47-5.34 (m, 2H), 4.88-4.87 (m, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.13-4.12 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H).; LCMS: 488.1
212		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.30 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 2H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.61-5.39 (m, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H).; LCMS: 490.0

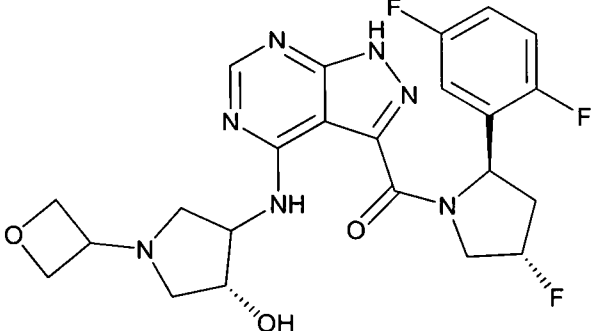
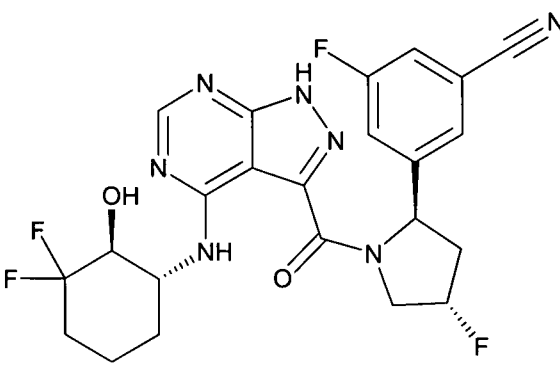
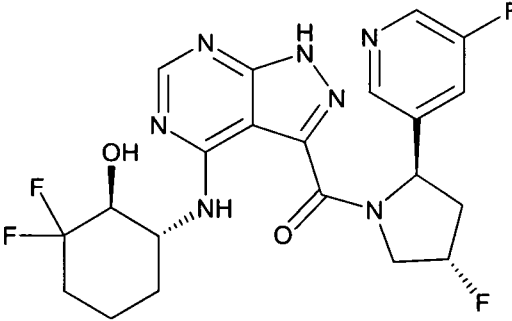
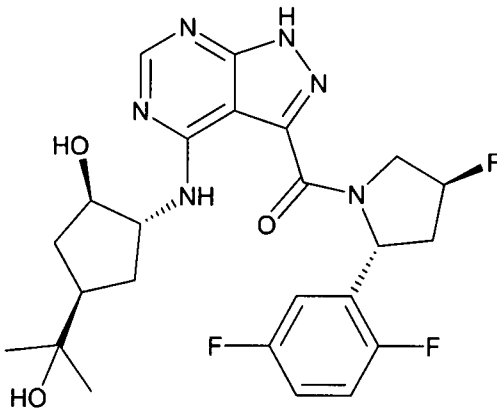
213		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.49-7.46 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.76 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 4.46-4.28 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.79 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.71 (br.s, 1H), 1.50 (br.s, 1H), 1.31-1.25 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 1H).; LCMS: 491.1
214		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33-8.27 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 5.47-5.34 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.19-2.18 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 1H).; LCMS: 491.1
215		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.41-8.28 (m, 1H), 7.36-6.33 (m, 3H), 5.58-5.54 (m, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.52-3.76 (m, 4H), 2.97-2.74 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.73-1.48 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 1H), 0.66-0.61 (m, 1H).; LCMS: 491.1

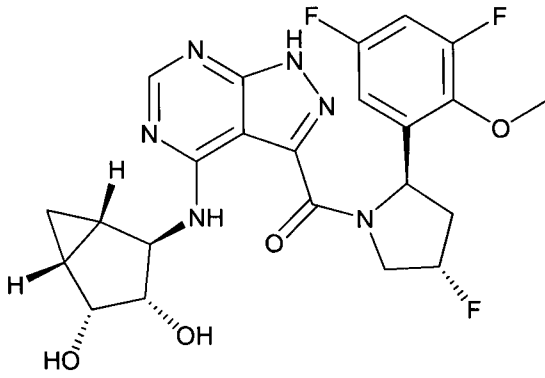
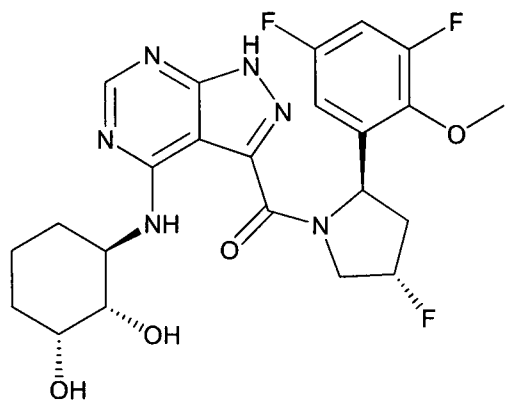
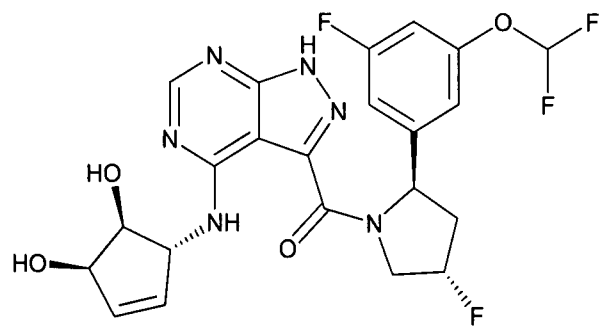
216		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.19 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.64 – 5.37 (m, 3H), 4.92 – 4.71 (m, 2H), 4.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.79 (td, J = 16.6, 16.1, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.02 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 0.48 – 0.33 (m, 1H).; LCMS: 492
217		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.39-8.30 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.11-6.95 (m, 2H), 5.79 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 5.55-5.38 (m, 1H), 4.89 (br.s, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 3H).; LCMS: 493.1
218		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34-8.28 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 5.66 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 5.50-5.37 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 7H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H).; LCMS: 493.1

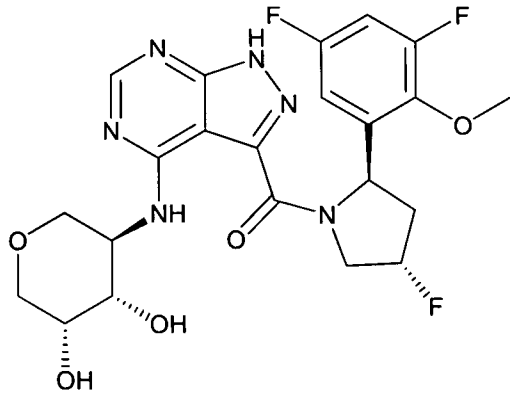
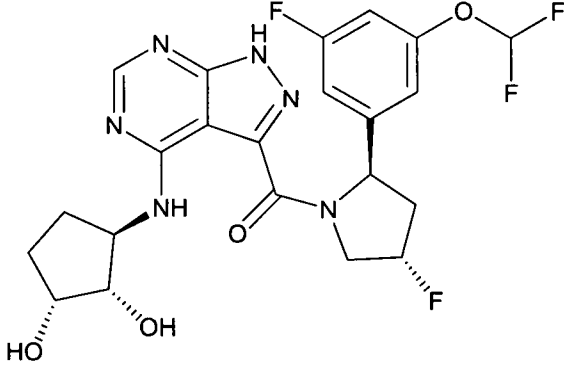
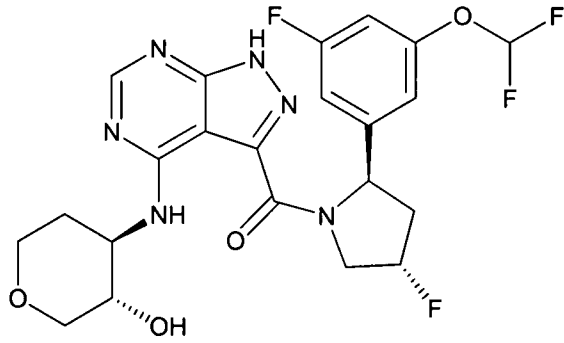
219		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.30 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 5.66 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 5.50-5.37 (m, 1H), 4.52-4.31 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H).; LCMS: 493.1
220		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 5.63 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 5.54-5.36 (m, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 1H).; LCMS: 493.1
221		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30-8.22 (m, 1H), 7.33-6.35 (m, 3H), 5.85-5.56 (m, 1H), 5.49-5.36 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.99 (br.s, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 3H).; LCMS: 493.1

222		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz) 5.44 (d, 1H, J = 51.6 Hz), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.09-3.61 (m, 6H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 0.5H), 2.16-2.01 (m, 0.5H).; LCMS: 495.1
223		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.46-5.33 (m, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H).; LCMS: 495.1
224		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33-8.32 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 3H). ; LCMS: 495.2

225		N/A; LCMS: 497.1
226		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34-8.27 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 5.99-5.62 (m, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H).; LCMS: 497.1
227		N/A; LCMS: 499.1
228		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.40 (br.s, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.94 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.68-3.61 (m, 2.5H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.17 (s, 1.5H).; LCMS: 501.1

229		N/A; LCMS: 504.1
230		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 5.47-5.30 (m, 2H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 3H), 1.75-1.49 (m, 4H).; LCMS: 504.1
231		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.51-5.34 (m, 2H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.33 (br.s, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 2H).; LCMS: 504.1
232		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.22-8.15 (m, 1H), 7.13-6.83 (m, 3H), 5.61-5.56 (m, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.29-2.00 (m, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 6H).; LCMS: 505.2

233		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30-8.24 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 5.64 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.48-4.29 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H).; LCMS: 505.3
234		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33-8.27 (m, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 5.65 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 5.50-5.31 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73-3.50 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 3H).; LCMS: 507.1
235		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.37-8.30 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.85-6.67 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.46-5.33 (m, 2H), 4.98 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 4.80 (s, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H).; LCMS: 509

236		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.36-8.30 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 5.67 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 5.50-5.31 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.07-3.89 (m, 5H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.58-3.40 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 1H).; LCMS: 509.1
237		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34-8.27 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.86-6.68 (m, 2H), 5.47-5.34 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H).; LCMS: 511
238		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.87-6.69 (m, 2H), 5.47-5.34 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 3H), 3.53-3.46 (m, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 1H).; LCMS: 511.1

239		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34-8.27 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.68 (m, 2H), 5.47-5.34 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.62-4.47 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 1H), 0.65-0.59 (m, 1H).; LCMS: 523
240		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.36 (br.s, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.80 (s, 1H), 4.57-4.38 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 1H).; LCMS: 529.1
241		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.36 (br.s, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.91 (s, 1H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.20 (br.s, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 1H).; LCMS: 529.1

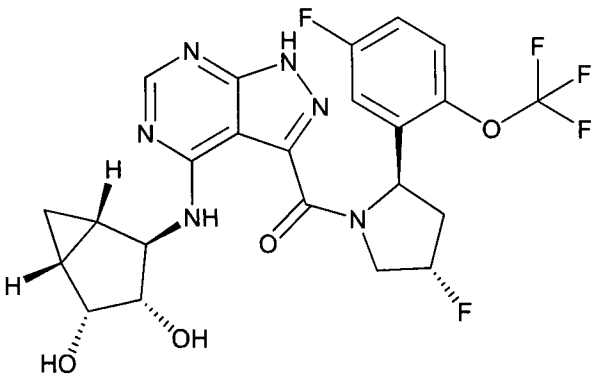
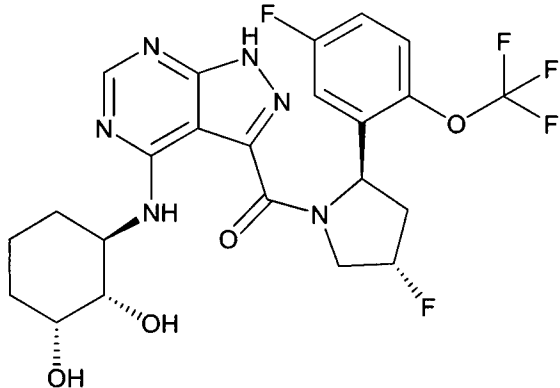
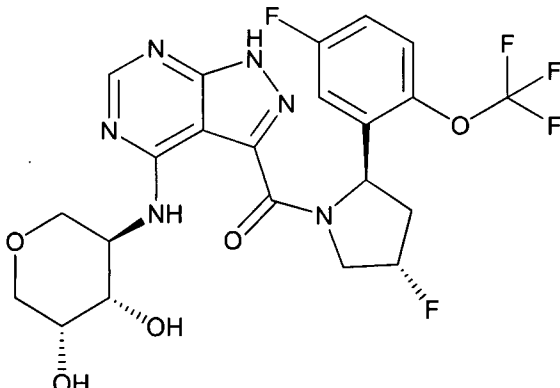
242		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.38 (br.s, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 5.65-5.61 (m, 1H), 5.46 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.73 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 1H), 1.67 (br.s, 1H), 1.47 (br.s, 1H), 1.29-1.23 (m, 1H), 0.68-0.59 (m, 1H).; LCMS: 541.2
243		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 3.81 (br.s, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.47-1.27 (m, 1H).; LCMS: 543.1
244		¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.35 (br.s, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.77 (s, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H).; LCMS: 545.1

圖 1