



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I790227 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：107112785

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/14 美國

62/485,745

(71)申請人：美商百健MA公司(美國) BIOGEN MA INC. (US)

美國

(72)發明人：哈柏金 布萊恩 T HOPKINS, BRIAN T. (US)；馬斌 MA, BIN (CN)；普林斯
羅賓 PRINCE, ROBIN (US)；馬克思 以撒 MARX, ISAAC (US)；萊多斯 喬瑟
夫 P LYSSIKATOS, JOSEPH P. (US)；鄭 鳳妹 ZHENG, FENGMEI (US)；彼得
森 馬修 PETERSON, MATTHEW (US)；佩西恩斯 丹尼爾 B PATIENCE,
DANIEL B. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/029046A1

WO 2014/125444A1

WO 2015/089337A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：6 共 232 頁

(54)名稱

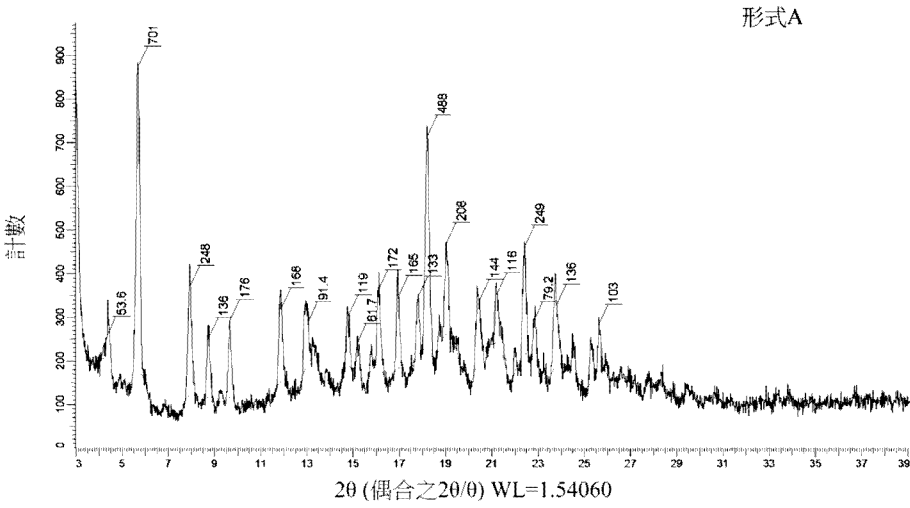
布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制劑

(57)摘要

提供式(I)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、以及其使用及產生之方法。

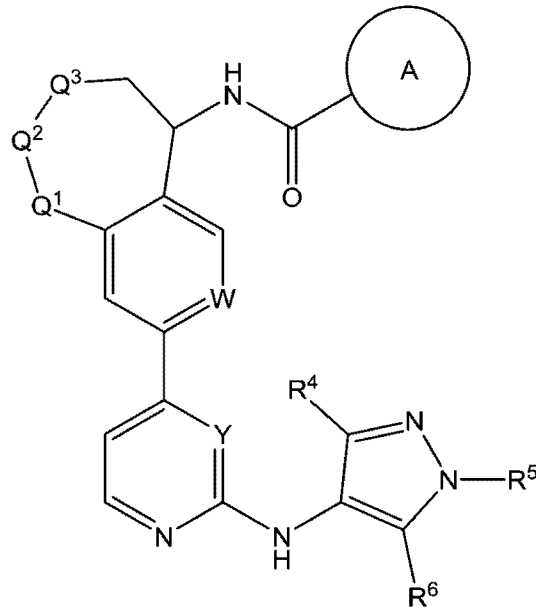
Provided are compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods for their use and production.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



式(I)



I790227

【發明摘要】

【中文發明名稱】布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制劑

【英文發明名稱】INHIBITING AGENTS FOR BRUTON' S TYROSINE KINASE

【中文】

提供式(I)化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、以及其使用及產生之方法。

【英文】

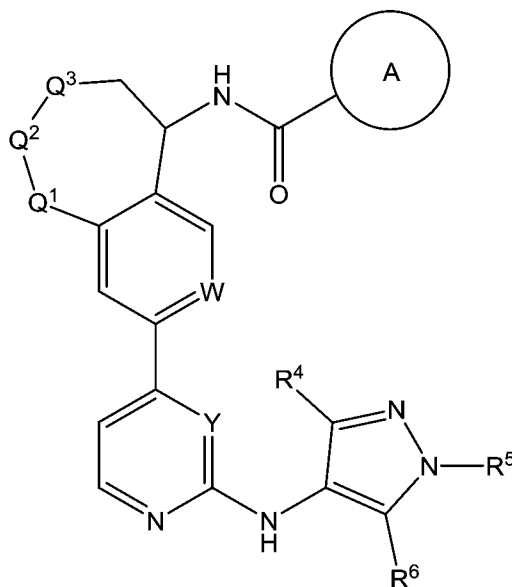
Provided are compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods for their use and production.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制劑

【英文發明名稱】INHIBITING AGENTS FOR BRUTON'S TYROSINE KINASE

【技術領域】

【0001】 提供某些抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之藥劑及製備並使用此類藥劑之方法。

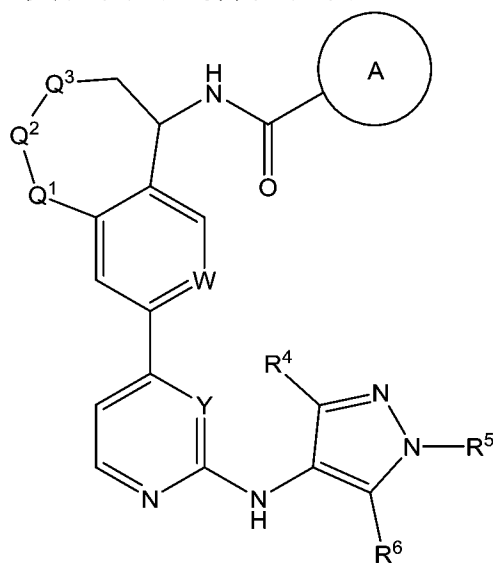
【先前技術】

【0002】 蛋白激酶為由多於 500 種蛋白組成之大型多基因家族，該等蛋白在腫瘤學、神經學、及免疫學之許多人類疾病之發展及治療中起關鍵作用。Tec 激酶為由五個成員(Tec (肝細胞癌中表現之酪胺酸激酶)、Btk (布魯頓氏酪胺酸激酶)、Itk (介白素-2 (IL-2)-可誘導 T 細胞激酶；亦稱為 Emt 或 Tsk)、Rlk (休眠淋巴球激酶；亦稱為 Txk)、及 Bmx (X 染色體上之骨髓酪胺酸激酶基因；亦稱為 Etk))組成之非受體酪胺酸激酶，且主要表現於造血細胞中，但是在內皮細胞及幹細胞中偵測出 Bmx 及 Tec 之表現。Tec 激酶(Itk、Rlk、及 Tec)表現於 T 細胞中，且所有均在 T 細胞受體(TCR)下游經活化。Btk 為涉及調控 B 細胞活化、增殖、及分化之 B 細胞受體(BCR)傳訊之下游媒介物。更特定言之，Btk 含有結合(3,4,5)-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)之 PH 結構域。PIP3 結合誘導 Btk 將磷脂酶 C (PLCy)磷酸化，其繼而將 PIP2 水解以產生兩種使蛋白激酶 PKC 活化之二級信使三磷酸肌醇(IP3)及二酰甘油(DAG)，蛋白激酶 PKC 然後誘導另外的 B 細胞傳訊。使 Btk 酶活性失效的突變導致 XLA 症候群(X 連接之無 γ 球蛋白血症)，其為原發性免疫缺乏。考慮到 Tec 激酶在 B 細胞及 T 細胞中起到之關鍵作用，Tec 激酶為自體免疫病症之感興趣的目標。

【0003】 因此，此項技術中存在對有效 Btk 抑制劑之極大需求。

【發明內容】

【0004】 本發明之第一實施例為式(I)化合物：



式(I)

或醫藥學上可接受之鹽，其中：

A 環為含有 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子之 5 員單環雜芳基，其中該 5 員單環雜芳基視情況經一或多個 R^1 取代；

Q^1 、 Q^2 、及 Q^3 各獨立地選自 O、 $N(R^2)$ 、及 $CH-R^3$ ，其中 Q^1 、 Q^2 、及 Q^3 之至少兩者係 $C-R^3$ ；

W 係選自 CH 及 N；

Y 係選自 CH 及 N；

R^1 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 3 至 5 員碳環基，其中該 C_{1-6} 烷基及 3 至 5 員碳環基視情況經一或多個 R^{10} 取代；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自鹵基、-CN、 C_{1-6} 烷基、及 3 至 5 員碳環基；

R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、-CN、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-S(O)_2R^{2a}$ 、及 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基視情況經一或多個 R^{20} 取代；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基在每次出現時視情況經一或多個 R^{20} 取代；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{20a}$ 、 $-C(O)_2R^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$ 、 $-OR^{20a}$ 、 $-OC(O)R^{20a}$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-S(O)R^{20a}$ 、 $-S(O)_2R^{20a}$ 、 $-S(O)N(R^{20a})_2$ 、及 $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ ；

R^{20a} 在每次出現時獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基；

R^3 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)_2R^{3a}$ 、 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-OC(O)R^{3a}$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)R^{3a}$ 、 $-S(O)_2R^{3a}$ 、 $-S(O)N(R^{3a})_2$ 、及 $-S(O)_2N(R^{3a})_2$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基視情況經一或多個 R^{30} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基在每次出現時視情況經一或多個 R^{30} 取代；

R^{30} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)_2R^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ；

R^{30a} 在每次出現時獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基；

R^4 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個鹵基取代；

R^5 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個鹵基取代；

R^6 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個鹵基取代；

或 R^5 及 R^6 連同其所連接之原子一起形成含有一或兩個選自 O、N、及 S 之雜原子之環，其中該環視情況經一或多個 R^{50} 取代；且

R^{50} 係 C_{1-6} 烷基。

【0005】 本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0006】 在一個實施例中，本發明為一種治療受試者之對 Btk 之抑制有反應的病症之方法，其包含向該受試者投與有效量至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 本發明亦包括至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療對 Btk 之抑制有反應的病症之藥物。亦提供一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療對 Btk 之抑制有反應的病症。

【0008】 其他特徵或優勢將根據對若干實施例之以下詳述以及根據隨附申請專利範圍而顯而易知。

【圖式簡單說明】

【0009】 圖 1 描繪晶形 A (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之粉末 X 射線繞射(PXRD)圖。

【0010】 圖 2 描繪晶形 A (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之微差掃描熱量法(DSC)及熱重分析(TGA)曲線。

【0011】 圖 3A 顯示晶形 A (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之溶液 ^{13}C NMR 譜。圖 3B 顯示晶形 A 之固態 ^{13}C NMR 譜。

【0012】 圖 4 描繪晶形 G (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之粉末 X 射線繞射(PXRD)圖。

【0013】 圖 5 描繪晶形 G (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之微差掃描熱量法(DSC)及熱重分析(TGA)曲線。

【0014】 圖 6A 顯示晶形 G (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之溶液 ^{13}C NMR 譜。圖 6B 顯示晶形 G 之固態 ^{13}C NMR 譜。

【實施方式】

相關申請案

【0015】 本申請案根據 35 U.S.C. §119(e)主張 2017 年 4 月 14 日申請之美國臨時申請案第 62/485,745 號之申請日之權益，該案之全部內容以引用之方式併入本文。

【0016】 如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有作為 Btk 調節劑之活性。具體而言，如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為 Btk 抑制劑。

【0017】 在本發明之第二實施例中，該化合物由式(I)或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 Q^1 、 Q^2 、及 Q^3 各自獨立地係 $CH-R^3$ ，且其他變項之定義係如第一實施例中所定義。

【0018】 在本發明之第三實施例中，該化合物由式(I)或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 Q^2 係 $N(R^2)$ ， Q^1 及 Q^3 各自獨立地係 $CH-R^3$ ，且其他變項之定義係如第一實施例中所定義。

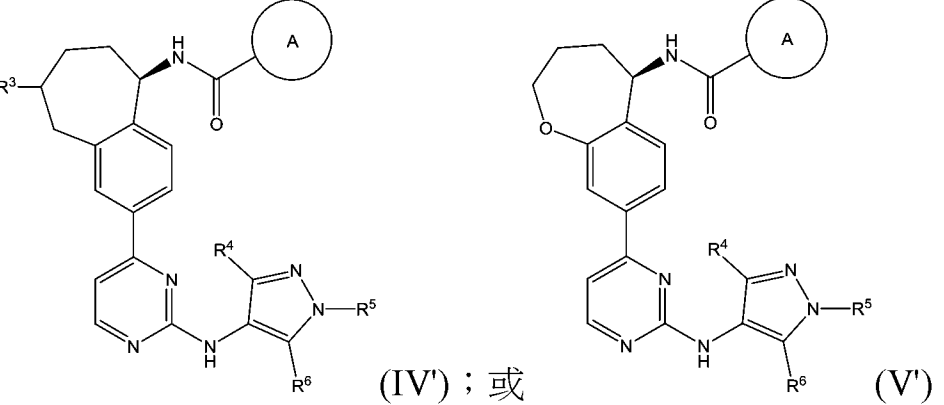
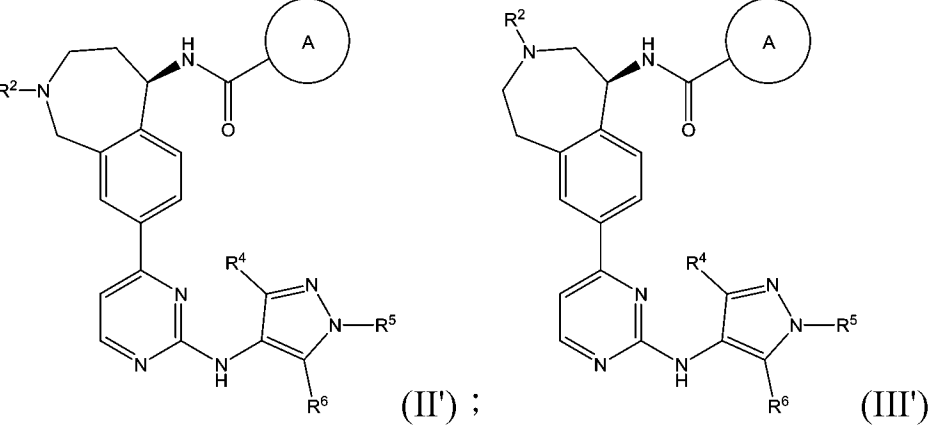
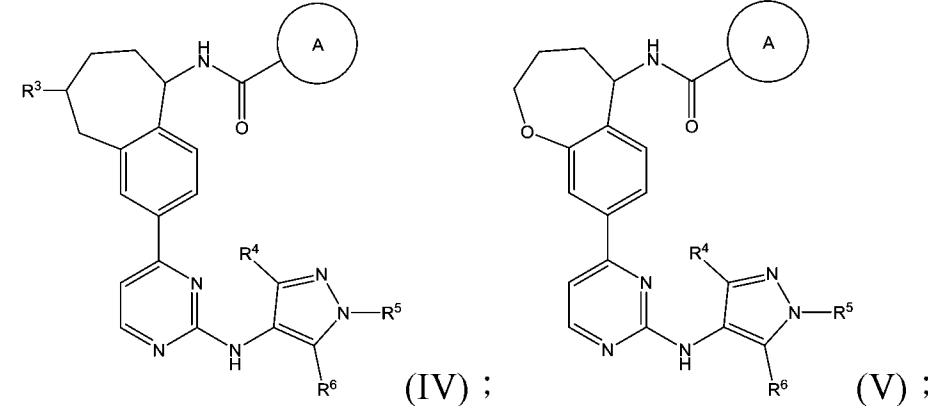
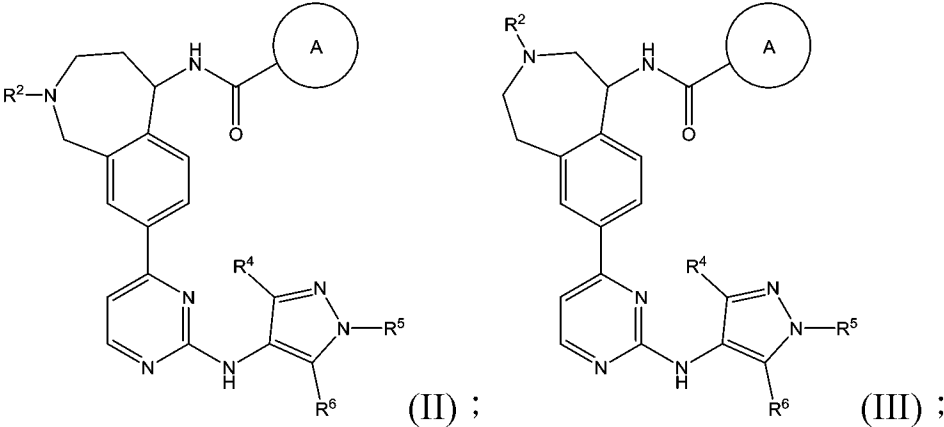
【0019】 在本發明之第四實施例中，該化合物由式(I)或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 Q^3 係 $N(R^2)$ ， Q^1 及 Q^2 各自獨立地係 $CH-R^3$ ，且其他變項之定義係如第一實施例中所定義。

【0020】 在本發明之第五實施例中，該化合物由式(I)或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 Q^1 係 O， Q^2 及 Q^3 各自獨立地係 $CH-R^3$ ，且其他變項之定義係如第一實施例中所定義。

【0021】 在本發明之第六實施例中，該化合物由式(I)或其醫藥學上可接受之鹽表示，W 係 CH；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、或第五實施例中所定義。

【0022】 在本發明之第七實施例中，該化合物由式(I)或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 Y 係 N；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、或第六實施例中所定義。

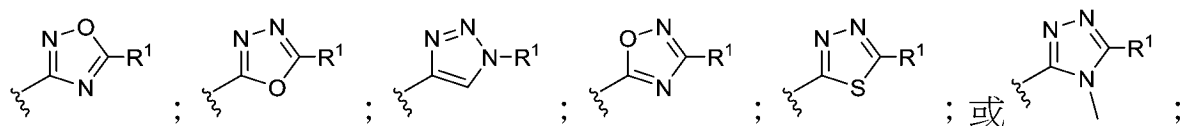
【0023】 在本發明之第八實施例中，本發明之化合物由下式之任一者或其醫藥學上可接受之鹽表示：



且其他變項之定義係如第一實施例中所定義。

【0024】 在本發明之第九實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 **A 環**係選自 1,2,3-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,3-噻二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,2,3-三唑、及 1,2,4-三唑，其各自視情況經一或兩個 R^1 取代；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、或第八實施例中所定義。

【0025】 在本發明之第十實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 **A 環**由下式之一表示：



且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、或第八實施例中所定義。

【0026】 在本發明之第十一實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^1 在每次出現時獨立地係 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-5} 環烷基視情況經一至三個 R^{10} 取代；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自鹵基、-CN、及 C_{1-6} 烷基；

且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、或第十實施例中所定義。

【0027】 在本發明之第十二實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^1 在每次出現時獨立地係 C_{1-4} 烷基、環丙基、或環丁基；其中該 C_{1-4} 烷基、環丙基、及環丁基視情況經一至三個 R^{10} 取代；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自鹵基、-CN、及 C_{1-3} 烷基；

且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、或第十實施例中所定義。

【0028】 在本發明之第十三實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^1 在每次出現時獨立地選自 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、1-甲基環丙基、環丁基、及 3,3-二氟環丁基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、或第十實施例中所定義。

【0029】 在本發明之第十四實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^1 係 $-C(CH_3)_3$ ；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、或第十實施例中所定義。

【0030】 在本發明之第十五實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、飽和 4 至 6 員單環雜環基、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、及 $-S(O)_2R^{2a}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、及 4 至 6 員單環雜環基視情況經一至三個 R^{20} 取代；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、4 至 6 員單環碳環基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基在每次出現時視情況且獨立地經一或多個 R^{20} 取代；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、飽和 4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-CN$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、及 $-OR^{20a}$ ；

R^{20a} 在每次出現時獨立地係 H 或 C_{1-6} 烷基；

且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、或第十四實施例中所定義。

【0031】 在第十六實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^2 係選自：H； C_{1-6} 烷基； C_{4-6} 環烷基，其選自環丁基、環戊基、及環己基；飽和 4 至 6 員單環雜環基，其選自吡啶基、氧吡啶基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基(thiolanyl)、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、四氫噻唑基、異四氫噻唑基、二氧環戊烷基(dioxolanyl)、二-四氫噻吩基、氧雜四氫噻吩基、哌啶基、四氫哌喃基、噻烷基(thianyl)、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、及二噁烷基； $-C(O)R^{2a}$ ； $-C(O)_2R^{2a}$ ；及 $-S(O)_2R^{2a}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基視情況經一至三個 R^{20} 取代；

R^{2a} 係視情況且獨立地經一至三個 R^{20} 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-3} 烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、鹵基、 $-N(R^{20a})_2$ 、及 $-OR^{20a}$ ；

R^{20a} 在每次出現時獨立地係 H 或 C_{1-3} 烷基；且

其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、或第十五實施例中所定義。

【0032】 在本發明之第十七實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、環丁基、環戊基及環己基、氧吡啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、及 $-S(O)_2R^{2a}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、環丁基、環戊基及環己基、氧吡啶基、四氫呋喃基、及四氫哌喃基視情況經一至三個 R^{20} 取代；

R^{2a} 係視情況經一個 R^{20} 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-3} 烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、鹵基、 $-N(R^{20a})_2$ 、及 $-OR^{20a}$ ；

R^{20a} 在每次出現時獨立地係 H 或甲基；

其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、或第十五實施例中所定義。

【0033】 在本發明之第十八實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^2 係選自 $-H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-\text{CH}_2-\triangle$ 、 $\text{O}-\triangle$ 、 $\text{O}-\square$ 、 $\text{O}-\text{pentagon}$ 、及 $\text{HO}-\triangle$ ；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、或第十五實施例中所定義。

【0034】 在本發明之第十九實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^2 係選自 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $\text{O}-\triangle$ 、及 $\text{O}-\square$ 。

【0035】 在本發明之第二十實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中：

R^3 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、飽和 4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-OR^{3a}$ 、 $-OC(O)R^{3a}$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、及 $-SR^{3a}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基視情況經一至三個 R^{30} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基在每次出現時視情況且獨立地經一個 R^{30} 取代；

R^{30} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、或第十九實施例中所定義。

【0036】 在本發明之第二十一實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^3 係選自 H、鹵基、及 $-OR^{3a}$ ； R^{3a} 獨立地係 H 或 C_{1-3} 烷基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、或第十九實施例中所定義。

【0037】 在本發明之第二十二實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^3 係選自 H、-F、及 -OH；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、或第十九實施例中所定義。

【0038】 在本發明之第二十三實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^4 係 H 或視情況經一至三個氟取代之 C_{1-3} 烷基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、或第二十二實施例中所定義。

【0039】 在本發明之第二十四實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^4 係 H 或甲基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、

第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、或第二十二實施例中所定義。

【0040】 在本發明之第二十五實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^5 係 H 或視情況經一至三個氟取代之 C_{1-3} 烷基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、或第二十四實施例中所定義。

【0041】 在本發明之第二十六實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^5 係 H、甲基、乙基、或異丙基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、或第二十四實施例中所定義。

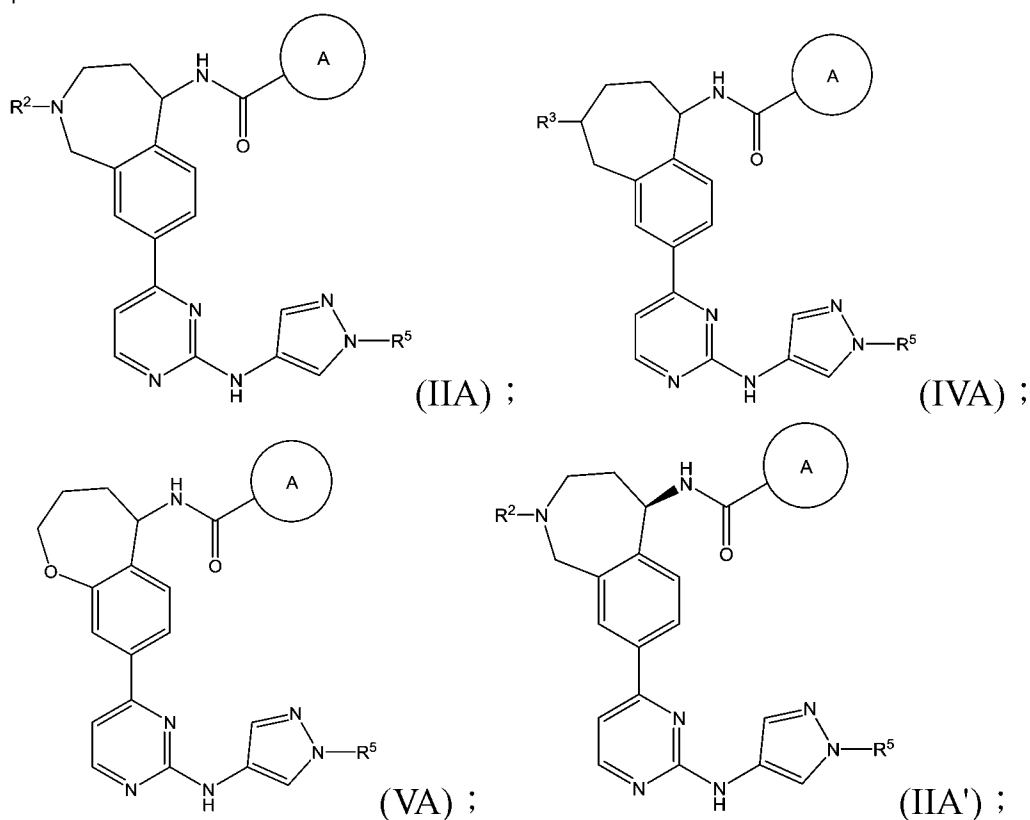
【0042】 在本發明之第二十七實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^6 係 H 或視情況經一至三個氟取代之 C_{1-3} 烷基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、或第二十六實施例中所定義。

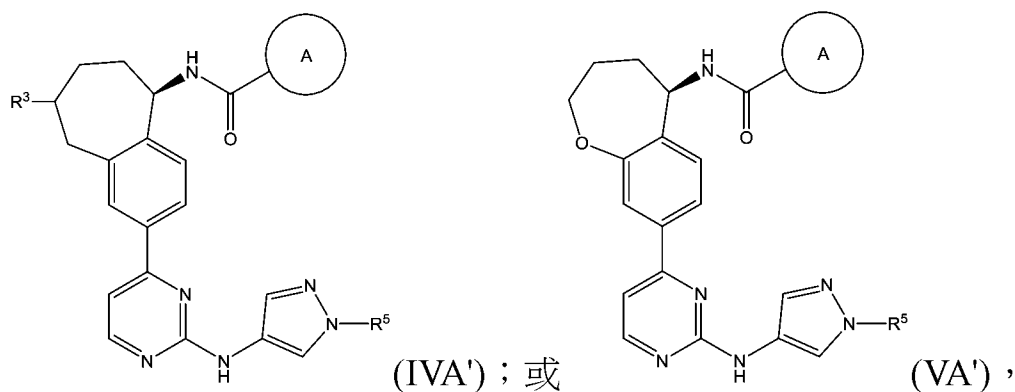
【0043】 在本發明之第二十八實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^6 係 H、甲基、或三氟甲基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、

第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、第二十四、第二十五、或第二十六施例中所定義。

【0044】 在本發明之第二十九實施例中，該化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')、或(V')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^5 及 R^6 連同其所連接之原子一起形成含有一或兩個選自 O、N、及 S 之雜原子之 5 至 6 員飽和雜環，其中該環視情況經一個 R^{50} 取代； R^{50} 係 C_{1-3} 烷基；且其他變項之定義係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三、或第二十四實施例中所定義。在一更特定實施例中，該 5 至 6 員飽和雜環係吡咯啉、哌嗪、或 N-甲基哌嗪。

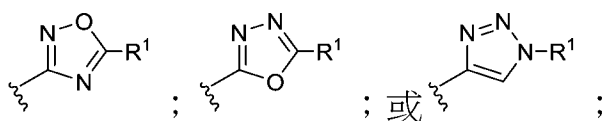
【0045】 在本發明之第三十實施例中，該化合物由下式或其醫藥學上可接受之鹽表示：





其中：

A 環由下式表示：



R¹ 係 C₁₋₆ 烷基；

R² 係 C₁₋₆ 烷基、氧坦基、四氫呋喃基、或四氫吡喃基，其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經一至三個 R²⁰ 取代；

R²⁰ 在每次出現時獨立地係鹵基或-OR^{20a}；

R^{20a} 係 H 或 C₁₋₃ 烷基；

R³ 係 H；且

R⁵ 係 H 或 C₁₋₃ 烷基。

【0046】 在本發明之第三十一實施例中，該化合物由式(IIA)、(IVA)、(VA)、(IIA')、(IVA')、或(VA')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 **R¹** 係第三丁基；且其他變項之定義係如第三十實施例中所定義。

【0047】 在本發明之第三十二實施例中，該化合物由式(IIA)、或(IIA')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 **R²** 係 、、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、或-CH₂C(CH₃)OH；且其他變項之定義係如第三十或第三十一實施例中所定義。

【0048】 在本發明之第三十三實施例中，該化合物由式(IVA)至(IVA')或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^3 係 H；且其他變項之定義係如第三十或第三十一實施例中所定義。

【0049】 在本發明之第三十四實施例中，該化合物由式(IIA)、(IVA)、(VA)、(IIA')、(IVA')、或(VA')、或其醫藥學上可接受之鹽表示，其中 R^5 係甲基或異丙基；且其他變項之定義係如第三十、第三十一、第三十二、或第三十三實施例中所定義。

【0050】 在本發明之第三十五實施例中，本發明之化合物係選自：

5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-((S)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-((S)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((5R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((S)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

(R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

3-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺、

(R)-3-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺、

(S)-3-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-((R)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-((S)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-((S)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、
5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、
(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺
(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺
5-(第三丁基)-N-(2-(2-(二甲基胺基)乙醯基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、
(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-(二甲基胺基)乙醯基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、
(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-(二甲基胺基)乙醯基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、
N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧
咀-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-5-(1,1-二 氟-2-甲 基 丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)胺 基)嘧 啶-4-
基)-2-(氧咀-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-5-(1,1-二 氟-2-甲 基 丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)胺 基)嘧 啶-4-
基)-2-(氧咀-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-(2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧
啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(1,1-二 氟-2-甲 基 丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥 丙 基)-8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)胺
基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-5-(1,1-二 氟-2-甲 基 丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥 丙 基)-8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)
胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-5-(1,1-二 氟-2-甲 基 丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羥 丙 基)-8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)
胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-5-(1,1-二 氟-2-甲 基 丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羥 丙 基)-8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)
胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-5-(1,1-二 氟-2-甲 基 丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥 丙 基)-8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)
胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧咀
-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧
咀-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

(S)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧
咀-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-(2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶
-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧
啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺
基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺
基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺
基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)
嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-環丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-環丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四
氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-環丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(2-氟基丙-2-基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-
基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(2-氟基丙-2-基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-
基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

1-異丙基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-異丙基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-異丙基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-環丁基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-環丁基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-環丁基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-羧醯胺、

3-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺、

(R)-3-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺、

(S)-3-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

5-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{(R)-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-5-基}-醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺

N-(8-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-N-(8-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-N-(8-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(環丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(環丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(環丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-N-(2-(2-((1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺、

2-異丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-2-異丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-2-異丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((5R,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((5R,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((5S,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

N-(8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

N-((8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

N-((8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

N-((5R,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

N-((5S,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺

N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-環丁基-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-環丁基-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-環丁基-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

1-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,2,4,5-四氫-3H-苯并[d]氮呋-3-羧酸第三丁酯、

(R)-1-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,2,4,5-四氫-3H-苯并[d]氮呋-3-羧酸第三丁酯、

(S)-1-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,2,4,5-四氫-3H-苯并[d]氮呋-3-羧酸第三丁酯、

5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(第三丁基)-N-(3-((S)-2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-5-(第三丁基)-N-(3-((S)-2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-5-(第三丁基)-N-(3-((S)-2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(第三丁基)-N-(3-((R)-2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-5-(第三丁基)-N-(3-((R)-2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-5-(第三丁基)-N-(3-((R)-2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
5-(第三丁基)-N-(3-(3-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
(S)-5-(第三丁基)-N-(3-(3-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(3-(3-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(8-羥基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(8-羥基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(8-羥基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

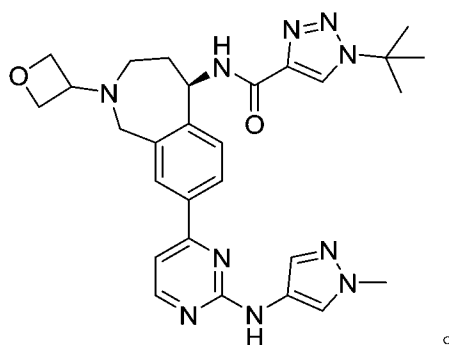
(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺、

1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、

(S)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺、
 N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
 (R)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、及
 (S)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺、
 或其醫藥學上可接受之鹽。

【0051】 本發明亦提供晶形(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 27)：



【0052】 如本文所用，術語「結晶」係指具有一晶體結構之固體形式，其中個別分子具有高度均質的、規則的、閉鎖的化學構型。

形式A

【0053】 在一個實施例中，本發明提供 A (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺。

【0054】 在一個態樣中，晶形 A 之特徵在於至少三個、至少四個、或至少五個以選自以下之 2θ 角之粉末 X 射線繞射(PXRD)峰： 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 、及 22.4° 。在一個實施例中，晶形 A 之特徵在於以選自以下之 2θ 角之粉末 X 射線繞射峰： 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 、及 22.4° 。在一些實施例中，上文針對晶形 A 所述之峰之相對強度為至少 5%、至少 10%、或至少 15%。在另一個實施例中，晶形 A 之特徵在於至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個、至少十四個、至少十五個、至少十六個、至少十七個、或至少十九個以選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 4.3° 、 5.7° 、 7.9° 、 8.7° 、 9.7° 、 11.9° 、 13.1° 、 14.8° 、 15.2° 、 16.1° 、 17.0° 、 17.8° 、 18.2° 、 19.0° 、 20.5° 、 21.2° 、 22.4° 、 22.8° 、 23.8° 、及 25.6° 。

【0055】 如本文所用，術語「相對強度」係指感興趣之峰之峰強度對最大峰之峰強度之比率。

【0056】 在另一個態樣中，晶形 A 具有實質上與圖 1 中所示之 PXRD 圖相同的 PXRD 圖。

【0057】 在一個態樣中，晶形 A 具有實質上與圖 2 中所示之微差掃描熱量法(DSC)曲線相同的 DSC 曲線。具體而言，晶形 A 之特徵在於在 DSC 曲線中以 $175.6^\circ \pm 2^\circ$ 之開始溫度。在一個實施例中，晶形 A 之熔融溫度為 $186^\circ \pm 2^\circ$ 。

【0058】 在一個態樣中，晶形 A 具有實質上與圖 2 中所示之 TGA 曲線相同的 TGA 曲線。具體而言，TGA 曲線指示晶形 A 係水合物。

【0059】 如本文所用，「水合物」係指含有(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呔-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺及化學計量或非化學計量的併入晶體結構內的水之

結晶固體加合物。此項技術中確定水之存在量之技術包括例如 TGA 及卡爾-費雪 (Karl Fisher, KF) 分析。

【0060】 在另一個態樣中，晶形 A 具有實質上與圖 3B 中所示者相同的固態 ^{13}C NMR 譜。在一個實施例中，晶形 A 之特徵在於在固態 ^{13}C NMR 譜中以 143.7 ppm 及/或 134.4 ppm 之化學位移。形式 A 之譜表現出較寬信號，而不顯示清楚的雙重信號。形式 A 之譜亦表明可能有兩種具有不同幾何形狀的獨立分子。在另一個實施例中，晶形 A 之特徵在於如表 3 中所示之固態 ^{13}C NMR 譜之化學位移。

【0061】 在一些實施例中，晶形 A 係藉由例如上文所述之 PXRD、DSC、TGA、或 ^{13}NMR 、或其任何組合表徵。在一個實施例中，晶形 A 係藉由單獨 PXRD 或與上文所述之 DSC、TGA、及 ^{13}NMR 之一或多者組合之 PXRD 表徵。

【0062】 在一些實施例中，晶形 A 為至少 70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%、或 99.9% 純。形式 A 之純度係藉由將包含化合物(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之組成物中晶形 A 之重量除以組成物中化合物之總重量來確定。在一個實施例中，本發明提供一種組成物，其包含化合物(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺，其中組成物中按重量計至少 70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%、或 99.9% 的化合物為晶形 A 化合物。

【0063】 在一個實施例中，本發明提供一種用於製備晶形 A (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之方法。此一方法包括例如由包含 (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺及乙醇(EtOH)之

漿料形成晶形 A。在一個實施例中，該方法包含在室溫下將含有(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺及 EtOH 之漿料攪拌 1 小時至 1 週，例如，1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、10 小時、15 小時、24 小時、或 48 小時。

形式 G

【0064】 在一個實施例中，本發明提供 G (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺。

【0065】 在一個態樣中，晶形 G 之特徵在於至少三個、至少四個、或至少五個以選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 3.6° 、 8.9° 、 10.9° 、 12.6° 、 20.2° 、及 21.8° 。在一個實施例中，晶形 G 之特徵在於以選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 3.6° 、 8.9° 、 10.9° 、 12.6° 、 20.2° 、及 21.8° 。在一些實施例中，上文針對晶形 G 所述之峰之相對強度為至少 5%、至少 10%、或至少 15%。在另一個實施例中，晶形 G 之特徵在於至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個、至少十一個、至少十二個、或至少十三個以選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 3.6° 、 8.9° 、 11.0° 、 12.6° 、 14.5° 、 15.4° 、 16.3° 、 18.4° 、 20.2° 、 21.8° 、 23.4° 、 25.4° 、 26.8° 、及 34.2° 。在另一個實施例中，晶形 A 之特徵在於以選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 3.6° 、 8.9° 、 11.0° 、 12.6° 、 14.5° 、 15.4° 、 16.3° 、 18.4° 、 20.2° 、 21.8° 、 23.4° 、 25.4° 、 26.8° 、及 34.2° 。

【0066】 在另一個態樣中，晶形 G 具有實質上與圖 4 中所示之 PXRD 圖相同的 PXRD 圖。

【0067】 在一個態樣中，晶形 G 具有實質上與圖 5 中所示之 DSC 曲線相同的 DSC 曲線。具體而言，晶形 G 之特徵在於在 DSC 曲線中以 $215.4^{\circ}\pm 2^{\circ}$ 之開始溫度。在另一個實施例中，晶形 G 之熔融溫度為 $217^{\circ}\pm 2^{\circ}$ 。

【0068】 在一個態樣中，晶形 G 具有實質上與圖 5 中所示之 TGA 曲線相同的 TGA 曲線。具體而言，TGA 曲線指示晶形 G 係無水物。

【0069】 如本文所用之「無水物」意指晶形在晶格中實質上不包含水例如，如藉由例如 TGA 分析或其他定量分析所確定，按重量計小於 1%。

【0070】 在另一個態樣中，晶形 G 具有實質上與圖 6B 中所示者相同的固態 ^{13}C NMR 譜。在一個實施例中，晶形 G 之特徵在於在固態 ^{13}C NMR 譜中以 147.0 ppm、146.0 ppm、及/或 140.6 ppm 之化學位移。當相較於表明不對稱單元中有兩種獨立分子的溶液 ^{13}C NMR 譜時，形式 G 之譜顯示在芳族區中之峰分裂(雙重信號)。在另一個實施例中，晶形 G 之特徵在於如表 3 中所示之固態 ^{13}C NMR 譜之化學位移。

【0071】 在一些實施例中，晶形 G 為至少 70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%、或 99.9% 純。形式 G 之純度係藉由將包含化合物(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之組成物中晶形 G 之重量除以組成物中化合物之總重量來確定。在一個實施例中，本發明提供一種組成物，其包含化合物(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺，其中組成物中按重量計至少 70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%、或 99.9% 的化合物為晶形 G 化合物。

【0072】 在一個實施例中，本發明提供一種用於製備晶形 G (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫

-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之方法。此一方法包括例如由包含(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺及乙酸異丙酯(IPAc)之漿料形成晶形 G。在一個實施例中，該方法包含在高溫(例如，30℃與 70℃之間、40℃與 60℃之間、45℃與 55℃之間、或 50℃)下將含有(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺及乙酸異丙酯(IPAc)之漿料攪拌 1 小時至 1 週，例如，1 小時、2 小時、3 小時、4 小時、5 小時、10 小時、15 小時、24 小時、或 48 小時。

【0073】 替代地，晶形 G 可藉由包含以下步驟之方法製備：(i)藉由蒸餾自含有(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺及二氯甲烷之混合物移除至少一部分二氯甲烷；(ii)將乙酸異丙酯(IPAc)添加至混合物；(iii)將含有 IPAc 之混合物加熱至高溫(例如，50℃與 70℃之間、55℃與 65℃之間、或 60℃)，接著冷卻至接近室溫(例如，20℃)以形成含有該化合物及 IPAc 之漿料；及(iv)將晶形 G 自漿料分離。在一個實施例中，可重複步驟(i)及(ii)一或多次(例如二、三、四、或五次)。在一個實施例中，重複步驟(i)及(ii)，直至移除實質上所有(例如，按體積計至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、或至少 95%)的二氯甲烷。在一個實施例中，可重複步驟(iii)中之加熱及冷卻一或多次(例如，二、三、四、五、十、十五、二十、或更多次)。

【0074】 應理解，晶形 A 或晶形 G 之 PXRD 圖之 2θ 值可在儀器之間有所不同，且可取決於樣本製備中之變化。因此，晶形 A 或晶形 G 之 PXRD 峰位置不應理解為絕對值，且可在±0.2°下變化。

【0075】 如本文所意欲，「實質上與圖 1 中所示之 PXRD 圖相同」、「實質上與圖 4 中所示之 PXRD 圖相同」、「實質上與圖 3B 中所示者相同」、或「實質上與圖 6B 中所示者相同」意謂出於比較目的，存在至少 80%、至少 90%、或至少 95%的圖 1、圖 4、圖 3B、及圖 6B 中所示之峰。應進一步理解，出於比較目的，允許圖 1 及圖 4 中所示者之峰位置之一些變化性，諸如 $\pm 0.2^\circ$ 。類似地，出於比較目的，允許圖 3B 及圖 6B 中所示者之峰位置之一些變化性，諸如 ± 0.5 ppm。

【0076】 如本文所用，術語「烷基」係指完全飽和的分支或未分支烴部分。較佳的是，烷基包含 1 至 6 個碳原子、或 1 至 4 個碳原子。在一些實施例中，烷基包含 6 至 20 個碳原子。烷基之代表性實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、或正己基。

【0077】 「烯基」係指可為直鏈或分支鏈且具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和烴基。具有 2-6 個碳原子之烯基可為較佳的。烯基可含有 1、2、或 3 個碳-碳雙鍵或更多碳-碳雙鍵。烯基之實例包括乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁-2-烯基、正己-3-烯基、及其類似基團。

【0078】 「炔基」係指可為直鏈或分支鏈且具有至少一個碳-碳參鍵之不飽和烴基。具有 2-6 個碳原子之炔基可為較佳的。炔基可含有 1、2、或 3 個碳-碳參鍵或更多碳-碳參鍵。炔基之實例包括乙炔基、正丙炔基、正丁-2-炔基、正己-3-炔基、及其類似基團。

【0079】 基團中之碳原子數在本文中藉由前綴「C_{x-xx}」指定，其中 x 及 xx 係整數。例如，「C₁₋₄烷基」為具有 1 至 4 個碳原子之烷基。

【0080】 「鹵素」或「鹵基」可為氟、氯、溴、或碘。

【0081】 如本文所用，術語「雜環基」係指以下飽和或不飽和、單環或雙環系統(例如，稠環系統、橋聯環系統、或螺環系統)，其具有 3 至 10 個環成員、或具體而言 3 至 8 個環成員、3 至 7 個環成員、3 至 6 個環成員、或 5 至 7 個環成員、或 4 至 7 個環成員，其中至少一者為雜原子，且其中至少 4 (例如，1、2、3、或 4)者可為雜原子，其中該等雜原子獨立地選自 O、S、及 N，且其中 C 可為氧化的(例如，C(O))，N 可為氧化的(例如，N(O))或四級銨化的，且 S 可視情況經氧化成亞磺及磺。不飽和雜環包括雜芳基環。如本文所用，術語「雜芳基」係指芳族 5 或 6 員單環系統，其具有 1 至 4 個獨立地選自 O、S、及 N 之雜原子，且其中 N 可為氧化的(例如，N(O))或四級銨化的，且 S 可視情況經氧化成亞磺及磺。在一個實施例中，雜環基為 3 至 7 員飽和單環、或 3 至 6 員飽和單環、或 5 至 7 員飽和單環、或 4 至 6 員飽和單環。在一個實施例中，雜環基為 3 至 7 員單環、或 3 至 6 員單環、或 4 至 6 員單環、或 5 至 7 員單環。在另一個實施例中，雜環基為 6 或 7 員雙環。在又另一個實施例中，雜環基為 4 至 7 員單環非芳環。在另一個實施例中，雜環基為 6 至 8 員螺或橋聯雙環。雜環基可連接在雜原子或碳原子處。雜環基之實例包括但不限於氮丙啶基、氧呋基、硫呋基、氧氮呋基、吡啶基、氧吡啶基、硫吡啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、四氫噻唑基、異四氫噻唑基、二氧環戊烷基、二-四氫噻吩基、氧雜四氫噻吩基、哌啶基、四氫哌喃基、噻烷基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、二噁烷基、二噻烷基、三噁烷基、三噻烷基、氮吡基、氧吡基(oxepanyl)、噻吡基(thiepanyl)、二氫呋喃基、咪唑啉基、二氫哌喃基、及雜芳基環，包括吡啶基(azetyl)、硫吡基(thietyl)、吡咯基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl 或 thienyl)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基(furazanyl)、噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哌喃基、噻哌喃基、哌嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁嗪基、二硫

雜環己烯基(dithiinyI)、氧雜噻烷基、三嗪基、四嗪基、氮呋基、噁呋基、噻呋基、二氮呋基、及噻氮呋基、及其類似基團。

【0082】 如本文所用之術語「稠環系統」為具有兩個各自獨立地選自碳環基或雜環基之環之環系統，其中兩個環結構共用兩個相鄰環原子。稠環系統可具有 9 至 12 個環成員。

【0083】 如本文所用之術語「橋聯環系統」為具有碳環基或雜環基環之環系統，其中環之兩個非相鄰原子係藉由一或多個(較佳一至三個)選自 C、N、O、或 S 之原子連接(橋聯)。橋聯環系統可具有 6 至 8 個環成員。

【0084】 如本文所用之術語「螺環系統」為具有兩個各自獨立地選自碳環基或雜環基之環之環系統，其中兩個環結構共有一個環原子。螺環系統具有 5 至 8 個環成員。

【0085】 在一個實施例中，雜環基為 4 至 6 員單環雜環基。4 至 6 員單環雜環系統之實例包括但不限於吡啶基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、四氫噻唑基、異四氫噻唑基、二氧環戊烷基、二-四氫噻吩基、氧雜四氫噻吩基、哌啶基、四氫哌喃基、噻烷基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、二噁烷基、二噻烷基、二氫呋喃基、咪唑啉基、二氫哌喃基、吡咯基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl 或 thienyl)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、呋咕基、噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哌喃基、噻哌喃基、哌嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁嗪基、二硫雜環己烯基、氧雜噻烷基、三嗪基、及四嗪基。

【0086】 在另一個實施例中，雜環基為飽和 4 至 6 員單環雜環基。飽和 4 至 6 員單環雜環系統之實例包括但不限於吡啶基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、四氫噻唑基、異四氫噻

唑基、二氧環戊烷基、二-四氫噻吩基、氧雜四氫噻吩基、哌啶基、四氫哌喃基、噻烷基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、二噁烷基、及二硫雜環己烯基。在一個實施例中，飽和 4 至 6 員單環雜環基為吡啶基、氧吡啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、四氫噻唑基、異四氫噻唑基、二氧環戊烷基、二-四氫噻吩基、氧雜四氫噻吩基、哌啶基、四氫哌喃基、噻烷基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、或二噁噻基。在另一個實施例中，飽和 4 至 6 員單環雜環基為氧吡啶基、四氫呋喃基、或四氫哌喃基。

【0087】 如本文所用，術語「碳環基」係指具有 3-7 個碳原子、3-5、3-6、4-6、或 5-7 個碳原子之飽和或不飽和單環或雙環烴基。術語「碳環基」涵蓋環烷基及芳基。術語「環烷基」係指具有 3-7 個碳原子、3-6 個碳原子、或 5-7 個碳原子之完全飽和單環或雙環或螺烴基。示範性單環碳環基包括但不限於、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環丁二烯基、環戊二烯基、環己二烯基、環庚二烯基、苯基 及環庚三烯基。示範性雙環碳環基包括雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、三環[2.2.1.0^{2,6}]庚基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基、或 2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚基、螺[2.2]戊基、及螺[3.3]庚基。在一個實施例中，碳環基為 4 至 6 員單環碳環基。在另一個實施例中，碳環基為 3 至 5 員碳環基。在一個實施例中，碳環基為 C₄₋₆環烷基。在另一個實施例中，碳環基為環丁基、環戊基、或環己基。

【0088】 在本文提供之化合物可呈足以形成穩定無毒酸或鹼鹽之鹼性或酸性之情況下，以醫藥學上可接受之鹽形式製備及投與化合物可為適當的。醫藥學上可接受之鹽之實例為用形成生理學上可接受之陰離子的酸形成之有機酸加成鹽，例如甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、

琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、 α -酮戊二酸鹽、或 α -甘油磷酸鹽。亦可形成無機鹽，包括鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽、及碳酸鹽。

【0089】 醫藥學上可接受之鹽可使用此項技術中熟知之標準程序獲得，例如藉由使諸如胺之充足鹼性化合物與提供生理可接受之陰離子之合適酸反應。亦可製備羧酸之鹼金屬(例如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(例如鈣)鹽。

【0090】 醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機及有機鹼製備。由無機鹼獲得之鹽可包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、或鎂鹽。由有機鹼獲得之鹽可包括但不限於以下各物之鹽：一級胺、二級胺、或三級胺，諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺、三(環烷基)胺、經取代之環烷基胺、雙取代之環烷基胺、三取代之環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代之環烯基胺、雙取代之環烯基胺、三取代之環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺、或混合二胺及三胺，其中胺上之至少兩個取代基可不同且可為烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、雜芳基、或雜環基團、及其類似基團。亦包括其中兩個或三個取代基連同胺基氮一起形成雜環烷基或雜芳基的胺。胺之非限制性實例可包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、緩血酸胺(trimethamine)、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼(cafeine)、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼(choline)、甜菜鹼(betaine)、乙二胺、葡糖胺(glucosamine)、N-烷基還原葡糖胺、可可豆鹼(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、嗎啉、或 N-乙基哌啶、及其類似物。其他

羧酸衍生物可適用，例如羧酸醯胺，包括羧醯胺、低碳烷基羧醯胺、或二烷基羧醯胺、及其類似物。

【0091】 如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在該分子中含有一或多個不對稱中心。根據本揭露內容，不指定立體化學之任何結構皆應理解為包括所有呈純淨或實質上純淨形式之各種立體異構物(例如，非鏡像異構物及鏡像異構物)以及其混合物(諸如外消旋混合物或鏡像異構增濃混合物)。此項技術中熟知如何製備此等光學活性形式(例如藉由再結晶技術解析外消旋形式、藉由對掌性合成自光學活性起始物質合成、或使用對掌性固定相進行層析分離)。

【0092】 當藉由名稱或結構描繪化合物之具體立體異構物時，化合物之立體化學純度為至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%、或 99.9%。「立體化學純度」意指所需立體異構物相對於所有立體異構物之合併重量之重量百分比。

【0093】 當藉由名稱或結構描繪化合物之具體鏡像異構物時，化合物之立體化學純度為至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%、或 99.9%。「立化學純度」意指所需鏡像異構物相對於所有立體異構物之合併重量之重量百分比。

【0094】 當藉由結構來命名或描繪所揭示化合物之立體化學，且經命名或描繪之結構涵蓋多於一種立體異構物(例如，如以非鏡像異構物對之形式)時，應理解包括所涵蓋立體異構物之一或所涵蓋立體異構物之任何混合物。應進一步理解，經命名或描繪之立體異構物之立體異構純度為至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%、或 99.9%。立體異構純度意指藉由名稱或結構所涵蓋之所需立體異構物相對於所有立體異構物之合併重量之重量百分比。

【0095】 當藉由結構命名或描繪所揭示化合物而不指示立體化學，且該化合物具有一個掌性中心時，應理解該名稱或結構涵蓋一種以純或實質上純形式之化合物鏡像異構物以及其混合物(諸如化合物之外消旋混合物及以一種鏡像異構物之形式相對於其對應光學異構物增濃之混合物)。

【0096】 當藉由結構命名或描繪所揭示化合物而不指示立體化學，且例如該化合物具有至少兩個掌性中心時，應理解該名稱或結構涵蓋一種以純或實質上純形式之立體異構物以及其混合物(諸如立體異構物之混合物、及其中一或多種立體異構物相對於其他立體異構物為增濃的立體異構物之混合物)。

【0097】 所揭示化合物可以互變異構形式存在且涵蓋混合物及單獨個別互變異構物。此外，一些化合物可表現出同質多晶形性。

【0098】 在一個實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽包括氬。

【0099】 另一個實施例為一種醫藥組成物，其包含至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0100】 本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於減小 Btk 之活性，或以其他方式影響 Btk 之性質及/或行為，例如穩定性、磷酸化、激酶活性、與其他蛋白之相互作用等。

【0101】 在一些實施例中，本發明提供減小 Btk 酶活性之方法。在一些實施例中，此類方法包括將 Btk 與有效量 Btk 抑制劑接觸。因此，本發明進一步提供抑制 Btk 酶活性之方法，其藉由將 Btk 與本發明之 Btk 抑制劑接觸。

【0102】 本發明之一個實施例包括一種治療受試者之對 Btk 之抑制有反應的病症之方法，其包含向該受試者投與有效量至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

【0103】 在一個實施例中，本發明提供治療有需要之受試者之自體免疫病症、炎症病症、及癌症之方法，其包含向該受試者投與有效量至少一種本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

【0104】 術語「自體免疫病症」包括涉及對天然抗原有異常免疫反應之疾病或病症，諸如急性彌漫性腦脊髓炎(ADEM)、愛迪生氏病(Addison's disease)、斑禿、抗磷脂質抗體症候群(APS)、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、大疱性類天皰瘡(BP)、乳糜瀉(Celiac disease)、皮肌炎、1型糖尿病、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格雷氏病(Graves' disease)、格巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome、GBS)、橋本氏病(Hashimoto's disease)、特發性血小板減少性紫癰、紅斑性狼瘡、混合結締組織疾病、多發性硬化症、重症肌無力、尋常性天皰瘡、惡性貧血、多發性肌炎、原發性膽汁性肝硬變、鳩氏症候群(Sjogren's syndrome)、顳動脈(temporal arteritis)、及華格納氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)。術語「炎症病症」包括涉及急性或慢性炎症之疾病或病症，諸如過敏、氣喘、前列腺炎、腎絲球腎炎、盆腔炎(PID)、炎症腸病(IBD，例如，克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性大腸炎)、再灌注損傷、類風濕性關節炎、移植排斥、及脈管炎。在一些實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎或狼瘡之方法。在一些實施例中，本發明提供一種治療多發性硬化症之方法。

【0105】 術語「癌症」包括涉及異常的細胞生長及/或增殖之疾病或病症，諸如神經膠質瘤、甲狀腺癌、乳癌、肺癌(例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌)、胃癌、胃腸道基質瘤、胰臟癌、膽管癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、腎細胞癌、淋巴瘤(例如，退行性大細胞淋巴瘤)、白血病(例如急性髓樣白血病、T細胞白血病、慢性淋巴球性白血病)、多發性骨髓瘤、惡性間皮瘤、惡性黑色素瘤、及結腸癌(例如微衛星不穩定性-高結腸直腸癌)。在一些實施例中，本發明提供一種治療白血病或淋巴瘤之方法。

【0106】 如本文所用，術語「受試者」及「患者」可互換使用，且意謂需要治療之哺乳動物，例如，伴生動物(例如，狗、貓、及其類似動物)、家畜(例如，母牛、豬、馬、綿羊、山羊、及其類似動物)、及實驗動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠、及其類似動物)。通常，受試者為需要治療之人類。

【0107】 如本文所用，術語「治療(treating 或 treatment)」係指獲得所需藥理及/或生理效應。效應可為治療性，其包括部分或實質上達成以下結果之一或多者：部分或完全減小疾病、病症、或症候群之程度；改善或改良與病症相關之臨床症狀或指示物；或延緩、抑制、或減小疾病、病症、或症候群之進展之可能性。

【0108】 向受試者投與之本文所提供之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽之有效劑量可為 10 µg-500 mg。

【0109】 向哺乳動物投與本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽包含任何合適之遞送方法。向哺乳動物投與本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽包括向該哺乳動物局部地、腸內、腸胃外、經皮、經黏膜、經由吸入、腦池內、硬膜外、陰道內、靜脈內、肌肉內、皮下、真皮內、或玻璃體內投與本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽。向哺乳動物投與本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽亦包括向哺乳動物局部、腸內、腸胃外、經皮、經黏膜、經由吸入、腦池內、硬膜外、陰道內、靜脈內、肌肉內、皮下、真皮內、或玻璃體內投與一化合物，該化合物在哺乳動物身體表面內或上代謝成本文所述之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

【0110】 因此，如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與醫藥學上可接受之媒劑(諸如惰性稀釋劑或可吸收食用載劑)組合全身性(例如經口)投與。其可封閉在硬質或軟質外殼明膠膠囊中，可壓製成錠劑，或可直接與患者之膳食之食物合併。對於經口治療性投藥，如本文所述之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽可與一或多種賦形劑組合且以可攝取錠劑、經頰錠劑、片劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、或粉片、及其類似物形式使用。此等組成物及製劑應含有至少約 0.1% 活性化合物。組成物及製劑之百分比可當然變化且可宜在既定單位劑型之重量的約 2% 至約 60% 之間。活性化合物在此等治療適用組成物中之量可為使將獲得有效劑量之量。

【0111】 錠劑、片劑、丸劑、膠囊、及其類似物可包括以下各物：黏合劑，諸如黃耆樹膠、阿拉伯膠、玉米澱粉、或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸、及其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；或甜味劑，諸如蔗糖、果糖、乳糖、或阿斯巴甜(aspartame)、或調味劑。

【0112】 活性化合物亦可藉由輸注或注射靜脈內或腹膜內投與。可於水中製備活性化合物或其鹽之溶液，視情況與無毒界面活性劑混合。

【0113】 用於注射或輸注之示範性醫藥劑型可包括無菌水溶液或分散液或包含合適於臨時製備無菌可注射或可輸注溶液或分散液之活性成分的無菌散劑。在所有情況下，最終劑型在製造及儲存條件下應為無菌、流動、及穩定的。

【0114】 可藉由將活性化合物以所需量在必要時與如以上列舉之各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後進行過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法可為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其可產生活性成分外加存在於先前無菌過濾溶液中之任何其他所要成分的粉末。

【0115】 示範性固體載體可包括精細分散固體，諸如滑石、黏土、微晶纖維素、二氧化矽、氧化鋁、及其類似物。適用液體載劑包括如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可視情況藉助於無毒界面活性劑在有效含量下溶解或分散於其中之水、醇或二醇或水-醇/二醇摻合物。

【0116】 如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的適用劑量可藉由在動物模型中比較其體外活性及體內活性來確定。將小鼠及其他動物中之有效劑量外推至人類之方法為此項技術所知；例如參見美國專利第 4,938,949 號，其以全文引用之方式併入本文中。

【0117】 為在治療中使用所需之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量可不僅隨所選特定鹽而變化，而且亦隨投藥途徑、所治療病狀之性質以及患者之年齡及狀況而變化且可最終由主治醫師或臨床醫師裁量。然而，一般而言，劑量可在每天每公斤體重約 0.1 至約 10 mg 之範圍內。

【0118】 如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可宜以單位劑型投與；例如每單位劑型含有 0.01 至 10 mg 或 0.05 至 1 mg 活性成分。在一些實施例中，5 mg/kg 或 5 mg/kg 以下之劑量可為合適的。

【0119】 所需劑量可便利地以單一劑量之形式或呈以適當間隔投與之分劑量呈現。

【0120】 所揭示之方法可包括一種套組，其包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及說明性材料，該材料可描述向細胞或受試者投與如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組成物。此應理解為包括熟習此項技術者已知之套組之其他實施例，諸如包含用於在向細胞或受試者投與如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組成物之前溶解或懸浮如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組成物之(諸如無菌)溶劑的套組。在一些實施例中，受試者可為人類。

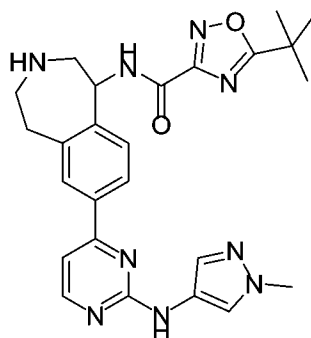
範例

【0121】 LCMS 方法：在 Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ M 2.1 $\times$ 50 mm (零件號 186002350 機器)上分析樣本，MS 模式：MS:ESI+掃描範圍 100-1000 道耳頓。PDA 偵測 210-400 nm。所利用之方法為於 0.1%三氟乙酸(0.1% v/v)中在 0.7

ml/min 下 95%水/5% MeCN (初始條件)線性遞變至 1 min 時 5% H₂O/95% MeCN，保持 5%H₂O/95% MeCN 至 1.3 min，且注射體積為 0.5 uL。

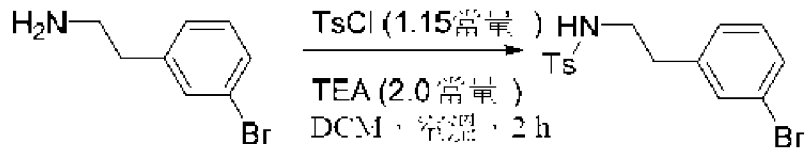
【0122】 SFC 分離：在如以下實例中所指定之條件之情況下進行各分離，包括管柱名稱/零件名稱、分離方法、在 SFC 系統上設定之背壓調節器、流率、偵測波長、注射體積、樣本濃度、及樣本稀釋液。

實例 1：5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺



(化合物 1)

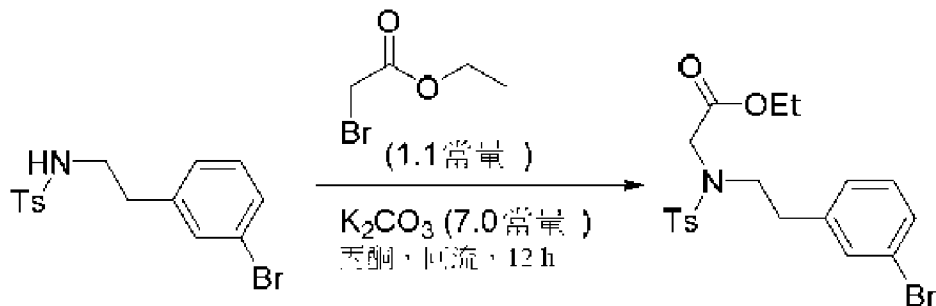
1. N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯磺醯胺之合成



【0123】 在 0℃ 下向 2-(3-溴苯基)乙胺(2 g, 10 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之混合物中添加三乙胺(2.02 g, 20 mmol)及 TsCl (2.18 g, 11.5 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 h，以 NaOH (1N, 100 mL)稀釋，且以 CH₂Cl₂ (100 mL)萃取。將有機層以水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之 N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯磺醯胺(3.5 g，產率：100%)。ESI-MS (M+H)⁺: 354.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H),

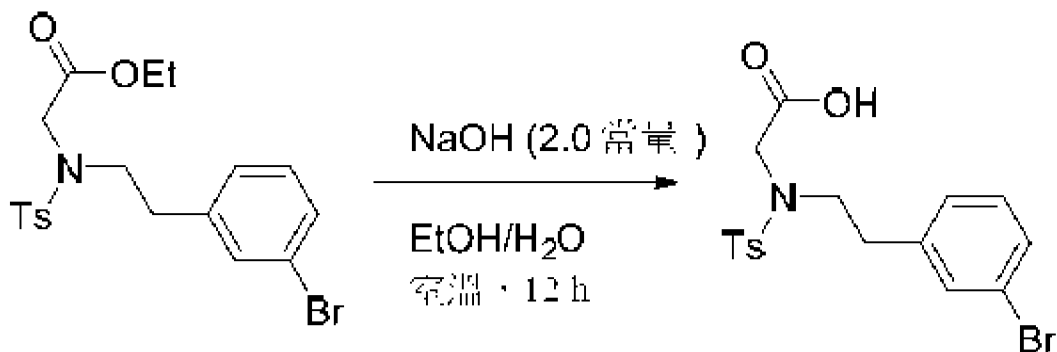
7.03-7.02 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。

2. 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸乙酯之合成



【0124】 向 N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯磺醯胺(7.2 g, 20 mmol)於 $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (80 mL)中之混合物中添加 K_2CO_3 (19.3 g, 140 mmol)及 2-溴乙酸乙酯(3.67 g, 22 mmol)。將混合物在 60℃下攪拌 12 h，冷卻至室溫，且過濾出鹽。將所得濾液在真空中濃縮以得到呈黃色油狀物之 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸乙酯(8.78 g，產率：100%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 440.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

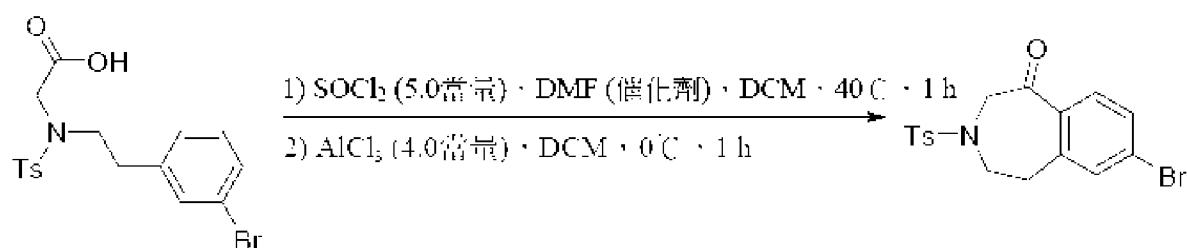
3. 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸之合成



【0125】 向 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸乙酯(8.78 mg, 20 mmol)於 EtOH (40 mL)及 H_2O (40 mL)中之溶液中添加 NaOH (1.6 g, 40 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 12 h。然後減少溶劑，且以 HCl (1 N)將殘餘物調整

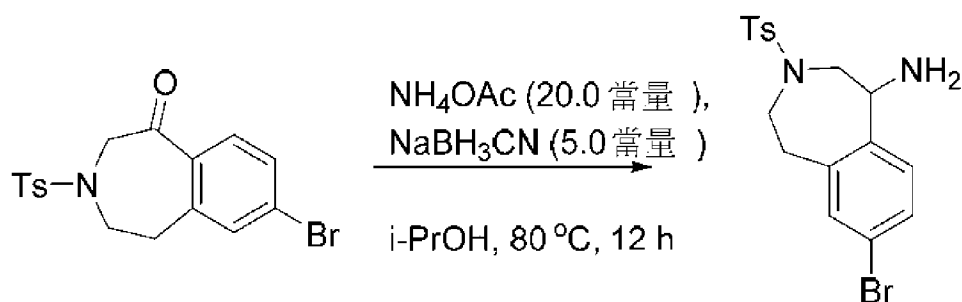
至 pH = 3。以 EtOAc (100 mL×3) 萃取混合物。將有機層乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮以得到呈黃色固體之 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸(8.2 g, 產率: 100%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 412.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)。

4. 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-酮之合成



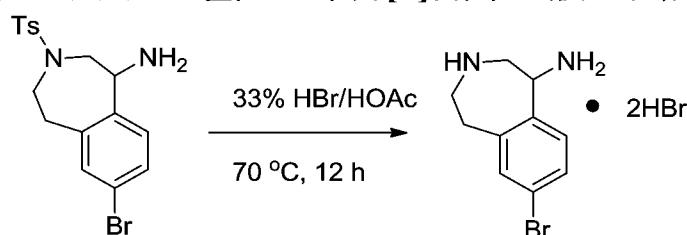
【0126】 向 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺醯胺基)乙酸(8.2 g, 20 mmol)於 CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液中添加 SOCl_2 (11.9 g, 100 mmol)及 DMF (催化劑)。將反應混合物在 40℃ 下攪拌 1 h。然後將溶劑在減壓下移除且在真空中乾燥 2 h。將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (100 mL)中且於冰浴中冷卻。添加 AlCl_3 (10.56 g, 80 mmol)，且在 0℃ 至室溫下將混合物攪拌 12 h。將混合物傾倒至濃 HCl (20 mL)中且以 EtOAc (100 mL×2)萃取。將有機層以水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且在真空中濃縮，以得到一殘餘物，將該殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚:EtOAc = 4:1)純化，以得到呈黃色固體之 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-酮(1.88 g, 產率: 24%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 394.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。

5. 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-胺之合成



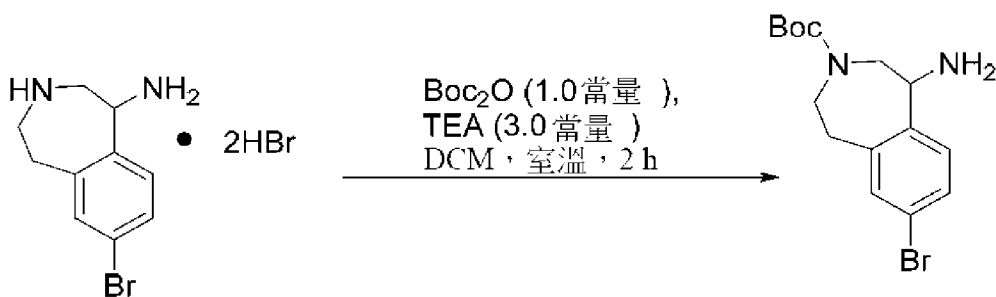
【0127】 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-胺之合成類似於實例 2 之合成。將殘餘物藉由矽膠管柱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$)純化，以得到呈黃色固體之 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-胺(154 mg，產率：64%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 395.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.12-4.40 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

6. 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-胺之合成



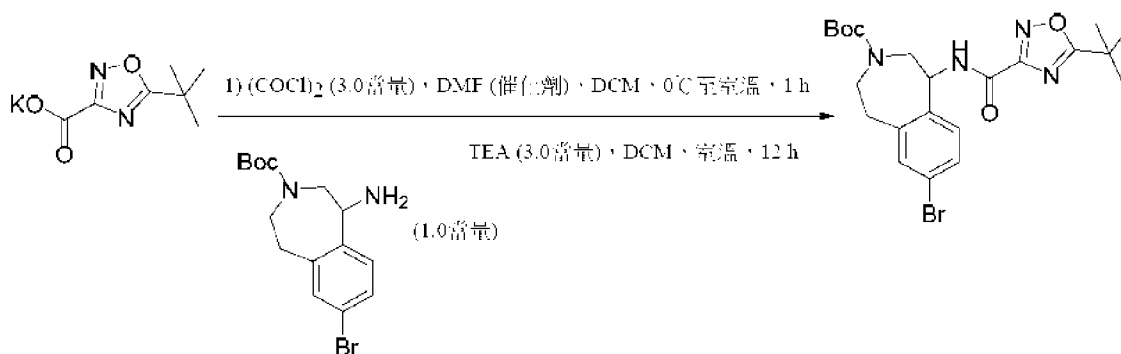
【0128】 在 70℃ 下將 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-胺(1.2 g, 3.04 mmol)於 HBr/HOAc (33%, 20 mL)中之混合物攪拌 12 h。冷卻之後，將混合物以 EtOAc (60 mL)稀釋，且將所得沉澱物過濾並在真空下乾燥，以得到呈白色固體之 7-溴-3-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-胺(870 mg，產率：71%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 241.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65-7.63 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H)。

7. 1-胺基-7-溴-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成



【0129】 向 7-溴-3-甲苄磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-胺(680 mg, 1.7 mmol)及三乙胺(515 mg, 5.1 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之混合物中添加 Boc_2O (333 mg, 1.0 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 h。以 CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋之後，將有機層以水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮，以得到呈黃色油狀物之 1-胺基-7-溴-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯(450 mg，產率：77%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 341.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.37-3.14 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

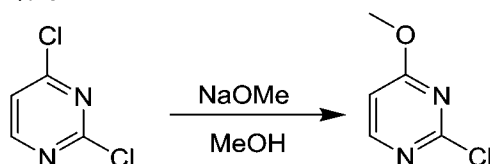
8. 7-溴-1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成



【0130】 在 0°C 下向 5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸鉀(358 mg, 1.5 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之混合物中添加 $(\text{COCl})_2$ (567 mg, 4.5 mmol)及 DMF (催化劑)。在室溫下將混合物攪拌 1 h。將混合物濃縮。將殘餘物在真空中乾燥，然後溶解於 CH_2Cl_2 (10 mL)中，添加 1-胺基-7-溴-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第

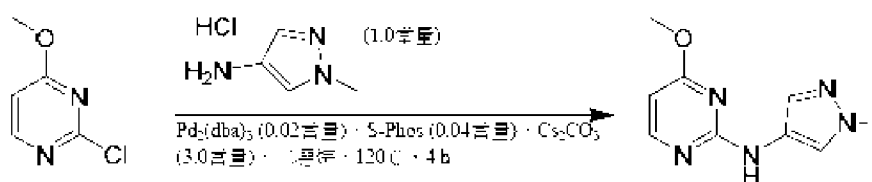
三丁酯(408 mg, 1.5 mmol)及三乙胺(454 mg, 4.5 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 12 h，且以 CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋。將有機相以水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱(PE (石油醚):EtOAc (乙酸乙酯) = 4:1)純化，以得到呈白色固體之 7-溴-1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯(290 mg，產率：38%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$ -56)⁺: 437.0。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.42-7.38 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)。

9. 2-氯-4-甲氧基嘧啶之合成



【0131】 在 0℃ 下向 2,4-二氯嘧啶(7.5 g, 50 mmol)於 MeOH (80 mL)中之溶液中逐滴添加 NaOMe (2.84 g, 52.5 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 2 h。在真空中將反應混合物濃縮以得到粗產物。將粗產物傾倒至 150 mL 水中。以 EtOAc (100 mL)萃取水相。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥且在真空中濃縮以得到呈淡黃色固體之 2-氯-4-甲氧基嘧啶(5.9 g，產率：82%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 145.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

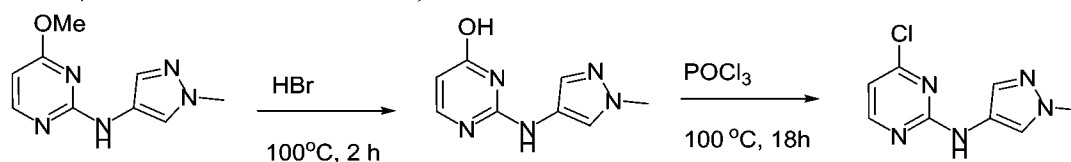
10. 4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成



【0132】 向 2-氯-4-甲氧基嘧啶(120 g, 0.83 mol)於二噁烷(2 L)之溶液中添加 1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽(111 g, 0.83 mol)、 Cs_2CO_3 (0.83 kg, 2.5 mol)、S-Phos (13.3

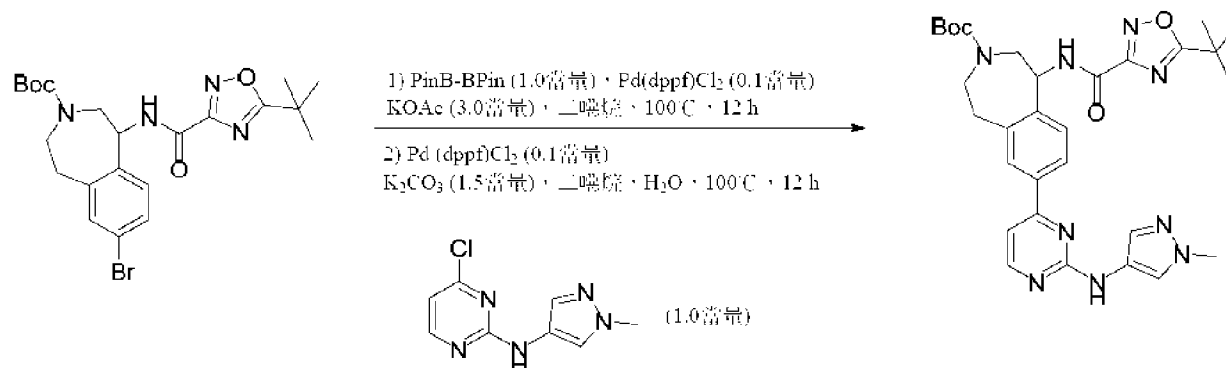
g, 0.03 mol)、及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.7 g, 0.02 mol)。在 120°C 、 N_2 下將反應混合物攪拌 4 h。將反應混合物冷卻至室溫，且添加水(4 L)。分離各層且以 EtOAc (3×2 L) 萃取水相。將合併之有機層以鹽水(3 L)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法($\text{PE}:\text{EtOAc} = 5:1$ 至 $1:1$)純化，以得到呈淺棕色固體之 4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(73 g，產率：43%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 205.8。

11. 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成



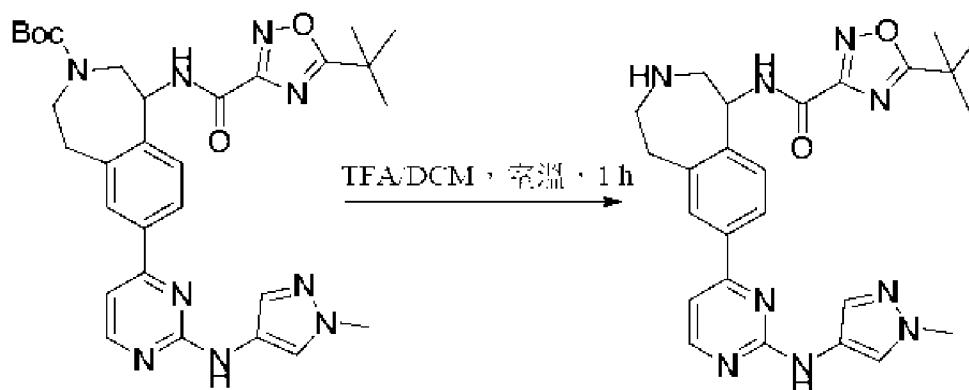
【0133】 向 4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(1.4 kg, 6.8 mol)中添加 HBr (11.2 L，38%水溶液)。將反應混合物加熱至 100°C ，且在該溫度下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，然後添加 POCl_3 (11.2 L)。將反應混合物加熱至 100°C ，且在該溫度下攪拌 16 h。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。將水(10 L)添加至殘餘物，且以 NaOH 水溶液(4 M)將溶液之 pH 調整至 $\text{pH} = 14$ 。以 EtOAc (3×10 L) 萃取鹼性水相。將合併之有機層以鹽水(9 L)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法($\text{PE}:\text{EtOAc} = 5:1$ 至 $2:1$)純化，以得到呈白色固體之 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(770 g，產率：54%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 210.0。

12. 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成



【0134】 在 N_2 下向 7-溴-1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯(510 mg, 1.03 mmol)及 PinB-BPin (263 mg, 1.0 mmol)於乾式 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中快速添加 KOAc (303 mg, 3.09 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (81 mg, 0.1 mmol)。在 $100^\circ C$ 、 N_2 下將混合物攪拌 12 h。冷卻之後，添加 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(237 mg, 1.13 mmol)、 K_2CO_3 (213 mg, 1.54 mmol)、及 H_2O (2.5 mL)。在 $100^\circ C$ 、 N_2 下將混合物攪拌 12 h。冷卻之後，將混合物濃縮且藉由矽膠管柱(CH_2Cl_2 :PE:EtOAc = 1:1:1)純化，以得到呈黃色固體之 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯(250 mg，產率：41%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 588.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.54-5.47 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)。

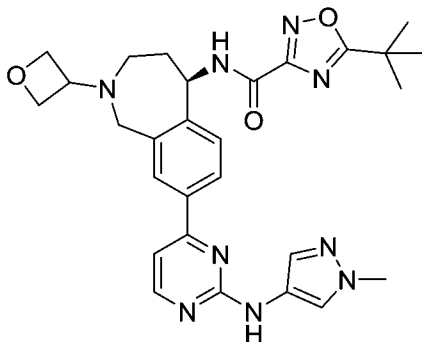
13. 5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成



【0135】 向 TFA (1 mL)於 CH_2Cl_2 (2 mL)中之溶液中添加 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯(230 mg, 0.39 mmol)。將混合物在室溫

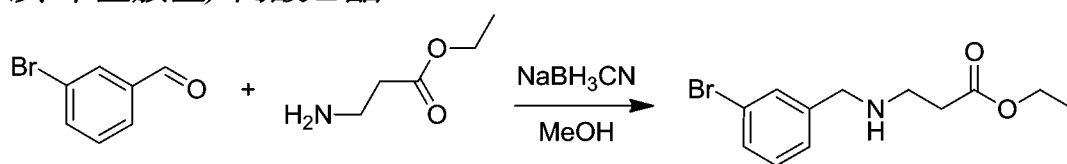
下攪拌 1 h，然後濃縮並藉由製備型 HPLC (CH₃CN/水 NH₄HCO₃ 0.05% 作為流動相) 純化，以得到 5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺 (120 mg，產率：58%)。ESI-MS (M+H)⁺: 488.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.37-8.35 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

實例 2. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺 (化合物 2)



方法 1：

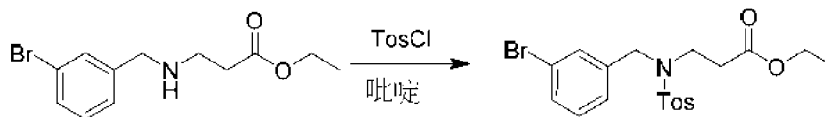
1. 3-(3-溴-苄基胺基)-丙酸乙酯



【0136】 向 3-氨基丙酸乙酯 (46.0 g, 0.3 mol) 及 3-溴苯甲醛 (55.5 g, 0.3 mol) 於 MeOH (1.2 L) 中之溶液中逐份添加三乙胺 (60.7 g, 0.6 mol) 及 NaCNBH₃ (56.5 g, 0.9 mol)。在室溫下將所得混合物攪拌 4 h。將反應混合物在真空中濃縮，且將殘餘物以水 (600 mL) 稀釋。以 EtOAc (3×500 mL) 萃取混合物。將合併之有機層以鹽水 (100 mL) 洗滌，在無水 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾，且在真空中濃縮，以得到呈淡黃色油狀物之 3-(3-溴-苄基胺基)-丙酸乙酯 (46.5 g，產率：54%)。 ¹H NMR

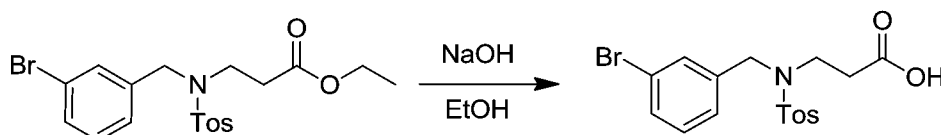
(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

2. 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙酸乙酯之製備



【0137】 在室溫下向 3-(3-溴-苄基胺基)-丙酸乙酯(45.6 g, 0.16 mol)於吡啶(500 mL)中之溶液中添加 TosCl (61.0 g, 0.32 mol)。在 120℃下將反應混合物攪拌 16 h。在真空中移除溶劑以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:EtOAc = 10:1 至 5:1)純化，以得到呈淡黃色油狀物之 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙酸乙酯(61 g，產率：88%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

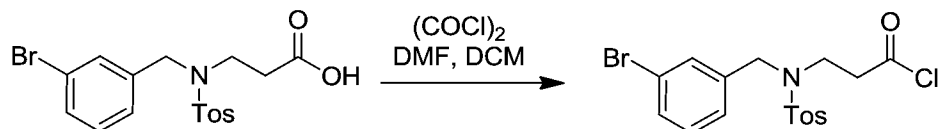
3. 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙酸之製備



【0138】 向 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙酸乙酯(60.0 g, 0.14 mol)於混合溶劑 EtOH (600 mL)及 H_2O (60 mL)中逐份添加 NaOH (11.2 g, 0.28 mol)，在 60℃下將反應溶液攪拌 4 h。將反應溶液冷卻至 0℃且以濃 HCl 酸化至 pH = 5。將溶劑在真空中濃縮以得到一殘餘物，以 EtOAc (3×150 mL)萃取該殘餘物。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮以得到呈白色固體之 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙酸(45.2 g，產率：78.6%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300

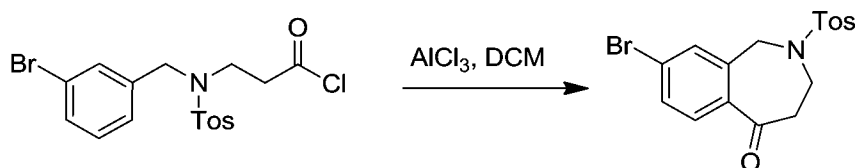
MHz): δ 12.28 (br, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。

4. 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙醯氯之製備



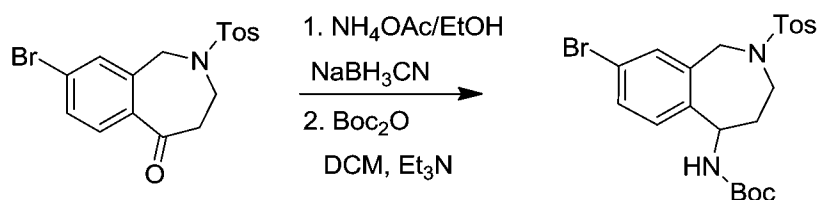
【0139】 向 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙酸(45.2 g, 0.11 mol)於 CH_2Cl_2 (1000 mL)中之溶液中逐滴添加 DMF (1 mL)且逐份添加草醯氯(27.9 g, 0.22 mol)。在 55℃下將反應溶液攪拌 2 h。將混合物在真空中濃縮以得到呈黑色油狀物之粗 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙醯氯(47.2 g, 產率：99%)，其用於下一步驟而無需進一步純化。

5. 8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-1,2,3,4-四氫-苯并[c]氮呋-5-酮之製備



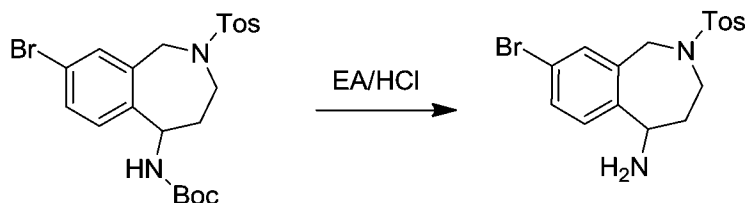
【0140】 在室溫下向 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基]-丙醯氯 (47.0 g, 0.11 mol)於無水 CH_2Cl_2 (1200 mL)中之溶液中逐份添加 AlCl_3 (29.3 g, 0.22 mol)。在 55℃下將反應混合物攪拌 2 h。將反應混合物傾倒至冰水(1.2 L)中且以(500 mL)萃取。在真空中將有機層濃縮以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:EtOAc = 5:1 至 2:1)純化，以得到呈白色固體之 8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-1,2,3,4-四氫-苯并[c]氮呋-5-酮(35 g, 產率：81%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.42 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

6. [8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基]-胺甲酸第三丁酯之製備



【0141】 在室溫下向 8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-1,2,3,4-四氫-苯并[c]氮呷-5-酮 (32.0 g, 0.08 mol) 於 EtOH (600 mL) 中之溶液中逐份添加 NH₄OAc (18.5 g, 0.24 mol) 及 NaCNBH₃ (14.9 g, 0.24 mol)。然後在 95℃ 下將反應混合物攪拌 16 h。將混合物傾倒至冰水 (500 mL) 中，然後在真空中移除 EtOH。以 CH₂Cl₂ (3×500 mL) 萃取殘餘物。將合併之溶劑濃縮。在室溫下將殘餘物再溶解於 CH₂Cl₂ (300 mL) 中且添加三乙胺 (12.2 g, 0.12 mol) 及 (Boc)₂O (34.6 g, 0.12 mol)。在室溫下將混合物攪拌 4 h，然後在真空中濃縮，以得到粗產物。將粗產物藉由矽膠管柱層析法 (石油醚:EtOAc = 8:1 至 2:1) 純化，以得到呈白色固體之 [8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呷-5-基]-胺甲酸第三丁酯 (16.7 g，產率：42%)。¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 7.62-7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.53 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

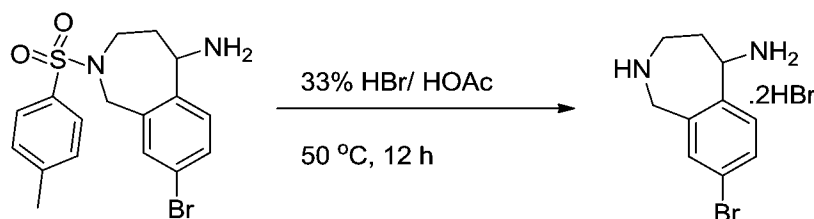
7. 8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呷-5-基胺之製備



【0142】 在 25℃ 下將 [8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呷-5-基]-胺甲酸第三丁酯 (14.8 g, 0.03 mol) 於 HCl/EtOAc (150 mL) 中之溶液攪拌 4 h。將所得固體過濾且以 MeOH 及 Et₂O 洗滌，以得到呈白色固體之產物 8-溴-2-(甲苯-4-磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呷-5-基胺 (10.5 g，產率：89%)。¹H NMR

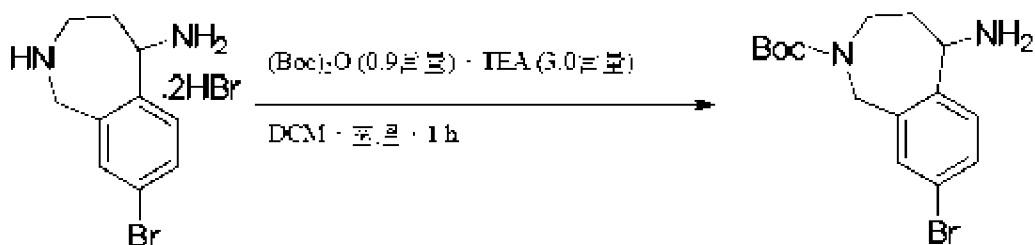
(DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.79 (br, 3H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H) 。 LC-MS: m/z 395.0/397.0 $[M+H]^+$ 。

8. 8-溴-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-胺之合成



【0143】 在 50℃下將 8-溴-2-(4-甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基胺(2.00 g, 5.06 mmol)於 HBr (33%於乙酸中之溶液, 20 mL)中之溶液加熱 12 h 。冷卻至室溫之後，將混合物以 EtOAc (50 mL)稀釋。將白色固體藉由過濾收集且在真空中乾燥，以得到粗產物 8-溴-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-胺(1.66 g，產率：82%)，其直接用於下一步驟。ESI-MS $(M+H)^+$ 241.1 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.72-7.55 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 1H) 。

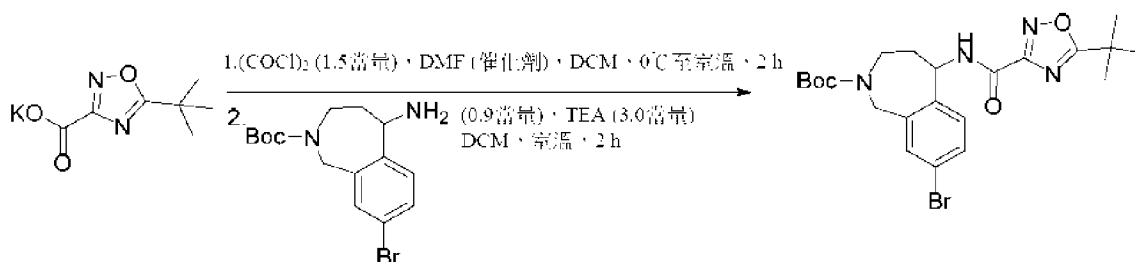
9. 5-胺基-8-溴-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之合成



【0144】 向 8-溴-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-胺(640 mg, 1.60 mmol)及三乙胺(490 mg, 4.8 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加(Boc) $_2$ O (314 mg, 1.44 mmol) 。在室溫下將混合物攪拌 1 h 。以 CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋之後，將混合物以

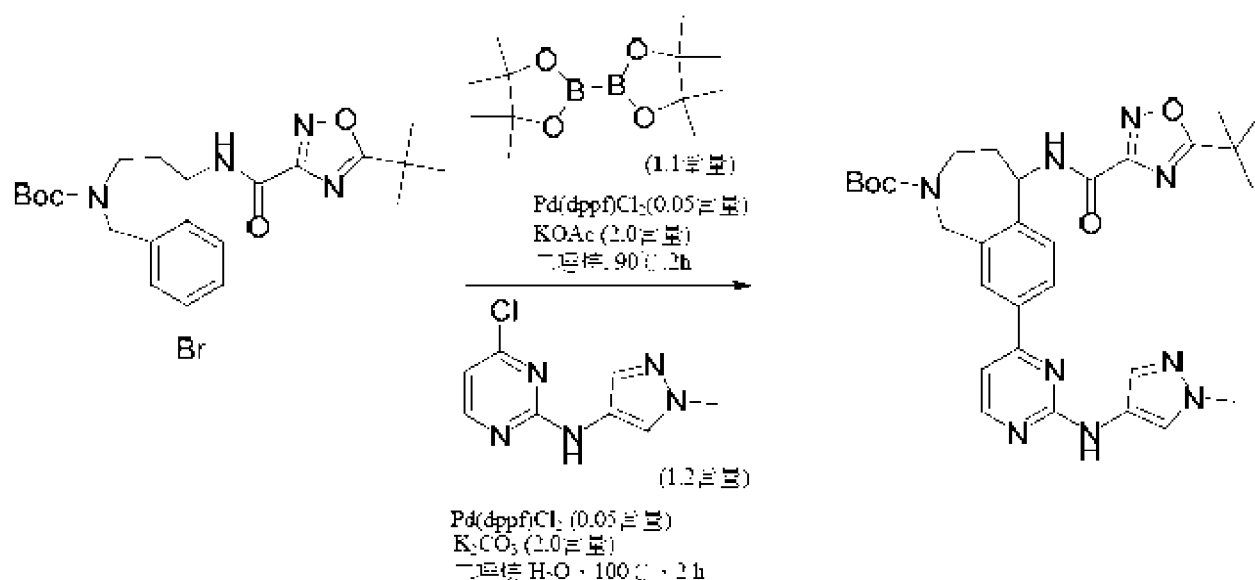
鹽水(20 mL×2)洗滌。將有機相在真空中濃縮，且將殘餘物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到無色油狀物 5-胺基-8-溴-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(364 mg，產率：67%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 341.1。

10. 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之製備



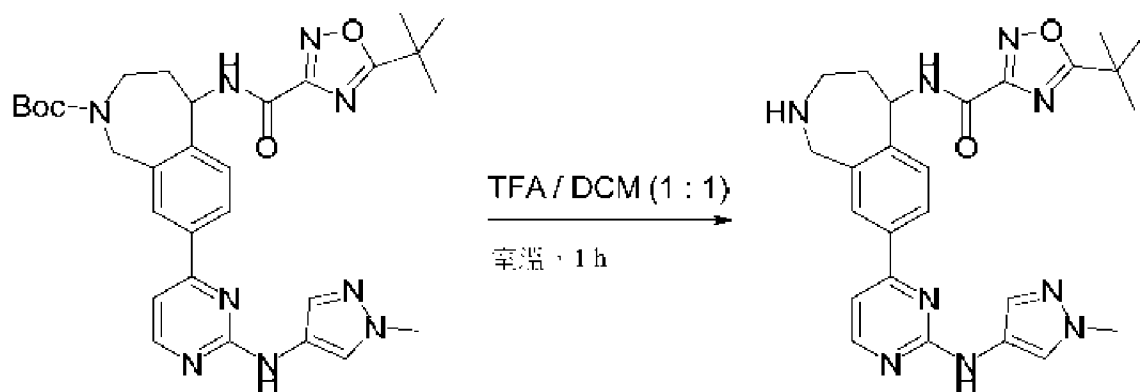
【0145】 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之合成類似於實例 1 步驟 8 中 7-溴-1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(4.5 g，產率：70%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 493.3。

11. 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之製備



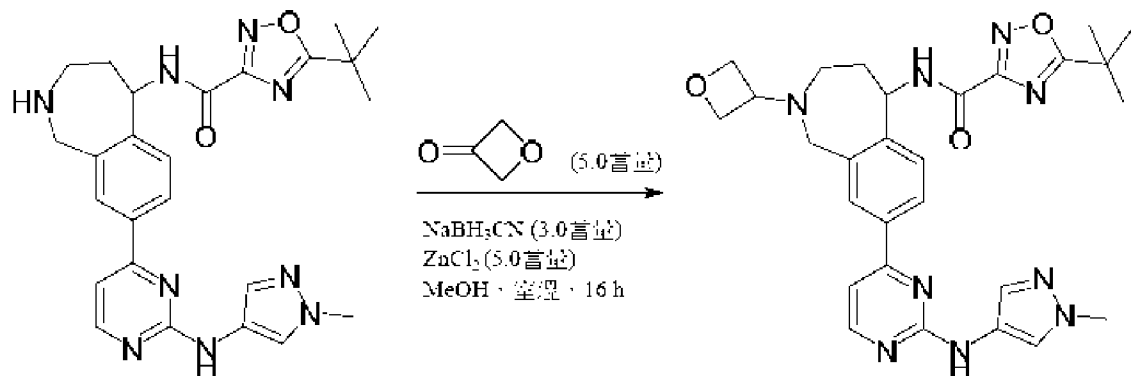
【0146】 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之合成類似於實例 1 步驟 12 中 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之製備。將粗產物藉由矽膠管柱層析法($\text{EtOAc/MeOH} = 15:1$)純化，以得到呈黃色固體之 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(1.2 g，產率：28%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 588.3。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.43-8.38 (m, 1H), 8.11-7.95 (m, 3H), 7.67-7.48 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 3H), 3.64-3.54 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 9H), 1.22 (s, 9H)。

12. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之製備



【0147】 向 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(600 mg, 1.0 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加 TFA (5 mL), 在室溫下將混合物攪拌 1 h。濃縮之後, 將粗產物(440 mg, 產率: 85%)用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 488.3。

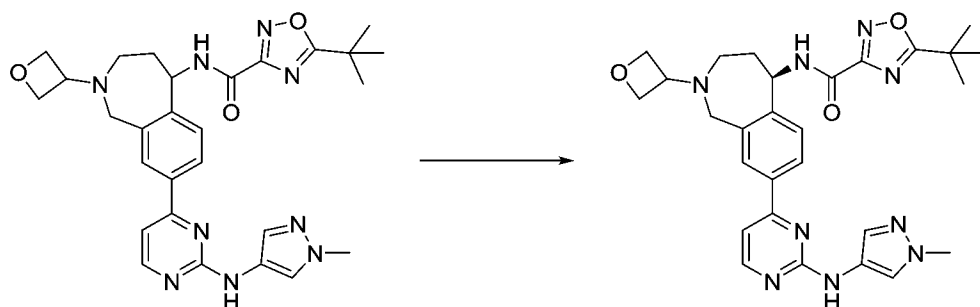
13. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之製備



【0148】 向 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(180 mg, 0.36 mmol)及二氫呋喃-3(2H)-酮(132 mg, 1.8 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 NaBH_3CN (66 mg, 1.08 mmol)及 ZnCl_2 (246 mg, 1.8 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 16 h。濃縮且以水(30 mL)稀釋之後, 以 EtOAc (80 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層以 H_2O (60 mL)洗滌且濃縮。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05%

NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(114 mg，產率：49%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 544.3。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 4H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

14. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之製備



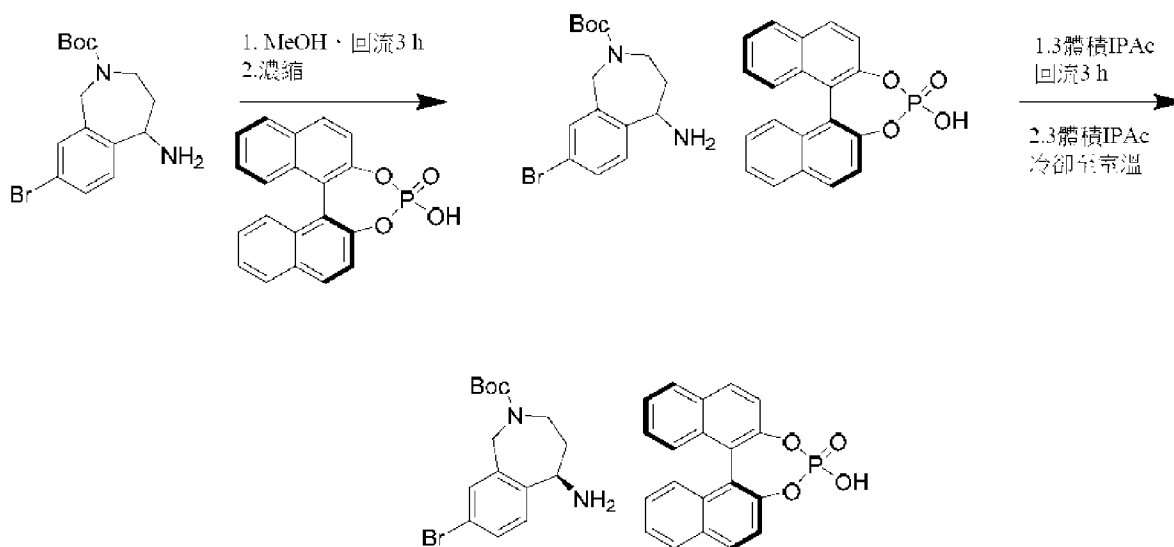
【0149】 使 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺經歷 SFC 分離(OD-H (2×25 cm)，30%甲醇/ CO_2 ，100 巴，60 mL/min，220 nm，注射體積：1.5 mL，9 mg/mL，甲醇)且產生 34.8 mg 峰 1 (化學純度 99%，ee >99%)及 37.1 mg 峰 2 (化學純度 99%，ee >99%)。

【0150】 峰 2 被指定為 5-第三丁基-1,2,4-噁二唑-3-羧酸 {(R)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-氧呔-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-5-基}-醯胺：LCMS: Rt 0.88 min， m/z 544.00。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.40 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.87 - 8.09 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 5.27$

Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.55 - 4.77 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.75 - 3.85 (m, 3H), 2.75 - 3.10 (m, 2H), 1.89 - 2.42 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

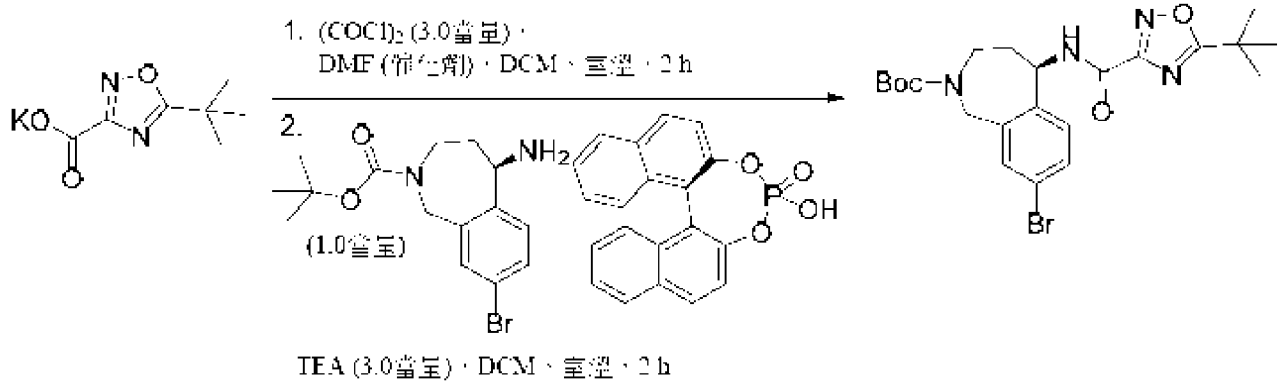
方法 2

1. 掌性拆分 5-胺基-8-溴-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯以得到具有(11bS)-4-羥基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二噁磷雜庚英 4 氧化物之(R)-5-胺基-8-溴-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯化合物(1:1)



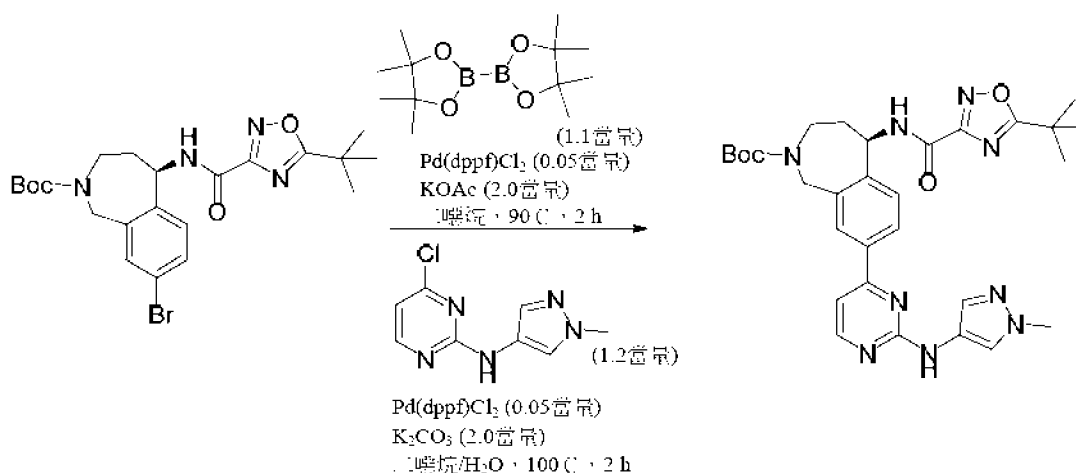
【0151】 向 5-胺基-8-溴-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(800 g, 2.34 mol)中添加 MeOH (4.8 L)及(S)-(-)-1,1'-聯萘-2,2'-二基磷酸氫酯(816.6 g, 2.34 mol)。將混合物在 25℃下攪拌 30 min 且形成黃色漿料。將漿料在回流(70℃)下攪拌以得到黃色溶液。將混合物濃縮至乾燥且添加 IPAc (3.44 L)。將混合物加熱至 70℃且在該溫度下攪拌 3 h。將反應混合物冷卻至室溫，且添加另一份 IPAc (3.44 L)。在室溫下繼續攪拌反應混合物 16 h。將漿料在離心機上過濾，且將濾餅洗滌三次，每次用 7 體積 IPAc。將濕濾餅短暫乾燥以得到呈白色固體之具有(11bS)-4-羥基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二噁磷雜庚英 4 氧化物之(R)-5-胺基-8-溴-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯化合物(1:1) (515 g，產率：64%([假定最大回收率 50%]，91.3% ee)。可重複再結晶程序以將 ee 增加至 97.2%。

2. (R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之製備



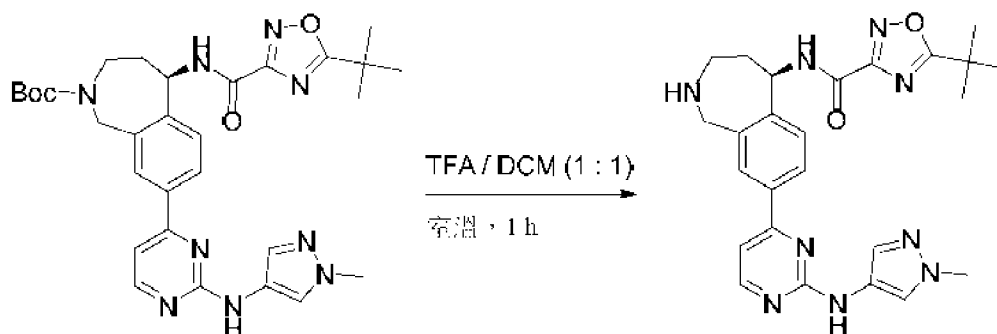
【0152】 向 5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸鉀(800 mg, 4.0 mmol)及草醯氯(2.0 g, 16 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加 DMF (催化劑)。將混合物在室溫下攪拌 2 h，然後以 CH₂Cl₂ 濃縮兩次。將殘餘物以 CH₂Cl₂ (20 mL)稀釋，且添加具有(11bR)-4-羥基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二噁磷雜庚英 4 氧化物之(R)-5-胺基-8-溴-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯化合物(1:1) (2.0g, 3.0 mmol)及三乙胺(900 mg, 9.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h 且濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 y (PE:EtOAc = 2:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.2 g，產率：80%)。ESI-MS (M+Na)⁺: 515.1。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.61-5.50 (m, 1H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.40-1.37 (m, 9H)。

3. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0153】 (R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成類似於實例 1 步驟 12 中 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成。將粗物質藉由矽膠層析法(EtOAc:MeOH = 15:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.5 g，產率：43%)。ESI-MS (M+H)⁺: 588.3。

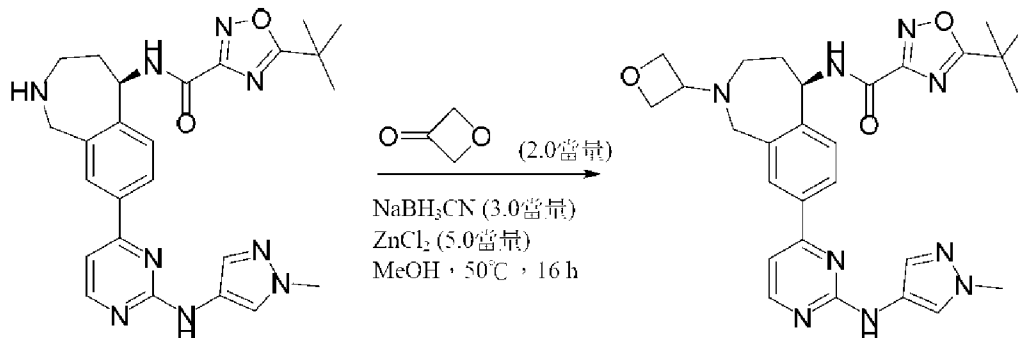
4. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成



【0154】 向(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.4 g, 2.3 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之溶液中添加 TFA (10 mL)。在室溫下將混合物攪拌 1

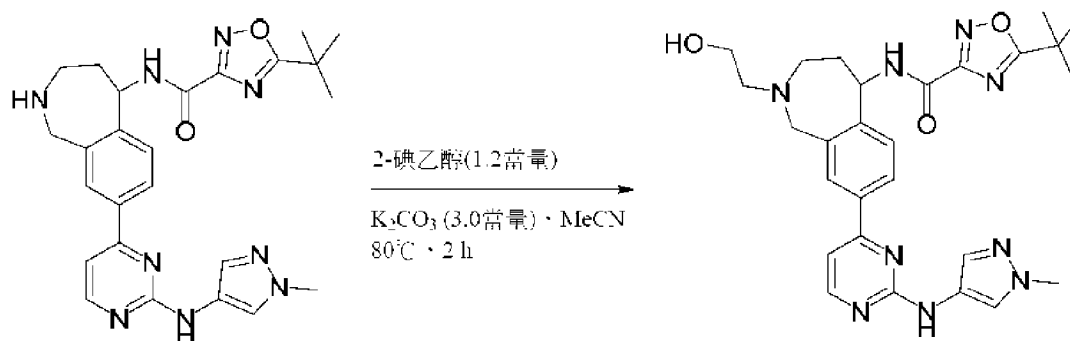
h。將反應混合物濃縮且將粗產物(1.0 g, 產率: 81%)用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 488.3。

5. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(I-RP33)之合成



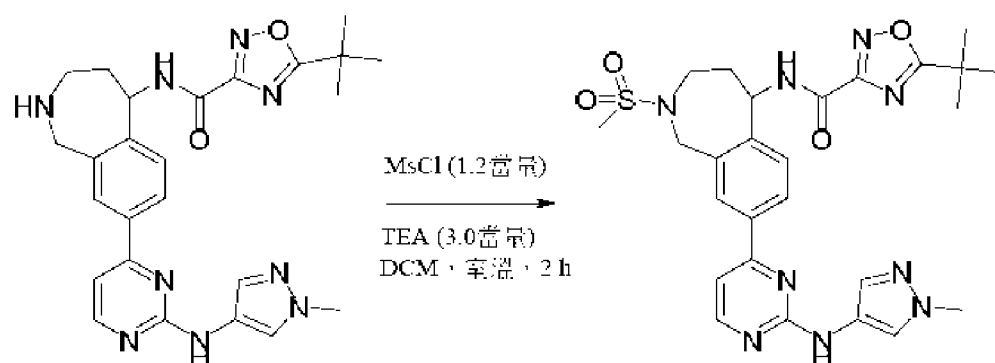
【0155】 (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於上文在方法 1 步驟 13 中所述之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗物質藉由矽膠層析法(EtOAc:MeOH = 20:1)純化, 以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(746 mg, Y: 67%)。ESI-MS (M+H)⁺: 544.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78-4.67 (m, 4H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

實例 3. 5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 3)



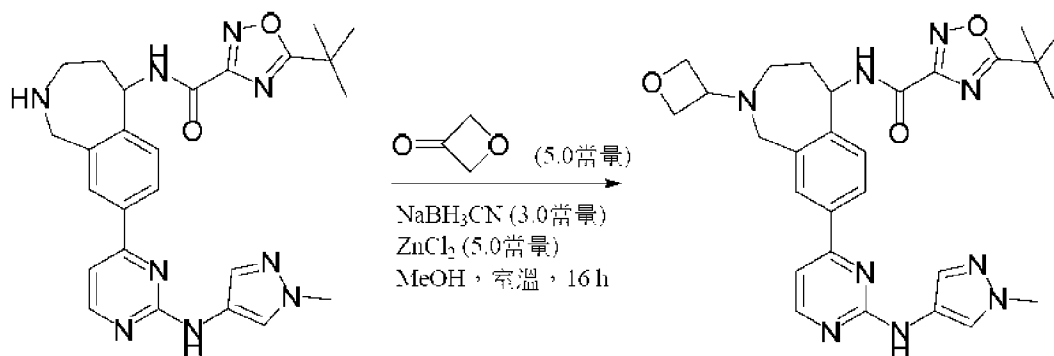
【0156】 向 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(200 mg, 0.41 mmol)於 CH₃CN (20 mL)中之溶液中添加 2-碘乙醇(141 mg, 0.82 mmol)及 K₂CO₃ (170 mg, 1.23 mmol)。在 80℃下將混合物攪拌 2 h。將混合物以 EtOAc (100 mL)稀釋，以水(60 mL)洗滌，且濃縮。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH₄HCO₃ 之 CH₃CN/H₂O 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(90 mg, 產率: 32%)。ESI-MS (M+H)⁺: 532.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。

實例 4. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 4)



【0157】 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 15 中 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺 (98 mg，產率：60%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 566.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.72 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.39-2.21 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

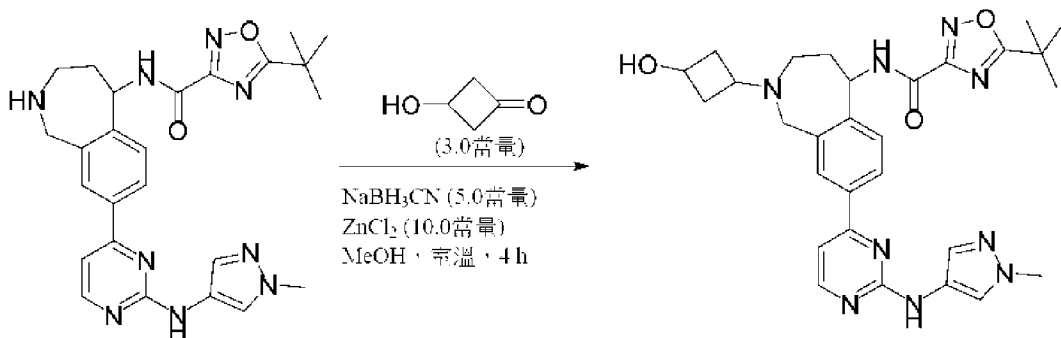
實例 5. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 5)



【0158】 向 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(180 mg, 0.36 mmol)及二氫呋喃-3(2H)-酮(132 mg, 1.8 mmol)於 MeOH (20 mL)中之溶液中添加 NaBH_3CN (66 mg, 1.08 mmol)及 ZnCl_2 (246 mg, 1.8 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 16 h。濃縮且以水(30 mL)稀釋之後，以 EtOAc (80 mL $\times$ 2)萃取混合物。將合

併之有機層以 H₂O (60 mL)洗滌且濃縮。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH₄HCO₃ 之 CH₃CN/H₂O 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(114 mg，產率：49%)。ESI-MS (M+H)⁺: 544.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 4H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

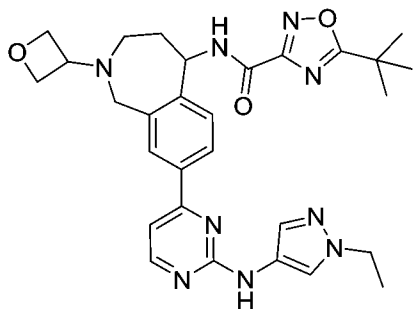
實例 6. 5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 6)



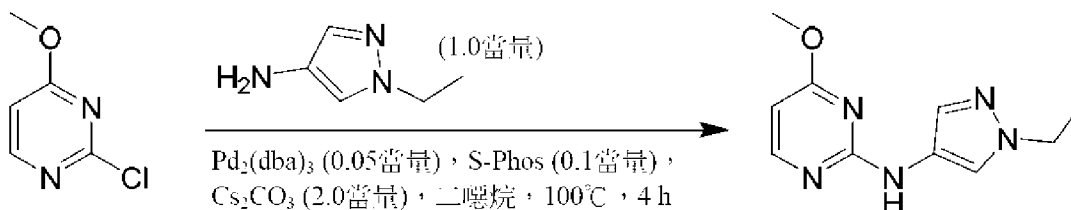
【0159】 5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 5 中 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗產物藉由矽膠層析法(EtOAc:MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(102 mg，產率：53%)。ESI-MS (M+H)⁺: 557.7。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 10.0 Hz,

1H), 3.86-3.78 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

實例 7. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 7)

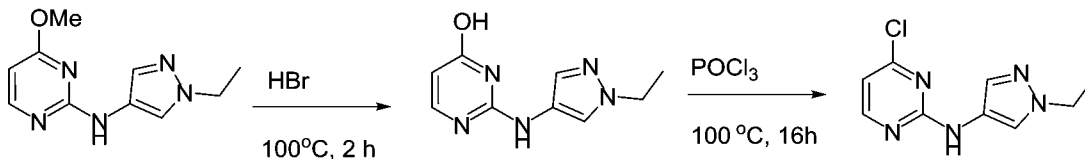


1. 4-甲氧基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成



【0160】 4-甲氧基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成類似於實例 1 步驟 10 中 4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成。將粗物質藉由矽膠層析法(PE:EtOAc = 1:1)純化，以得到呈淺棕色固體之 4-甲氧基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(420 mg，產率：43%)。ESI-MS (M+H)⁺: 220.1。

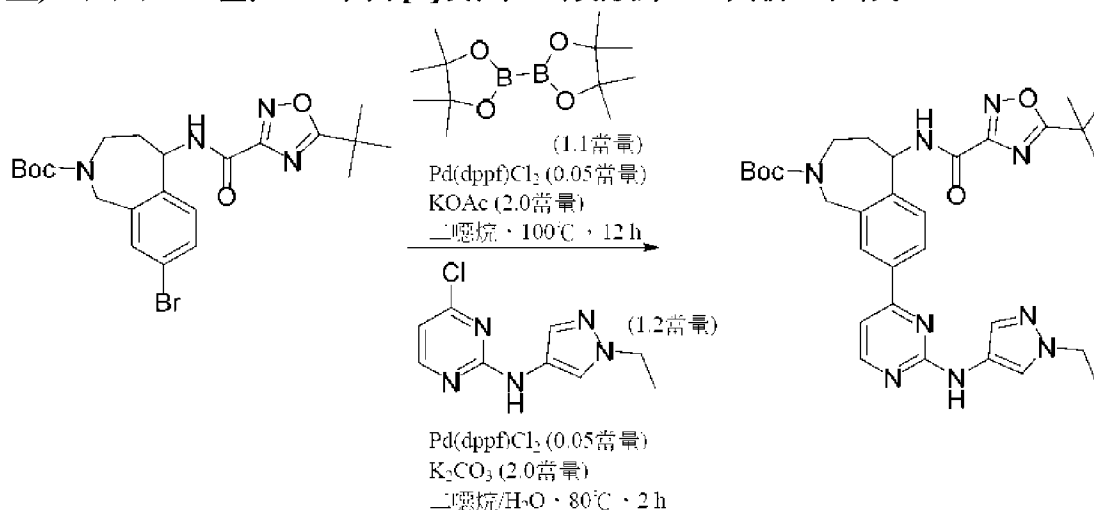
2. 4-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成



【0161】 向 4-甲氧基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(420 mg, 1.9 mmol)中添加 HBr (5 mL，48%水溶液)。將反應混合物加熱至 100℃，且在該溫度下攪拌 2 h。濃縮反應混合物，然後添加 POCl₃ (5 mL)。將反應混合物加熱至 100℃，且在該溫度下攪拌 16 h。將反應混合物冷卻至室溫並傾倒至冰水中。以 NaOH 水溶液(5 M)將溶液之 pH 調整至 pH = 8。以 EtOAc (2×30 mL)萃取鹼性水相。將合

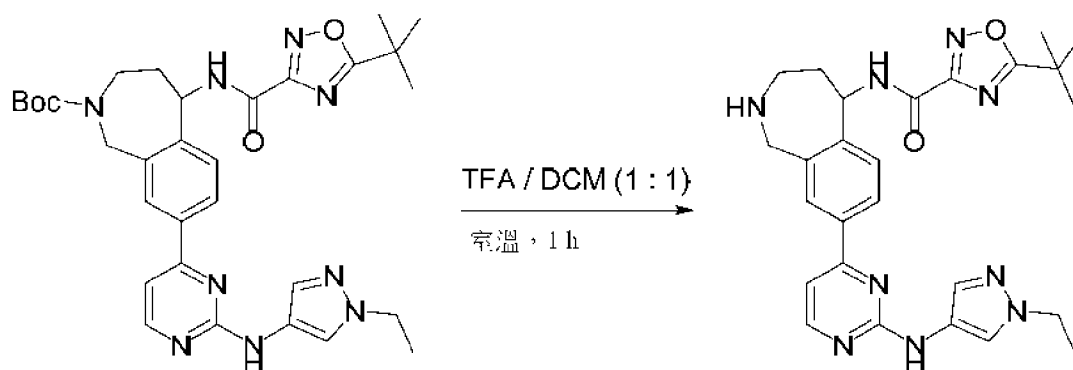
併之有機層以鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法(PE:EtOAc = 1:1)純化，以得到呈白色固體之 4-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(220 mg，產率：51%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 224.1。

3. 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



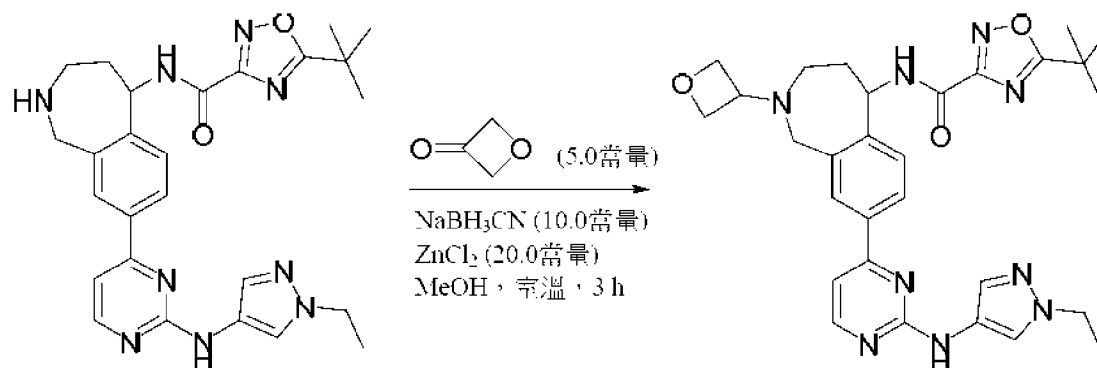
【0162】 在 N_2 下向 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(560 mg, 1.13 mmol)及 PinB-BPin (288 mg, 1.10 mmol)於乾式 1,4-二噁烷(11 mL)中之混合物中快速添加 KOAc (332 mg, 3.39 mmol)及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89 mg, 0.11 mmol)。在 100°C 、 N_2 下將混合物攪拌 12 h。冷卻之後，添加 4-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(301 mg, 1.35 mmol)、 K_2CO_3 (312 mg, 2.26 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89 mg, 0.11 mmol)、及 H_2O (2.5 mL)。在 80°C 、 N_2 下將混合物攪拌 2 h。冷卻之後，將混合物濃縮且藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 3:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(200 mg，產率：29%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 602.2。

4. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之製備



【0163】 向 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(200 mg, 0.33 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加 TFA (5 mL)，在室溫下將混合物攪拌 1 h。濃縮之後，將粗產物(166 mg，產率：100%)用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 502.7。

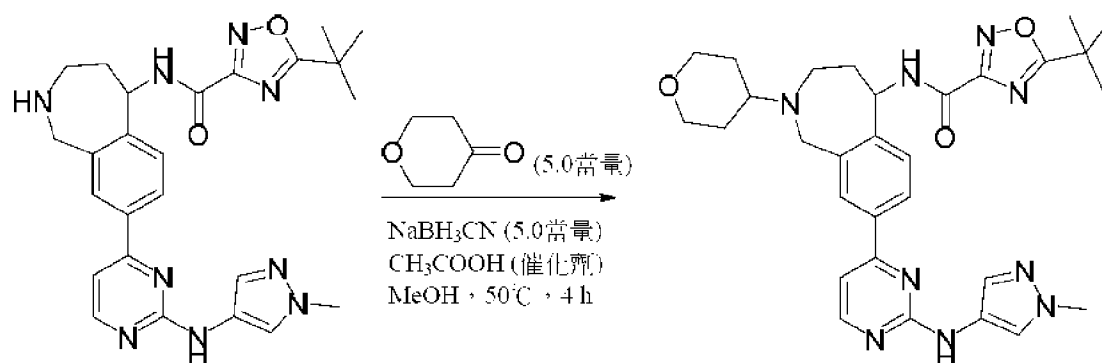
5. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(I-RP1)之合成



【0164】 向 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(166 mg, 0.33 mmol)及二氫呋喃-3(2H)-酮(119 mg, 1.65 mmol)於 MeOH (18 mL)中之溶液中添加 NaBH_3CN (21 mg, 0.33 mmol)及 ZnCl_2 (90 mg, 0.66 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 h。濃縮且以水(30 mL)稀釋之後，以 EtOAc (80 mL $\times$ 2)萃取混合物。將合併之有機層以 H_2O (60 mL)洗滌且濃縮。將粗產物藉由製備型 TLC (CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(I-RP1)。

基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(60 mg, 產率: 32%)。ESI-MS (M+H)⁺: 557.7。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.82-4.66 (m, 4H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91-3.72 (m, 3H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

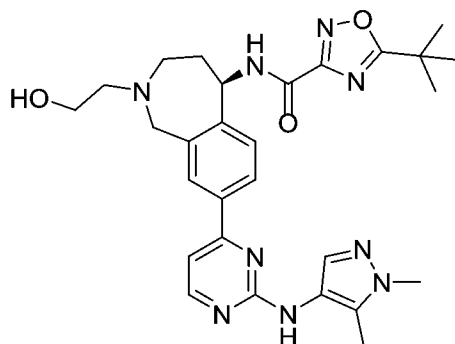
實例 8. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 8)



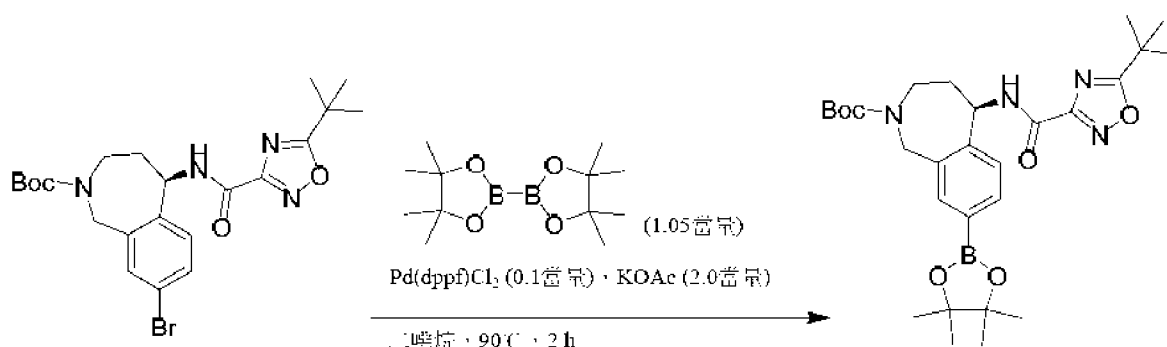
【0165】 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 12 步驟 4 中 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH₄HCO₃ 之 CH₃CN/H₂O 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(20 mg, 產率: 14%)。ESI-MS (M+H)⁺: 572.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.30 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.19-3.88

(m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

實例 9. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 9)



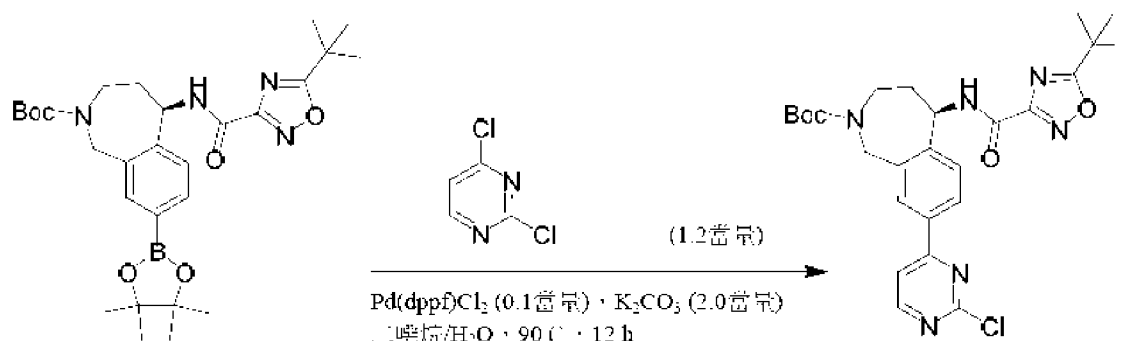
1. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0166】 在 90℃、氮氣下將(R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.2 g, 2.43 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (650 mg, 2.56 mmol)、KOAc(477 mg, 4.86 mmol)、及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (196 mg, 0.24 mmol)於 30 mL 1,4-二噁烷中之混合物攪拌 2 h。冷卻至室溫之後，將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋，以水(50 mL×2)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮，以得到(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫

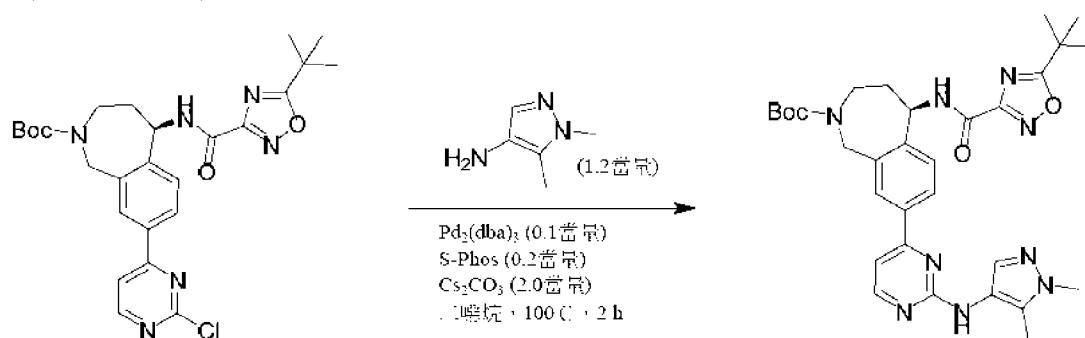
-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯，其用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 541.3。

2. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



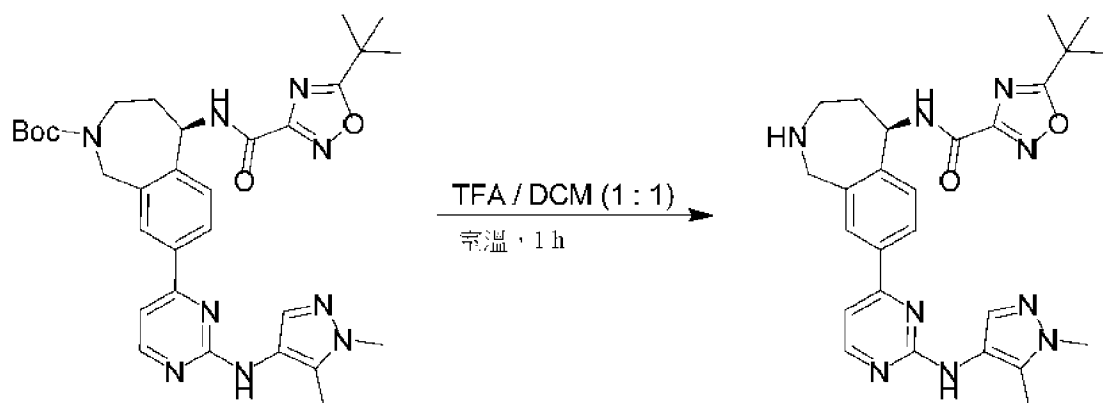
【0167】 在 90℃、N₂ 氣氛下將(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.31 g, 2.43 mmol)、2,4-二氯嘧啶(344 mg, 2.31 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(196 mg, 0.24 mmol)、及 K₂CO₃(672 mg, 4.86 mmol)於 20 mL 二噁烷/H₂O (4:1)中之混合物攪拌 12 h。移除溶劑之後，將殘餘物藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂:MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(900 mg，產率：70% (兩個步驟))。ESI-MS (M+H)⁺: 527.2。

3. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0168】 在 100□、氮氣下將(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(900 mg, 1.71 mmol)、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(228 mg, 2.05 mmol)、Cs₂CO₃ (1.11 g, 3.42 mmol)、Pd₂(dba)₃(157 mg, 0.17 mmol)、及 S-Phos (140 mg, 0.34 mmol)於 15 mL 1,4-二噁烷中之混合物攪拌 2 h。將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋且以水(60 mL×2)洗滌。將有機相以 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法(DCM/MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(110 mg，產率：11%)。ESI-MS (M+H)⁺: 602.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.39-8.38 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.48-6.41 (m, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.34-1.30 (m, 9H)。

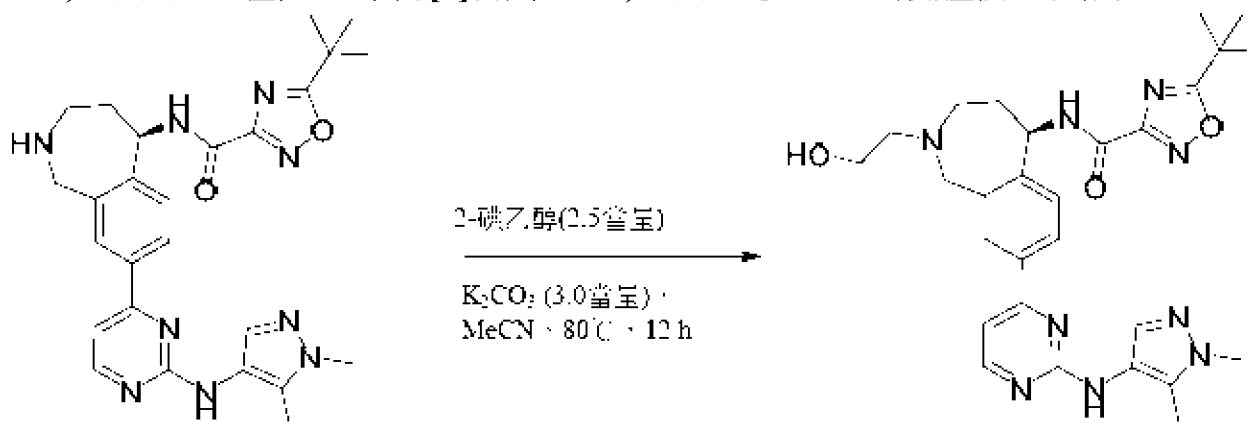
4. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成



【0169】 (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 2 中 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫

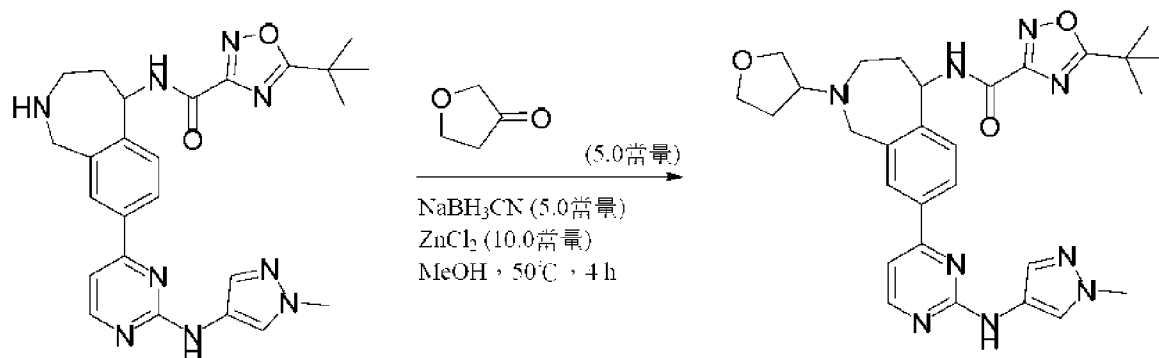
-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗物質向下進行而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 502.2。

5. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成



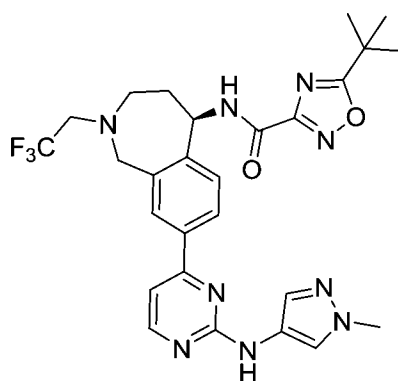
【0170】 (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 3 中 5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗物質藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂:MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(43 mg，產率 42%)。ESI-MS (M+H)⁺: 546.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

實例 10. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 10)

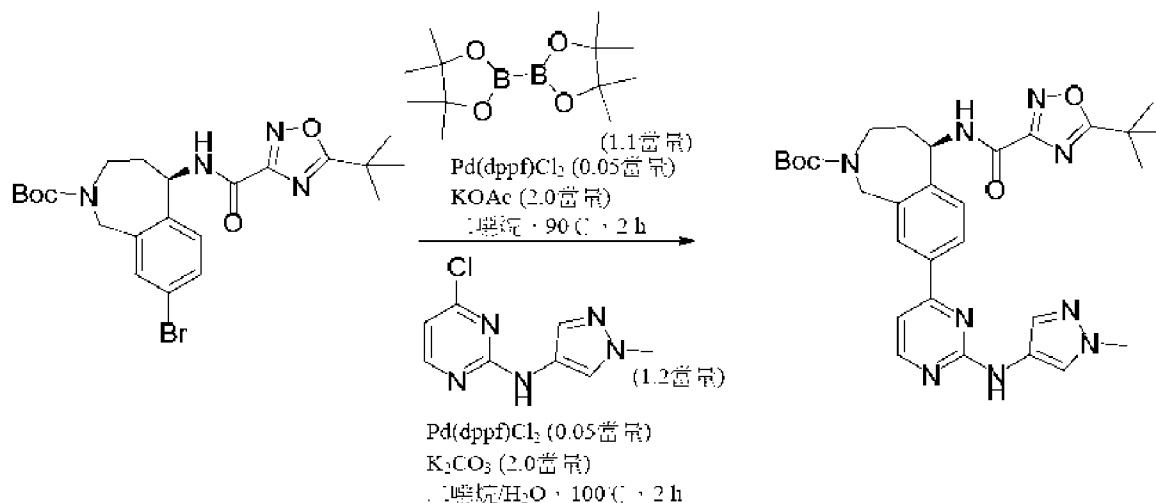


【0171】 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 7 步驟 3 中所述之合成。將粗物質藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(97 mg，產率：57%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 558.3。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 3H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.10-3.91 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.36-3.10 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

實例 11. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺 (化合物 11)

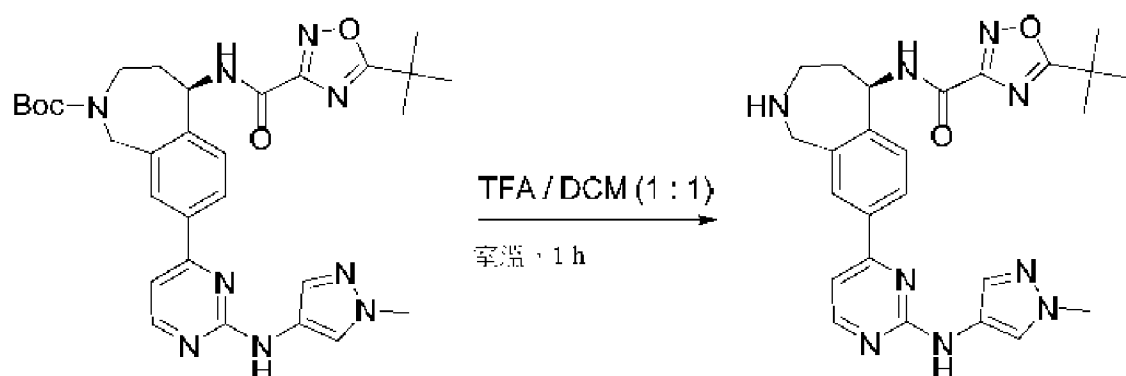


1. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



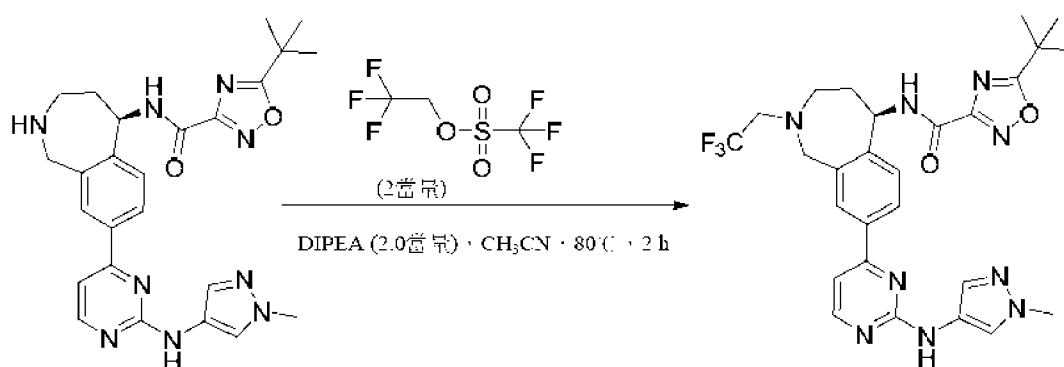
【0172】 (R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成類似於實例 1 步驟 12 中 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成。將粗物質藉由矽膠層析法(EtOAc:MeOH = 15:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.5 g，產率：43%)。ESI-MS (M+H)⁺: 588.3。

2. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成



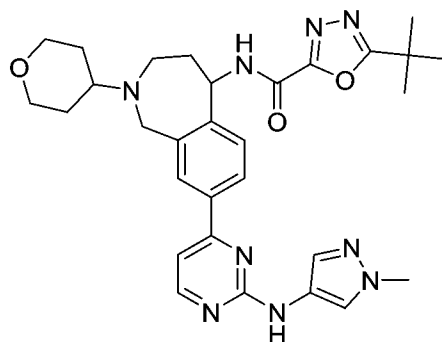
【0173】 向(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.4 g, 2.3 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加 TFA (10 mL)。在室溫下將混合物攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且將粗產物(1.0 g, 產率: 81%)用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 488.3。

3. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成

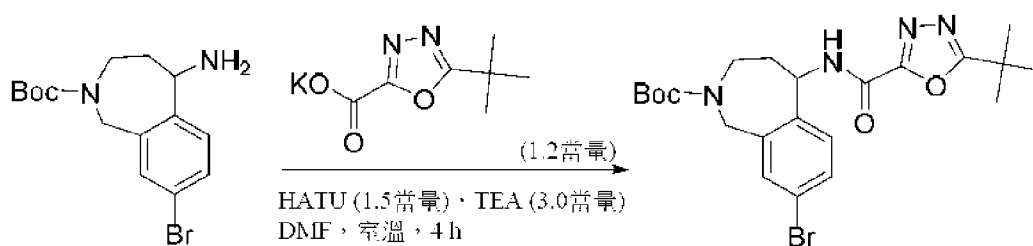


【0174】 向(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(75 mg, 0.15 mmol)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯(60 mg, 0.3 mmol)及 DIPEA (34 mg, 0.3 mmol)。在 80℃、微波下將混合物攪拌 2 h。將混合物濃縮且藉由製備型 TLC (DCM/MeOH=10:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(45 mg, 產率: 58%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 570.2。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.48-5.50 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

實例 12. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 12)

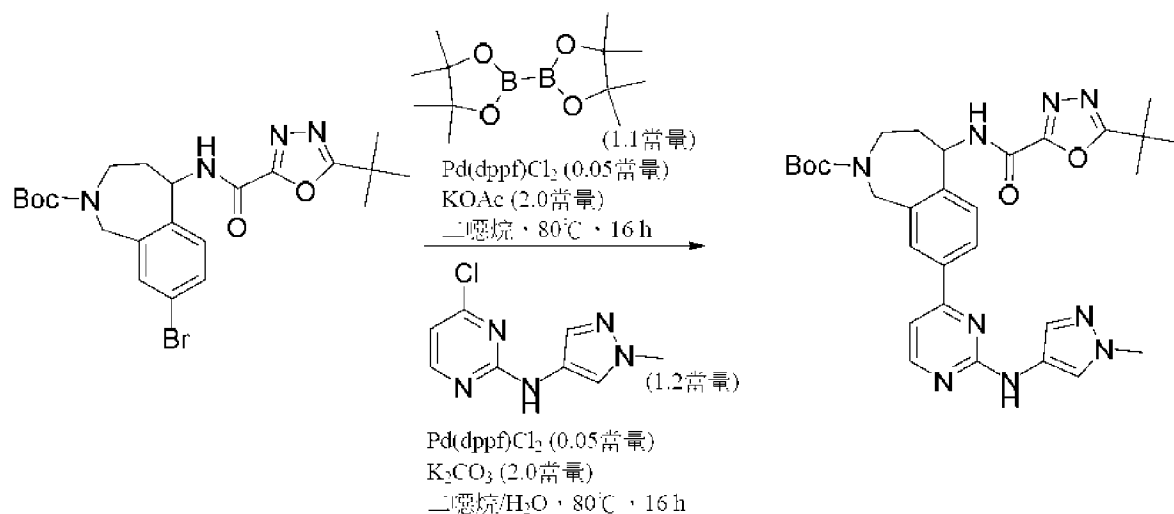


1. 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之製備



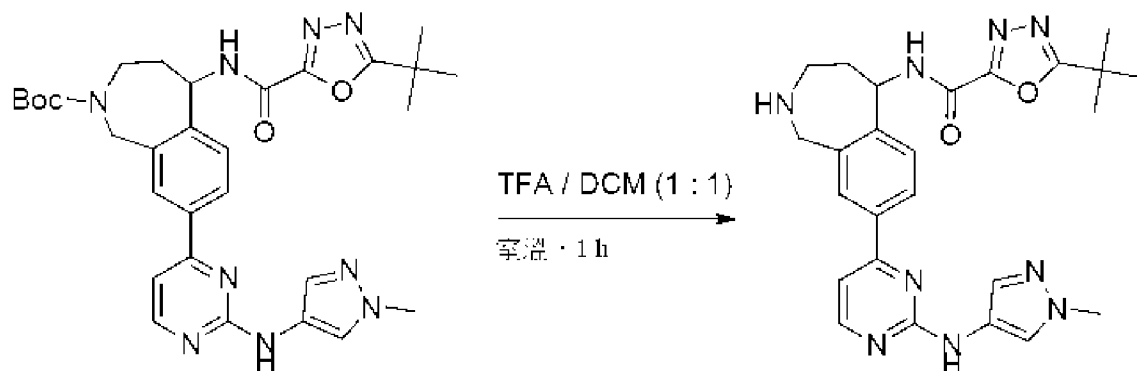
【0175】 向 5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸鉀(1.4 g, 6.7 mmol)及 HATU (3.2 g, 8.4 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.69 g, 16.8 mmol)及 5-胺基-8-溴-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(1.9 g, 5.6 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 4 h。以水(80 mL)稀釋之後，以 EtOAc (100 mL×2)萃取混合物。將合併之有機物以鹽水(80 mL)洗滌，乾燥且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(PE/EtOAc = 2:1)純化，以得到呈黃色固體之 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(1.8 g，產率：62%)。ESI-MS ($M+H-56$)⁺: 437.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.51-7.43 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43-1.42 (m, 9H)。

2. 5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之製備



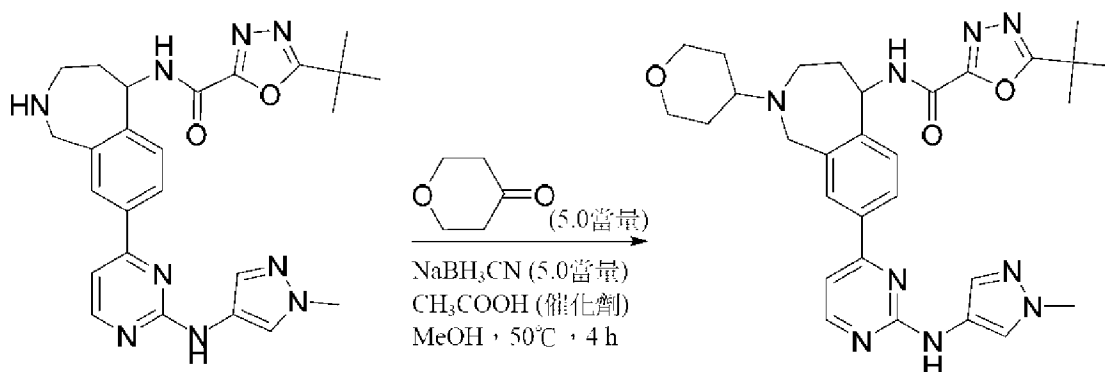
【0176】 在 80°C 、氮氣下將 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(1.6 g, 3.2 mmol)、PinB-BPin (802 mg, 3.84 mmol)、KOAc (640 mg, 6.4 mmol)、及 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (130 mg, 0.16 mmol) 於 20 mL 乾式 1,4-二噁烷中之混合物攪拌 16 h。將混合物冷卻至室溫之後，添加 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(802 mg, 3.84 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (130 mg, 0.16 mmol)、 K_2CO_3 (1.3 g, 9.6 mmol)、 H_2O (5 mL)，且在 80°C 下將所得混合物再攪拌 16 h。將混合物以 EtOAc (200 mL) 稀釋，以水(80 mL $\times$ 2)洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(EtOAc/MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(1.4 g，產率：86%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 588.3。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.42-8.38 (m, 1H), 8.11-7.95 (m, 3H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.64-5.62 (m, 1H), 4.85-4.47 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.43-1.34 (m, 9H)

3. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之製備



【0177】 向 5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯(600 mg, 1.02 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中添加 TFA (5 mL)。在室溫下將混合物攪拌 1 h。移除溶劑之後，將殘餘物在真空中乾燥，以得到粗標題產物(460 mg，產率：80%)，其用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 488.3。

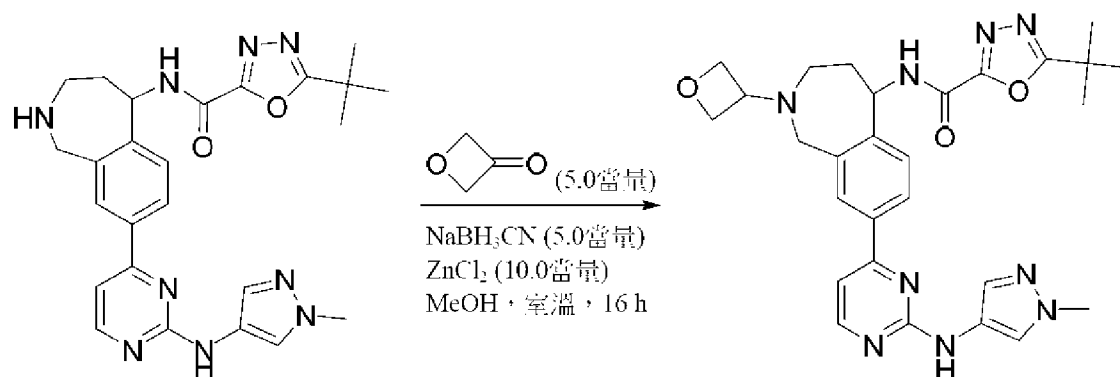
4. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0178】 向 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(170 mg, 0.35 mmol)及二氫-哌喃-4-酮(175 mg, 1.75 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加 NaBH_3CN (112 mg, 1.75 mmol)及 CH_3COOH (催化劑)。在 50°C 下將混合物攪拌 4

h。冷卻至室溫之後，以濃 NH_4OH 將混合物調整至 $\text{pH} = 8$ 。濃縮之後，將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(24 mg，產率：9%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 572.3。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.08-3.86 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 3H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

實例 13. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 13)

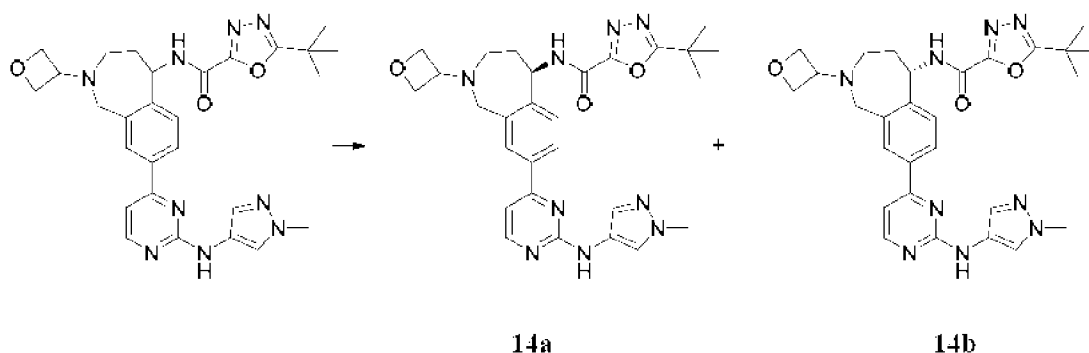


【0179】 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成類似於實例 8 中 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(59 mg，產率：33%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 544.2。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :

8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.65-5.55 (m, 4H), 3.83-3.67 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

實例 14. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 14a) 及(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 14b)

方法 1



【0180】 使 5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸 {8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-氧呔-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-5-基}-醯胺(264 mg)經歷 SFC 分離(OD-H (2×25 cm), 30%甲醇(0.1% DEA)/CO₂, 100 巴, 65 mL/min, 220 nm, 注射體積: 0.5 mL, 4 mg/mL, 甲醇)且產生 93 mg 峰 1 (化學純度>99%, ee >99%)及 97 mg 峰 2 (化學純度>99%, ee >99%)。

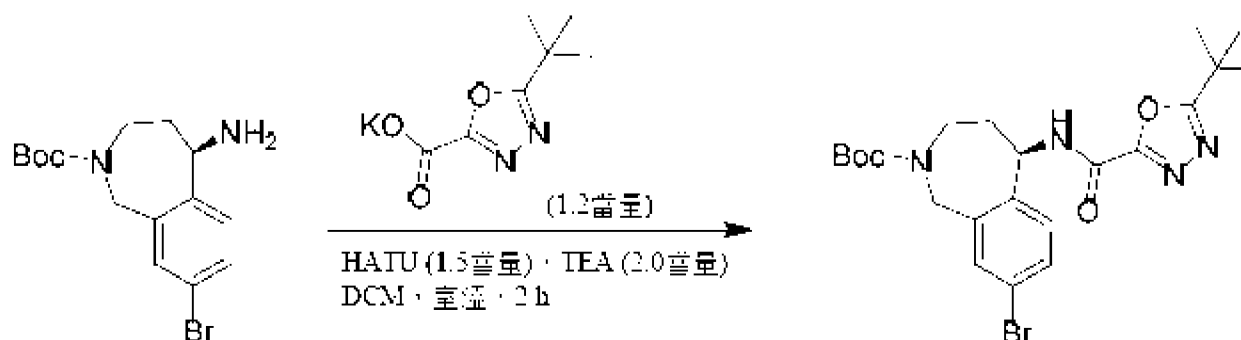
【0181】 峰 1 被指定為 5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{(R)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-氧呔-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-5-基}-醯胺: LCMS: Rt 0.84 min, m/z 544.2. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.41 (br. s., 1H), 7.84 - 8.14 (m, 3H), 7.63 (br. s., 1H), 7.47 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 10.04$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 4.61 - 4.80 (m, 4H), 3.66 - 4.07 (m, 6H), 3.05 (br. s.,

1H), 2.88 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 1H), 1.50 (d, $J = 2.89$ Hz, 9H)。

【0182】 峰 2 被指定為 5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸 {(S)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-2-氧呔-3-基-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-5-基}-醯胺: LCMS: Rt 0.84 min, m/z 544.2。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.42 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 7.86 - 8.14 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.27$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 9.73$ Hz, 1H), 4.59 - 4.81 (m, 4H), 3.73 - 4.05 (m, 6H), 3.05 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.06 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

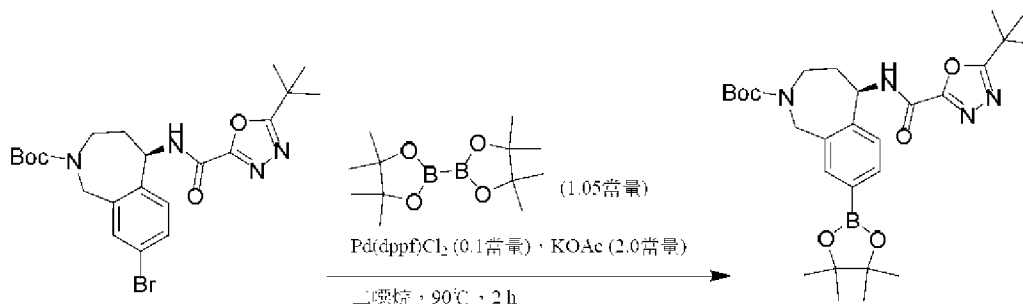
方法 2

1. (R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



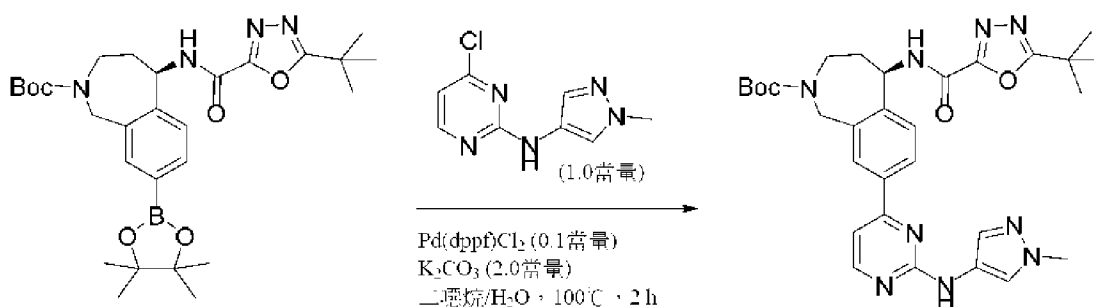
【0183】 向(R)-5-胺基-8-溴-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.1 g, 4.5 mmol)及三乙胺(910 mg, 9.0 mmol)於 DCM (100 mL)中之溶液中添加 HATU (2.6 g, 6.8 mmol)及 5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸鉀(1.12 g, 5.4 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 h。然後添加水(100 mL)且以 DCM (2×100 mL)萃取混合物。將合併之有機物乾燥且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/EtOAc = 4:1)純化，以得到呈白色固體之(R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.8 g, 產率: 82%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 493.1。

2. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0184】 在 90℃、氮氣下將(R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.8 g, 3.65 mmol)、雙(頻那醇)二硼(975 mg, 3.84 mmol)、KOAc(715 mg, 7.30 mmol)、及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (293 mg, 0.36 mmol)於 30 mL 1,4-二噁烷中之混合物攪拌 2 h。冷卻至室溫之後，將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋，以水(2×50 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將粗產物(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯用於下一步驟而無需純化。ESI-MS (M+H)⁺: 541.3。

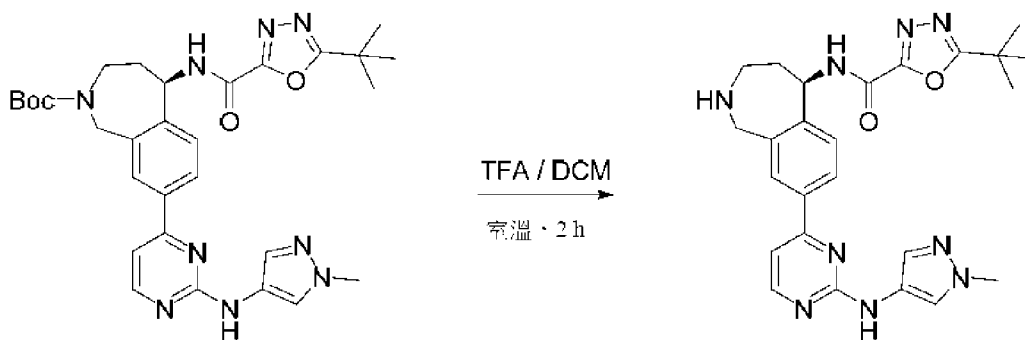
3. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0185】 將(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(4.85 g, 8.98 mmol)、4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(1.88 g, 8.98 mmol)、

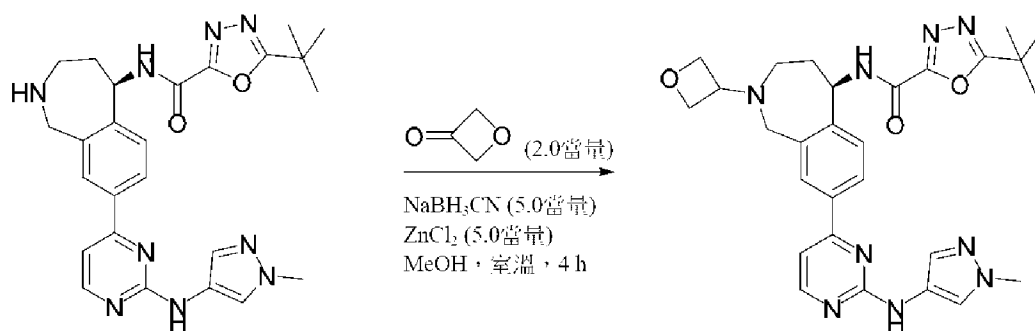
Pd(dppf)Cl_2 (734 mg, 0.9 mmol)、及 K_2CO_3 (2.48 g, 18 mmol) 於二噁烷/ H_2O (4:1, 20 mL) 中之混合物除氣且在 100°C 、 N_2 氣氛下攪拌 2 h。濃縮反應混合物之後，將殘餘物藉由矽膠層析法($\text{EtOAc}:\text{PE} = 2:1$)純化，以產生呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.4 g，產率：51%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 588.3。

4. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0186】 向(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.4 g, 5.79 mmol)於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 TFA (4 mL)。在室溫下將所得溶液攪拌 2 h。濃縮反應混合物之後，將殘餘物溶解於 MeOH (10 mL) 中且以氨水調整至 $\text{pH} = 8$ 。然後添加水(20 mL)且以 DCM/MeOH 溶液(20:1, 30 mL $\times$ 3)萃取混合物。將有機相乾燥且濃縮，以得到呈黃色固體之粗(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(2.47 g，產率：88%)，其用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 488.2。

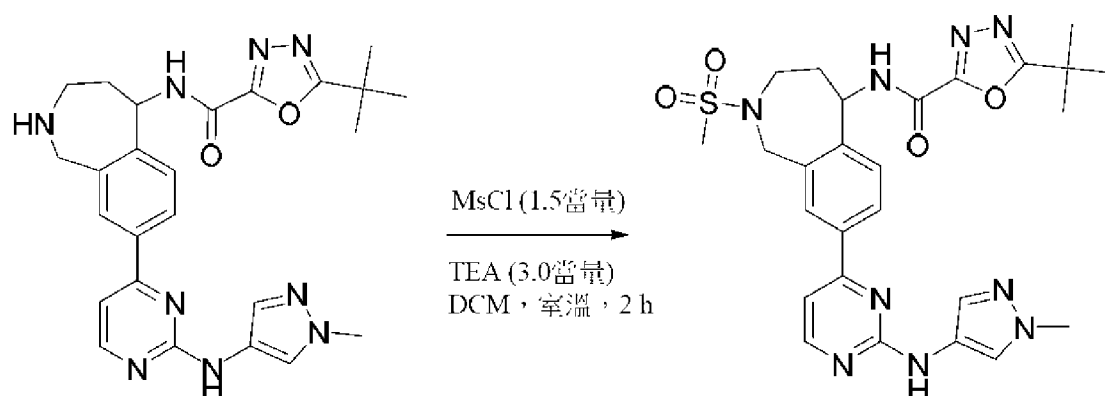
5. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧唑-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(I-RP38)之合成



14

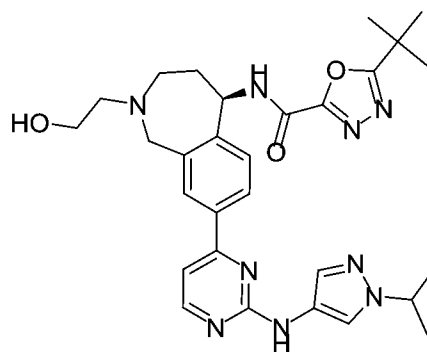
【0187】 向(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(1.5 g, 3.08 mmol)及氧坦-3-酮(1.1 g, 15.4 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加 NaBH₃CN (970 mg, 15.4 mmol)及 ZnCl₂ (4.2 g, 30.8 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 4 h。以 H₂O (20 mL)稀釋之後，以 DCM/MeOH 溶液(20:1, 20 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層乾燥且濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法(DCM:MeOH = 50:1 至 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(1.1 g，產率：58%)。ESI-MS (M+H)⁺: 544.3。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (br, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.53-7.26 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 4H), 3.94-3.85 (m, 6H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

實例 15. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 15)

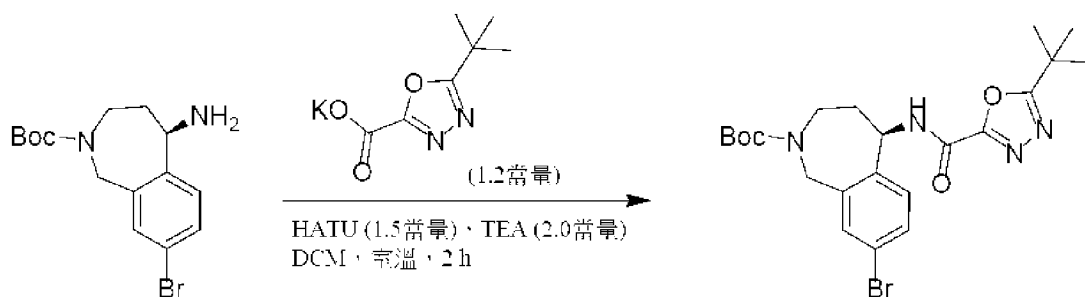


【0188】 向 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(100 mg, 0.20 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加 MsCl (34 mg, 0.3 mmol)及三乙胺(61 mg, 0.60 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 h。將混合物以 CH_2Cl_2 (100 mL)稀釋，以鹽水(60 mL)洗滌，且濃縮。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(130 mg，產率：87%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 566.3。
¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

實例 16. (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 16)

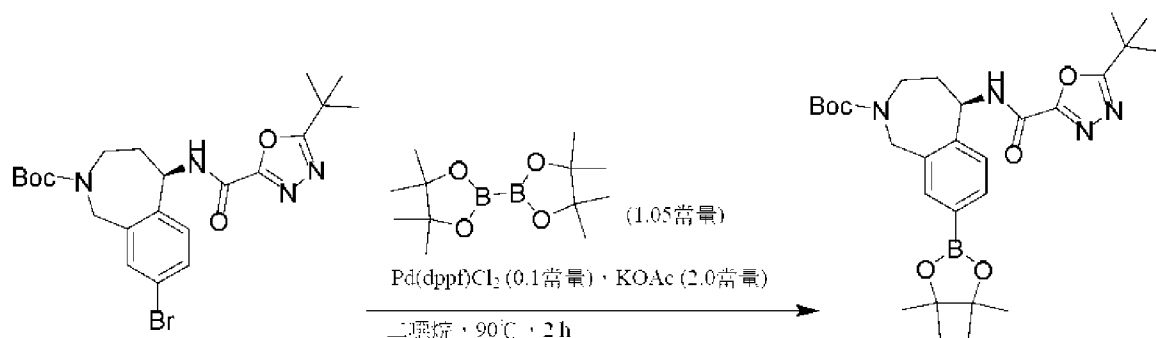


1. (R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



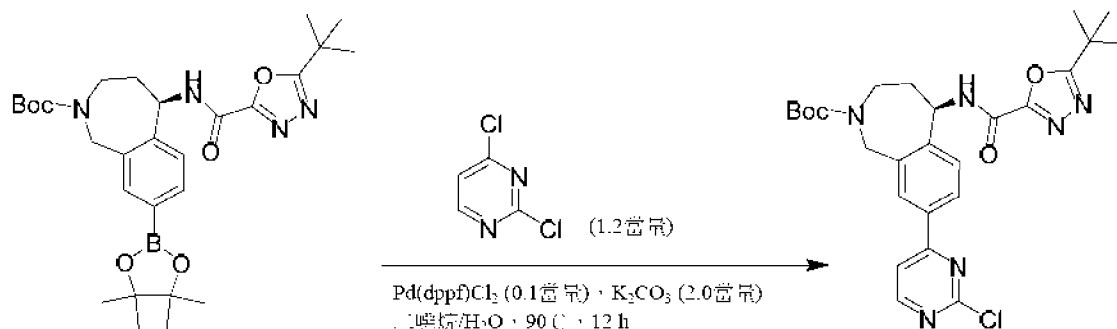
【0189】 向(R)-5-胺基-8-溴-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.1 g, 4.5 mmol)及三乙胺(910 mg, 9.0 mmol)於 DCM (100 mL)中之溶液中添加 HATU (2.6 g, 6.8 mmol)及 5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸鉀(1.12 g, 5.4 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 h。然後添加水(100 mL)且以 DCM (2×100 mL)萃取混合物。將合併之有機物乾燥且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/EtOAc = 4:1)純化，以得到呈白色固體之(R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.8 g，產率：82%)。ESI-MS (M+H)⁺: 493.1。

2. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



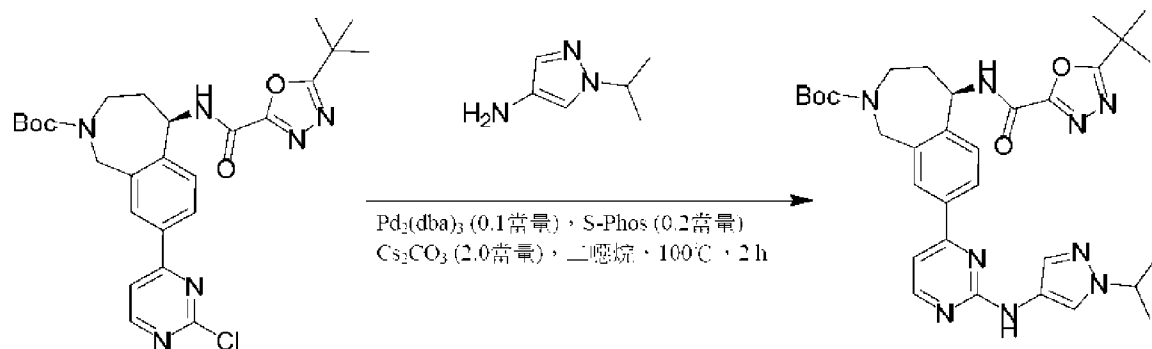
【0190】 在 90℃、氮氣下將(R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.8 g, 3.65 mmol)、雙(頻那醇)二硼(975 mg, 3.84 mmol)、KOAc(715 mg, 7.30 mmol)、及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (293 mg, 0.36 mmol)於 30 mL 1,4-二噁烷中之混合物攪拌 2 h。冷卻至室溫之後，將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋，以水(2×50 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將粗產物(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯用於下一步驟而無需純化。ESI-MS (M+H)⁺: 541.3。

3. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-氯嘓啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



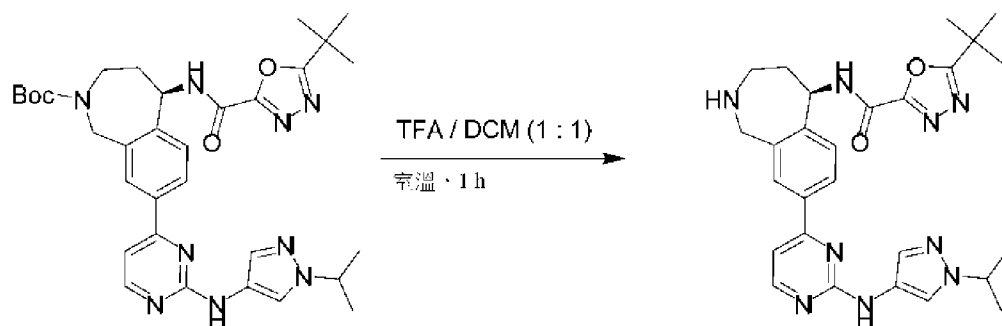
【0191】 在 90℃、氮氣下將(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯、2,4-二氯嘓啶(648 mg, 4.38 mmol)、K₂CO₃ (1.0 g, 7.30 mmol)、及 Pd(dppf)Cl₂.DCM (293 mg, 0.36 mmol)於 30 mL 1,4-二噁烷及 6 mL 水中之混合物攪拌 12 h。將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋且以水(2×60 mL)洗滌。將有機相以 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(DCM/MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-氯嘓啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.3 g，產率：67% (兩個步驟))。ESI-MS (M+H)⁺: 527.2。

4. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0192】 (R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成類似於(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成(實例 9, 步驟 3)。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(EtOAc /石油醚 = 3:1)純化, 以得到呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(280 mg, 產率: 78%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 616.3。

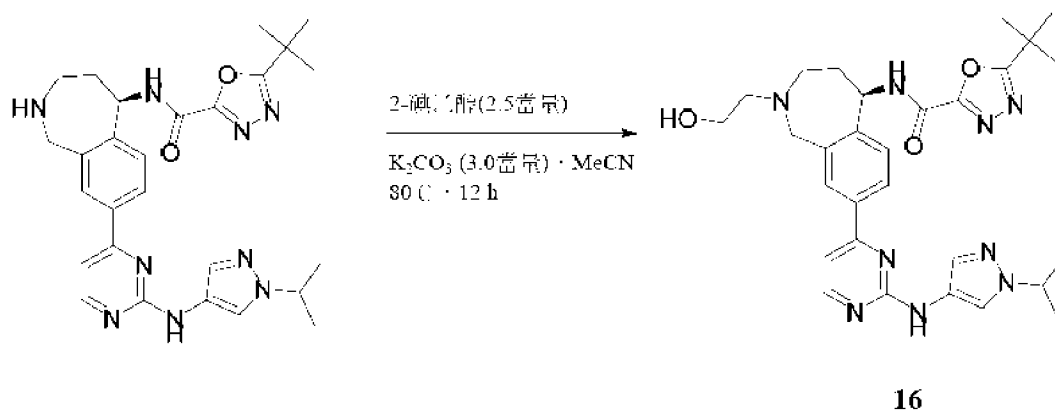
5. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0193】 (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成類似於(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四

氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成(實例 9，步驟 4)。將呈黃色固體之粗(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(240 mg)用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 516.3。

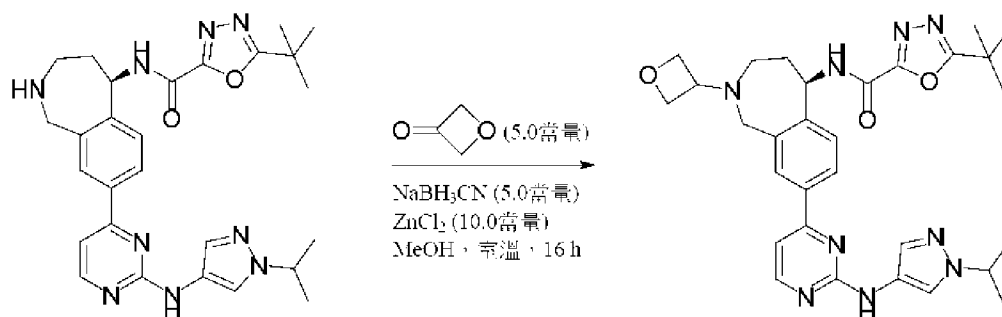
6. (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0194】 向(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(240 mg, 0.47 mmol)及 2-碘乙醇(200 mg, 1.17 mmol)於 10 mL CH₃CN 中之溶液中添加 K₂CO₃ (195 mg, 1.41 mmol)。在 80℃下將所得混合物攪拌 24 h。以 H₂O (20 mL)稀釋之後，以 DCM/MeOH 溶液(20:1, 3×40 mL)萃取混合物。將合併之有機層乾燥 (Na₂SO₄)且濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC (DCM/MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(108 mg，產率：42%)。ESI-MS (M+H)⁺: 560.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 1H), 4.17-4.04 (m,

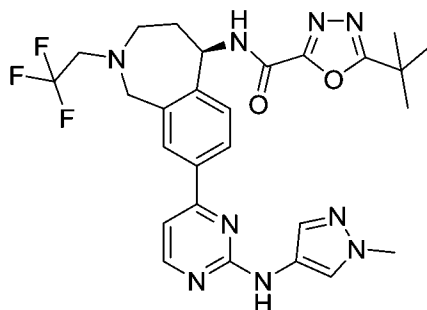
2H), 3.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.49 (s, 9H)。

實例 17. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 17)

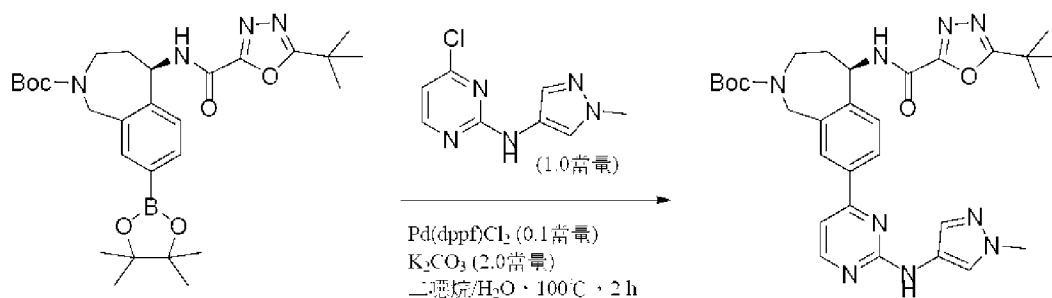


【0195】 在室溫下將(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(220 mg, 0.43 mmol)、氧呔-3-酮(157 mg, 2.15 mmol)、 NaBH_3CN (135 mg, 2.15 mmol)、及 ZnCl_2 (585 mg, 4.30 mmol)於 10 mL MeOH 中之混合物攪拌 16 h。將混合物以 EtOAc (150 mL)稀釋且以水(50 mL $\times$ 2)洗滌。將有機相以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法(DCM:MeOH = 15:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(146 mg，產率：60%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 572.3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.59-5.57 (m, 1H), 4.87-4.66 (m, 4H), 4.53-4.50 (m, 1H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 15H)

實例 18. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺 (化合物 18)

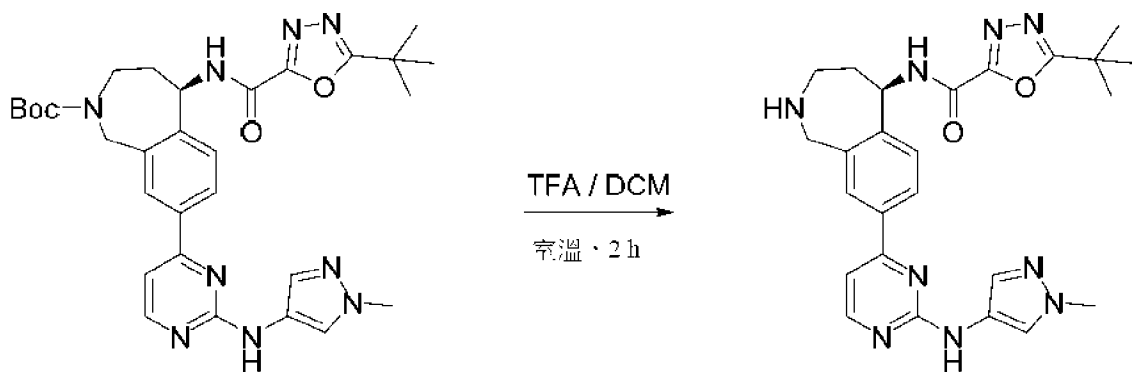


1. (R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



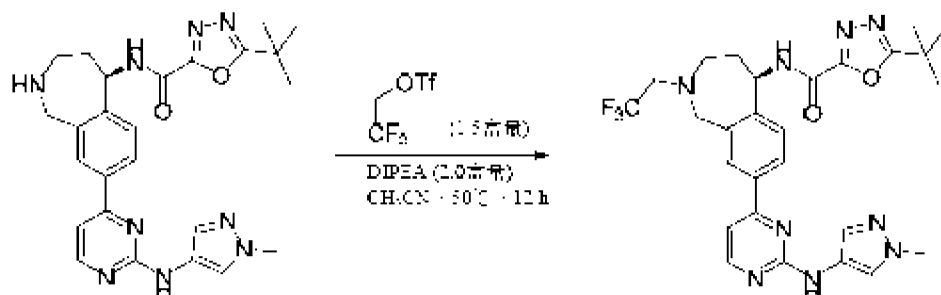
【0196】 將(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(4.85 g, 8.98 mmol)、4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(1.88 g, 8.98 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(734 mg, 0.9 mmol)、及 K₂CO₃(2.48 g, 18 mmol)於二噁烷/H₂O (4:1, 20 mL)中之混合物除氣且在 100℃、N₂ 氣氛下攪拌 2 h。濃縮反應混合物之後，將殘餘物藉由矽膠層析法(EtOAc:PE = 2:1)純化，以產生呈黃色固體之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.4 g，產率：51%)。ESI-MS (M+H)⁺: 588.3。

2. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0197】 向(R)-5-(5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.4 g, 5.79 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TFA (4 mL)。在室溫下將所得溶液攪拌 2 h。濃縮反應混合物之後，將殘餘物溶解於 MeOH (10 mL)中且以氨水調整至 pH = 8。然後添加水(20 mL)且以 DCM/MeOH 溶液(20:1, 30 mL×3)萃取混合物。將有機相乾燥且濃縮，以得到呈黃色固體之粗(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(2.47 g，產率：88%)，其用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 488.2。

3. (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成

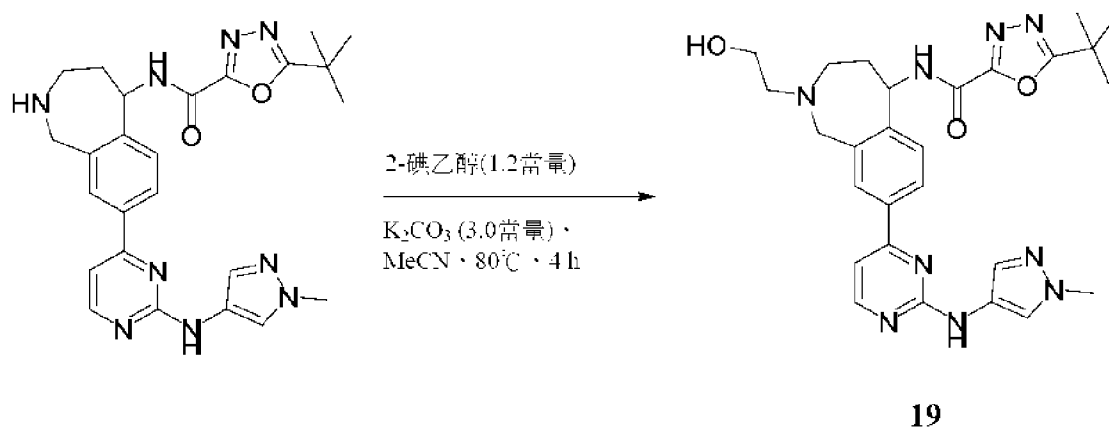


18

【0198】 向(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(1.5 g, 3.1 mmol)及

DIPEA (800 mg, 6.2 mmol) 於 CH_3CN (30 mL) 中之溶液中添加三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (1.1 g, 4.7 mmol)。在 50°C 下將混合物攪拌 12 h。以水 (100 mL) 稀釋之後，以 DCM (100 mL $\times$ 3) 萃取混合物。將合併之有機層以鹽水 (100 mL) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法 (DCM:MeOH = 10:1) 純化，以得到呈黃色固體之 (R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺 (1.2 g，產率：68%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 570.2。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

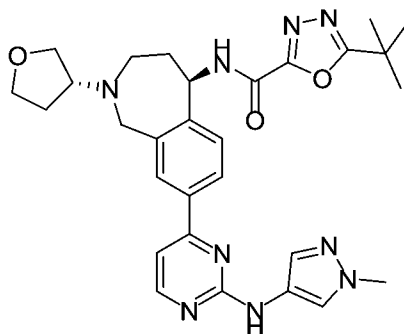
實例 19. 5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 19)



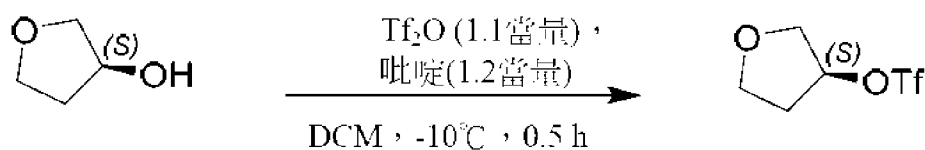
【0199】 5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成類似於實例 3 中 5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相) 純化，以得

到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(165 mg, 產率: 84%)。ESI-MS (M+H)⁺: 532.2。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 5.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

實例 20. 5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 20)

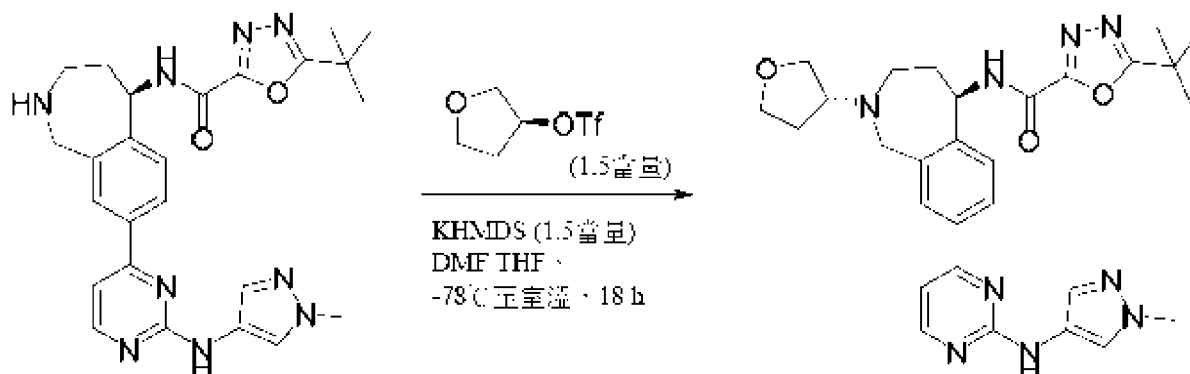


1. (S)-三氟甲烷磺酸四氫呋喃-3-基酯之合成



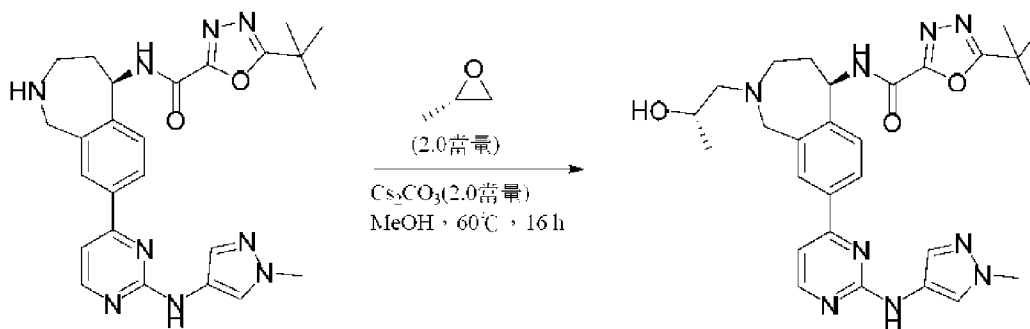
【0200】 在-10℃下向(S)-四氫呋喃-3-醇(500 mg, 5.7 mmol)及吡啶(538 mg, 6.8 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液中添加 Tf₂O (1.8 g, 6.3 mmol)。在-10℃下將混合物攪拌 0.5 h。以 2N HCl 溶液淬滅混合物。將有機層分離，經 Na₂SO₄ 乾燥且過濾。將所得(S)-三氟甲烷磺酸四氫呋喃-3-基酯之 DCM 溶液用於下一步驟。ESI-MS (M+H)⁺: 221.0。

2. 5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0201】 在-78℃下向(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(1.7 g, 3.5 mmol)於 THF (24 mL)及 DMF (3 mL)中之溶液中逐滴添加 KHMDS (5.2 mL, 5.2 mmol, 1M 溶液)。在氮氣、-78℃下將溶液攪拌 0.5 h。然後，逐滴添加(S)-三氟甲烷磺酸四氫呋喃-3-基酯(來自前一步驟)。在室溫下將混合物攪拌 16 h。以水(40 mL)稀釋之後，以 DCM (40 mL×3)萃取混合物。將合併之有機層以鹽水(60 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗產物藉由矽膠層析法(DCM:MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(448 mg, 產率: 23%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 558.3。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.82-9.80 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 5H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 3H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

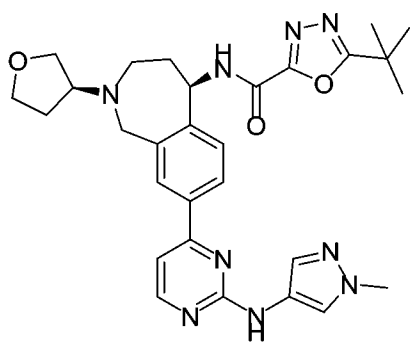
實例 21. 5-(第三丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 21)



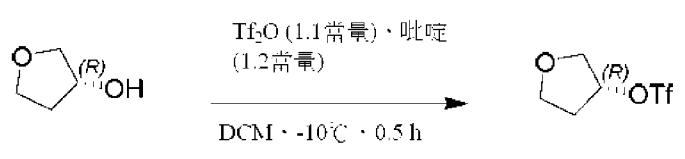
21

【0202】 向(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(101 mg, 0.21 mmol)於 MeOH (7 mL)中之溶液中添加(S)-2-甲基氧呋(29 μ L, 0.42 mmol)及碳酸鉀(135 mg, 0.42 mmol)。在 60℃下將混合物攪拌 16 h。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。將也濃縮，且將粗產物藉由矽膠層析法(DCM:MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(50 mg，產率：44%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 546.0。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ : 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.62-5.53 (m, 1H), 4.33-4.10 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實例 22. 5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 22)

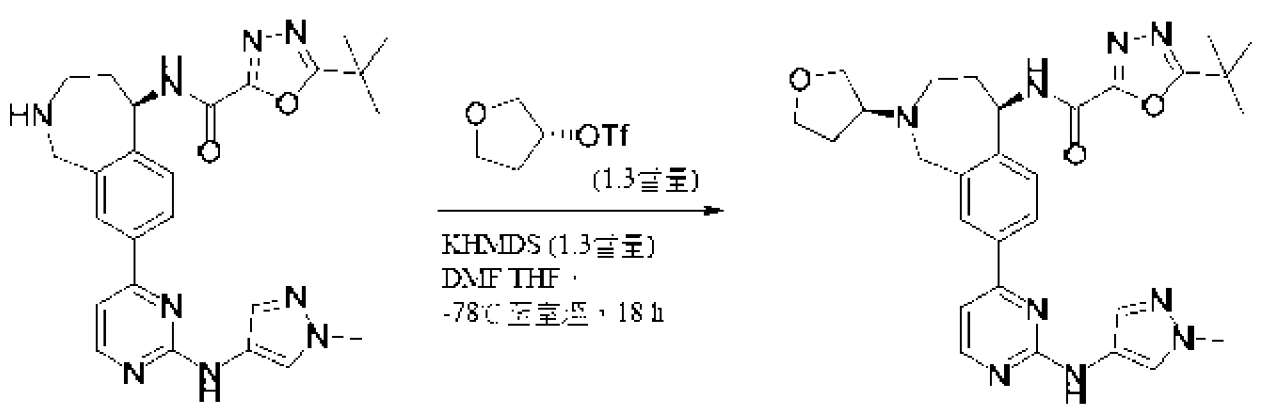


1. (R)-三氟甲烷磺酸四氫呋喃-3-基酯之合成



【0203】 (R)-三氟甲烷磺酸四氫呋喃-3-基酯之合成類似於實例 20 步驟 1 中 (S)-三氟甲烷磺酸四氫呋喃-3-基酯之合成。將所得 DCM 溶液用於下一步驟。ESI-MS (M+H)⁺: 221.0。

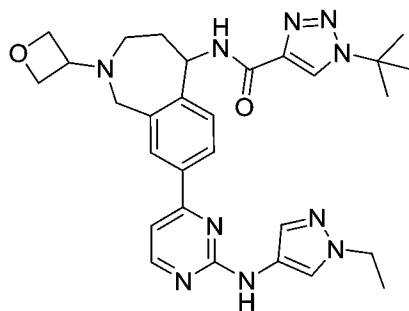
2. 5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(I-RP58)之合成



【0204】 5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成類似於實例 20 步驟 2 中 5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑

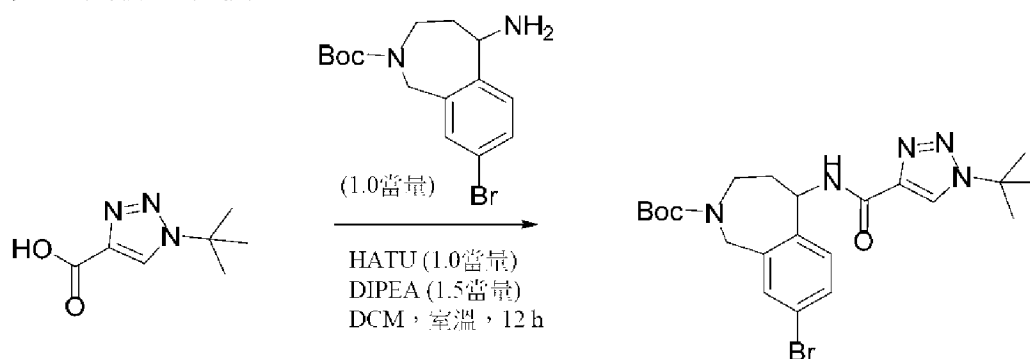
-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成。將粗產物藉由矽膠層析法(DCM:MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(50 mg，產率：38%)。ESI-MS (M+H)⁺: 558.1。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ: 8.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.56 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

實例 23. 1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 23)



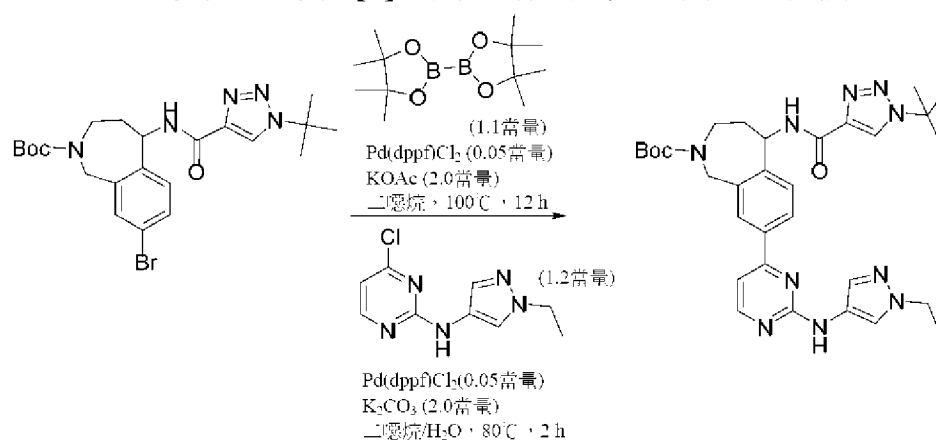
23

1. 8-溴-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之製備



【0205】 向 8-溴-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(556 mg, 3.06 mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中添加 HATU(1.16 g, 3.06 mmol)及 DIPEA (592 mg, 4.6 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 h，之後添加 1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(1.04 g, 3.06 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 12 h。將混合物以 CH_2Cl_2 (200 mL)稀釋，以水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，乾燥且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 1:1)純化，以得到呈黃色固體之 8-溴-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(1.1 g，產率：73%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 492.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52-5.42 (m, 1H), 4.54-4.34 (m, 2H), 4.04-3.86 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.80 (s, 9H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

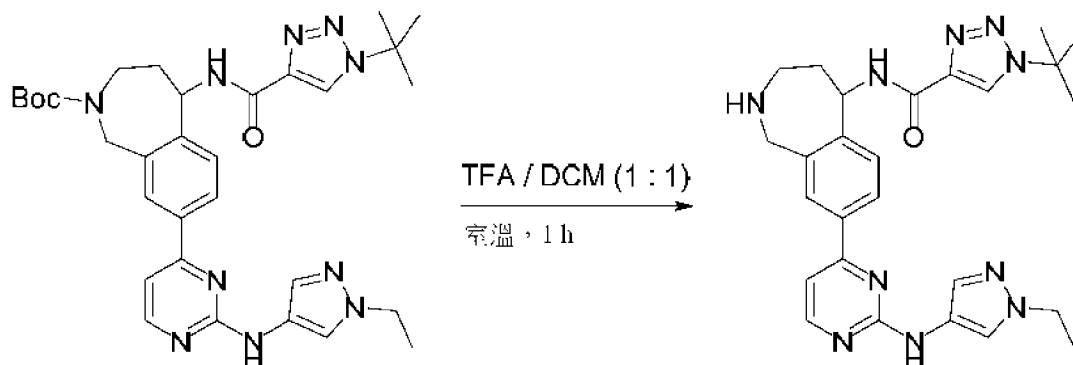
2. 5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之製備



【0206】 5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成類似於實例 7 中 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(1-(第

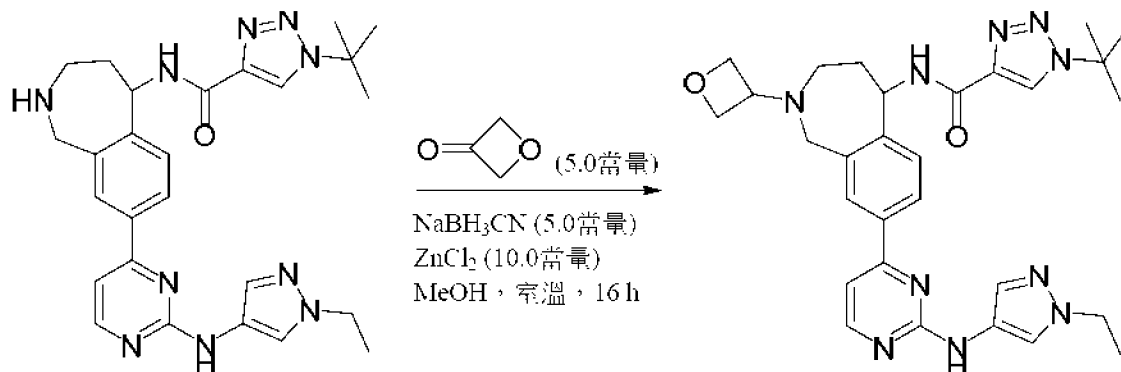
三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(170 mg, Y: 35%)。ESI-MS (M+H)⁺: 601.2。

3. 1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之製備



【0207】 1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成類似於實例 7 中 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗產物(135 mg, 產率: 95%)用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 501.2。

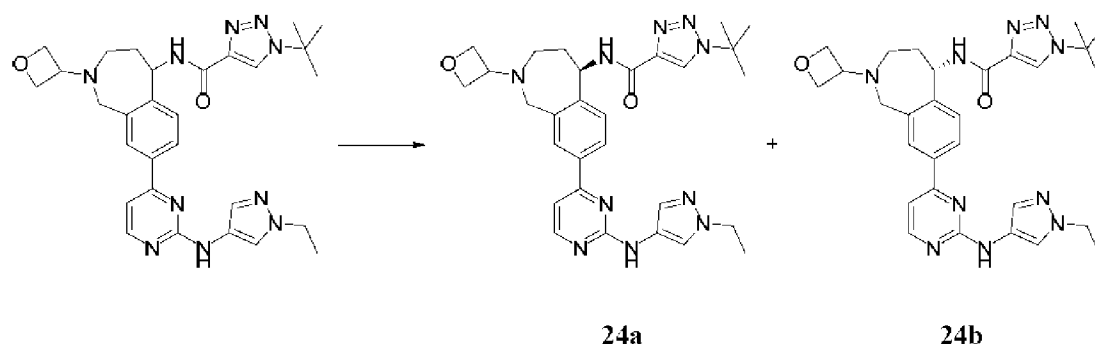
4. 1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之製備



23

【0208】 1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成類似於實例7中5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(EtOAc:MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(67 mg，產率：45%)。ESI-MS (M+H)⁺: 556.7。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.48 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.61-1.47 (m, 4H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.88-3.65 (m, 3H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 24. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 24a) 及(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 24b)



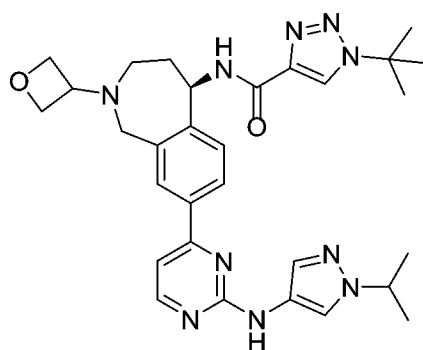
【0209】 使 1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(50

mg) 經歷 SFC 分離(2.1×25.0 cm (S,S) Whelk0-1, 具有 0.5% 異丙基胺/CO₂ 之 58% 甲醇, 120 巴, 85 mL/min, 230 nm, 甲醇) 且產生 23 mg 峰 1 (化學純度 99%, ee >99%) 及 24 mg 峰 2 (化學純度 99%, ee = 99%)。

【0210】 峰 1 被指定為(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺: LCMS: Rt 4.0 min, m/z 557.20。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.27 Hz, 1H), 8.05-7.92 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.27 Hz, 1H), 5.57 (br d, *J* = 9.04 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.28 Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 12.99 Hz, 9.60 Hz, 3.51 Hz, 1H), 2.36-2.14 (m, 1H), 2.11-1.87 (m, 1H), 1.73 (s, 9H), 1.46 (t, *J* = 7.28 Hz, 3H)。

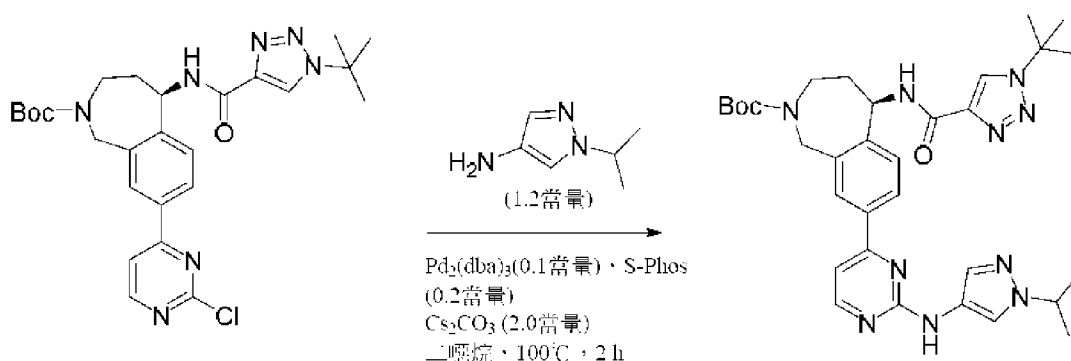
【0211】 峰 2 被指定為(S)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺: LCMS: Rt 5.3 min, m/z 557.00。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.27 Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.27 Hz, 1H), 5.57 (br d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.28 Hz, 2H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 12.8 Hz, 9.7 Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.40-2.13 (m, 1H), 2.12-1.87 (m, 1H), 1.74 (s, 9H), 1.47 (t, *J* = 7.28 Hz, 3H)。

實例 25. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 25)



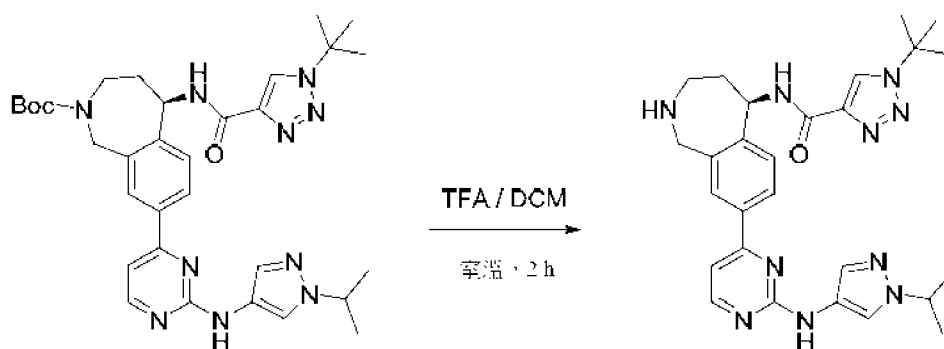
25

1. (R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



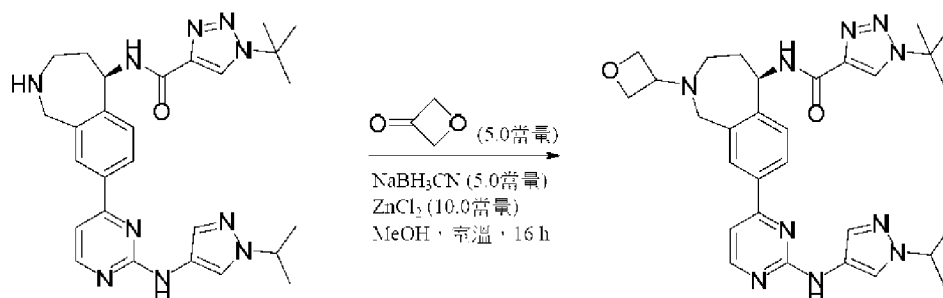
【0212】 (R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成類似於(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成(實例 9 步驟 3)。將粗物質藉由矽膠層析法(EtOAc:PE = 4:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(520 mg，產率：56%)。ESI-MS (M+H)⁺: 615.3。

2. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成



【0213】 (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成類似於實例 9 步驟 4 中(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗產物分離為黃色固體且用於下一步驟而無需進一步純化(420 mg, 產率: 96%)。ESI-MS (M+H)⁺: 515.3。

3. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(I-RP35)之合成

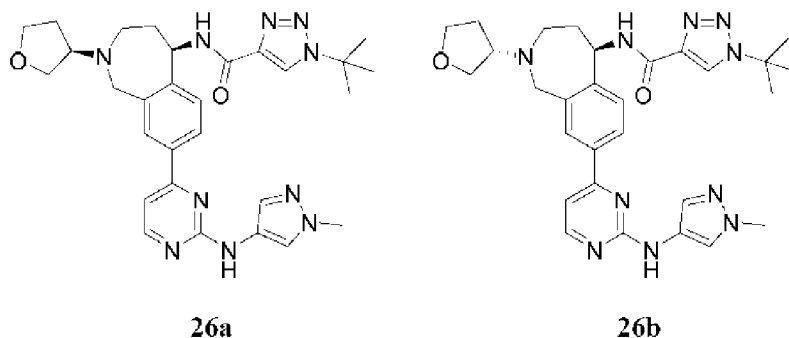


25

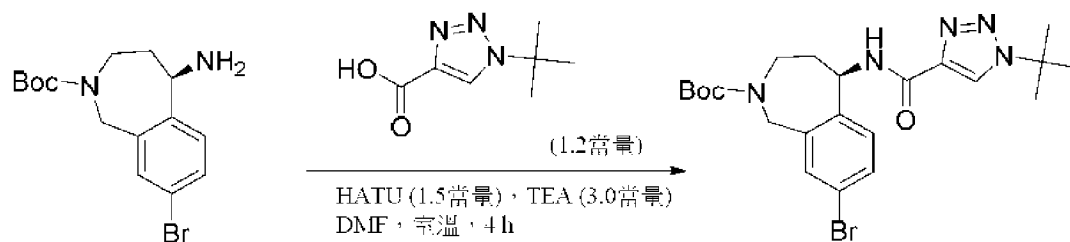
【0214】 (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成類似於實例 17 中(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成。將粗物質藉由矽膠層析法(DCM:MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-

基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(116 mg, 產率: 51%)。ESI-MS (M+H)⁺: 571.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 4H), 4.53-4.45 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

實例 26. 1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 26a)及 1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 26b)



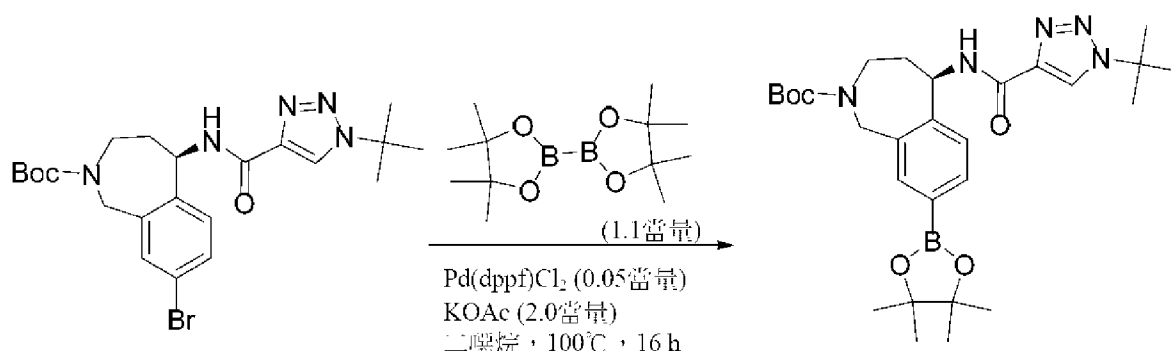
1. (R)-8-溴-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0215】 (R)-8-溴-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成類似於實例 12 步驟 1 中 8-溴-5-(5-(第三

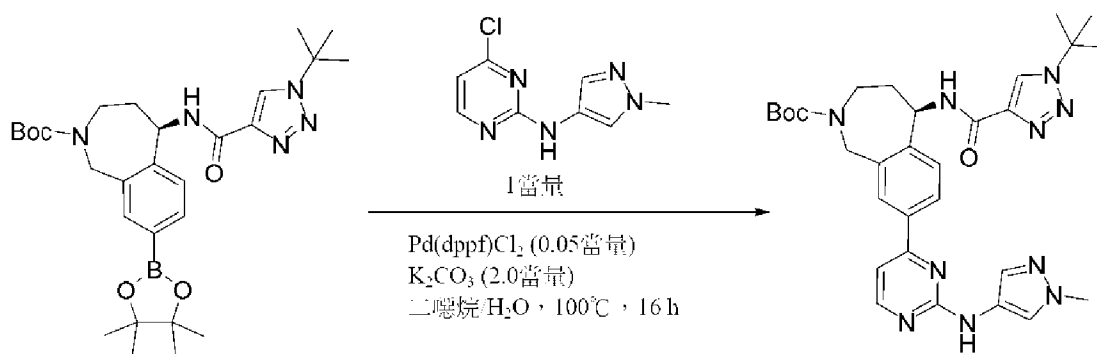
丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之合成。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(EtOAc/石油醚 = 1:2)純化，以得到呈黃色固體之(R)-8-溴-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(2.3 g，產率：95%)。ESI-MS (M+H)⁺: 492.2。

2. (R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



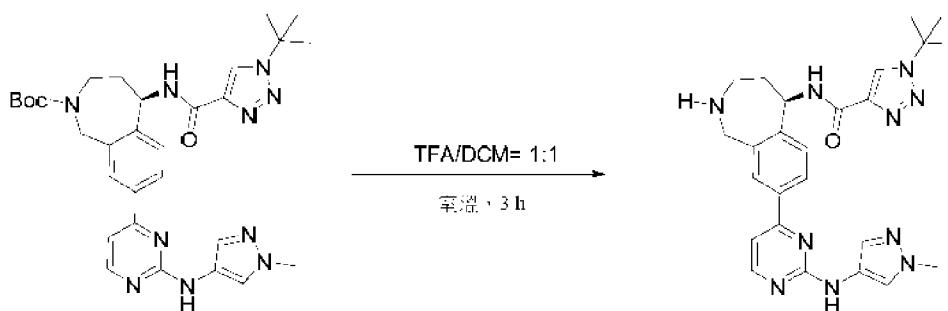
【0216】 (R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成類似於實例 9 步驟 1 中所述之(R)-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成。將粗產物用於下一步驟而無需純化。ESI-MS (M+H)⁺: 540.3。

3. (R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



【0217】 向(R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(5.4 g, 10.0 mmol)於二噁烷/H₂O (100 mL)中之溶液中添加 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(2.1 g, 10.0 mmol), 添加 K₂CO₃ (2.8 g, 20.0 mmol)及 Pd(dppf)Cl₂(0.4 g, 0.5 mmol)。在 100℃、氮氣下將混合物攪拌 16 h。冷卻至室溫之後, 將混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析法(石油醚/EtOAc=1:3)純化, 以得到呈黃色固體之(R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.2 g, 產率: 55%)。ESI-MS (M+H)⁺: 586.7。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.72 (s, 9H), 1.41-1.38 (m, 9H)。

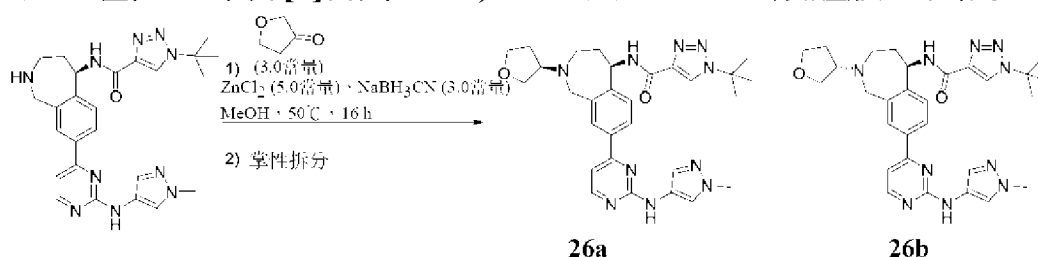
4. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成



【0218】 向(R)-5-(1-(第三丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.2 g, 5.5 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 TFA (30 mL)。在室溫下將混合物攪拌 3 h。移除溶劑。將粗物質溶解於 MeOH (30 mL)/水(20 mL)中。將混合物以 NH₄OH 鹼化至 pH = 8-9 且以 DCM (3×50 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 經

Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮，以得到呈灰色固體之(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(2.6 g，產率：98%)。ESI-MS (M+H)⁺: 486.7。

5. 1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺及 1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成



【0219】 向(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(500 mg, 1.0 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加二氫呋喃-3(2H)-酮(258 mg, 3.0 mmol)、ZnCl₂ (682 mg, 5.0 mmol)、及 NaBH₃CN (189 mg, 3.0 mmol)。在 50℃下將混合物攪拌 16 h。將混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析法(DCM/MeOH=20/1 至 15/1)純化，以得到呈黃色固體之外消旋產物(542 mg，產率：79%)。

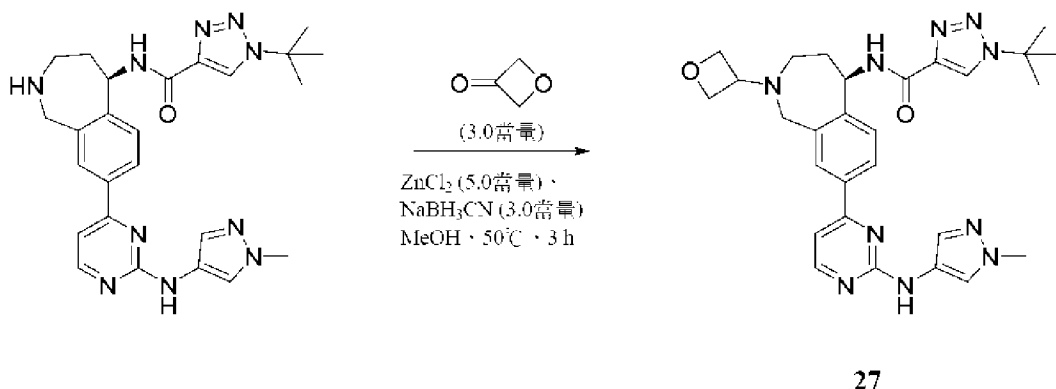
【0220】 將 1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(154 mg)及 1-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(167 mg)掌性拆分來分離。ESI-MS (M+H)⁺: 557.3。

【0221】 異構物 1：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz,

1H), 5.58 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.74 (s, 9H)。

【0222】 異構物 2：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.00 (br, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.17-2.97 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.63 (s, 9H)。

實例 27a. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 27)

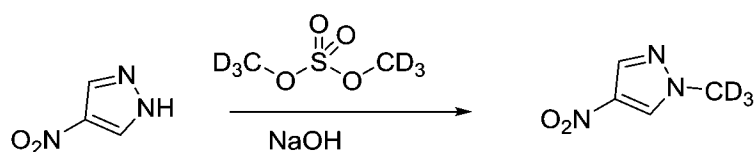


【0223】 向(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(500 mg, 1.0 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中添加氧呔-3-酮(216 mg, 3.0 mmol)、ZnCl₂ (682 mg, 5.0 mmol)、及 NaBH₃CN (189 mg, 3.0 mmol)。在 50℃下將混合物攪拌 3 h。將混合物濃縮且將粗物質藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂:MeOH 自 20:1 分級至 15:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(307 mg，產率：55%)。ESI-MS (M+H)⁺: 542.7。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ : 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 3H), 4.00-3.83 (m, 6H), 3.09-3.05 (m, 1H), 3.94-2.88 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.75 (s, 9H)。

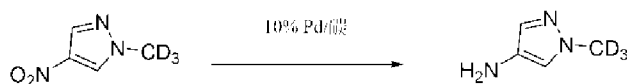
實例 27b. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-(甲基- d_3)-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺

1.1-(甲基- d_3)-1H-吡唑-4-胺之合成



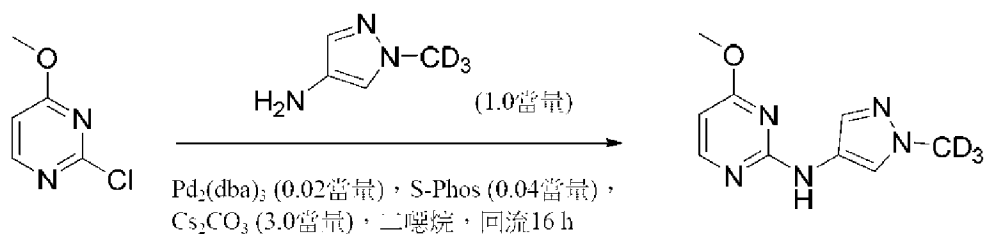
【0224】 在 35℃ 下將 4-硝基-1-吡唑(5.0 g, 44 mmol)及硫酸 d_6 -二甲酯(10.0 g, 75.7 mmol)於 1 M NaOH 水溶液(50.0 mL)中之混合物加熱隔夜。將形成之固體過濾，以水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)，以得到呈白色晶體之 1- d_3 -甲基-4-硝基-1-吡唑(3.9 g，產率：68%)。LCMS: 室溫 0.36 min； MH^+ 131.1； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。

2. 1-(甲基- d_3)-4-硝基-1H-吡唑之合成



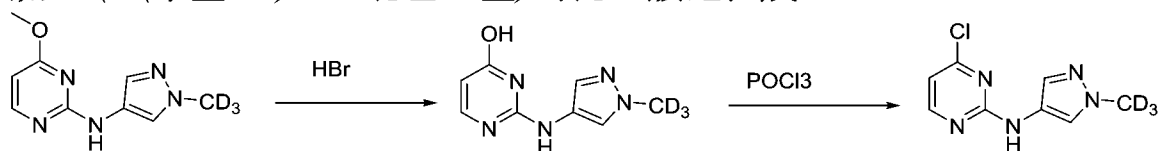
【0225】 將 1- d_3 -甲基-4-硝基-1-吡唑(3.9 g, 30 mmol)於 EtOH (50.0 mL)中之溶液以氫氣除氣，接著添加 10%鈀/碳(0.32 g, 0.30 mmol)。將混合物放置於氫氣氣氛下且在室溫下攪拌 2 h。將混合物過濾，且將濾液在真空中濃縮，以得到呈油狀物之 1-(d_3 -甲基-1H-吡唑-4-胺(2.9 g，產率：96%)，其用於下一步驟而無需進一步純化。

3. 4-甲氧基-N-(1-(甲基- d_3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成



【0226】 向 2-氯-4-甲氧基嘧啶(9.4 g, 65.1 mmol)於 1,4-二噁烷 (0.3 L)中之溶液中添加 1-甲基-*d*3-1*H*-吡唑-4-胺(8.5 g, 85 mmol)、Cs₂CO₃ (63.6 g, 195 mmol)、S-Phos (13.3 g, 0.03 mol)、及 Pd₂(dba)₃ (16.7 g, 0.02 mol)。在回流、N₂下將反應混合物攪拌 16 h。將反應混合物冷卻至室溫，且將混合物通過矽膠墊過濾且以 EtOAc (500 mL)洗滌。將合併之濾液在真空中濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法(庚烷:EtOAc = 100:0 至 0:100)純化，以得到呈淡黃色固體之 4-甲氧基-*N*-(1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(9.2 g，產率：68%)。ESI-MS (M+H)⁺: 209.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

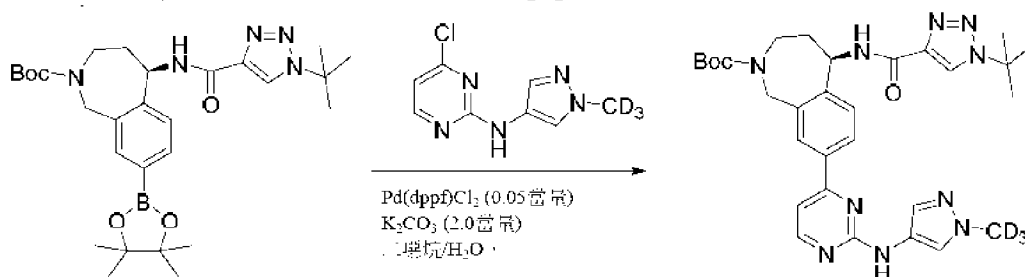
4. 4-氯-*N*-(1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成



【0227】 向 4-甲氧基-*N*-(1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(9.1 g, 43.7 mmol)中添加 HBr (90 mL, 38%水溶液)。將反應混合物加熱至 100℃，且在該溫度下攪拌 3 h。將反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮，以甲苯(3×100 mL)恆沸且在 50℃下乾燥隔夜，以得到呈黃色/棕色固體之 HBr 鹽(16 g)。然後將鹽溶解於 POCl₃ (250 mL)且加熱至 100℃達 36 h。將反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮，且以甲苯(3×100 mL)恆沸。以 EtOAc (500 mL)稀釋所得殘餘物且將水(100 mL)及層分離。以 EtOAc (3×100 mL)萃取水層，且將合併之有機層以鹽水(200 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮，以得到一殘餘物，將殘餘物與 EtOAc/

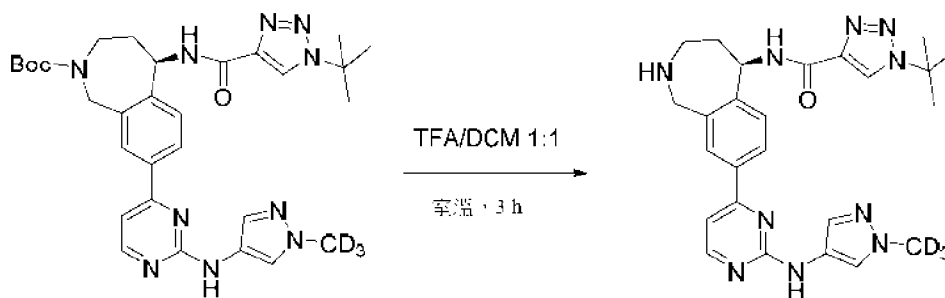
庚烷(1:1)一起濕磨，以得到呈白色固體之 4-氯-*N*-(1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(7.4 g，產率：80%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 213.0。

5. (*R*)-5-(1-(第三丁基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2*H*-苯并[*c*]氮呋-2-羧酸第三丁酯之合成



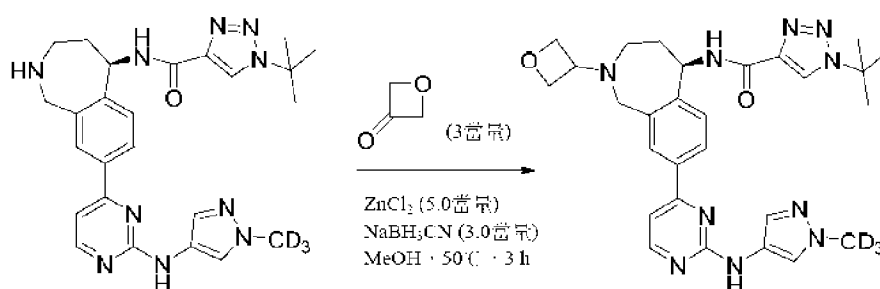
【0228】 向(*R*)-5-(1-(第三丁基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,4,5-四氫-2*H*-苯并[*c*]氮呋-2-羧酸第三丁酯(4.6 g, 8.5 mmol)於 1,4-二噁烷(100 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加 4-氯-*N*-(1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(1.8 g, 8.5 mmol)，添加 K_2CO_3 (2.4 g, 17 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.7 g, 0.85 mmol)。在 100℃、氮氣下將混合物攪拌 16 h。冷卻至室溫之後，將混合物以 EtOAc (300 mL)稀釋且以飽和鹽水(100 mL)洗滌。以 EtOAc (3×100 mL)萃取水層，且將有機物合併，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，在真空中濃縮以得到殘餘物。將粗物質藉由矽膠管柱層析法(梯度庚烷/EtOAc=100:0 - 0:100)純化，以得到呈黃色固體之(*R*)-5-(1-(第三丁基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2*H*-苯并[*c*]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.2 g，產率：55%)ESI-MS ($M+H$)⁺: 590.4。

6. (*R*)-1-(第三丁基)-*N*-(8-(2-((1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*c*]氮呋-5-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成



【0229】 向(R)-5-(1-(第三丁基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺基)-8-(2-((1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2*H*-苯并[*c*]氮呋-2-羧酸第三丁酯(3.2 g, 5.5 mmol)於 CH₂Cl₂ (40 mL)中之溶液中添加 TFA (40 mL)。在室溫下將混合物攪拌 3 h。將溶劑移除並將粗物質再溶解於 MeOH (30 mL)/水(20 mL)中。將混合物以 NH₄OH 鹼化至 pH = 8-9 且以 CH₂Cl₂ (3×100 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(100 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈黃色固體之(R)-1-(第三丁基)-*N*-(8-(2-((1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*c*]氮呋-5-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(3.0 g，產率：86%)。ESI-MS (M+H)⁺: 490.2。

7. (R)-1-(第三丁基)-*N*-(8-(2-((1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*c*]氮呋-5-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺。



【0230】 將(R)-1-(第三丁基)-*N*-(8-(2-((1-(甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[*c*]氮呋-5-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(2.6g, 15.9 mmol)溶解於 MeOH (160 mL)中且以氧坦-3-酮(1.15 g, 16.0 mmol)、ZnCl₂ (3.6 g, 26.5 mmol)、及 NaBH₃CN (1.0 mg, 15.9 mmol)處理。在 50℃下將混合物攪拌 16 h，在真空中濃縮，且將粗物質藉由矽膠層析法(梯度 CH₂Cl₂:MeOH 100:10)純化，以

得到黃色固體，將其進一步藉由溶解於 MeOH (100 mL) 及 CH₂Cl₂ (500 mL) 中進一步洗滌純化，且以水(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌，將有機層分離，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮，以得到呈黃色固體之(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-*d*3)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[c]氮呋-5-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(2.32 g, 67%產率：55%)。ESI-MS (M+H)⁺: 546.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.46 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.61-4.47 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.66 (s, 9H)。

實例 27c. 化合物 27 之晶形 A 及晶形 G 之製備

【0231】 在室溫(25℃)下將化合物(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[c]氮呋-5-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(1200 g, 2.47 mol)添加至 20 L 反應器中，接著在 25℃下添加 24 L 1,2-二氯乙烷。向溶液中添加氧呔-3-酮(534 g, 24.7 mol)、NaBH(OAc)₃ (523 g, 2.47 mol)、及 AcOH (24 mL, 0.17 當量)。在室溫下將額外量 NaBH(OAc)₃ (1046 g, 4.94 mol) 一次性添加至反應器中。在 25℃下將混合物攪拌 16 h。在室溫下將冰水(12 kg)緩慢添加至反應器中。將有機層分離，且以二氯甲烷(3×12L)萃取水層三次。將合併之有機層以鹽水(20 L)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。將粗物質藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂:MeOH = 20:1)純化，以得到(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-苯并[c]氮呋-5-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 27)。

【0232】 將純化之化合物 27 (950 g)及 EtOH (5 L)劇烈攪拌 4 h，且將漿料過濾並以 1 L EtOH 洗滌。在 45℃下將所得濕濾餅在真空下乾燥約 24 h，直至達到恆重以得到晶形 A (960 g，產率 85.7%，純度 99%)。

【0233】 將 300.2 mg 晶形 A 稱重至 20 mL 玻璃小瓶中，接著添加 6 mL 乙酸異丙酯(IPAc)以供懸浮。在 50℃下以約 1000 rpm 之速率將樣本磁力攪拌三天。三天后將固體藉由過濾來分離，然後在室溫、真空下乾燥約 5 h，以產生晶形 G。

【0234】 替代地，向 2.1 g 晶形 A 中裝填 15 體積二氯甲烷(mL/g)。在 $T_j - T_r = 20\text{ K}$ 且 $T_{j\text{最大}} = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之條件下使用迪安-斯塔克分離器在氣氛條件下蒸餾所得混合物，其中 T_j =護套溫度， T_r =反應/反應器溫度，且 $T_{j\text{最大}} =$ 護套溫度。移除 5 mL 或 2 體積二氯甲烷，接著添加 2 體積乙酸異丙酯(IPAc)。在 $T_j - T_r = 40\text{ K}$ 且 $T_{j\text{最大}} = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之條件下繼續蒸餾直至移除 10 mL 或 5 體積溶劑。然後添加 5 體積 IPAc，接著繼續蒸餾以再移除 10 mL 或 5 體積溶劑。添加 5 體積 IPAc，接著添加 30 mL IPAc。攪拌所得混合物，且使溫度在 20℃至 60℃之間循環經週末以形成漿料，且將形式 G 自漿料分離。

粉末 X 射線繞射

【0235】 使用利用 Cu Ka 輻射之 XRD-D8 X 射線粉末繞射計(Bruker, Madison, WI)研究化合物之結晶性。儀器配備有長細焦 X 射線管。管電壓及安培數分別設定至 40 kV 及 40 mA。發散及散射狹縫設定成 1°，且接收狹縫設定成 0.15 mm。繞射輻射藉由 Lynxeye 偵測器偵測。使用在 1.6°/min 下自 3 至 42° 2θ 之 θ -2θ 連續掃描。藉由將其放置於零背景盤上來製備樣本以供分析。

【0236】 晶形 A 之粉末 X 射線繞射(PXRD)圖顯示於圖 1 中，且主峰列舉於表 1 中。晶形 G 之 PXRD 圖顯示於圖 4 中，且主峰列舉於表 2 中。

表 1. 晶形 A 之 PXRD 峰清單

2θ 角	淨強度	相對強度
4.31	53.6	0.08

5.68	700.9	1.00
7.94	247.9	0.35
8.73	136.1	0.19
9.65	176.0	0.25
11.89	168.3	0.24
13.05	91.4	0.13
14.79	118.9	0.17
15.17	61.7	0.09
16.08	171.5	0.24
4.31	53.6	0.08
5.68	700.9	1.00
7.94	247.9	0.35
8.73	136.1	0.19
9.65	176.0	0.25
16.96	164.8	0.24
17.82	132.6	0.19
18.21	488.1	0.70
19.02	208.4	0.30
20.45	143.8	0.21
21.23	116.4	0.17
16.96	164.8	0.24
22.42	248.8	0.35
22.80	79.2	0.11
23.79	136.4	0.19
25.61	103.5	0.15

表 2. 晶形 G 之 PXRD 峰清單

2θ 角	淨強度	相對強度
3.62	1071.5	0.58
8.92	96.8	0.05
10.96	184.5	0.10
12.59	206.5	0.11
14.53	81.6	0.04
15.41	252.1	0.14
16.33	133.3	0.07
18.44	294.9	0.16
20.18	701.1	0.38
21.79	1860.2	1.00
23.36	205.8	0.11
25.40	502.9	0.27
26.78	34.5	0.02
34.18	28.8	0.02

微差掃描熱量法(DSC) 及熱重分析(TGA)

【0237】 使用 Discovery 示差掃描熱析儀(DSC) (TA Instruments)及 Discovery 熱重量分析儀(TGA) (TA Instruments)檢查化合物之熱性質。將樣本密封於密閉鋁

DSC 托盤中以供 DSC 分析且於敞開的鋁托盤中以供 TGA 分析。DSC 及 TGA 研究均以自 25℃至 300℃之線性梯度在 10℃每分鐘下執行熱分析。

【0238】 晶形 A 之微差掃描熱量法(DSC)分析顯示形式 A 之開始溫度為 175.6℃且熔融溫度為 186℃ (圖 2)。

【0239】 晶形 G 之 DSC 分析顯示形式 G 之開始溫度為 215.4℃且熔融溫度為 217.3℃ (圖 5)。

【0240】 化合物 27 之形式 A 之 TGA 分析顯示 3.16%失重，指示形式 A 為水合物(圖 3)。

【0241】 化合物 27 之形式 G 之 TGA 分析顯示直至熔融也沒有失重，指示形式 G 為無水的(圖 5)。

固態 NMR

【0242】 在 Champaign, IL 之 Spectral Data Services 之 363 MHz Tecmag Redstone 分光計上獲得 ¹³C CP/MAS (交叉極化/魔角自旋)固態 NMR 譜。將各樣本裝填至以 kel-F 端帽封閉之 7 mm (OD)氧化鋯轉子中以便隨後的數據擷取。所有三份樣本在轉子中均為約一半滿。在 Doty XC 7 mm CP/MAS 探針上以 91 MHz 之觀測頻率獲得 ¹³C CP/MAS NMR 譜(自旋 7 kHz, 1H 脈寬 5.0 μs, 譜寬 29.8 kHz, 擷取時間 0.0344 sec, CP 脈寬 2 ms, 鬆弛延遲 5.0 sec, 掃描數 1296)。譜參考在 176 ppm 下之甘胺酸羰基碳之外部樣本之化學位移且使用 Nuts 處理(譜線增寬為 10 Hz)。使用 MNOVA 處理譜之峰列表及重疊。

【0243】 形式 A 及形式 G 之 ¹³C CP/MAS 固態 NMR 分別顯示於圖 3B 及圖 6B 中。診斷性化學位移列舉於表 3 中。

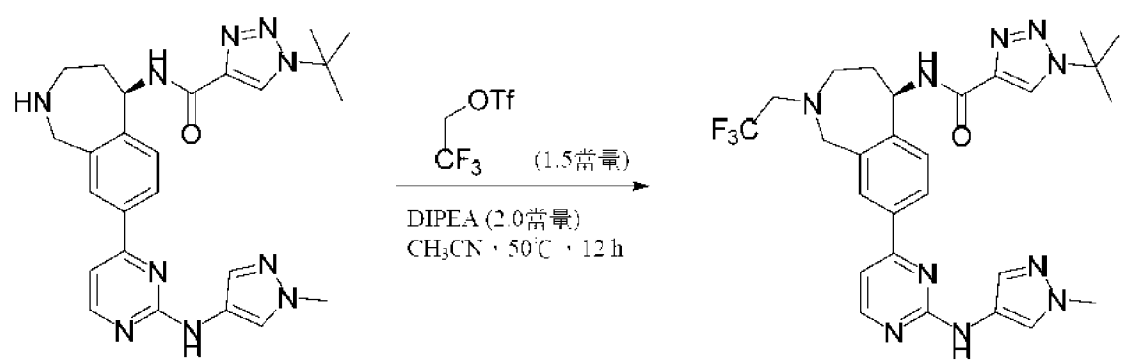
表 3. 化合物 27 之固體形式之診斷性 ¹³C CP/MAS NMR 化學位移

峰指定*	形式 A (ppm)	形式 G (ppm)
羰基	163.2	163.6
		163.2
芳族碳	159.5	

	157.9 156.2 (肩峰) 143.7 142.5 (肩峰) 135.8 134.4 132.3 130.5 129.6 126.9 124.7 123.6 106.1 105.1	159.4 147.0 146.0 141.5 140.6 137.1 136.0 130.2 125.9 125.0 120.7 105.9 104.4
脂族碳	77.4 75.9 60.7 59.5 55.9 51.6 50.3 39.5 37.9 35.2 30.1 29.1	77.7 76.8 75.5 61.4 60.9 58.2 54.4 51.7 49.9 40.0 37.3 30.0

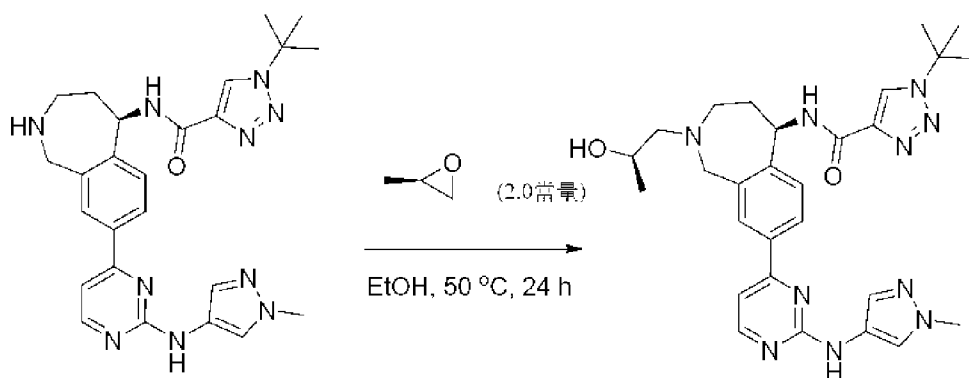
*此係基於化學結構及 ChemDraw 化學位移預測以及 DMSO 中溶液 ¹³C NMR 譜之試驗性指定

實 例 28. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 28)



【0244】 向(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(200 mg, 0.4 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯(190 mg, 0.6 mmol)。在 50℃下將混合物攪拌 12 h。濃縮反應混合物之後，將殘餘物藉由矽膠層析法(PE:EtOAc = 1:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(85 mg, 產率: 36%)。ESI-MS (M+H)⁺: 569.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 9H)。

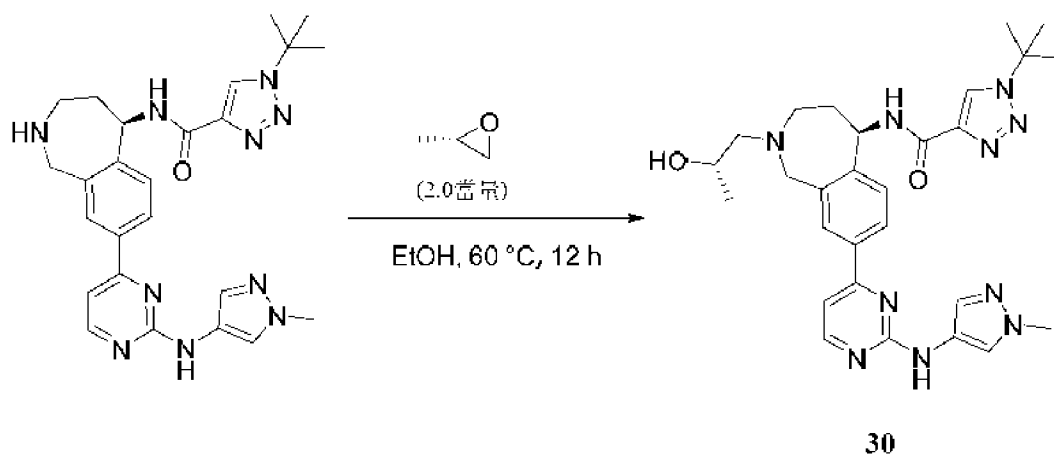
實例 29. 1-(第三丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 29)



【0245】 向(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(250 mg, 0.51 mmol)於 EtOH (5 mL)中之溶液中添加(R)-2-甲基氧呋(58 mg, 1.0 mmol)。在 50℃下將混合物攪拌 24 h。濃縮之後，將殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc = 1:2)純化，以得到呈白色固體之 1-(第三丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-

吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(110 mg, 產率: 40%)。ESI-MS (M+H)⁺: 545.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.78 (s, 3H) 3.21-3.12 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

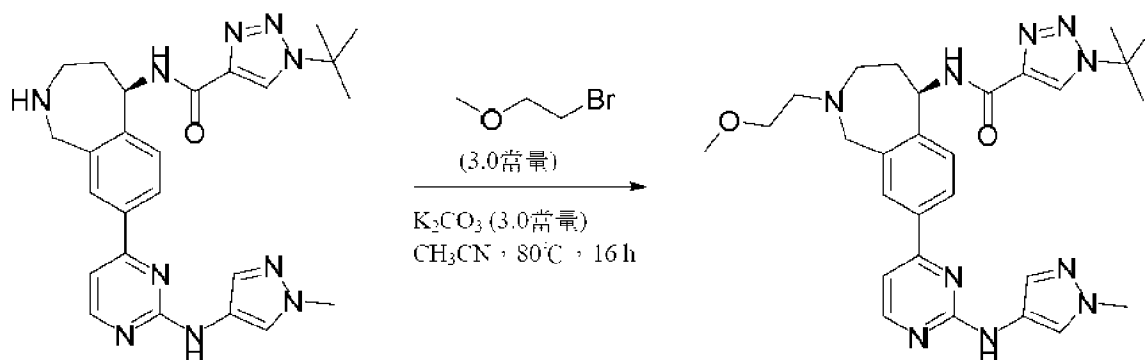
實例 30. 1-(第三丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 30)



【0246】 1-(第三丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成類似於 1-(第三丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成(實例 29)。將粗物質藉由製備型 TLC (DCM/MeOH=10:1)純化，以得到呈黃色固體之 1-(第三丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(97 mg, 產率: 44%)。ESI-MS (M+H)⁺: 545.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* =

5.6 Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.12- 4.07 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.74 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

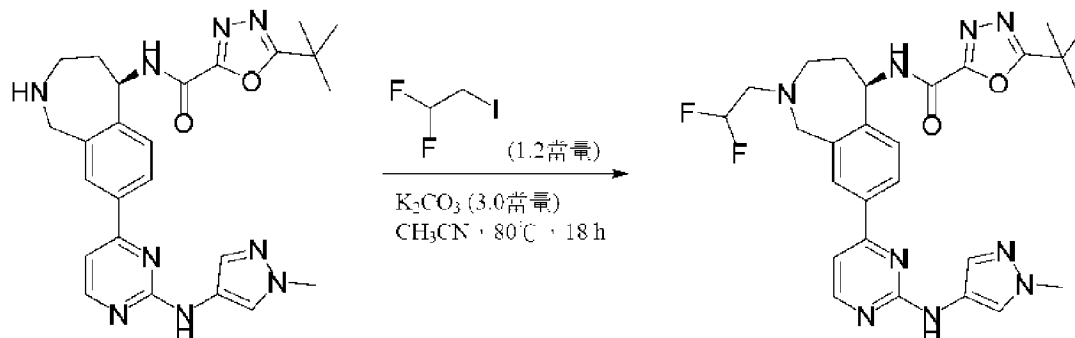
實例 31. (R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 31)



【0247】 向(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(140 mg, 0.29 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(121 mg, 0.87 mmol)及 K_2CO_3 (120 mg, 0.87 mmol)。在 80℃下將混合物攪拌 16 h。以水(20 mL)稀釋之後，以 CH_2Cl_2 (30 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層以 H_2O (20 mL×2)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗物質藉由製備型 TLC (DCM:MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(66 mg, 產率:42%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 545.1。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.60 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (t, $J =$

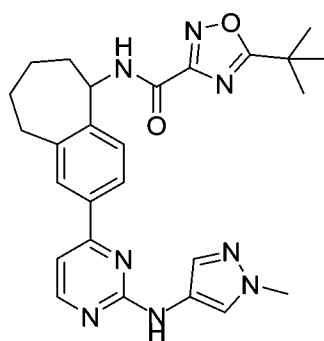
5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.70 (s, 9H)。

實例 32. (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 32)



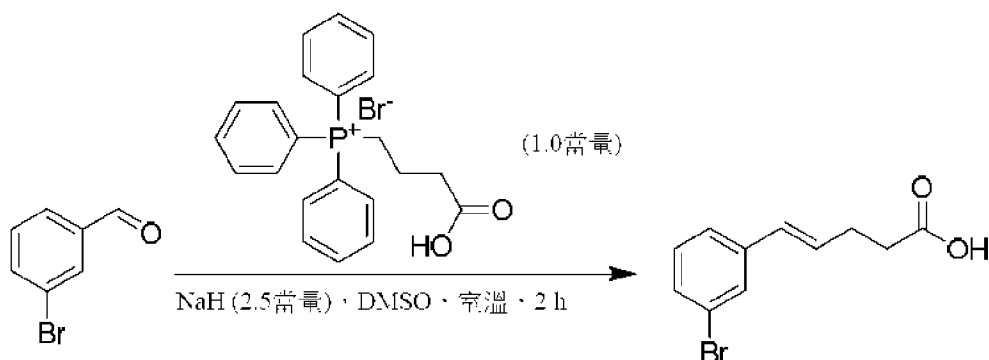
【0248】 向(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(105 mg, 0.21 mmol)於 CH₃CN (8 mL)中之溶液中添加 1,1-二氟-2-碘乙烷(23 μ L, 0.26 mmol)及碳酸鉀(89 mg, 0.64 mmol)。在 80 °C 下將混合物攪拌 18 h。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。將濾液濃縮且將粗產物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% TFA 之 CH₃CN/H₂O 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(30 mg，產率：25%)。ESI-MS (M+H)⁺: 552.0。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ : 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.40 (tt, J = 53.5 Hz, 3.6 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.8 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.83 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.67 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.59 (dt, J = 15.0 Hz, 3.4 Hz, 2H), 2.52-2.31 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

實例 33. 5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 33)



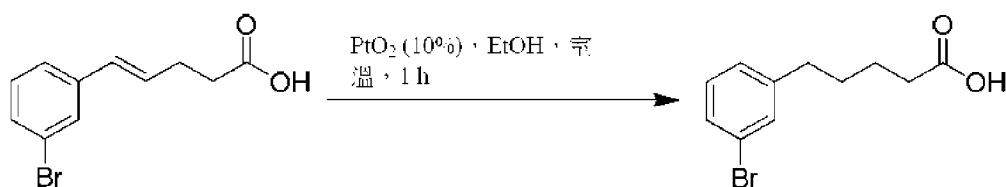
33

1. (E)-5-(3-溴苯基)戊-4-烯酸



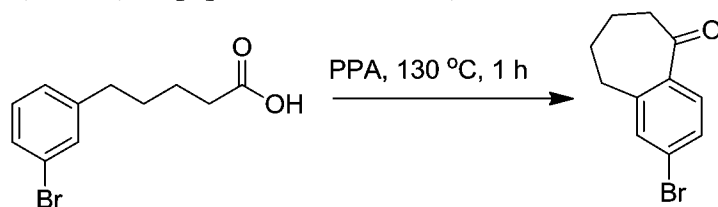
【0249】 在 0℃ 下向溴化(3-羧基丙基)三苯基鏷(12.87 g, 30 mmol, 1.0 當量)於乾式 DMSO (50 mL)之溶液中逐份添加 NaH (3 g, 75 mmol, 2.5 當量)。在室溫下將反應攪拌 30 min，之後逐滴添加 3-溴苯甲醛(5.5 g, 30 mmol, 1.0 當量)。在室溫下將混合物再攪拌 2 h，然後傾倒至水(200 mL)中且以 EtOAc (100 mL)萃取。將水溶液以濃 HCl 酸化且以 EtOAc (200 mL×3)萃取。將合併之有機層以鹽水(100 mL×3)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚/EtOAc = 2:1)純化，以得到呈黃色油狀物之(E)-5-(3-溴苯基)戊-4-烯酸(4.4 g，產率：58%)。ESI-MS (M+1)⁺: 254.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39-6.35 (m, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 4H)。

2. 5-(3-溴苯基)戊烯酸之合成



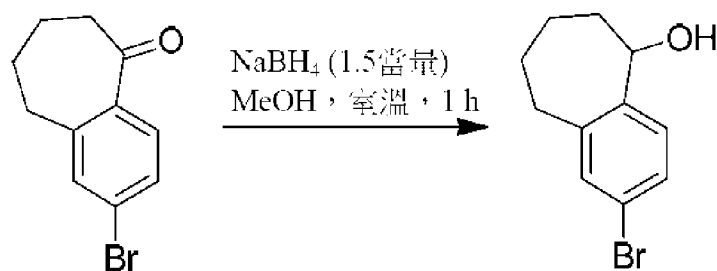
【0250】 向(E)-5-(3-溴苯基)戊-4-烯酸(2.4 g, 9.4 mmol, 1.0 當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加 PtO₂ (200 mg, 10%)。在氫氣氣氛下將混合物攪拌 1 h。將催化劑過濾出，且將所得濾液濃縮以得到呈黃色固體之目的化合物 5-(3-溴苯基)戊烯酸(2.1 g，產率：87%)，將其用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+1)⁺: 256.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.24 (s, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.53-1.51 (m, 4H)。

3. 2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-酮之合成



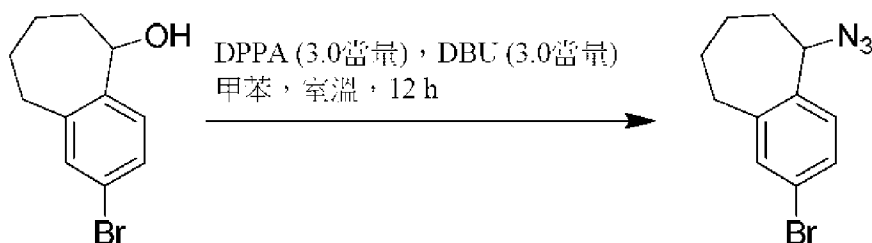
【0251】 在 130℃下將 5-(3-溴苯基)戊烯酸(2.1 g, 8.2 mmol, 1.0 當量)於 PPA (5 ml)中之混合物攪拌 1 h。冷卻之後，以 NaOH (1 N)將混合物鹼化至 pH = 7~8。以 EtOAc (200 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層濃縮且藉由製備型 HPLC (梯度:5% B 增加至 95% B，A：0.5% NH₃ 水溶液，B：CH₃CN)純化，以得到呈無色油狀物之 2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-酮(1.1 g，產率：56%)。ESI-MS (M+H)⁺: 239.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H)。

4. 2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-醇之合成



【0252】 向2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-酮(600 mg, 2.5 mmol, 1.0 當量)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加 NaBH₄ (144 mg, 3.8 mmol, 1.5 當量)，然後在室溫下攪拌 1 h。蒸發溶劑之後，將殘餘物藉由矽膠管柱(EtOAc/己烷=1:5)純化，以得到呈白色固體之 2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-醇(600 mg，產率：99%)。ESI-MS (M+H-17)⁺: 222.9。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 2.88-8.82 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H)。

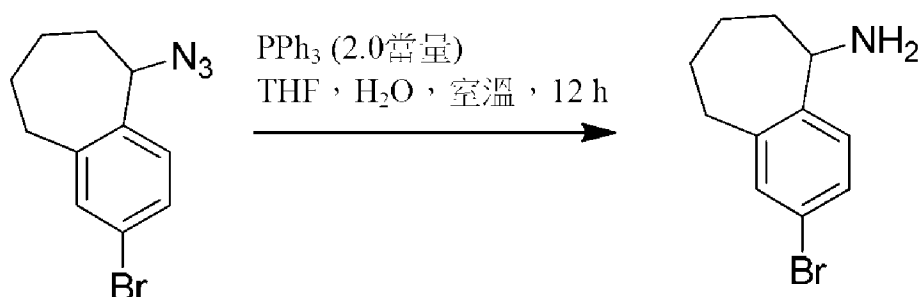
5. 5-疊氮基-2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯之合成



【0253】 將2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-醇(600 mg, 2.5 mmol, 1.0 當量)於甲苯(10 mL)中之溶液在冰浴中在 N₂ 下冷卻且一次性以 DPPA (2.06 g, 7.5 mmol, 3.0 當量)接著以 DBU (1.14 g, 7.5 mmol, 3.0 當量)處理。將反應溫度保持 0℃ 達 1 h，然後升溫至室溫達 12 h。將混合物以 EtOAc (100 mL)稀釋，以 2N HCl (2×50 mL)、鹽水洗滌，且將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾然後濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱(以 PE 洗提)純化，以得到呈黃色油狀物之 5-疊氮基-2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯(350 mg，產率：45%)。ESI-MS (M+H-N₃)⁺: 223.0。 ¹H NMR (400 MHz,

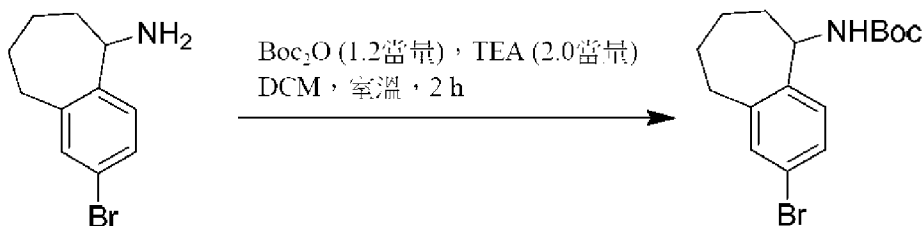
CDCl₃) δ : 7.31-7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.90-1.59 (m, 5H)。

6. 2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-胺之合成



【0254】 向 5-疊氮基-2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯(375 mg, 1.4 mmol, 1.0 當量)於 THF (5 mL)及 H₂O (0.5 mL)中之混合物中添加 PPh₃ (741 mg, 2.8 mmol, 2.0 當量)。在室溫下將混合物攪拌 12 h。將混合物以 HCl (1 N)酸化至 pH = 1 並以 EtOAc (100 mL)萃取。以 NaOH (1 N)將經分離之水層鹼化至 pH = 10。將所得沉澱物收集且乾燥，以得到呈白色固體之 2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-胺(360 mg，產率：100%)。ESI-MS (M+H-17)⁺: 222.9。

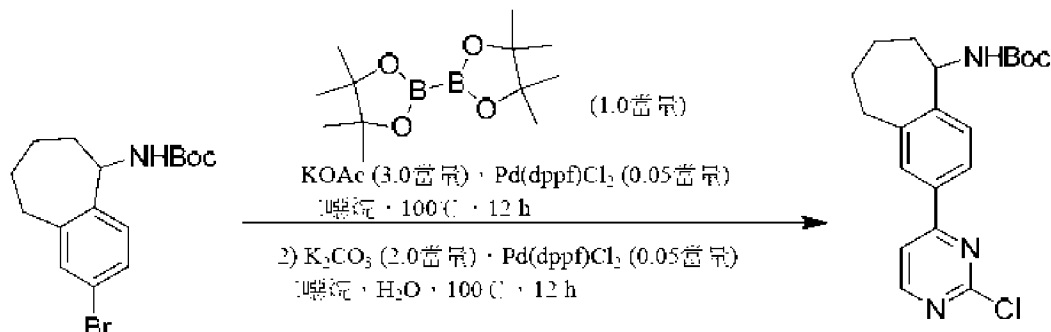
7. (2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯



【0255】 向(2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(360 mg, 1.5 mmol, 1.0 當量)於 CH₂Cl₂ (5 mL)及三乙胺(303 mg, 3.0 mmol, 2.0 當量)中之溶液中添加 Boc₂O (394 mg, 1.8 mmol, 1.2 當量)。在室溫下將混合物攪拌 2 h。以 EtOAc (100 mL)稀釋之後，將混合物以水(100 mL×2)洗滌。將有機層濃縮且藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 30:1)純化，以得到呈白色固體之(2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(310 mg，產率：61%)。ESI-MS (M-55): 284.0。¹H

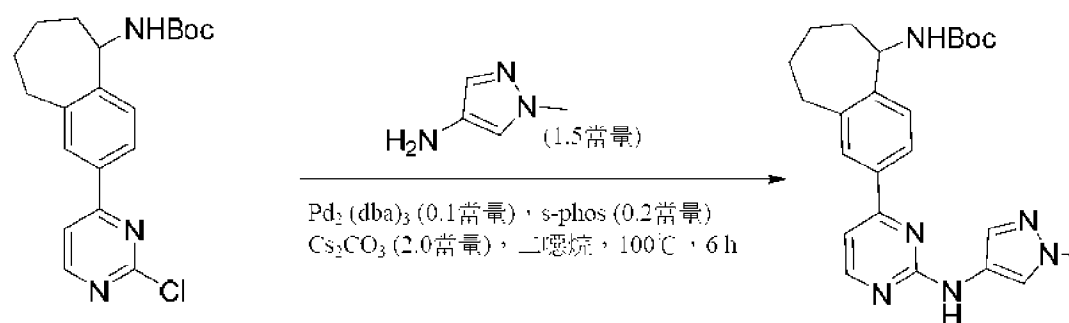
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92-4.82 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 5H), 1.44 (s, 9H)。

8. (2-(2-氯嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成



【0256】 (2-(2-氯嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成類似於 4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苄基胺甲酸第三丁酯之合成。將混合物濃縮且藉由矽膠管柱(PE:EtOAc = 4:1)純化，以得到呈白色固體之(2-(2-氯嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(200 mg，產率：66%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 374.1。

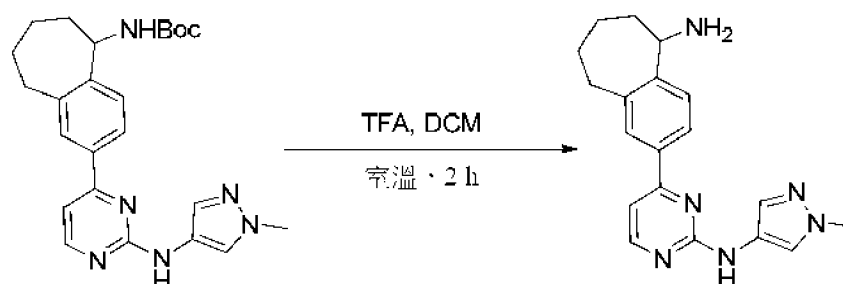
9. (2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成



【0257】 在 100℃、 N_2 下將(2-(2-氯嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(500 mg, 1.34 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(195 mg, 2.01 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (120 mg, 0.13 mmol)、S-phos (111 mg, 0.27 mmol)、及 Cs_2CO_3 (870 mg, 2.68 mmol) 於 1,4-二噁烷(12 ml)中之混合物攪拌 6 h。將混合物過濾通過矽藻土墊且將濾液濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱(EtOAc)純化，以得到呈白色固體之

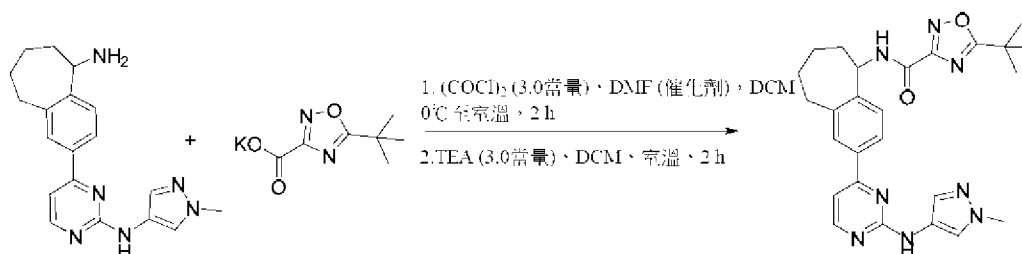
(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(480 mg, 產率: 83%)。ESI-MS (M+H)⁺: 435.3。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.38-6.85 (m, 4H), 4.97-4.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 2H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)。

10. 4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺之合成



【0258】 在室溫下將(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(240 mg, 0.55 mmol)於 TFA (4.0 mL)及 CH₂Cl₂ (4.0 mL)中之混合物攪拌 2 h。然後將反應混合物濃縮以得到呈黃色油狀物之化合物 4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(250 mg, 粗), 將其用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 335.3。

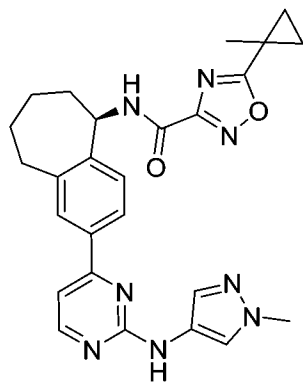
11. 5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成



【0259】 5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例

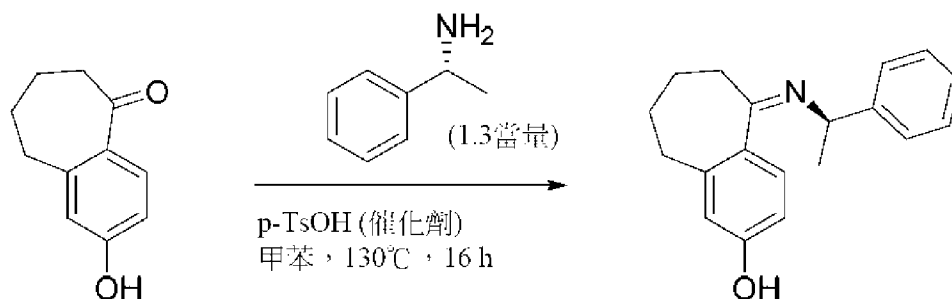
2 中 8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之合成。將殘餘物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% NH_4HCO_3 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化,以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(120 mg, 產率: 42%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 487.3。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.51-7.30 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.10-1.43 (m, 6H), 1.54 (s, 9H)。

實例 34. (R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 34)



34

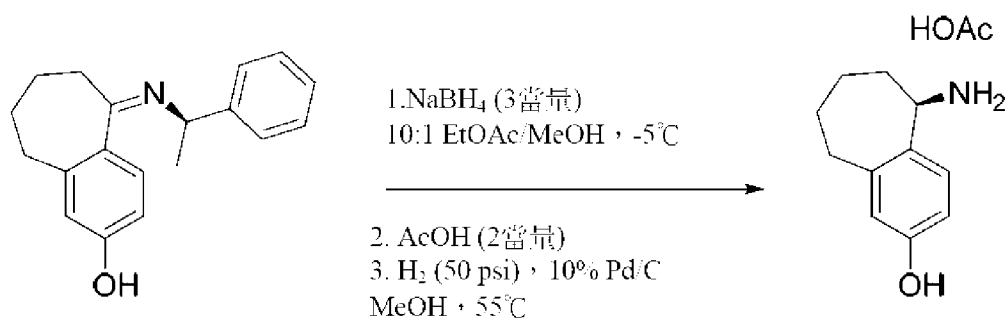
1. (R,Z)-5-((1-苯基乙基)亞胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇之合成



【0260】 將 2-羥基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-酮(Herdman C.A.等人, Structural interrogation of benzosuberene-based inhibitors of tubulin polymerization, *Bioorganic & Medical Chemistry*, 23(24), 7497-7520, 2015) (10 g, 57 mmol)、

(R)-(+)- α -甲基苄基胺(9.0 g, 74 mmol)、及對甲苯磺酸(0.48g, 2.84 mmol)於 150 mL 甲苯中之漿料混合物在回流下以迪安斯塔克設備加熱。16 h 之後，將迪安斯塔克設備移除且繼續回流直至蒸餾出約 80 mL 甲苯，其間固體結晶。將混合物冷卻至 0℃，保持在 0℃ 2 h，然後過濾，以得到呈淺棕色固體之(R,Z)-5-((1-苯基乙基)亞胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇(乾燥之後，13.5 g，產率：85%)。將粗產物用於下一步驟而無需進一步純化。

2. (R)-5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇乙酸酯之合成



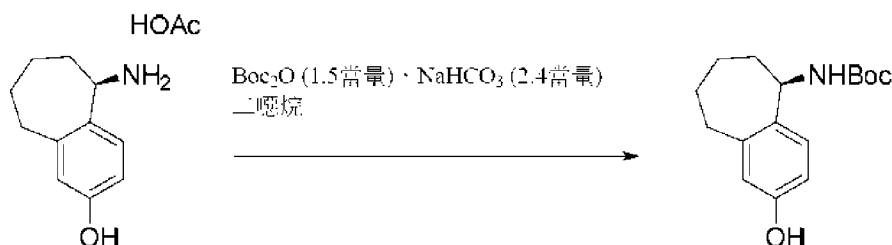
【0261】 將(R,Z)-5-((1-苯基乙基)亞胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇(13.5 g, 48 mmol)於 10:1 EtOAc/MeOH (148 mL)中之漿料冷卻至-5℃。分批添加固體 NaBH₄ (5.45 g, 144 mmol)，同時維持溫度低於 5℃。在-5℃下將混合物攪拌 40 min。1 h 之後，添加水(135 mL)，接著添加 5N HCl 直至 pH 為約 6。分離各層，且以 135 mL EtOAc 萃取水層。將合併之有機物經鹽水(100 mL)洗滌並乾燥(Na₂SO₄)且過濾，以得到(R)-5-(((R)-1-苯基乙基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇溶液，將其向下進行。

【0262】 向(R)-5-(((R)-1-苯基乙基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇(48 mmol)於 EtOAc (約 185 mL)中之溶液中添加乙酸(5.8 g, 96 mmol)。然後將溶液濃縮且向下進行。

【0263】 添加 MeOH (200 mL)，接著添加 10% Pd/C (1.4g, 10% wt%)。在 55℃、H₂ (50 psi)氣氛下將混合物攪拌 16 h。將混合物過濾且將濾液濃縮。添加甲基第

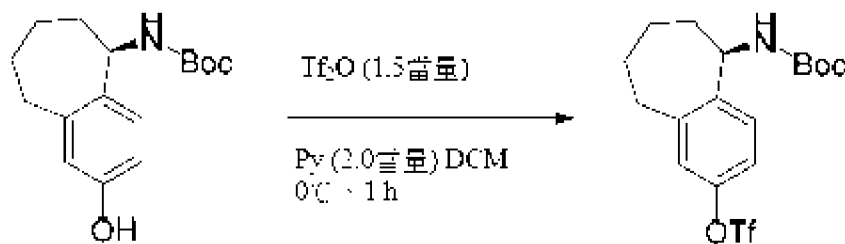
三丁基醚(100 mL)，接著添加石油醚(100 mL)。在 25℃下將混合物攪拌 2 h 並過濾。在 50℃下乾燥之後，分離出(R)-5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇乙酸酯(9.9 g，產率：87% (三個步驟))。

3. (R)-(2-羥基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成



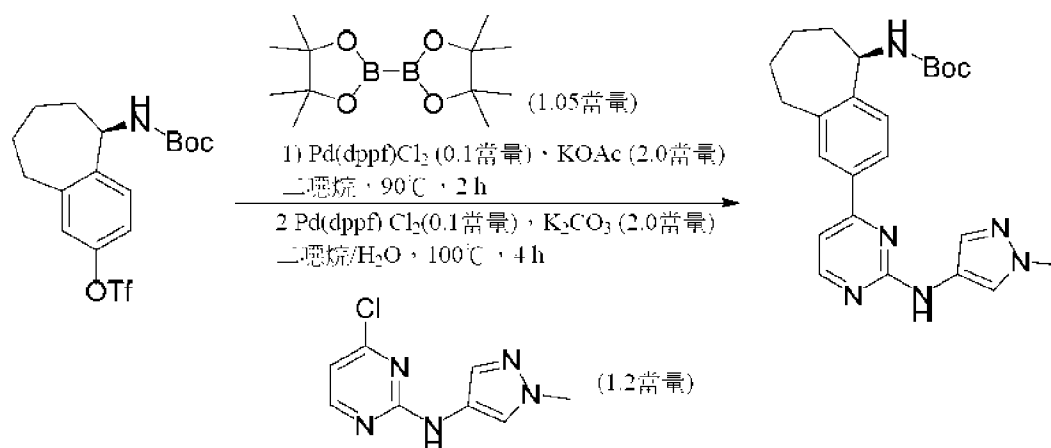
【0264】 向(R)-5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-醇乙酸酯(9.9 g, 42 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加水性 NaHCO₃ (1N, 100 mL, 100 mmol)，接著添加 Boc₂O (13.7 g, 63 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。添加 EtOAc (150 mL)且將各層分離。以 EtOAc (150 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。添加 MTBE (150 mL)，接著添加石油醚(150 mL)。攪拌 2 h 之後，將混合物過濾且將濾液濃縮以得到油狀物。將粗物質藉由矽膠層析法純化，以得到呈白色固體之(R)-(2-羥基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(7.8 g，產率：67%，ee：98.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.06 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 2.65 (br s, 2H), 1.99-1.64 (m, 4H), 1.48-1.25 (m, 11H)。

4. 三氟甲烷磺酸(R)-5-((第三丁氧基羰基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基酯之合成



【0265】 在 0℃ 下向(R)-(2-羥基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(1.0 g, 3.6 mmol)及吡啶(570 mg, 7.2 mmol)於 DCM (30 mL)中之溶液中添加 TiF_2O (1.5 g, 5.4 mmol)。在 0℃ 下將混合物攪拌 1 h。以水(20 mL)稀釋之後，以 DCM (3×40 mL)萃取混合物。將合併之有機層藉由水性 NaHSO_4 (0.5 N, 20 mL)洗滌以將水層調整至 pH = 5-6，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗產物用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 410.1。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 4.93-4.88 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 6H), 1.45 (s, 9H)。

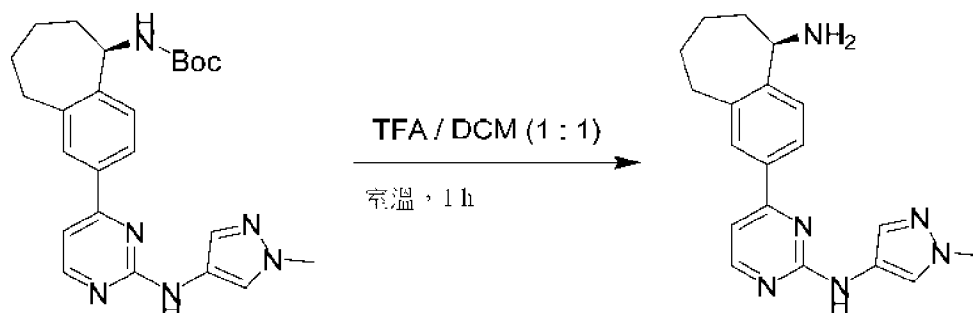
5. (R)-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成



【0266】 (R)-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成類似於 5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[c]氮呋-2(3H)-羧酸第三丁酯之合成(實例 2，步驟 11)。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(DCM/MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(R)-(2-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(420 mg，產率 68%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 435.2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41-8.37 (m, 1H),

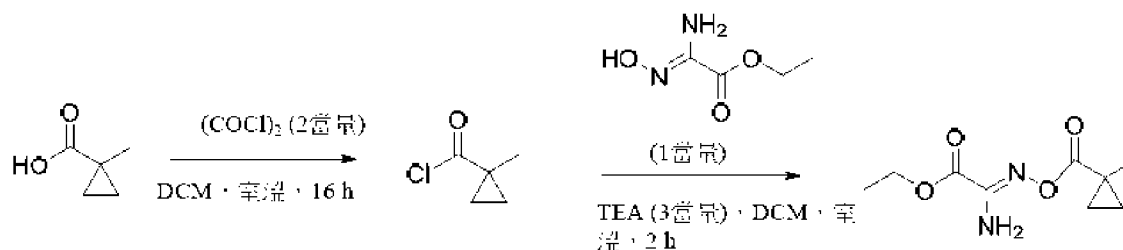
7.88-7.77 (m, 3H), 7.55-7.36 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 5H), 1.28-1.24 (m, 9H)。

6. (R)-4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺之合成



【0267】 (R)-4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺之合成類似於實例 2 步驟 12 中所述之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將粗產物用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS $(M+H)^+$: 335.2。

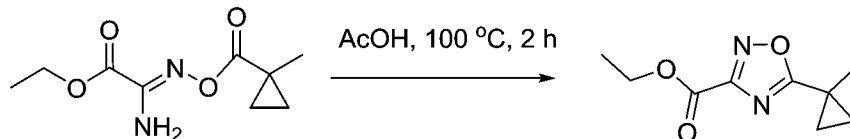
7. (Z)-2-胺基-2-(((1-甲基環丙烷-1-羰基)氧基)亞胺基)乙酸乙酯之合成



【0268】 向 1-甲基環丙烷-1-羧酸(2 g, 20 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 $(COCl)_2$ (5 g, 40 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 16 h，然後濃縮以得到中間物醯氯。向(Z)-2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯(2.6 g, 20 mmol)及三乙胺(6 g, 60 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加中間物醯氯於 DCM (20 mL)中之溶液。在室溫下將反應攪拌 2 h，藉由水洗滌，藉由 Na_2SO_4 乾燥，濃縮以得到呈白色固

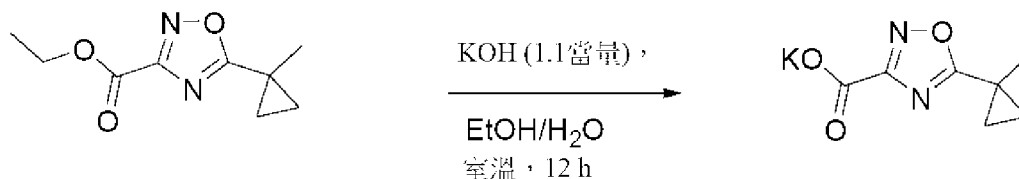
體之(Z)-2-胺基-2-(((1-甲基環丙烷-1-羰基)氧基)亞胺基)乙酸乙酯(3.0 g, 產率：63%)。ESI-MS (M+H)⁺: 215.1。

8. 5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯之合成



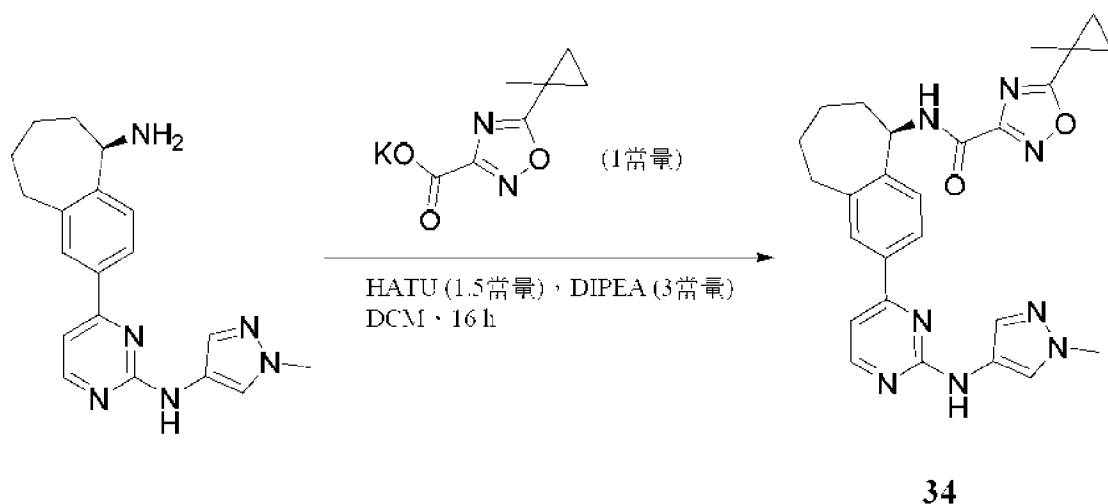
【0269】 在 100□下將(Z)-2-胺基-2-(((1-甲基環丙烷-1-羰基)氧基)亞胺基)乙酸乙酯(3.0 g, 14 mmol)於 AcOH (20 mL)中之溶液攪拌 2 h 然後濃縮。將殘餘物以 DCM (20 mL)稀釋，藉由飽和 NaHCO₃ 溶液(3×10 mL)洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚:EtOAc = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(1.1 g, 產率：52%)。ESI-MS (M+H)⁺: 197.1。

9. 5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸鉀之合成



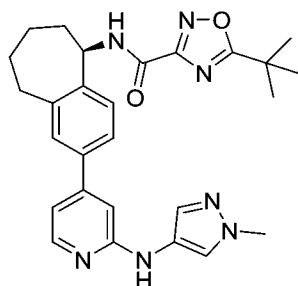
【0270】 將 5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(1.0 g, 5.0 mmol)及 KOH (308 mg, 5.5 mmol)溶解於 EtOH/H₂O (4:1, 20 mL)中。將反應在室溫下攪拌 12 h 然後濃縮以得到呈黃色固體之 5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸鉀(1.1 g, 產率：95%)。ESI-MS (M+H)⁺: 169.1。

10. N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸酐(I-IM_6)之合成

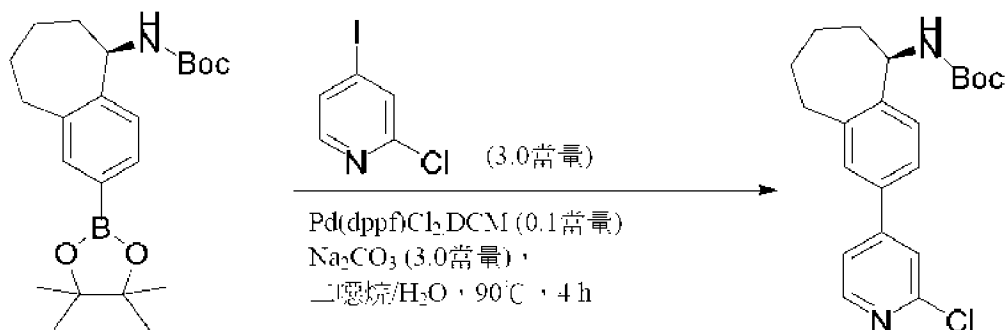


【0271】 向 5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸鉀(123 mg, 0.6 mmol)、DIPEA (232 mg, 0.75 mmol)、及 HATU (342 mg, 0.9 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加(R)-4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(150 mg, 0.50 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 h。以水(60 mL)稀釋之後，以 DCM (80 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層乾燥且濃縮。將粗產物藉由製備型 HPLC 純化，以得到呈白色固體之(R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(60 mg，產率：30%)。ESI-MS (M+H)⁺: 485.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.21-1.18 (m, 2H)。

實例 35. (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 35)

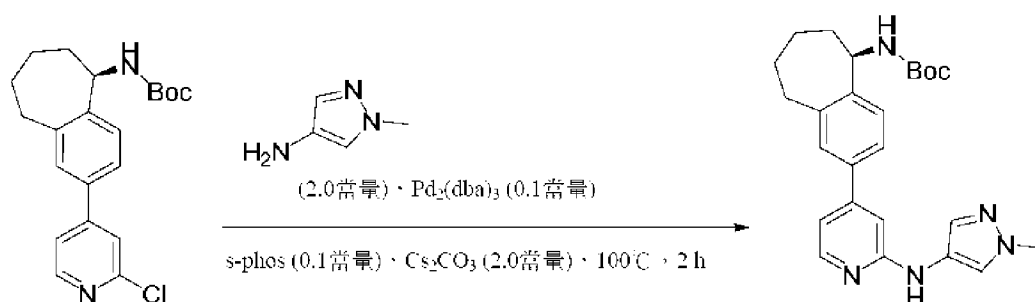


1. (R)-(2-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成



【0272】 (R)-(2-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成類似於 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成(實例 1，步驟 12)。將粗物質藉由矽膠管柱層析法(MeOH/EtOAc = 1/50)純化，以得到呈黃色固體之(R)-(2-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(350 mg，產率：44%)。ESI-MS (M+H)⁺: 373.2。

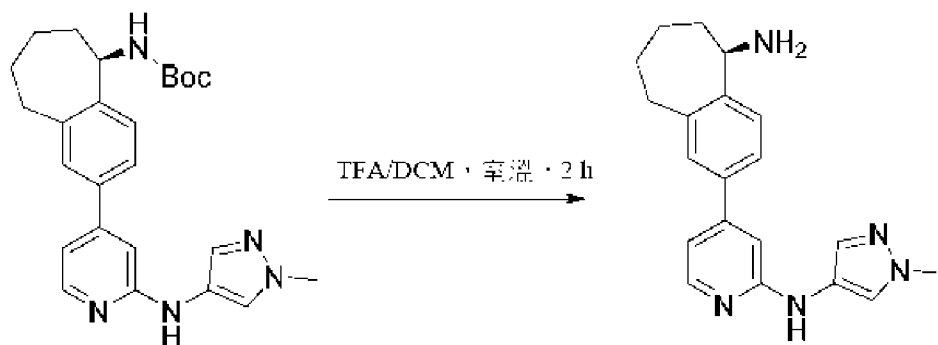
2. (R)-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成



【0273】 向(R)-(2-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(400 mg, 1.1 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加 1-甲基-1H-吡唑-4-胺(210 mg, 2.1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0.11 mmol)、SPhos (45 mg, 0.11 mmol)、及 Cs₂CO₃(680 mg, 2.1 mmol)。將混合物加熱至 100℃ 達 2 h 並濃縮。將粗物質藉

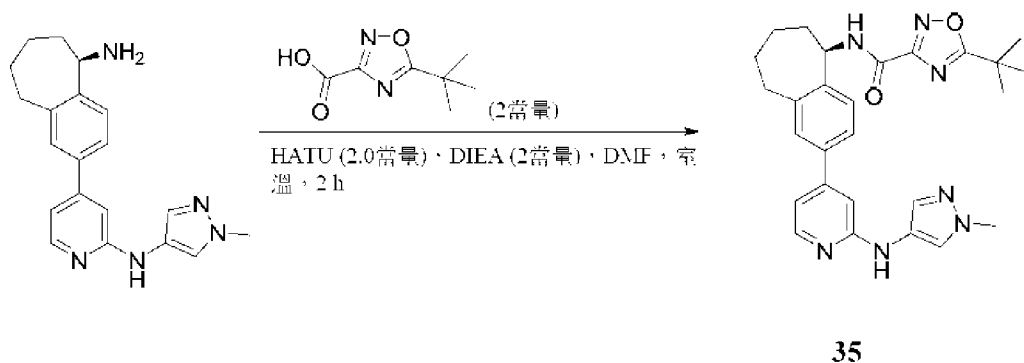
由矽膠管柱層析法(MeOH/EtOAc=1/50)純化，以得到呈黃色固體之(R)-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯(330 mg，產率：71%)。ESI-MS (M+H)⁺: 434.2。

3. (R)-4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺之合成



【0274】 (R)-4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺之合成類似於 5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成(實例 1，步驟 13)。獲得呈黃色固體之粗產物(R)-4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(200 mg，產率：79%)。ESI-MS (M+H)⁺: 334.2。

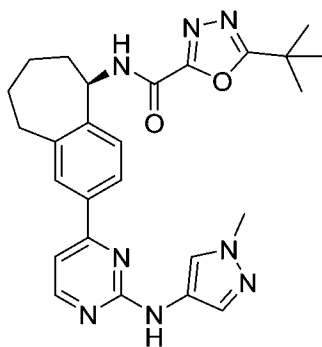
4. (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(I-IM_65)之合成



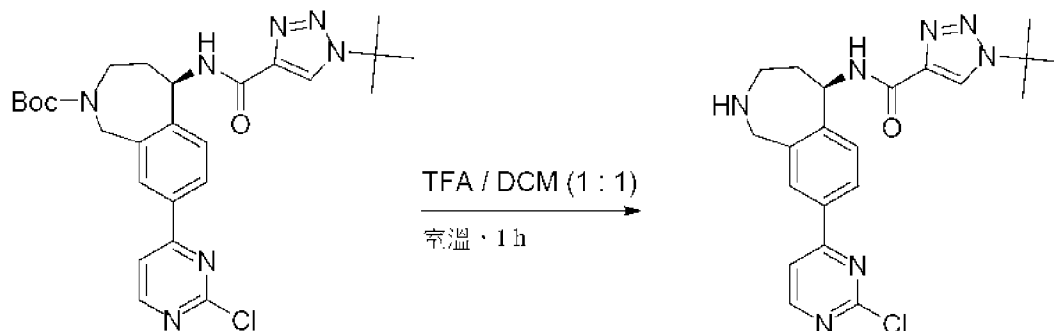
35

【0275】 (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 34 步驟 10 中 N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成。將混合物藉由製備型 HPLC (具有 0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈黃色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(100 mg，產率：88%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 486.3。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17-8.16 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

實例 36. (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 36a)

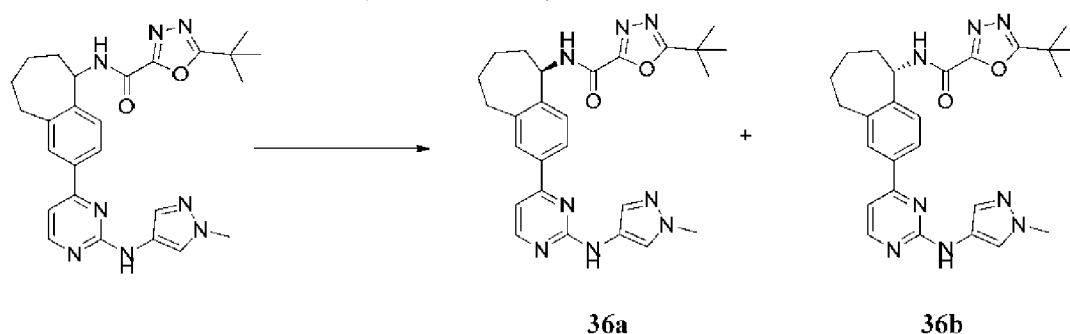


1. (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-氯吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成



【0276】 (R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-氯嘓啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呷-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成類似於(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘓啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呷-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成(實例 9, 步驟 4)。將粗產物用於下一步驟而無需純化。ESI-MS (M+H)⁺: 427.2。

2. (R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘓啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 36a)及(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘓啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 36b)之合成



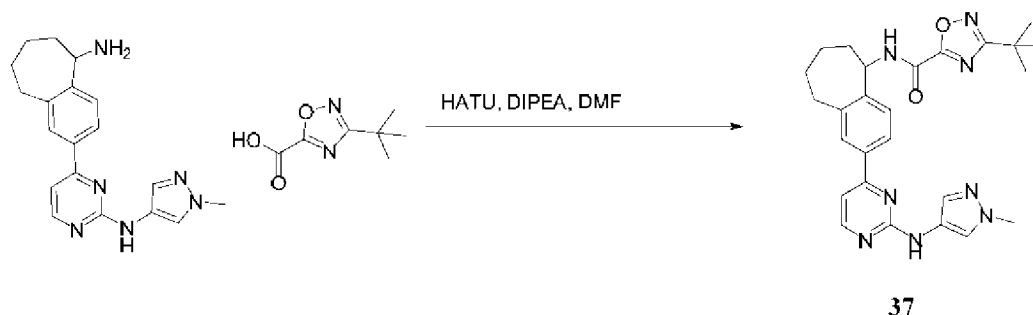
【0277】 使 3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-羧酸 {2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基胺基)-嘓啶-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚-5-基}-醯胺(76 mg)經歷 SFC 分離(IA 2 x (2×15 cm), 30%乙醇/CO₂, 100 巴, 70 mL/min, 220 nm, 注射體積: 1 mL, 5 mg/mL, 乙醇)且產生 43 mg 峰 1 (化學純度 99%, ee >99%)及 36 mg 峰 2 (化學純度 99%, ee >99%)。

【0278】 峰 1 被指定為(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘓啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺: LCMS: Rt 1.23 min, m/z 487.00。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.41 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.80 Hz, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.27 Hz, 1H),

5.43 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.96 - 3.24 (m, 2H), 1.74 - 2.25 (m, 5H), 1.51 (s, 9H), 1.28 - 1.43 (m, 1H)。

【0279】 峰 2 被指定為(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺：LCMS: Rt 1.23 min, m/z 487.00。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.40 (d, $J = 5.27$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 12.05$ Hz, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.27$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.93 - 3.21 (m, 2H), 1.78 - 2.23 (m, 5H), 1.51 (s, 9H), 1.31 (s, 1H)。

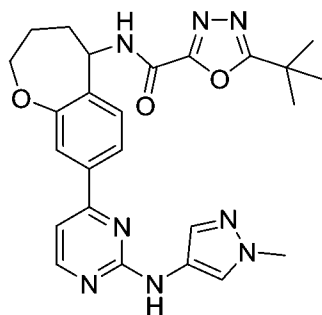
實例 37. 3-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺(化合物 37)



【0280】 向 3-第三丁基-1,2,4-噁二唑-5-羧酸(1.00 mg, 0.60 mmol)及 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(273 mg, 0.72 mmol)及 4-(5-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(200 mg, 0.6 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.3 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.42 mL, 2.4 mmol)。將反應在室溫下攪拌隔夜且以 MeOH 淬滅。處理之後，製備型 HPLC 得到呈固體之 3-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧醯胺(186 mg；產率：64%)。LCMS: Rt 1.38 min.； m/z 487.1； ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.29 (br. s., 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.43 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 5.41

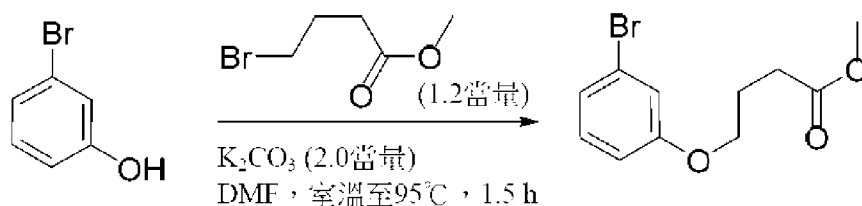
(d, $J = 9.79$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.87 - 3.18 (m, 2H), 1.70 - 2.29 (m, 5H), 1.45 (s, 10H)。

實例 38： 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 38)



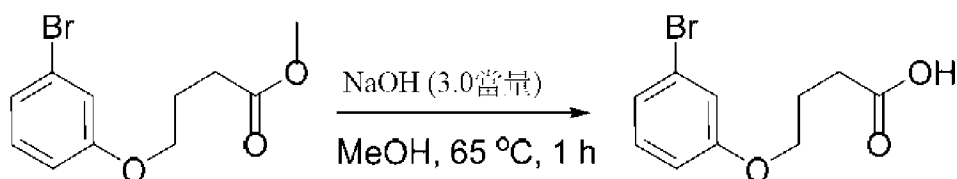
38

1. 4-(3-溴苯氧基)丁酸甲酯



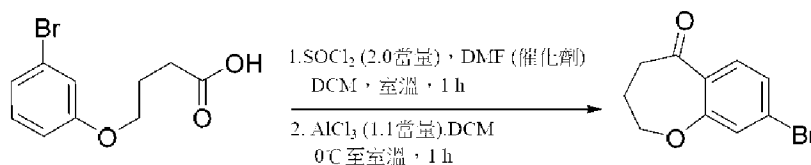
【0281】 向 3-溴苯酚(3.44 g, 20.0 mmol)及 4-溴丁酸甲酯(4.32 g, 24.0 mmol)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (5.52 g, 40.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 0.5 h，然後在 $90^\circ C$ 下加熱 1 h。以 EtOAc (200 mL)稀釋之後，將混合物以水(3×50 mL)洗滌，乾燥且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油/EtOAc = 10:1)純化，以得到呈白色液體之 4-(3-溴苯氧基)丁酸甲酯(5.2 g，產率：96%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 273.1。

2. 4-(3-溴苯氧基)丁酸之合成



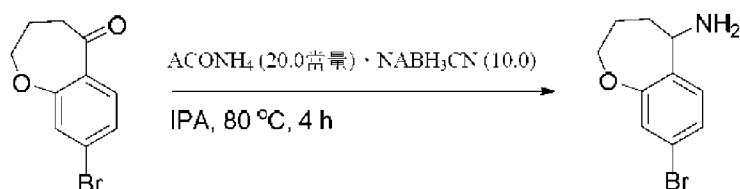
【0282】 向 4-(3-溴苯氧基)丁酸甲酯(4.9 g, 19 mmol)於 MeOH (40 mL)及 H₂O (40 mL)中之溶液中添加 NaOH (2.3 g, 57 mmol)。在 65℃下將反應混合物攪拌 1 h。然後將溶劑在減壓下濃縮。以 HCl (1 N)將殘餘物調整至 pH = 3。以 EtOAc (3×100 mL×3)萃取混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，以得到 4-(3-溴苯氧基)丁酸(4.8 g，產率：98%)。將粗產物用於下一步驟而無需進一步純化。ESI-MS (M+H)⁺: 259.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.24-7.20 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H)。

3. 8-溴-3,4-二氫苯并[b]噁呋喃-5(2H)-酮之合成



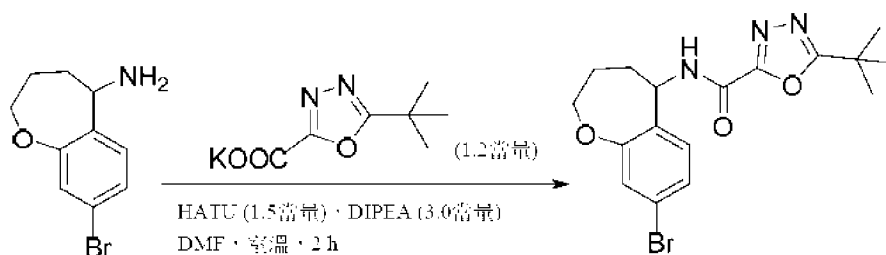
【0283】 向 4-(3-溴苯氧基)丁酸(1.82 g, 7.04 mmol)於 DCM (35 mL)中之溶液中添加 SOCl₂ (1.67 g, 14 mmol)及 DMF (催化劑)。將反應混合物在 40℃下攪拌 1 h。然後將溶劑在減壓下移除，在真空中乾燥 2 h。將殘餘物溶解於 DCM (35 mL)中且以冰浴冷卻。添加 AlCl₃ (1.02 g, 80 mmol)，且在 0℃-室溫下將混合物攪拌 12 h。將混合物傾倒至濃 HCl (10 mL)中且以 EtOAc (2×50 mL)萃取。將有機層以水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮之後，將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/EtOAc = 4:1)純化，以得到呈白色固體之 8-溴-3,4-二氫苯并[b]噁呋喃-5(2H)-酮(1.2 g，產率：71%)。ESI-MS (M+H)⁺: 241.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H)。

4. 8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋喃-5-胺之合成



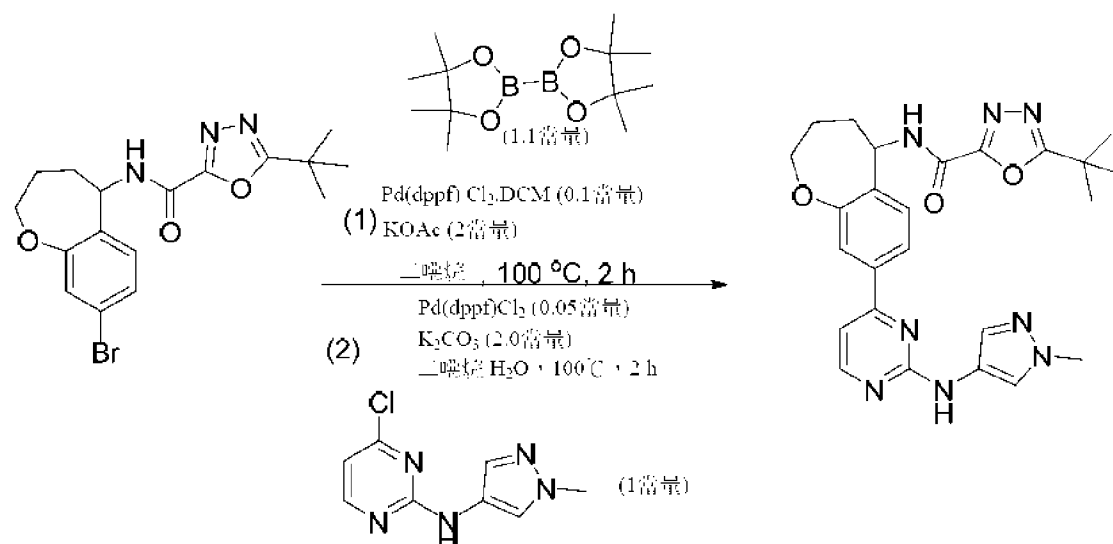
【0284】 向 8-溴-3,4-二氫苯并[b]噁呼-5(2H)-酮(1.2 g, 5.0 mmol)於 i-PrOH (50 mL)中之溶液中添加 NH_4OAc (7.63 g, 100 mmol)及 NaBH_3CN (3.15 g, 50 mol)。在 80℃下將混合物攪拌 4 h。冷卻之後，以 NaOH (1 N)將混合物鹼化至 $\text{pH} > 12$ 。以 DCM (250 mL×2)萃取混合物。將合併之有機層乾燥且濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱($\text{DCM}:\text{MeOH} = 20:1$)純化，以得到呈白色固體之 8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-胺(900 mg，產率：75%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$)⁺: 225.1。

5. N-(8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0285】 向 8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-胺(500 mg, 2.23 mmol, 1.0 當量)於 DMF (20 mL)中之溶液中添加 5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸鉀(557 mg, 2.68 mmol, 1.2 當量)、 HATU (1.3 g, 3.35 mmol, 1.5 當量)、及三乙胺(863 mg, 6.69 mmol, 3.0 當量)。在室溫下將混合物攪拌 2 h。將溶液以 EtOAc (150 mL)稀釋且以水(50 mL)、鹽水(2×50 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且經由旋轉蒸發器濃縮。將殘餘物藉由逆相層析法(具有 0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 之 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作為流動相)純化，以得到呈淡黃色固體之 N-(8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(210 mg，產率：30%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 394.1。

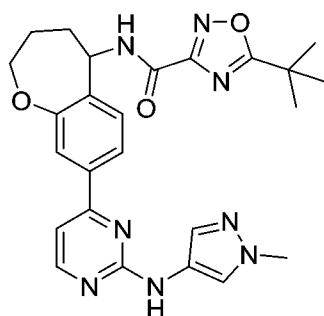
6. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之製備



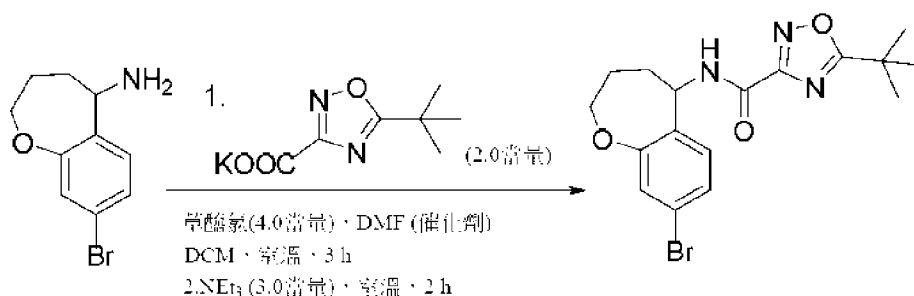
38

【0286】 在 N_2 下向 N-(8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(393 mg, 1.00 mmol)及 PinB-BPin (263 mg, 1.1 mmol)於乾式 1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加 KOAc (196 mg, 2.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.DCM (81 mg, 0.1 mmol)。在 100℃、 N_2 下將混合物攪拌 2 h。冷卻之後，添加 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (209 mg, 1.0 mmol)、K₂CO₃ (276 mg, 2.0 mmol)、及 H₂O (2.5 mL)。在 100℃、 N_2 下將混合物攪拌 2 h。冷卻之後，將混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析法(DCM/MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(50 mg，產率：21%)。ESI-MS (M+H)⁺: 489.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

實例 39. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呼-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 39)之合成

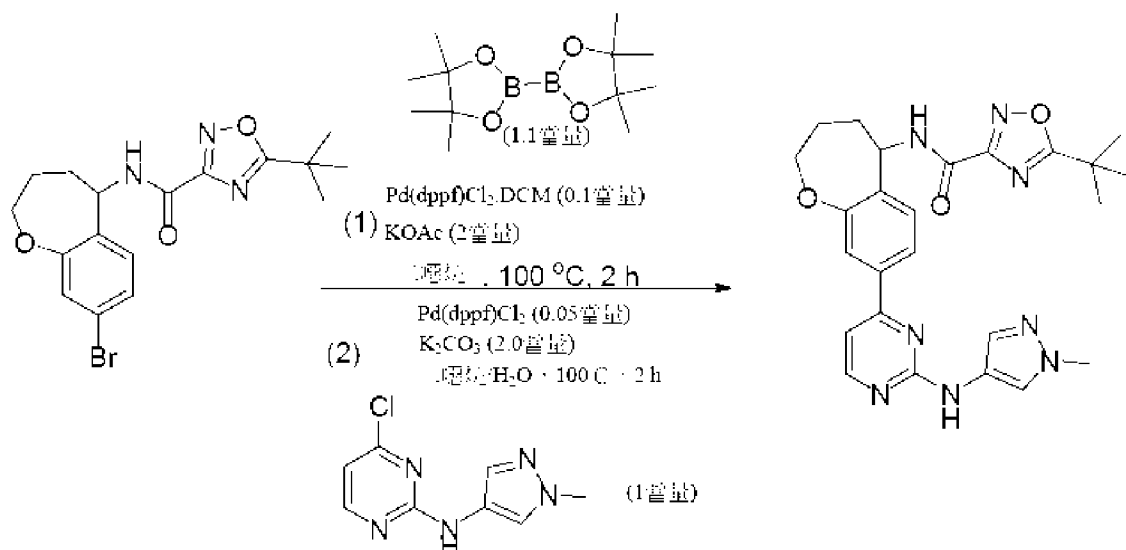


1. N-(8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成



【0287】 N-(8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於實例 2 方法 2 步驟 2 中(R)-8-溴-5-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[c]氮呋-2-羧酸第三丁酯之製備。將粗物質藉由矽膠層析法(PE:EtOAc = 3:1)純化,以得到呈淡黃色固體之 N-(8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺(610 mg, 產率: 85%)。ESI-MS (M+H)⁺: 394.1。

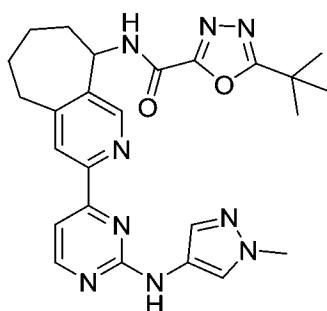
2. 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺之製備



39

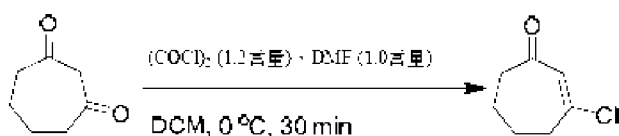
【0288】 在 N_2 下向 N-(8-溴-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺(135 mg, 0.34 mmol)及 PinB-BPin (96 mg, 0.38 mmol)於乾式 1,4-二噁烷(3 mL)中之混合物中添加 KOAc (68 mg, 0.69 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (24 mg, 0.03 mmol)。在 100°C 、 N_2 下將混合物攪拌 2 h。冷卻之後，添加 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (71 mg, 0.34 mmol)、 K_2CO_3 (95 mg, 0.69 mmol)、及 H_2O (0.8 mL)。在 100°C 、 N_2 下將混合物攪拌 2 h。冷卻之後，將混合物濃縮且藉由矽膠層析法($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20:1$)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]噁呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-羧醯胺(77 mg，產率：46%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 489.2。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

實例 40. 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 40)



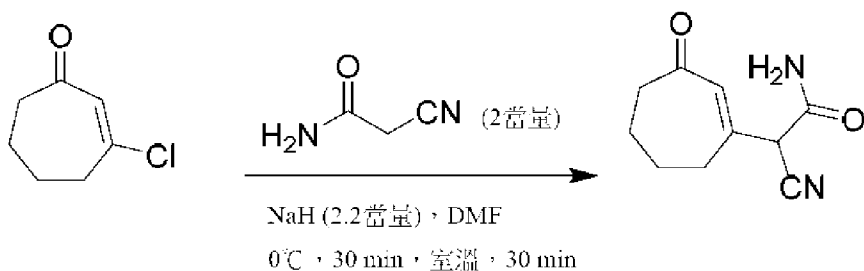
40

1. 3-氯環庚-2-烯-1-酮之合成



【0289】 在 0℃ 下向環庚-1,3-二酮(20.0 g, 0.16 mol)及 DMF (11.6 g, 0.16 mol) 於 DCM (500 mL) 中之溶液中逐滴添加草酰氯(24.4 g, 0.19 mol)。在 0℃ 下攪拌 30 min 之後，以水(3×500 mL)洗滌反應混合物。然後以乙醚(4×300 mL)萃取水相。將合併之 DCM 及乙醚相經 MgSO_4 乾燥且濃縮，以產生呈棕色油狀物之 3-氯環庚-2-烯-1-酮(粗 22.8 g，用於下一步驟)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 145.1。

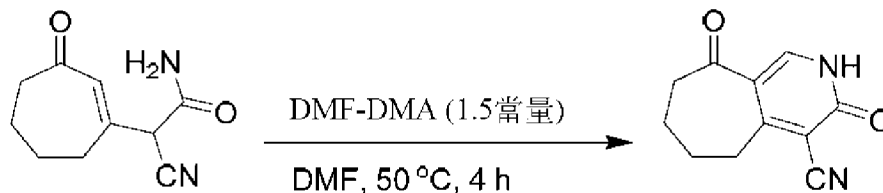
2. 2-氰基-2-(3-側氧基環庚-1-烯-1-基)乙醯胺之合成



【0290】 在 0℃ 下一次性向 2-氰基乙醯胺(26.9 g, 0.32 mol)於 DMF (300 mL) 中之溶液中添加 NaH (60 百分比於礦物油中, 14.1 g, 0.35 mol)。在 0℃ 下攪拌 30 min 之後，逐滴添加 3-氯環庚-2-烯-1-酮(22.8 g, 0.16 mol)於 DMF (100 mL) 中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌 30 min，且在減壓下移除 DMF。將殘餘物溶解於水 (350 mL) 中。將溶液以乙酸乙酯(4×150 mL)洗滌，以 3.0 N 水性 HCl 調整至 pH 2-3 且以 10% MeOH/DCM (6×300 mL) 萃取。將後來合併之萃取物經 MgSO_4 乾燥並

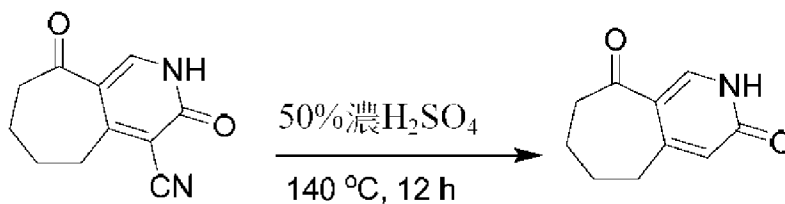
濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(EtOAc/石油醚 = 4:1)純化，以得到呈黃色油狀物之 2-氰基-2-(3-側氧基環庚-1-烯-1-基)乙醯胺(22.0 g，產率 73% (兩個步驟))。ESI-MS (M+H)⁺: 193.1。

3. 3,9-二側氧基-3,5,6,7,8,9-六氫-2H-環庚[c]吡啶-4-甲腈之合成



【0291】 向 2-氰基-2-(3-側氧基環庚-1-烯-1-基)乙醯胺(22.0 g, 0.11 mol)於 DMF (150 mL)中之溶液中逐滴添加 DMF-DMA (22.8 mL, 0.17 mol)經 0.5 h。將反應混合物在 50℃下攪拌 4 h 且在減壓下濃縮。將所得棕色油狀物溶解於水性 NaOH (1.0 N, 200 mL)中，以氯仿(5×150 mL)洗滌，且在 0℃下以 HCl (6.0 N)緩慢酸化至 pH 2-3。將棕色固體 3,9-二側氧基-3,5,6,7,8,9-六氫-2H-環庚[c]吡啶-4-甲腈(17.0 g，產率：74%)藉由過濾收集並在真空中乾燥。ESI-MS (M+H)⁺: 203.1。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (s, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H)。

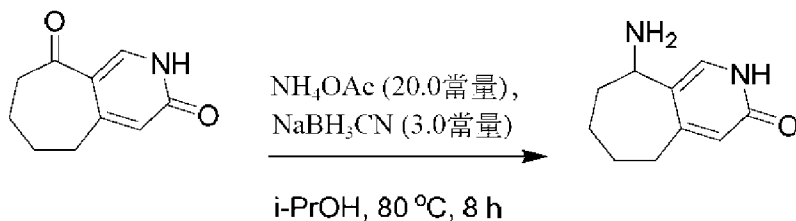
4. 5,6,7,8-四氫-2H-環庚[c]吡啶-3,9-二酮之合成



【0292】 在 140℃下將 3,9-二側氧基-3,5,6,7,8,9-六氫-2H-環庚[c]吡啶-4-甲腈 (17.0 g, 0.084 mol)於 50 百分比濃硫酸(100 mL)中之溶液攪拌 12 h。在 0℃下將反應混合物以 50 百分比氫氧化鈉緩慢中和至 pH 7-8。在減壓下移除水。將殘餘物溶解至溫氯仿中且藉由過濾移除不溶性固體。將濾液藉由矽膠管柱層析法

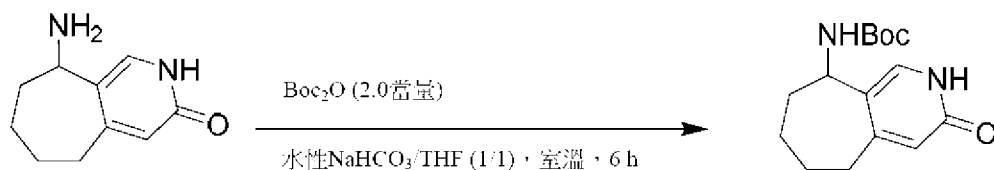
(DCM/MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之 5,6,7,8-四氫-2H-環庚[c]吡啶-3,9-二酮(9.5 g，產率 63%)。ESI-MS (M+H)⁺: 178.1。

5. 9-氨基-2,5,6,7,8,9-六氫-3H-環庚[c]吡啶-3-酮之合成



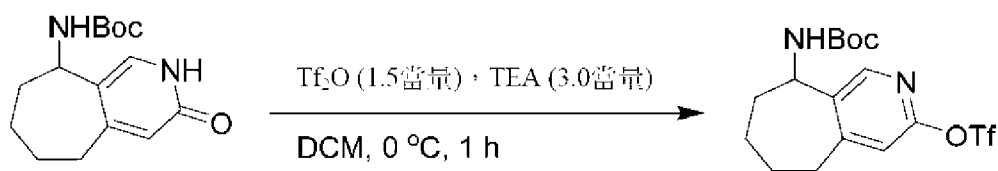
【0293】 將 5,6,7,8-四氫-2H-環庚[c]吡啶-3,9-二酮(7.0 g, 39.5 mmol)、NH₄OAc (60.8 g, 790.0 mmol)、及 NaBH₃CN (7.4 g, 118.5 mmol)於 *i*-PrOH (150 mL)中之混合物在 80℃下加熱 8 h 且冷卻至室溫。將溶液用於下一步驟而無需純化。ESI-MS (M+H)⁺: 179.2。

6. (3-側氧基-3,5,6,7,8,9-六氫-2H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成



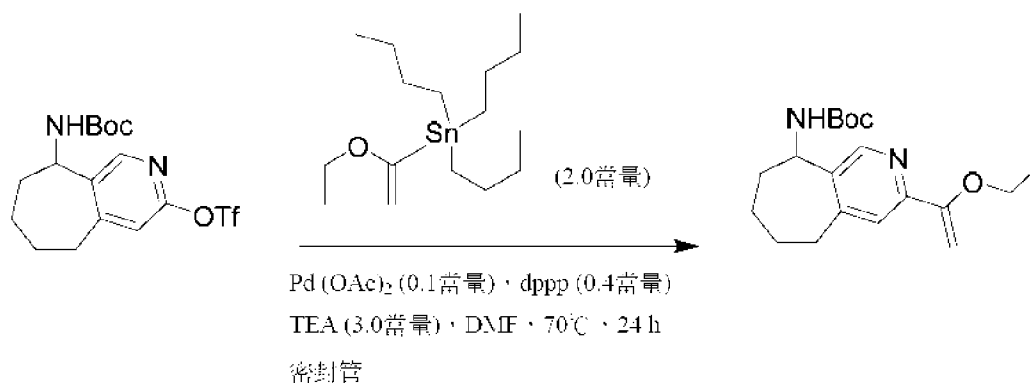
【0294】 向先前溶液中添加 NaHCO₃ (水性，50 mL)、THF (50 mL)、及 Boc₂O (17.2 g, 79.0 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 6 h。濃縮並以水(100 mL)稀釋之後，以 DCM (3×200 mL)萃取混合物。將合併之有機層以鹽水(200 mL)洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(DCM/MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體之(3-側氧基-3,5,6,7,8,9-六氫-2H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(6.2 g，產率：56%(兩個步驟))。ESI-MS (M+H)⁺: 279.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.25 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.30 (brs, 1H), 2.65-2.63 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.35 (m, 2H)。

7. 三氟甲烷磺酸 9-((第三丁氧基羰基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-3-基酯之合成



【0295】 在 0℃下向(3-側氧基-3,5,6,7,8,9-六氫-2H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(6.2 g, 22.3 mmol)及三乙胺(6.8 g, 66.9 mmol)於 DCM (150 mL)中之溶液中逐滴添加 TiF_2O (9.4 g, 33.5 mmol)。攪拌混合物 1 小時。將溶液以水(150 mL)稀釋，以 DCM (2×200 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/EtOAc = 4:1)純化，以得到呈黃色固體之 9-((第三丁氧基羰基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-3-基 三氟甲烷磺酸酯(5.7 g, Y: 63%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 411.1。

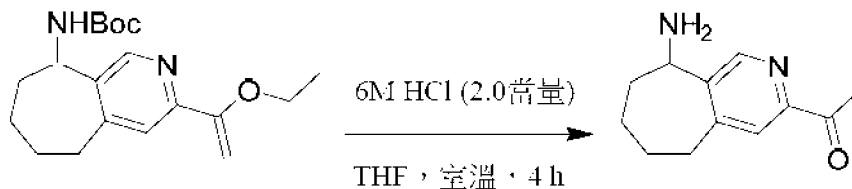
8. (3-(1-乙氧基乙烯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成



【0296】 在 70℃、氮氣下將三氟甲烷磺酸 9-((第三丁氧基羰基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-3-基酯(2.4 g, 5.85 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(4.3 g, 11.7 mmol)、三乙胺(1.8 g, 17.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (131 mg, 0.58 mmol)、及 dppp (903 mg, 2.34 mmol)於 50 mL DMF 中之混合物在密封管中攪拌 2 h。將混合物以 EtOAc (200 mL)稀釋且以水(3×100 mL)洗滌。將有機相以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/EtOAc = 4:1)純化，以得到呈黃色固體之

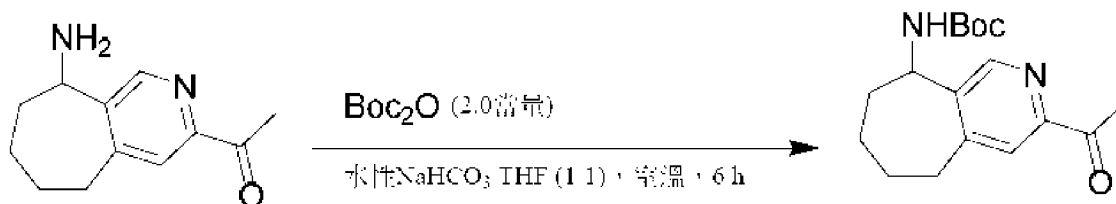
(3-(1-乙氧基乙烯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(1.0 g, 產率：51%)。ESI-MS (M+H)⁺: 333.2。

9. 1-(9-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-3-基)乙-1-酮之合成



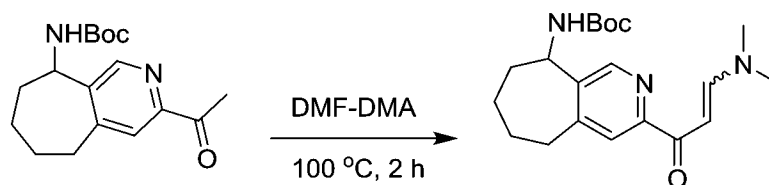
【0297】 向(3-(1-乙氧基乙烯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(1.0 g, 3.0 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加 HCl (1 mL, 6.0 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 h。將溶液用於下一步驟而無需純化。ESI-MS (M+H)⁺: 205.1。

10. (3-乙醯基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成



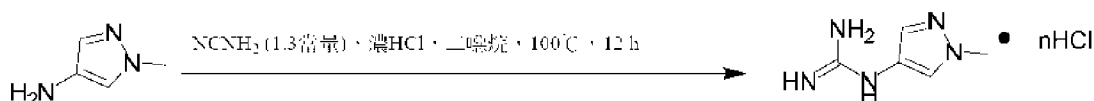
【0298】 (3-乙醯基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成類似於(3-側氧基-3,5,6,7,8,9-六氫-2H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成(實例 40, 步驟 6)。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(石油醚/EtOAc = 4:1)純化, 以得到呈黃色固體之(3-乙醯基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(550 mg, 產率：60% (兩個步驟))。ESI-MS (M+H)⁺: 305.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.99-4.97 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.94-1.74 (m, 4H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

11. (3-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成



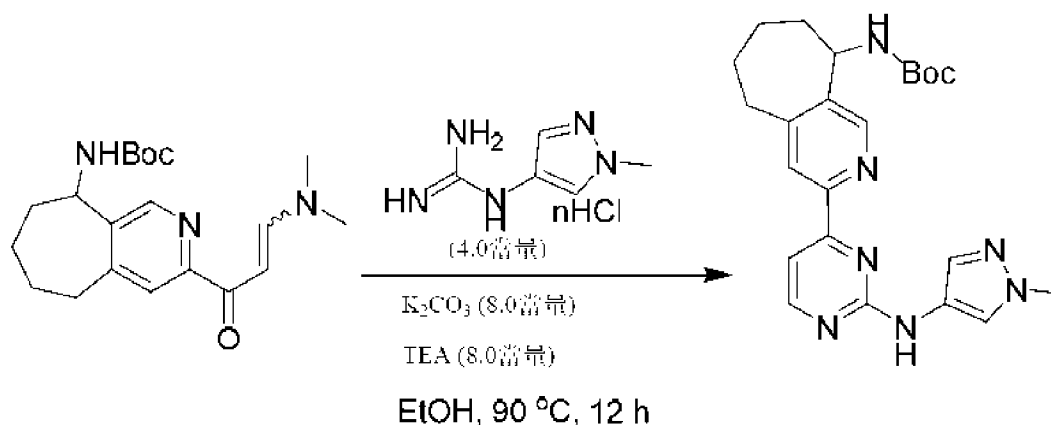
【0299】 在 100℃下將(3-乙醯基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(550 mg, 1.8 mmol)於 DMF-DMA (10 mL)中之溶液攪拌 2 h。濃縮之後，將粗產物藉由逆相 HPLC (CH₃CN/0.05% 於水中之 NH₃·H₂O)純化，以得到(3-(3-(二甲基氨基)丙烯醯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(380 mg，產率：61%)。ESI-MS (M+H)⁺: 360.2。

12. 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胍鹽酸鹽



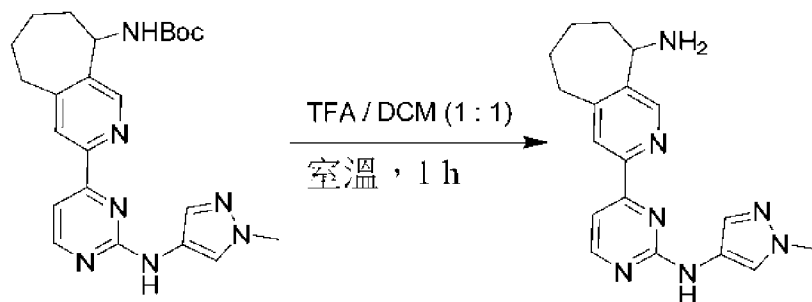
【0300】 向 1-甲基-1H-吡唑-4-胺(500 mg, 5 mmol, 1.0 當量)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加氰胺(273 g, 6.5 mmol, 1.3 當量)及濃 HCl (1 mL)。在 100℃下將反應攪拌 12 h。在減壓下移除溶劑。將殘餘物自 MeOH 及 Et₂O 之共溶劑再結晶。獲得呈黃色固體之 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胍鹽酸鹽(600 mg，產率：55%)。ESI-MS (M+H)⁺: 140.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

13. (3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成



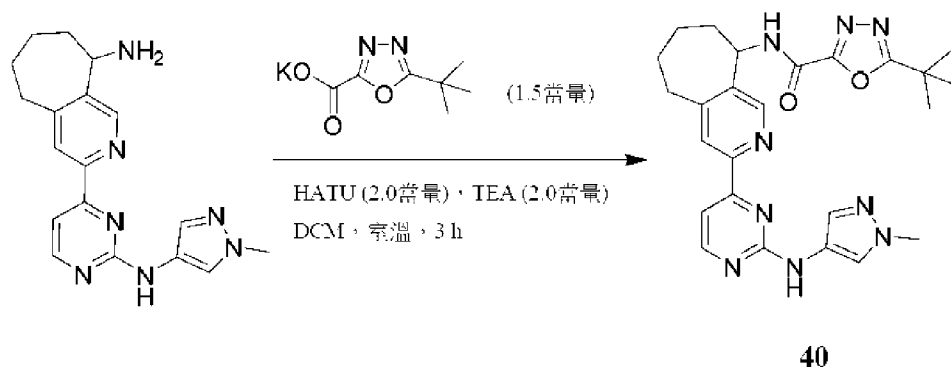
【0301】 將 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胍鹽酸鹽(588 mg, 4.23 mmol)、 K_2CO_3 (1.2 g, 8.46 mmol)、及三乙胺(855 mg, 8.46 mmol)於 EtOH (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌 1 h，然後添加(3-(3-(二甲基氨基)丙烯醯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(380 mg, 1.06 mmol)，且將混合物加熱至 90℃ 達 12 h。濃縮之後，將粗產物藉由逆相 HPLC ($CH_3CN/0.05\%$ 於水中之 $NH_3 \cdot H_2O$)純化，以得到(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(240 mg，產率：52%)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 436.2。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.00 (br, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 5H), 1.51-1.46 (m, 10H)。

14. 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-胺之合成



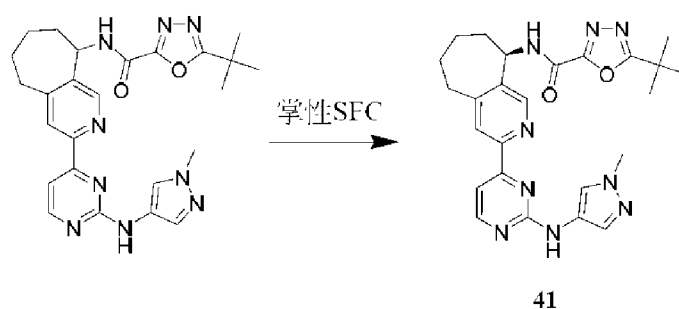
【0302】 向(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(240 mg, 0.55 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 TFA (5 mL)。在室溫下將混合物攪拌 1 h。濃縮之後，將殘餘物以 $NaHCO_3$ (水溶液)酸化並以 DCM (3×30 mL)萃取，乾燥且濃縮，以得到呈黃色固體之 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-胺(170 mg，Y：92%，用於下一步驟而無需進一步純化)。ESI-MS ($M+H$)⁺: 336.2。

15. -(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(I-IM_29)之合成



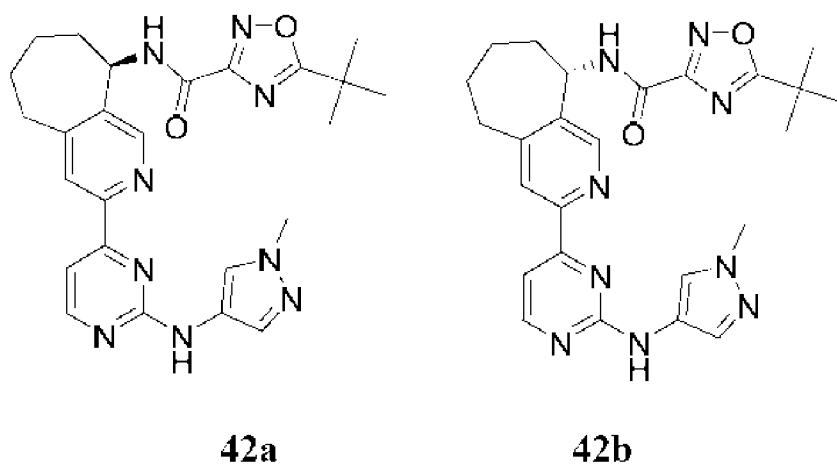
【0303】 向 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-胺(80 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(49 mg, 0.48 mmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 HATU (182 mg, 0.48 mmol)及 5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸鉀(75 mg, 0.36 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 h。然後添加水(30 mL)且以 DCM (2×50 mL)萃取混合物。將合併之有機物乾燥且濃縮。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(DCM/MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(60 mg，產率：51%)。ESI-MS (M+H)⁺: 487.9。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.47-5.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 5H), 1.51-1.49 (m, 10H)。

實例 41： (R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(化合物 41)

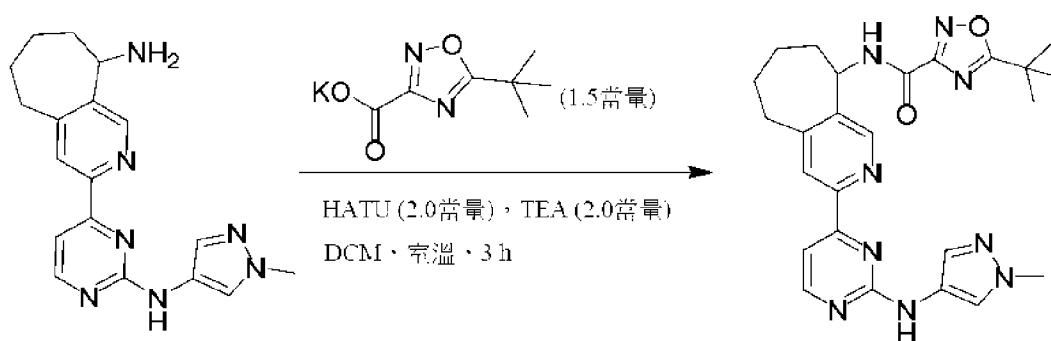


【0304】 使 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(216 mg, 0.44 mmol)經歷掌性 SFC 分離(CHIRALPAK AS-H 30×250 mm, 5 μ m; 共溶劑: 20% 甲醇+0.1% DEA 於 CO₂ 中(流率: 100 g/min); 系統背壓: 120 巴), 以得到呈白色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺(93 mg, 產率: 43%)。ESI-MS (M+H)⁺: 488.1。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : ppm 8.52 (s, 1 H), 8.49 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 5.46 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.07 (br t, J=4.4 Hz, 2 H), 2.12 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 1.91 - 2.05 (m, 3 H), 1.44 - 1.57 (m, 10 H)。

實例 42: (R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 42a)及 (S)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物 42b)

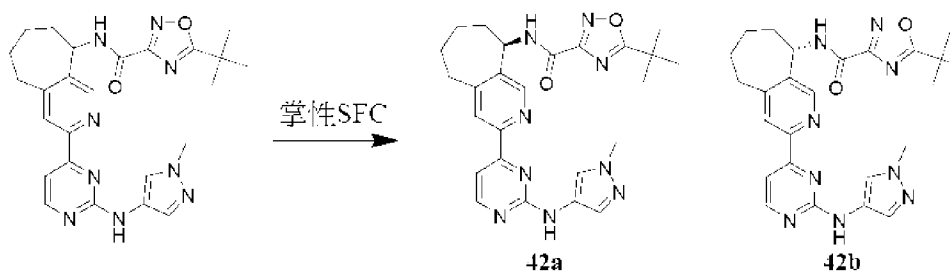


1. 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成



【0305】 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成類似於 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成(實例 40，步驟 15)。將濾液藉由矽膠管柱層析法(DCM/MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(55 mg，產率：47%)。ESI-MS (M+H)⁺: 487.9。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 5H), 1.52-1.50 (m, 10H)。

2. (R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(I-IM_31)及(S)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(化合物42)之合成



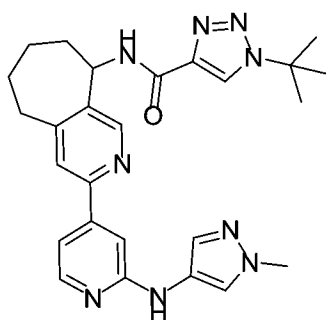
【0306】 使 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(40 mg, 0.08 mmol)

經歷掌性 SFC 分離(CHIRALPAK AS-H 30×250 mm, 5μm; 共溶劑: 30%甲醇 + 0.1% DEA 於 CO₂ 中(流率: 100 g/min); 系統背壓: 120 巴), 以得到呈白色固體之(R)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(11 mg, 產率: 27%)及(S)-5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺(10 mg, 26%)。

【0307】 (R): ESI-MS (M+H)⁺: 488.1。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.51 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 5.48 (br d, J=9.3 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H), 1.90 - 2.14 (m, 5 H), 1.50 - 1.53 (m, 9 H)。

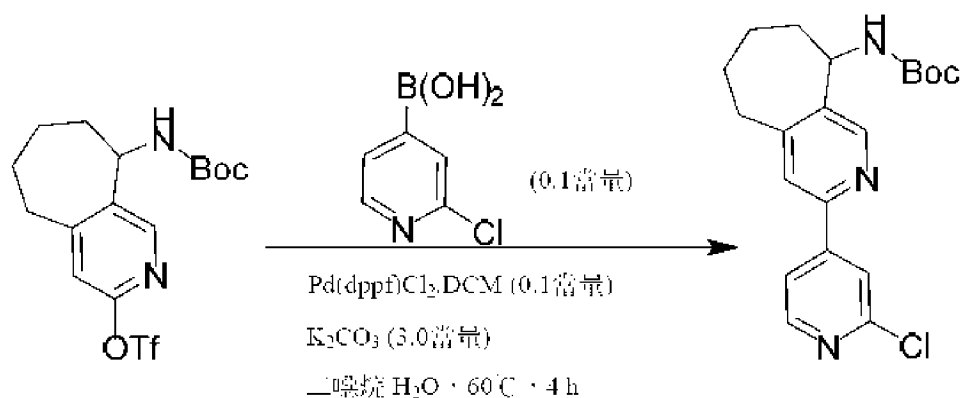
【0308】 (S): ESI-MS (M+H)⁺: 488.1。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.50 - 8.51 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.53 - 7.56 (m, 1 H), 5.47 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 1.91 - 2.16 (m, 5 H), 1.50 - 1.52 (m, 10 H)。

實例 43. 1-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(化合物 43)



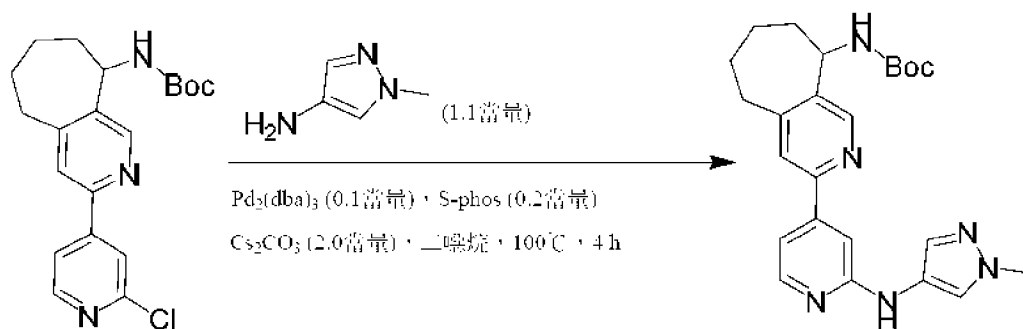
43

1. (3-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成



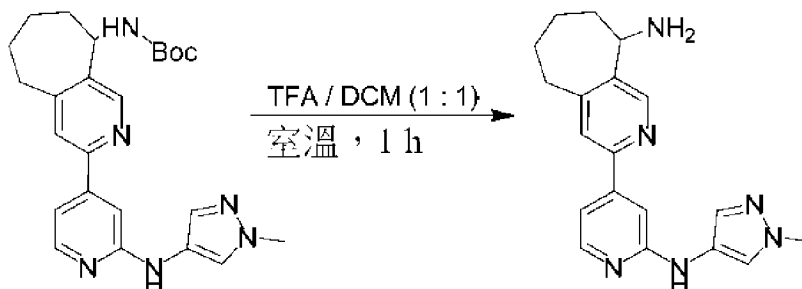
【0309】 (3-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成類似於 1-(5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-4,5-二氫-1H-苯并[d]氮呋-3(2H)-羧酸第三丁酯之合成(實例 1, 步驟 12)。將粗產物藉由矽膠層析法(石油醚/EtOAc = 3:1)純化, 以得到呈黃色固體之(3-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(170 mg, 產率: 42%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 374.2。

2. (3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成



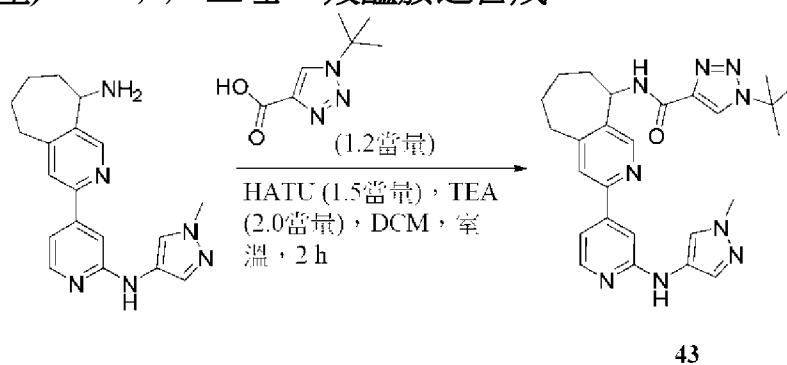
【0310】 (3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯之合成類似於(R)-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)胺甲酸第三丁酯之合成(實例 35, 步驟 2)。將粗產物藉由矽膠管柱層析法(PE/EtOAc = 1:1)純化, 以得到呈黃色固體之(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)胺甲酸第三丁酯(140 mg, Y: 71%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 435.2。

3. 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-胺之合成



【0311】 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-胺之合成類似於 5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之合成(實例 1，步驟 13)。獲得呈黃色固體之粗產物 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-胺(100 mg，產率：94%)。ESI-MS (M+H)⁺: 335.2。

4. 1-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成



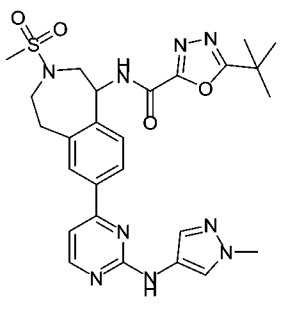
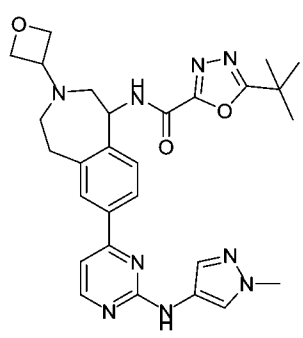
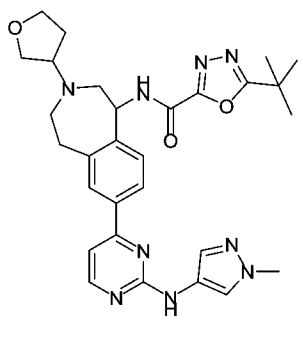
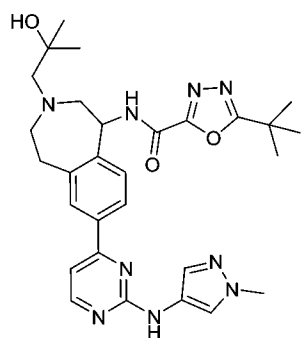
【0312】 1-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之合成類似於實例 40 步驟 15 中 5-(第三丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之合成。將粗產物藉由矽膠層析法(DCM/MeOH = 15:1)純化，以得到呈黃色固體之 1-(第三丁

基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺(46 mg, 產率: 32%)。ESI-MS (M+H)⁺: 486.3。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.53-8.49 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.45-5.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 5H), 1.74 (s, 9H), 1.59-1.50 (m, 1H)。

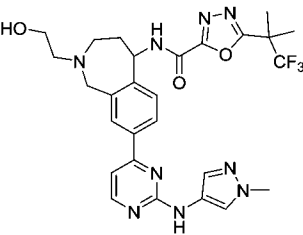
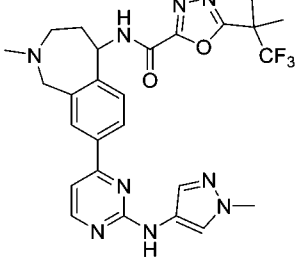
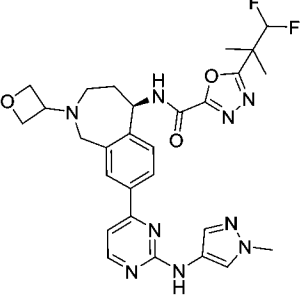
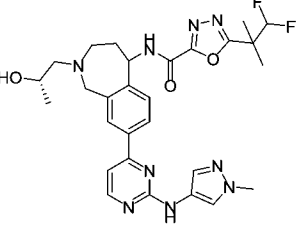
實例 44-154.

以下化合物係根據與實例 1-43 中所述之程序類似之程序合成。

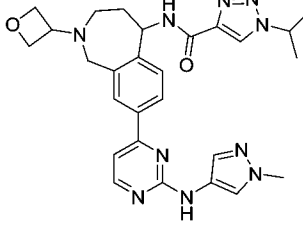
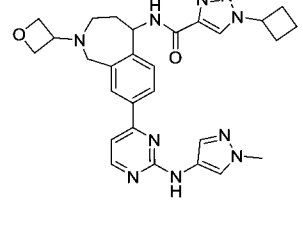
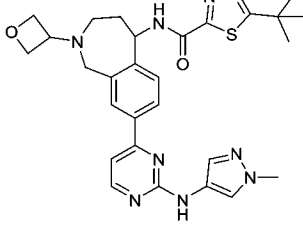
化合物編號	化學名稱	結構	¹ H-NMR 及 MS
44	(S)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		LCMS: Rt 0.89 min, m/z 488.00。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ : 8.38 (d, <i>J</i> = 5.27 Hz, 1H), 7.83 - 8.04 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.34 (d, <i>J</i> = 6.46 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.81 - 3.28 (m, 6H), 1.43 - 1.54 (m, 9H)。
45	(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		LCMS: Rt = 0.89 min, m/z 488.00. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ : 8.32 - 8.46 (m, 1H), 7.89 - 8.05 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.97 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.33 Hz, 1H), 5.34 (d, <i>J</i> = 6.46 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.91 - 3.28 (m, 6H), 1.45 - 1.55 (m, 9H)。
46	5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.28-8.26 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。 ESI-MS (M+H) ⁺ : 532.3。

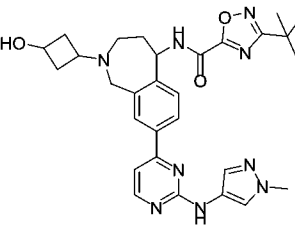
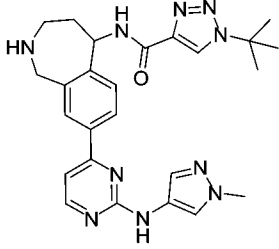
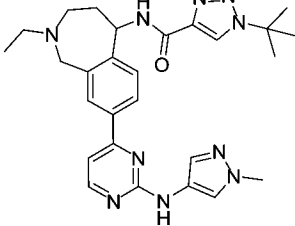
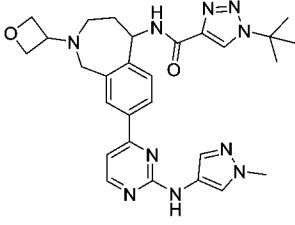
47	5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.47-5.45 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). $\circ$ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 566.2.
48	5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧坦-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.16-5.15 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 3H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). $\circ$ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 544.3.
49	5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). $\circ$ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 558.3.
50	5-(第三丁基)-N-(3-(2-羥基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 3H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.32-1.31 (m, 6H). $\circ$ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 560.3.

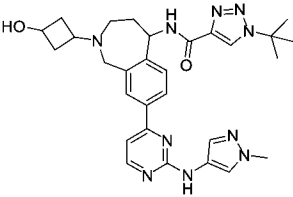
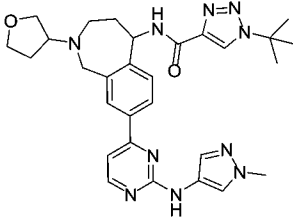
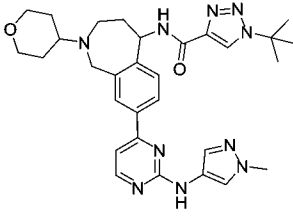
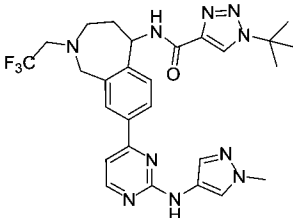
51	1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 3H), 7.65 (br, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.35-5.34 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28-2.99 (m, 6H), 1.73 (s, 9H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 487.2.
52	1-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.92-2.59 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.72 (s, 9H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 501.3.
53	1-(第三丁基)-N-(3-(2-羥乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 4H), 2.86-2.64 (m, 4H), 1.71 (s, 9H). ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 531.3.
54	5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 570.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).
55	5-(第三丁基)-N-(2-(2-(二甲基胺基)乙醯基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 573.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.33-8.29 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02-7.86 (m, 2H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.61-5.50 (m, 1H), 5.03-4.94 (m, 2H), 4.77-4.36 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 3H), 3.83-3.35 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).

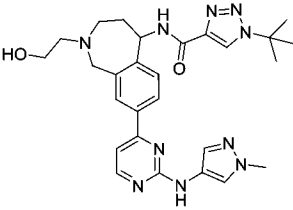
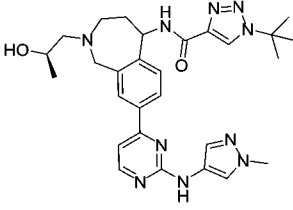
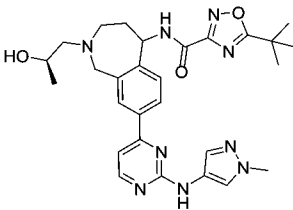
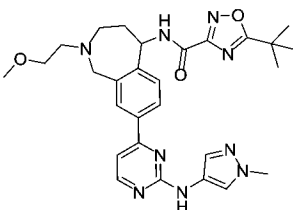
56	N-(2-(2- 羥 乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 586.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59-5.57 (m, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.76 (s, 6H) °
57	N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.52 (br, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 5H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.71 (s, 6H) °
58	(R)-5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 580.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.15 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 3H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.60 (s, 6H) °
59	5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 582.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.15 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H) °

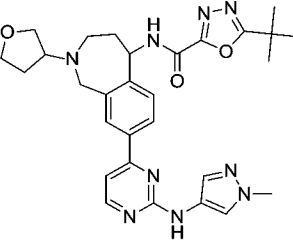
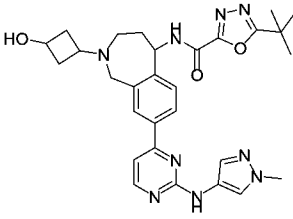
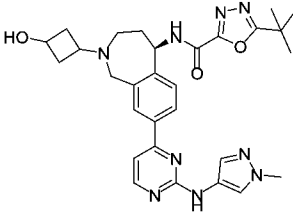
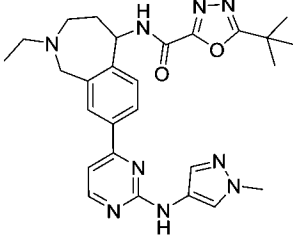
60	5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 562.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.75-4.57 (m, 1H), 4.56-4.55 (m, 4H), 4.43 (s, 1H), 3.85-3.66 (m, 6H), 2.96-2.92 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.41 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.19 (m, 2H) °
61	5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 564.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.31-8.29 (m, 1H), 7.89-7.88 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 4.53 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.11-3.86 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.07-1.03 (m, 3H) °
62	5-環丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 500.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.31-8.28 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.15-1.89 (m, 4H) °
63	5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 513.6 ° ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.59-8.58 (m, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.91 (s, 6H) °
64	5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 543.6 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 9.6 Hz,

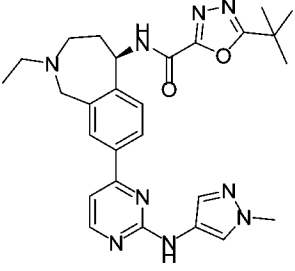
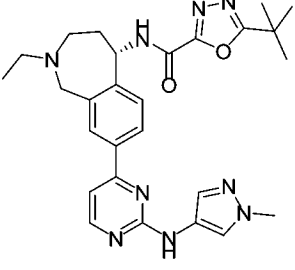
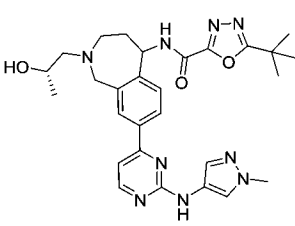
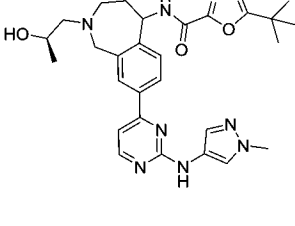
	基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 醯胺		1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 6H)。
65	1-異丙基-N-(8-(2-((1- 甲基-1H-吡唑-4-基) 胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧 呔-3-基)-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[c]氮呋-5- 基)-1H-1,2,3-三唑-4- 羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 529.2。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.49 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03-7.81 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.00-4.80 (m, 1H), 4.59 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 3.93-3.59 (m, 6H), 2.98-2.70 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
66	1-環丁基-N-(8-(2-((1- 甲基-1H-吡唑-4-基) 胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧 呔-3-基)-2,3,4,5-四氫 -1H-苯并[c]氮呋-5- 基)-1H-1,2,3-三唑-4- 羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 540.7。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.49 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.59 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 3H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 3H)。
67	5-(第三丁 基)-N-(8-(2-((1-甲 基-1H-吡唑-4-基)胺基) 嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3- 基)-2,3,4,5-四氫-1H- 苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 560.0。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.77-4.68 (m, 4H), 3.92-3.86 (m, 6H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)。

68	3-(第三丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.3. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.61 (br, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07-3.73 (m, 6H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.73-2.49 (m, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.12-1.85 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).
69	1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 487.2. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.71 (s, 9H).
70	1-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 514.8. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.24 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.61 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
71	1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 542.7. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.71-4.69 (m, 3H), 3.99-3.82 (m, 6H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.74 (s, 9H).

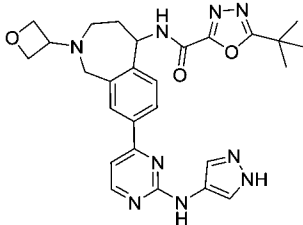
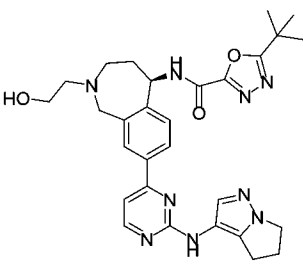
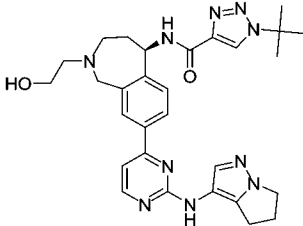
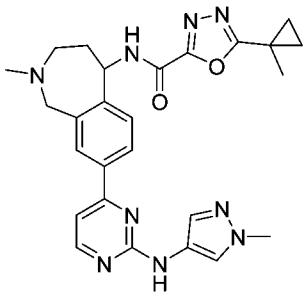
72	1-(第三丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.7. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.02 (s, 2H), 5.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.79 (m, 6H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.15-1.93 (m, 3H), 1.68 (s, 9H).
73	1-(第三丁基)-N-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.7. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 3H), 7.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 4.09-3.94 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 3H), 2.32-1.94 (m, 4H), 1.74 (s, 9H).
74	1-(第三丁基)-N-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 570.7. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.65 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.69 (s, 9H).
75	1-(第三丁基)-N-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 568.7. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.71 (s, 9H).

76	1-(第三丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 531.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.50 (br, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.61 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.70 (s, 9H) °
77	1-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 544.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.50 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.35-3.94 (m, 3H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.03 (t, J = 5.2 Hz, 3H) °
78	5-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 4.22-3.98 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.47-2.26 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.16-1.28 (m, 3H) °
79	5-(第三丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.53 (s, 9H) °

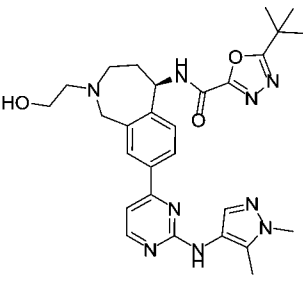
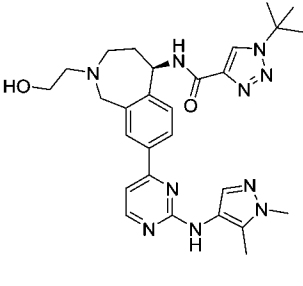
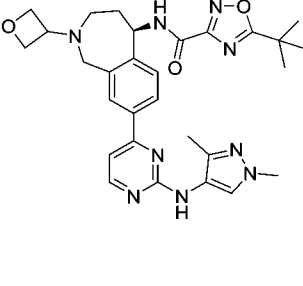
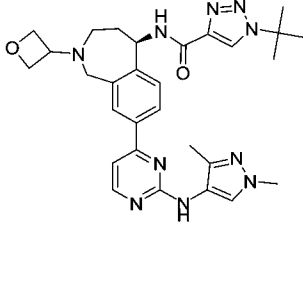
80	5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 3H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10-3.91 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 3H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.51 (s, 9H) °
81	5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 6H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.64-2.18 (m, 4H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.51 (s, 9H) °
82	(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 2.9 min, m/z 558.00 ° ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07-7.94 (m, 3H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.54 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.37-2.10 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.98-0.79 (m, 1H) °
83	5-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 516.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H) °

84	(R)-5-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 2.7 min, m/z 516.10. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.53 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.09 (ddd, J = 13.3 Hz, 10.4 Hz, 2.9 Hz, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
85	(S)-5-(第三丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 3.9 min, m/z 516.10. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 13.2 Hz, 10.5 Hz, 2.6 Hz, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.25 (dtd, J = 14.0 Hz, 10.4 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 14.4 Hz, 2.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
86	5-(第三丁基)-N-(2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) $^+$: 546.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 3H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 4.12-3.93 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.13-1.09 (m, 3H).
87	5-(第三丁基)-N-(2-((R)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) $^+$: 545.7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.30-8.28 (m, 1H), 7.91-7.69 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.11-3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.33-2.14 (m, 3H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.05-1.00 (m, 3H).

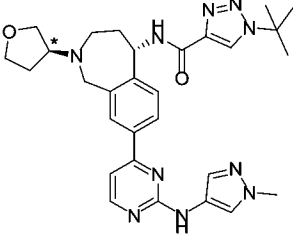
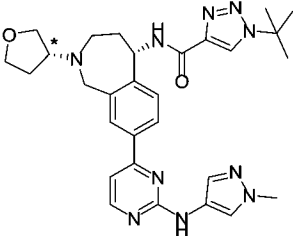
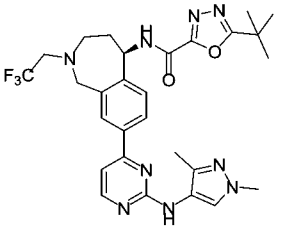
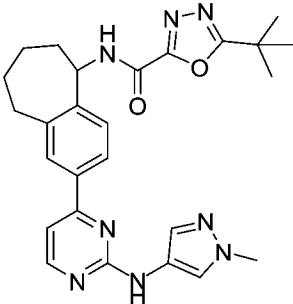
88	5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 559.7. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.27-8.25 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.09 (s, 6H).
89a	5-第三丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{(R)-2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基]-嘧啶-4-基]-2,3,4,5-四氫-1H-2-苯并氮呋-5-基}-醯胺		LCMS: Rt 0.87 min, m/z 560.3. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.42 (br. s., 1H), 7.90 - 8.13 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 5.58 (d, J = 9.79 Hz, 1H), 4.07 - 4.34 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.45 (q, J = 14.31 Hz, 2H), 2.18 - 2.32 (m, 3H), 1.95 (d, J = 13.80 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.22 (br. s., 6H).
89b	(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 0.87 min, m/z 560.3. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.43 (br. s., 1H), 8.02 (s, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 5.58 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.05 - 4.38 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.45 (q, J = 14.06 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 13.80 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.21 (s, 6H).
90	5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).
91	5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 570.2. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H),

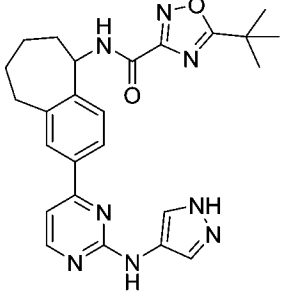
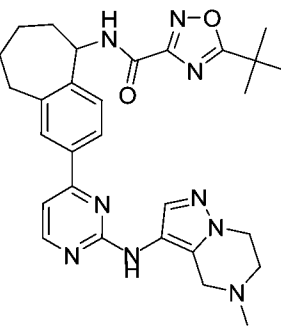
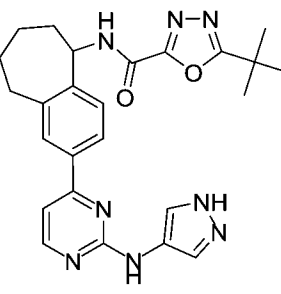
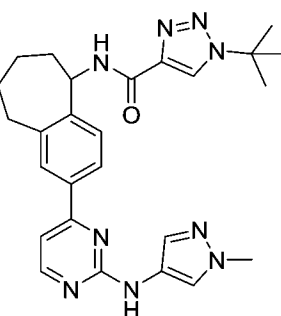
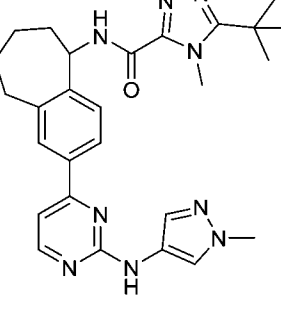
	基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 醯胺		4.23-4.19 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28-3.04 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.40 (s, 9H) °
92	N-(8-(2-((1H-吡 唑-4- 基)胺 基)嘧 啶-4- 基)-2-(氧 呔-3- 基)-2,3,4,5-四 氫-1H- 苯 并[c]氮 呿-5- 基)-5-(第 三 丁 基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 530.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.40 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 3H), 3.90-3.62 (m, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.42 (s, 9H) °
93	(R)-5-(第 三 丁 基)-N-(8-(2-((5,6-二氫 -4H-吡 咯 并[1,2-b]吡 唑-3-基)胺 基)嘧 啶-4- 基)-2-(2-羥 乙 基)-2,3,4,5-四 氫-1H- 苯 并[c]氮 呿-5- 基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 557.7 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 4H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.50 (s, 9H) °
94	(R)-1-(第 三 丁 基)-N-(8-(2-((5,6-二氫 -4H-吡 咯 并[1,2-b]吡 唑-3-基)胺 基)嘧 啶-4- 基)-2-(2- 羥 乙 基)-2,3,4,5- 四 氫 -1H- 苯 并 [c] 氮 呿 -5- 基)-1H-1,2,3- 三 唑 -4- 羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.7 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.65 (s, 9H) °
95	N-(2-甲 基-8-(2-((1-甲 基-1H-吡 唑-4-基)胺 基)嘧 啶-4-基)-2,3,4,5- 四 氫-1H-苯 并[c]氮 呿 -5-基)-5-(1-甲 基環 丙 基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 530.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H),

			1.98-1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H)。
96	5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 572.3。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 4.21-3.97 (m, 6H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.32-3.14 (m, 3H), 2.33-1.96 (m, 4H), 1.51-1.47 (m, 12H)。
97	5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 0.90 min, m/z 572.10。 ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.56 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.23-4.07 (m, 4H), 4.13-3.90 (m, 2H), 3.82-3.63 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.42-2.11 (m, 2H), 2.11-1.90 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 12H)。
98	5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.40-1.47 (m, 12H)。
99	5-(第三丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 502.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。

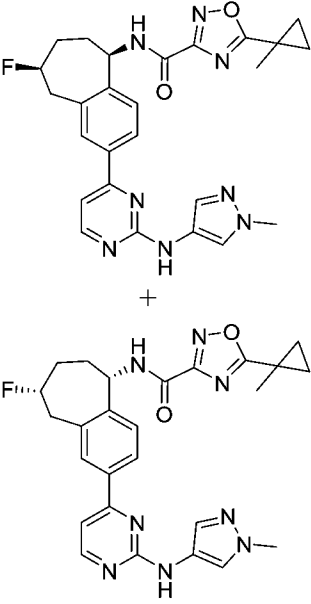
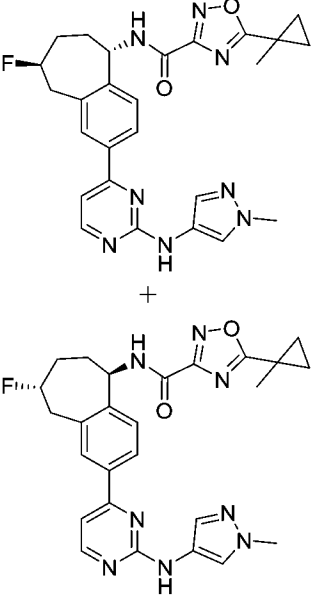
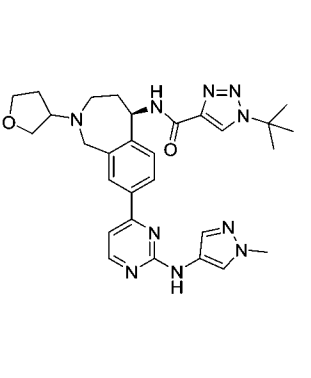
100	(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).
101	(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 544.7. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.47 (br, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.70 (s, 9H).
102	(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.3. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70-4.66 (m, 3H), 3.96-3.81 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.15 (s, 9H).
103	(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呋-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 557.3. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 3H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.74 (s, 9H).

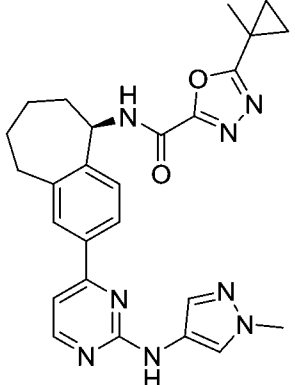
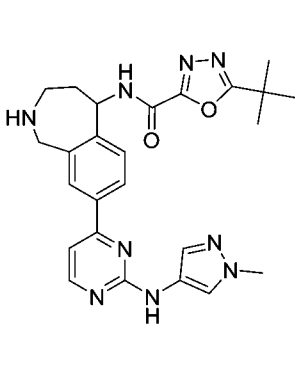
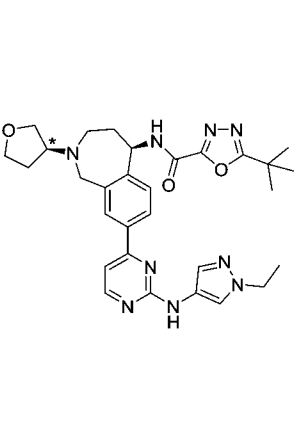
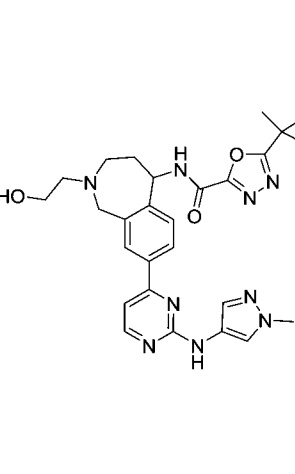
104	(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸盐		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.52 (s, 9H) °
105	(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸盐		ESI-MS (M+H) ⁺ : 559.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.51 (br, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H) °
106	5-(第三丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸盐		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.13-1.12 (m, 3H) °
107	(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(环丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸盐		ESI-MS (M+H) ⁺ : 542.1 ° ¹ H NMR (300MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.46 (br s, 2H), 1.50 (s, 10H), 1.32-1.17 (m, 1H), 0.85 (br s, 2H), 0.52 (br s, 2H) °

108	1-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		LCMS: Rt 0.82 min, m/z 557.00. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.28-4.108 (m, 2H), 4.03 (td, J = 8.7 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 2H), 1.73 (m, 9H).
109	1-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		LCMS: Rt 0.82 min, m/z 557.10. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.51 (s, 1H), 8.46-8.37 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.59 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.26-4.12 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.73 (s, 9H).
110	(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 584.3. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).
111	5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 1.23 min.; (M+H) ⁺ 487.0; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 9.70 (br s., 1H), 8.34 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.44 (t, J = 8.28 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.87 - 3.22 (m, 2H), 1.77 - 2.28 (m, 4H), 1.51 (s, 11H).

112	N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 473.1. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (br, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.76 (br, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 5H), 1.53 (s, 9H), 1.49-1.46 (m, 1H).
113	5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 542.2. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 5H), 1.54 (s, 9H), 1.51-1.42 (m, 1H).
114	N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(第三丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 472.7. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.46 (s, 1H), 9.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 2.97-2.96 (m, 2H), 2.00-1.77 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.33-1.30 (m, 1H).
115	1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 486.2. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 6H), 1.72 (s, 9H).
116	5-(第三丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 500.3. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.95-2.93 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 5H), 1.36-1.33 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

117	2-異丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 472.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 5H), 1.67-1.66 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H) °
118a**	5-(第三丁基)-N-((5R,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺及 5-(第三丁基)-N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之外消旋混合物		ESI-MS (M+H) ⁺ : 505.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 47.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.29 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) °
118b**	5-(第三丁基)-N-((5R,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺及 5-(第三丁基)-N-((5S,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺之外消旋混合物		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.49 (s, 9H) °

119**	N-((5R,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺及 N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之外消旋混合物		ESI-MS (M+H) ⁺ : 503.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 48.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H)。
120**	N-((5S,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺及 N-((5R,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺之外消旋混合物		ESI-MS (M+H) ⁺ : 503.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 47.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.26 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 3H), 1.94-1.91 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 2H)。
121	1-(第三丁基)-N-((5R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 557.3。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.74 (s, 9H)。

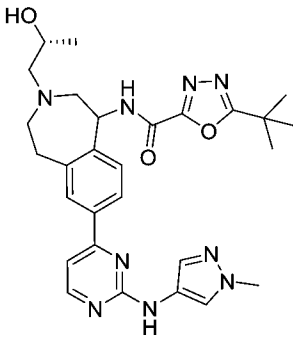
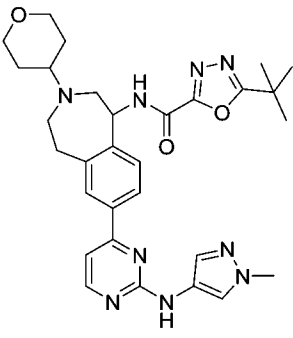
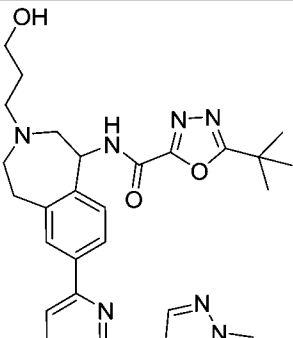
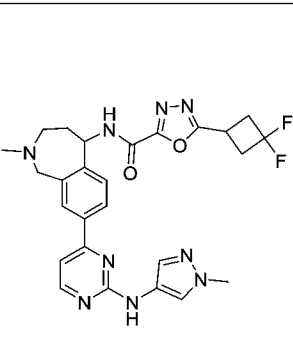
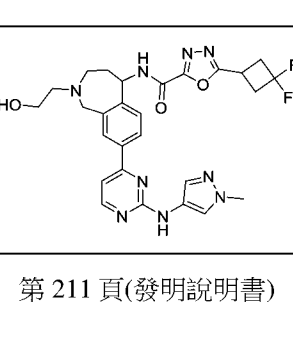
122	(R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 485.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 3H), 1.13-1.10 (m, 2H) °
123	5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 488.3 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.51 (s, 9H) °
124*	5-(第三丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 0.90 min, m/z 572.10 ° ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.56 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.16-1.91 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 12H) °
125	N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-5-(1-甲基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 530.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H) °

126	5-環丁基-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 529.7 ° ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.80 (br, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81-3.69 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.52-2.32 (m, 5H), 2.17-2.02 (m, 3H), 1.60 (s, 9H) °
127	(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 560.1 ° ¹ H NMR (300MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.39 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.54 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.50 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 9H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H) °
128	(R)-5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 0.87 min, m/z 544.2 ° ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.39 (br. s., 1H), 7.81 - 8.04 (m, 3H), 7.64 (br. s., 1H), 7.50 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.25 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.53 - 4.78 (m, 4H), 3.90 (br. s., 3H), 3.67 - 3.83 (m, 1H), 2.20 - 3.28 (m, 6H), 1.37 - 1.66 (m, 9H) °
129	5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 488.00 ° ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 8.49 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.62 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.44 - 3.21 (m, 3H), 3.13 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H) °

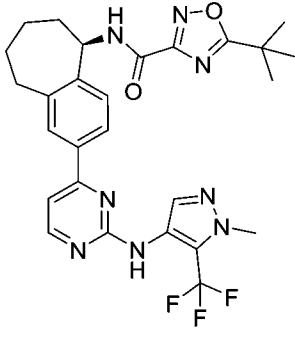
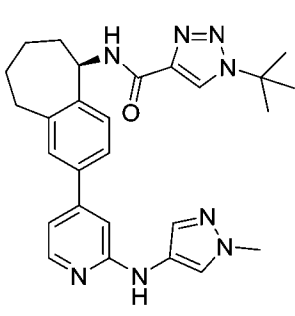
130	1-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 543.3. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.27 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.10-2.87 (m, 4H), 2.57-2.37 (m, 2H), 1.72 (s, 9H).
131	5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 574.0. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 4.09-3.92 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).
132	5-(第三丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 502.1.
133	(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧呔-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 544.0. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.40 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.87 - 8.09 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.55 - 4.77 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.75 - 3.85 (m, 3H), 2.75 - 3.10 (m, 2H), 1.89 - 2.42 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).
134	(S)-5-(第三丁基)-N-(2-(3-羥基環丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 4.5 min, m/z 558.00. ¹ H NMR (400MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.22 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.48 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 2H),

			2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.97 - 0.86 (m, 1H)。
135	5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 503.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 6H), 1.53 (s, 9H)。
136	5-(第三丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羥丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 0.85 min, m/z 546.3。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (br. s., 1H), 7.91 - 8.12 (m, 3H), 7.64 (br. s., 1H), 7.46 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 5.57 (d, J = 9.79 Hz, 1H), 4.08 - 4.36 (m, 2H), 4.00 (br. s., 1H), 3.83 - 3.92 (m, 3H), 3.47 - 3.75 (m, 4H), 3.28 (br. s., 2H), 2.37 - 2.62 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 1.84 - 2.07 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.95 - 1.24 (m, 4H)。
137	(S)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		LCMS: Rt 1.36 min, m/z 570.3。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.40 (br. s., 1H), 7.98 (d, J = 5.27 Hz, 3H), 7.62 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.18 (br. s., 1H), 5.60 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 4.26 - 4.45 (m, 1H), 4.02 - 4.20 (m, 1H), 3.89 (br. s., 3H), 3.39 (br. s., 1H), 3.11 (br. s., 2H), 2.24 (br. s., 1H), 1.97 (br. s., 1H), 1.52 (s, 9H)。
138*	5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((R*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 0.90 min, m/z 572.0。 ¹ H NMR (300MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.56 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 12H)。
139*	5-(第三丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-((S*)-四氫呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		LCMS: Rt 0.90 min, m/z 572.0。 ¹ H NMR (300MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.3

	-3-基)-2,3,4,5-四 氫 -1H-苯 并[c]氮 呿-5- 基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 鹽胺		Hz, 1H), 5.57 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 4H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 12H)。
140	1-(5-(第三丁基)-1,3,4- 噁二唑-2-羧鹽胺基)-7-(2-((1-甲基-1H- 吡唑-4-基)胺基)嘧啶 -4-基)-1,2,4,5-四 氫 -3H-苯并[d]氮呿-3-羧 酸第三丁酯		ESI-MS (M+H) ⁺ : 588.10。 ¹ H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ: 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 3H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.06 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.46 - 5.30 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 - 4.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 3.31 - 3.11 (m, 2H), 3.05 (br dd, J=6.5, 13.6 Hz, 1H), 1.56 - 1.33 (m, 18H)。
141	(S)-5-(第 三 丁 基)-N-(7-(2-((1-甲 基 -1H-吡 唑-4-基)胺 基) 嘧啶-4-基)-3-(氧 呔-3- 基)-2,3,4,5-四 氫-1H- 苯 并[d]氮 呿-1- 基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 鹽胺		LCMS: Rt 0.87 min, m/z 544.3。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ: 8.39 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.85 - 8.03 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 6.78 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 7.28 Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 2.21 - 3.29 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)。
142	5-(第 三 丁 基)-N-(7-(2-((1-甲 基 -1H-吡 唑-4-基)胺 基) 嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三 氟 乙 基)-2,3,4,5-四 氫 -1H-苯 并[d]氮 呿-1- 基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 鹽胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 570.3。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.14-5.13 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 3H), 3.15-3.09 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。
143	5-(第 三 丁 基)-N-(3-((S)-2-羥 丙 基)-7-(2-((1-甲 基-1H- 吡 唑-4-基)胺 基)嘧啶 -4-基)-2,3,4,5-四 氫 -1H-苯 并[d]氮 呿-1- 基)-1,3,4-噁二唑-2-羧 鹽胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.95-8.79 (m, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.39-2.43 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.23-1.21 (m, 3H)。

144	5-(第三丁基)-N-(3-((R)-2-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.26-1.23 (m, 3H).
145	5-(第三丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 572.3. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.25 (m, 5H), 2.92-2.67 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
146	5-(第三丁基)-N-(3-(3-羥丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89-7.76 (m, 3H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 5H), 3.32-3.15 (m, 3H), 2.90-2.67 (m, 5H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).
147	5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 536.2. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.43-8.42 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 5H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 5H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H).
148	5-(3,3-二氟環丁基)-N-(2-(2-羥乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 566.2. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.88 (br, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H),

	-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		5.61-5.57 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81-3.60 (m, 3H), 3.38-3.04 (m, 6H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H)。
149	(R)-5-(第三丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(2-羥乙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呋-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59-5.55 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.52 (s, 9H)。
150	5-(第三丁基)-N-(8-羥基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 503.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 3H), 7.76-7.59 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 2H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.24-1.96 (m, 4H), 1.49-1.44 (m, 9H)。
151	(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 501.3。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.54 (s, 9H), 1.49-1.43 (m, 1H)。
152	(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 513.3。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.57 (d, J=7.94 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.32 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.21 (d, J=4.88 Hz, 1H), 5.26 (t, J=8.85 Hz, 1H), 4.05 (t, J=7.33 Hz, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.36 - 1.26 (m, 1H)。

153	(R)-5-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 555.3。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.56 (d, J=8.55 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 5.25 (br t, J=8.85 Hz, 1H), 3.95 (s, 3 H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.35 - 1.25 (m, 1H)。
154	(R)-1-(第三丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 485.3。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.17-8.15 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.13-6.09 (m, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.71 (s, 9H), 1.63-1.55 (m, 1H)。

*指示在掌性中心之立體化學係任意指定的。

**指示外消旋混合物之兩個掌性中心之相對立體化學係任意指定的，*即*，一個掌性中心相對於另一掌性中心之反式或順式組態係任意指定的。

實例 155. 體外 BTK 激酶檢定：BTK-POLYGAT-LS 檢定

【0313】 BTK 體外檢定之目的為透過測量 IC₅₀ 確定對 BTK 之化合物效能。在活性 BTK 酶(Upstate 14-552)、ATP、及抑制劑之存在下監測螢光黃標記之聚 GAT 肽(Invitrogen PV3611)之磷酸化之量之後測量化合物抑制。在黑色 96 孔盤(costar 3694)中進行 BTK 激酶反應。對於典型的檢定，向各孔中添加 24 pL 等分試樣於激酶緩衝液(10 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl₂、200 μM Na₃PO₄、5 mM DTT、0.01% Triton X-100、及 0.2 mg/ml 酪蛋白)中之 ATP/肽主要混合物(最終濃度; ATP 10 μM，聚 GAT 100 nM)。接著，添加 1 pL 於 100% DMSO 溶劑中之 4 倍 40X 化合物滴定，接著添加 15 uL 於 1X 激酶緩衝液(具有最終濃度 0.25 nM)中之 BTK 酶。將檢定孵育 30 分鐘，之後以 28 pL 50 mM EDTA 溶液停止。將等分試樣(5 uL)

激酶反應轉移至小體積白色 384 孔盤(Coming 3674)中，並添加 5 pL 2X 偵測緩衝液(Invitrogen PV3574，具有 4 nM Tb-PY20 抗體，Invitrogen PV3552)。將盤覆蓋並在室溫下孵育 45 分鐘。在 Molecular Devices M5 (332 nm 激發；488 nm 發射；518 nm 螢光黃發射)上測量時間解析螢光(TRF)。使用四參數擬合以自 DMSO 對照確定之 100%酶活性及自 EDTA 對照之 0%活性計算 IC₅₀ 值。

【0314】 表 1 顯示體外 Btk 激酶檢定中選擇之本發明化合物之活性，其中各化合物編號對應於本文實例 1-154 中所述的化合物編號。「†」表示 IC₅₀ 等於或小於 1000 nM 且大於 10 nM；「††」表示 IC₅₀ 等於或小於 10 nM 且大於 1 nM；且「†††」表示 IC₅₀ 等於或小於 1 nM。

表 1.

IC ₅₀ (nM)	化合物編號
†††	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14a, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24a, 25, 26a, 26b, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36a, 37, 38, 39, 40, 41, 42a, 44, 54, 55, 58, 59, 68, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89a, 90, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 107, 111, 112, 114, 117, 119a, 116, 121, 122, 124, 125, 127, 135, 149, 150, 152, 153,
††	43, 45, 46, 47, 49, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 74, 94, 95, 100, 103, 110, 113, 115, 123, 126, 128, 129, 130, 131,
†	14b, 24b, 36b, 85, 89b, 108, 109, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 139, 141

實例 156. 人類全血中之體外 PD 檢定

【0315】 人類肝素化靜脈血購自 Bioreclamation, Inc.或 SeraCare Life Sciences 並隔夜運送。將全血等分至 96 孔盤中且「摻」有測試化合物於 DMSO 中之連續稀釋液或以不含藥物之 DMSO。所有孔中 DMSO 之最終濃度為 0.1%。將盤在 37℃ 下孵育 30 min。將含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑之溶解緩衝液添加至含藥物之樣本及一個僅 DMSO 樣本(+PPi，高對照)中，同時將含有蛋白酶抑制劑之溶解緩衝液添加至其他僅 DMSO 樣本(-PPi，低對照)中。使所有溶解之全血樣品經歷 US20160311802 中所述之總 BTK 捕獲及磷酸酪胺酸偵測方法，該專利以引用之

方式併入本文。在 Prism 中對 ECL 值作圖，且將具有藉由+PPi 高及-PPi 低對照所界定之最大值及最小值之限制之最佳擬合曲線用於藉由內推估計導致 50% ECL 信號抑制之測試化合物濃度。

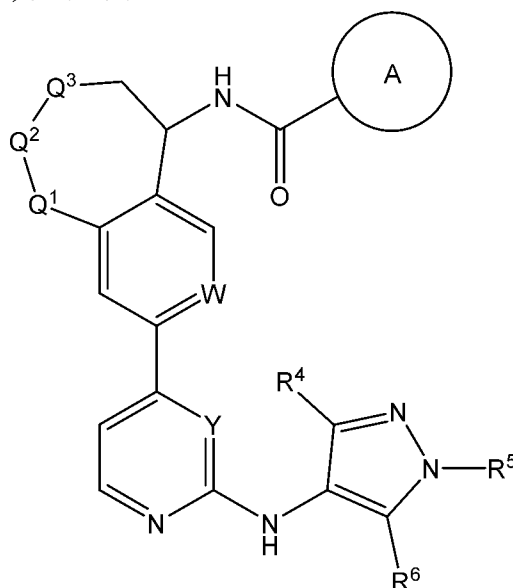
【0316】 表 2 顯示 pBTK 檢定中選擇之本發明化合物之活性，其中各化合物編號對應於本文所述之實例 1-154 中所述的化合物編號。「†」表示 IC₅₀等於或小於 10,000 nM 但大於 500 nM，「††」表示 IC₅₀等於或小於 500 nM 但大於 100 nM；且「†††」表示 IC₅₀等於或小於 100 nM。

表 2

IC ₅₀ (nM)	化合物編號
†††	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14a, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24a, 25, 26a, 26b, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36a, 37, 39, 40, 41, 42a, 44, 56, 58, 60, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89a, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 112, 113, 114, 119a, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 152,
††	38, 42b, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 57, 59, 61, 66, 69, 70, 74, 102, 103, 115, 117, 118a, 118b, 127, 128, 129, 130, 131, 132
†	14b, 24b, 36b, 43, 50, 85, 89b, 108, 109, 116, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 153,

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A 環為含有 3 個獨立地選自 N、O、及 S 之雜原子之 5 員單環雜芳基，其中該 5 員單環雜芳基視情況經一或多個 R^1 取代；

Q^1 、 Q^2 、及 Q^3 各獨立地選自 O、 $N(R^2)$ 、及 $CH-R^3$ ，其中 Q^1 、 Q^2 、及 Q^3 之至少兩者係 $C-R^3$ ；

W 係選自 CH 及 N；

Y 係選自 CH 及 N；

R^1 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基及 3 至 5 員碳環基，其中該 C_{1-6} 烷基及 3 至 5 員碳環基視情況經一或多個 R^{10} 取代；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自鹵基、-CN、 C_{1-6} 烷基、及 3 至 5 員碳環基；

R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、-CN、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-S(O)_2R^{2a}$ 、及

-S(O)₂N(R^{2a})₂，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基視情況經一或多個 R²⁰ 取代；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基在每次出現時視情況經一或多個 R²⁰ 取代；

R²⁰ 在每次出現時獨立地選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、鹵基、-CN、-C(O)R^{20a}、-C(O)₂R^{20a}、-C(O)N(R^{20a})₂、-N(R^{20a})₂、-N(R^{20a})C(O)R^{20a}、-N(R^{20a})C(O)₂R^{20a}、-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})₂、-N(R^{20a})S(O)₂R^{20a}、-OR^{20a}、-OC(O)R^{20a}、-OC(O)N(R^{20a})₂、-SR^{20a}、-S(O)R^{20a}、-S(O)₂R^{20a}、-S(O)N(R^{20a})₂、及 -S(O)₂N(R^{20a})₂；

R^{20a} 在每次出現時獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基；

R³ 係選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、鹵基、-CN、-C(O)R^{3a}、-C(O)₂R^{3a}、-C(O)N(R^{3a})₂、-N(R^{3a})₂、-N(R^{3a})C(O)R^{3a}、-N(R^{3a})C(O)₂R^{3a}、-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})₂、-N(R^{3a})S(O)₂R^{3a}、-OR^{3a}、-OC(O)R^{3a}、-OC(O)N(R^{3a})₂、-SR^{3a}、-S(O)R^{3a}、-S(O)₂R^{3a}、-S(O)N(R^{3a})₂、及 -S(O)₂N(R^{3a})₂，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基視情況經一或多個 R³⁰ 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基在每次出現時視情況經一或多個 R³⁰ 取代；

R^{30} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)_2R^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 、及 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ；

R^{30a} 在每次出現時獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4 至 6 員單環碳環基、及 4 至 6 員單環雜環基；

R^4 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個鹵基取代；

R^5 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個鹵基取代；

R^6 係選自 H 及 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基視情況經一或多個鹵基取代；

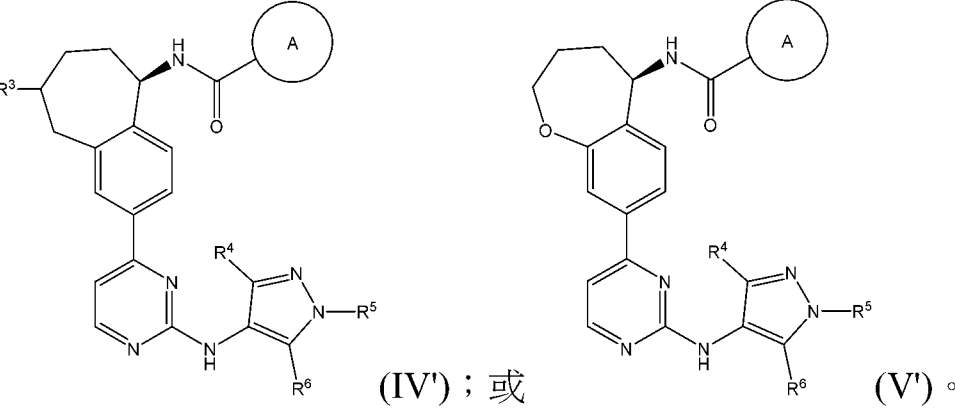
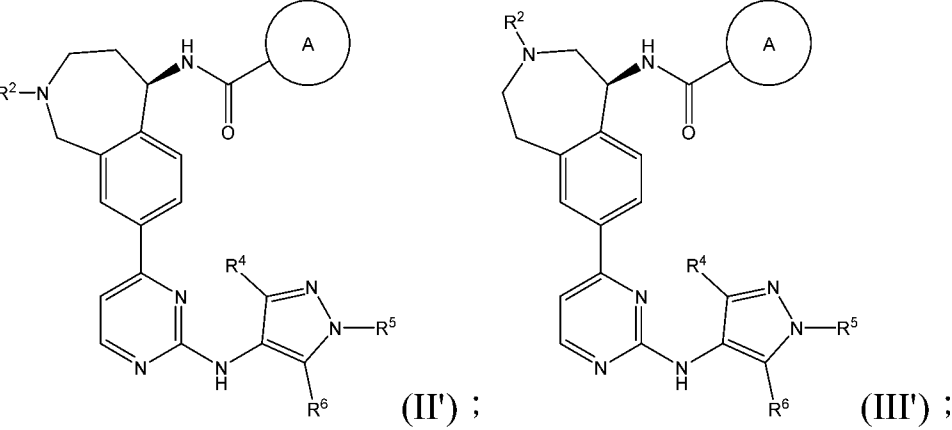
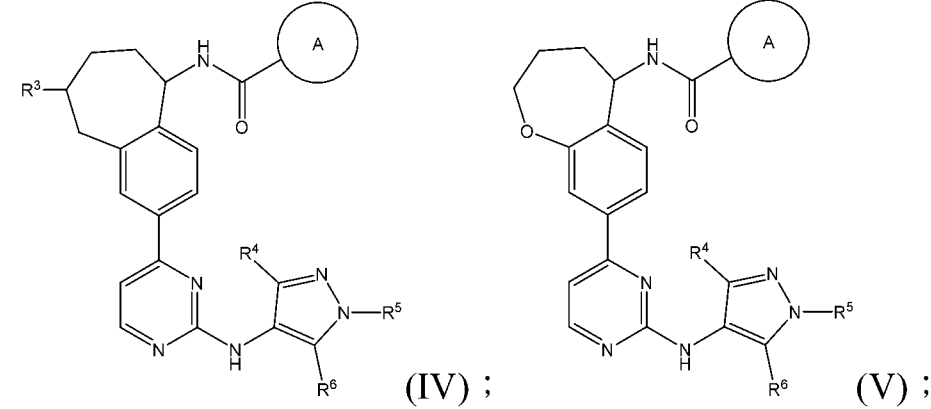
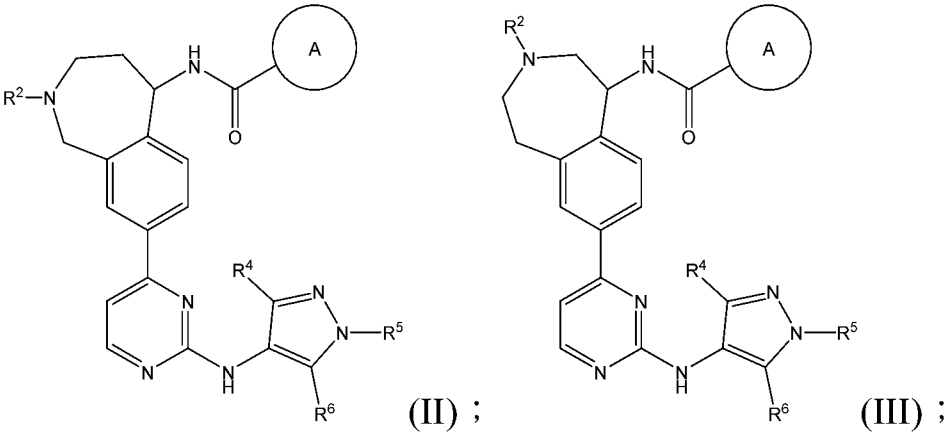
或 R^5 及 R^6 連同其所連接之原子一起形成含有一或兩個選自 O 、 N 、及 S 之雜原子之環，其中該環視情況經一或多個 R^{50} 取代；且

R^{50} 係 C_{1-6} 烷基。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中(i) Q^1 、 Q^2 、及 Q^3 各自獨立地係 $CH-R^3$ ；(ii) Q^2 係 $N(R^2)$ ，且 Q^1 及 Q^3 各自獨立地係 $CH-R^3$ ；(iii) Q^3 係 $N(R^2)$ ，且 Q^1 及 Q^2 各自獨立地係 $CH-R^3$ ；或(iv) Q^1 係 O ，且 Q^2 及 Q^3 各自獨立地係 $CH-R^3$ 。

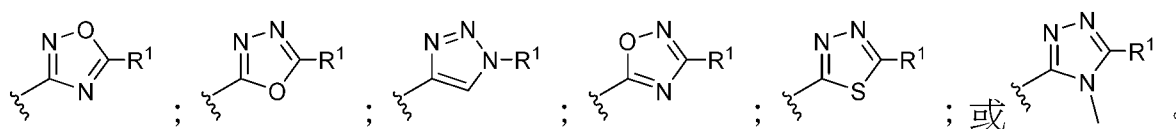
【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 W 係 CH 且 Y 係 N 。

【請求項 4】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物由下式之一或其醫藥學上可接受之鹽表示：



【請求項 5】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 **A 環**係選自 1,2,3-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,3-噻二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,2,3-三唑、及 1,2,4-三唑，其各自視情況經一或兩個 R^1 取代。

【請求項 6】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 **A 環**由下式之一表示：



【請求項 7】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 在每次出現時獨立地係 C_{1-6} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；其中該 C_{1-6} 烷基及 C_{3-5} 環烷基視情況經一至三個 R^{10} 取代；

R^{10} 在每次出現時獨立地選自鹵基、 $-CN$ 、及 C_{1-6} 烷基；

R^2 係選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、飽和 4 至 6 員單環雜環基、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、及 $-S(O)_2R^{2a}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基視情況經一至三個 R^{20} 取代；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基，其中該 C_{1-6} 烷基、4 至 6 員單環碳環基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基在每次出現時視情況且獨立地經一或多個 R^{20} 取代；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、飽和 4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-CN$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、及 $-OR^{20a}$ ；且

R^{20a} 在每次出現時獨立地係 H 或 C_{1-6} 烷基。

【請求項 8】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 在每次出現時獨立地選自 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、1-甲基環丙基、環丁基、及 3,3-二氟環丁基；

R^2 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、環丁基、環戊基及環己基、氧呔基、四氫呔喃基、四氫吡喃基、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、及 $-S(O)_2R^{2a}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、環丁基、環戊基及環己基、氧呔基、四氫呔喃基、及四氫吡喃基視情況經一至三個 R^{20} 取代；

R^{2a} 係視情況經一個 R^{20} 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-3} 烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、鹵基、 $-N(R^{20a})_2$ 、及 $-OR^{20a}$ ；且

R^{20a} 在每次出現時獨立地係 H 或甲基。

【請求項 9】 如請求項 8 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^2 係選自 $-H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $\text{---}CH_2\text{---}$ 、、、、、及 $HO\text{---}$ 。

【請求項 10】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3 係選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、飽和 4 至 6 員單環雜環基、鹵基、 $-OR^{3a}$ 、 $-OC(O)R^{3a}$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、及 $-SR^{3a}$ ，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、及飽和 4 至 6 員單環雜環基視情況經一至三個 R^{30} 取代；

R^{3a} 在每次出現時獨立地係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該 C_{1-6} 烷基在每次出現時視情況且獨立地經一個 R^{30} 取代；且

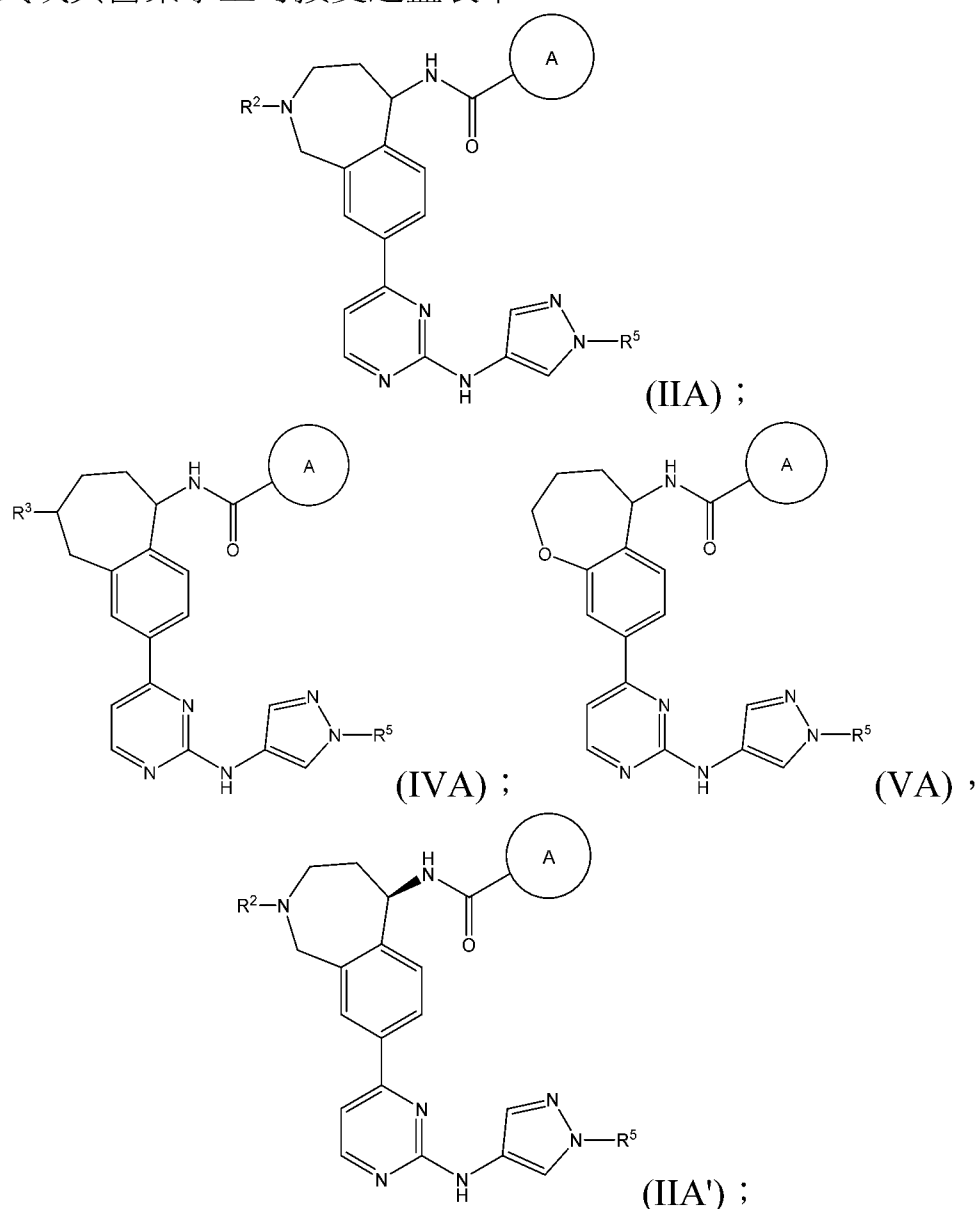
R^{30} 在每次出現時獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

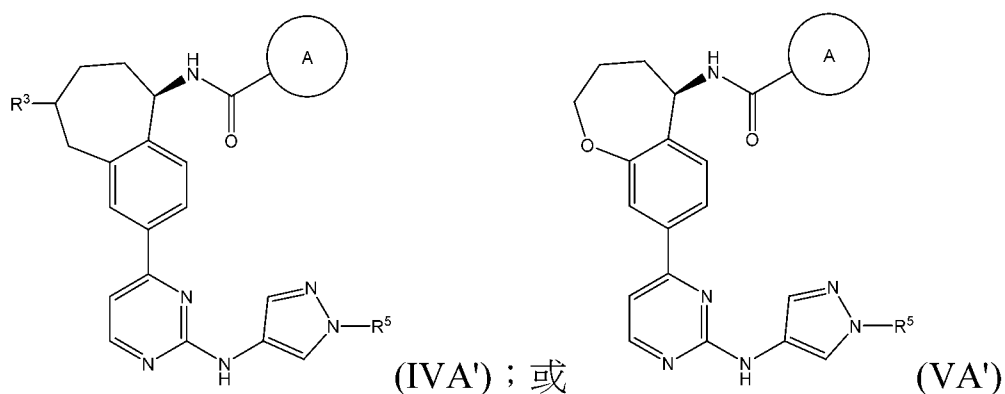
【請求項 11】 如請求項 10 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係選自 H、鹵基、及 $-OR^{3a}$ ；且 R^{3a} 獨立地係 H 或 C_{1-3} 烷基。

【請求項 12】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係 H 或視情況經一至三個氟取代之 C_{1-3} 烷基； R^5 係 H 或視情況經一至三個氟取代之 C_{1-3} 烷基；且 R^6 係 H 或視情況經一至三個氟取代之 C_{1-3} 烷基。

【請求項 13】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^6 連同其所連接之原子一起形成含有一或兩個選自 O、N、及 S 之雜原子之 5 至 6 員飽和雜環，其中該環視情況經一個 R^{50} 取代；且 R^{50} 係 C_{1-3} 烷基。

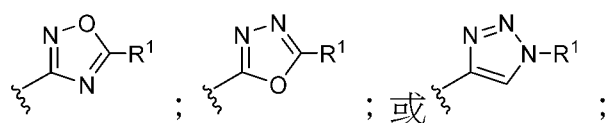
【請求項 14】 如請求項 1 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物由下式或其醫藥學上可接受之鹽表示：





其中：

A 環由下式表示：



R¹ 係 C₁₋₆ 烷基；

R² 係 C₁₋₆ 烷基、氧呔基、四氫呔喃基、或四氫吡喃基，其中該 C₁₋₆ 烷基視情況經一至三個 **R²⁰** 取代；

R²⁰ 在每次出現時獨立地係鹵基或-OR^{20a}；

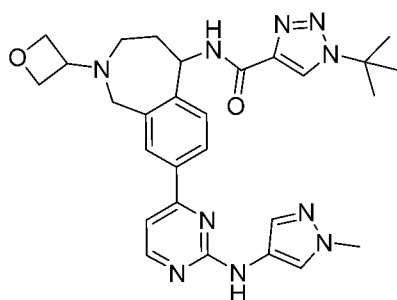
R^{20a} 係 H 或 C₁₋₃ 烷基；

R³ 係 H；且

R⁵ 係 H 或 C₁₋₃ 烷基。

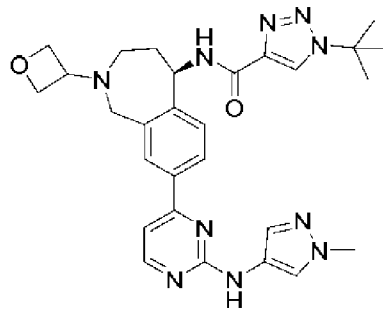
【請求項 15】 如請求項 14 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 **R¹** 係第三丁基；**R²** 係 、、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、或-CH₂C(CH₃)OH；**R³** 係 H；且 **R⁵** 係甲基或異丙基。

【請求項 16】 一種具有下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 17】 一種具有下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 18】 一種如請求項 17 之(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧唑-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之晶形 A，其中該晶形之特徵在於至少三個選自以下之 2θ 角之粉末 X 射線繞射(PXRD)峰： 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 及 22.4° 。

【請求項 19】 如請求項 18 之晶形 A，其中該晶形之特徵在於選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 及 22.4° 。

【請求項 20】 如請求項 18 之晶形 A，其中該晶形之特徵在於選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 4.3° 、 5.7° 、 7.9° 、 8.7° 、 9.7° 、 11.9° 、 13.1° 、 14.8° 、 15.2° 、 16.1° 、 17.0° 、 17.8° 、 18.2° 、 19.0° 、 20.5° 、 21.2° 、 22.4° 、 22.8° 、 23.8° 及 25.6° 。

【請求項 21】 如請求項 18 之晶形 A，其中該晶形 A 之特徵在於藉由微差掃描熱量法(DSC)分析所確定之熔融溫度為 $186.0^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 。

【請求項 22】 如請求項 18 之晶形 A，其中該晶形 A 係水合物。

【請求項 23】 一種如請求項 17 之(R)-1-(第三丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(氧唑-3-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]氮呿-5-

基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺之晶形 G，其中該晶形之特徵在於至少三個選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 3.6° 、 8.9° 、 10.9° 、 12.6° 、 20.2° 及 21.8° 。

【請求項 24】 如請求項 23 之晶形 G，其中該晶形之特徵在於選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 3.6° 、 8.9° 、 10.9° 、 12.6° 、 20.2° 及 21.8° 。

【請求項 25】 如請求項 23 之晶形 G，其中該晶形之特徵在於選自以下之 2θ 角之 PXRD 峰： 3.6° 、 8.9° 、 11.0° 、 12.6° 、 14.5° 、 15.4° 、 16.3° 、 18.4° 、 20.2° 、 21.8° 、 23.4° 、 25.4° 、 26.8° 及 34.2° 。

【請求項 26】 如請求項 23 之晶形 G，其中該晶形 G 具有藉由微差掃描熱量法 (DSC)分析所確定之熔融溫度 $217.3^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 。

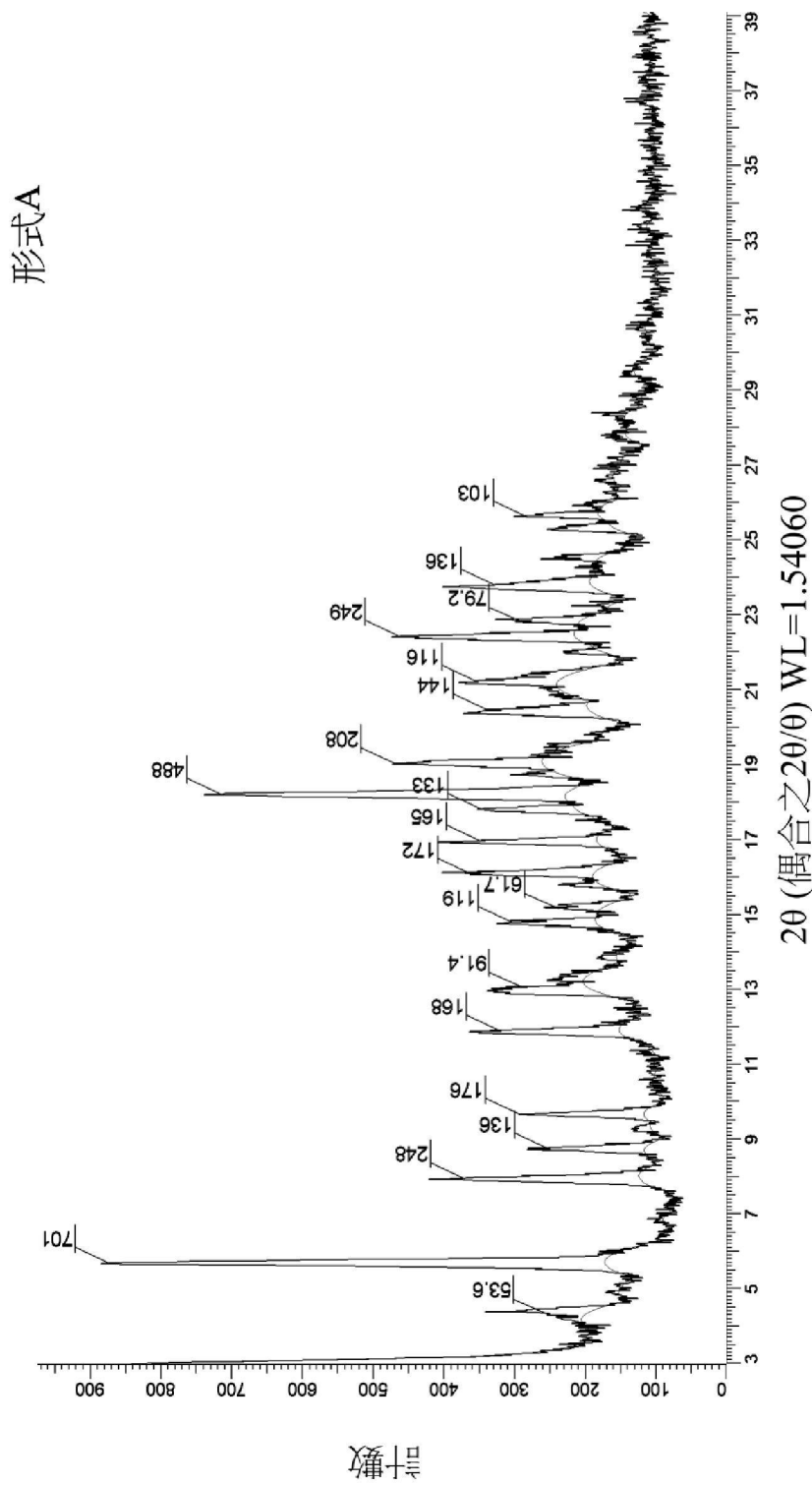
【請求項 27】 如請求項 23 之晶形 G，其中該晶形 G 係無水物。

【請求項 28】 一種醫藥組成物，其包含(i)如請求項 1 至 17 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，(ii)如請求項 18 至 22 中任一項之晶形 A，或(iii)如請求項 23 至 27 中任一項之晶形 G；及醫藥學上可接受之賦形劑。

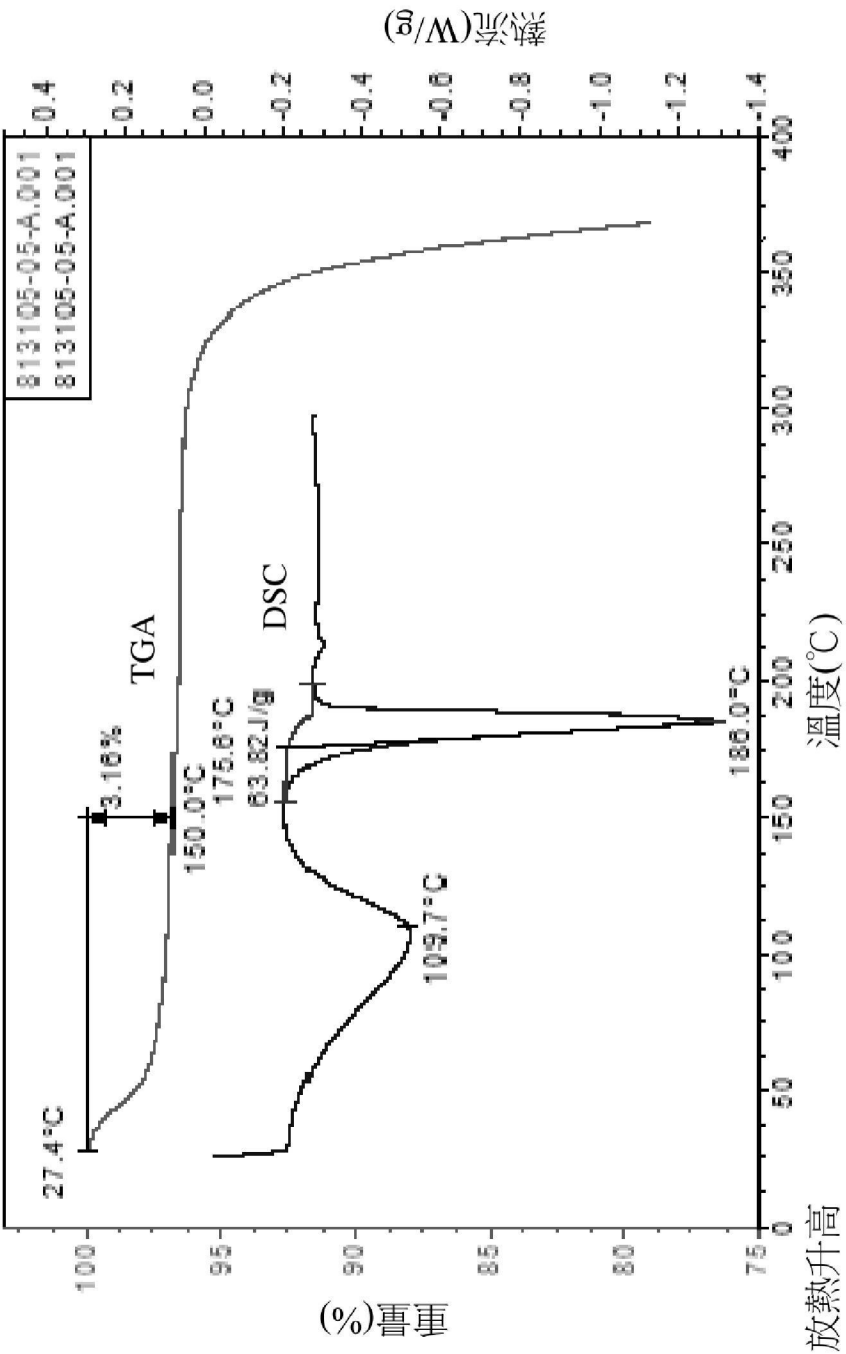
【請求項 29】 一種 (i)如請求項 1 至 17 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，(ii)如請求項 18 至 22 中任一項之晶形 A，或(iii)如請求項 23 至 27 中任一項之晶形 G 的用途，其係用於製造用以治療對布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制有反應之病症，其中該病症係自體免疫病症。

【請求項 30】 如請求項 29 之用途，其中該病症係多發性硬化症。

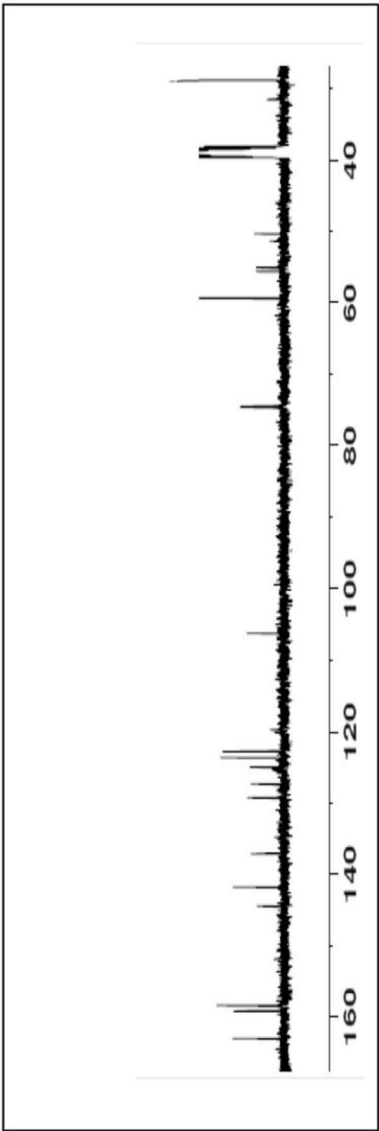
【發明圖式】



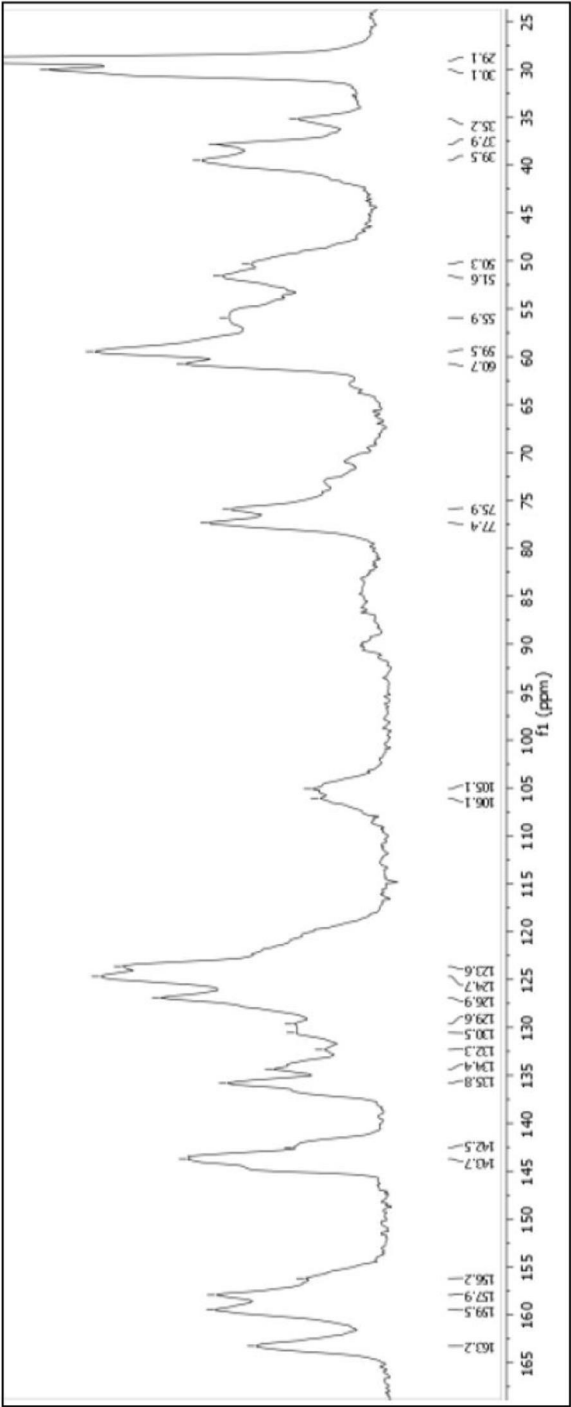
【圖 1】



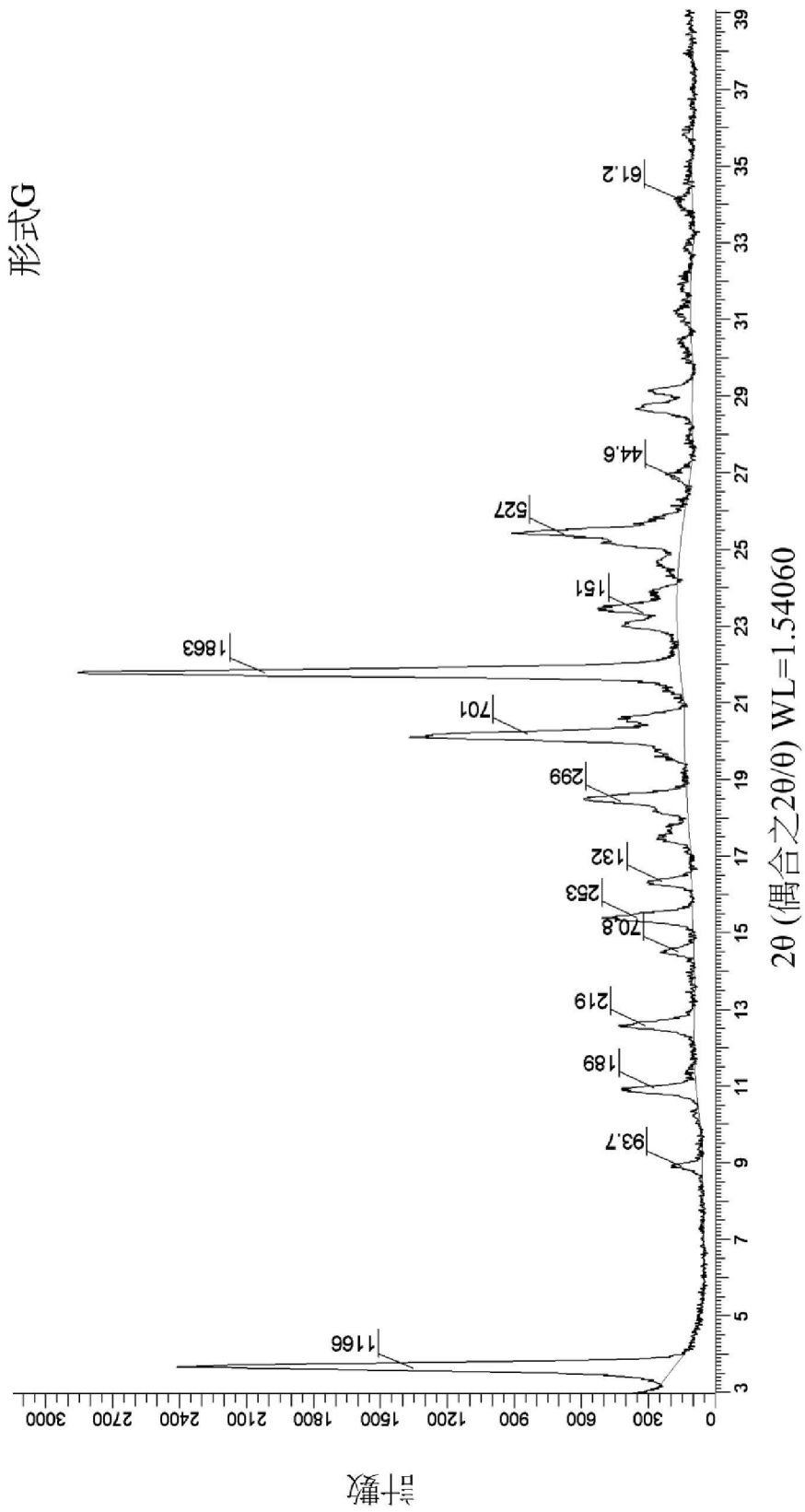
【圖 2】



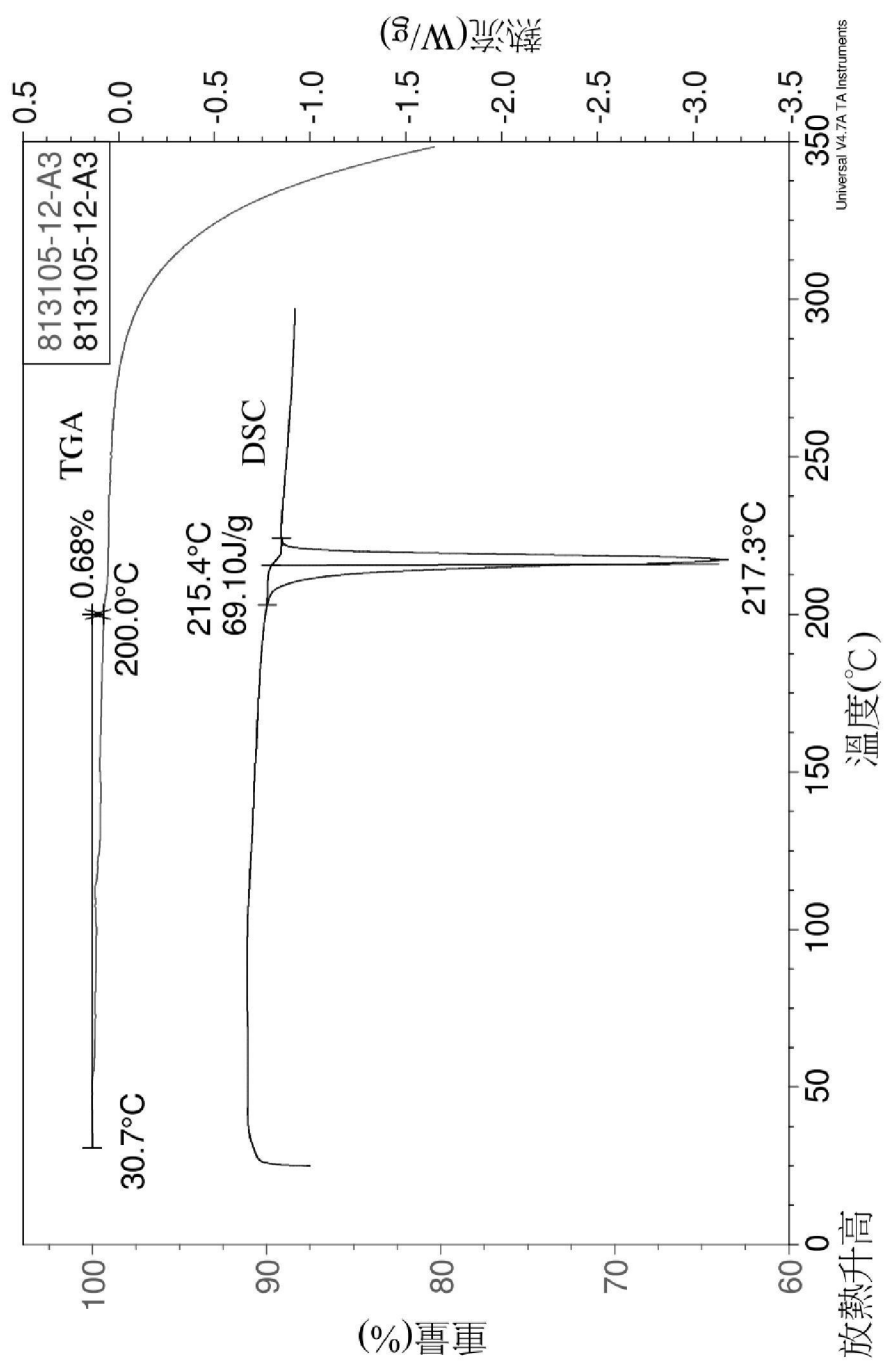
【圖 3A】



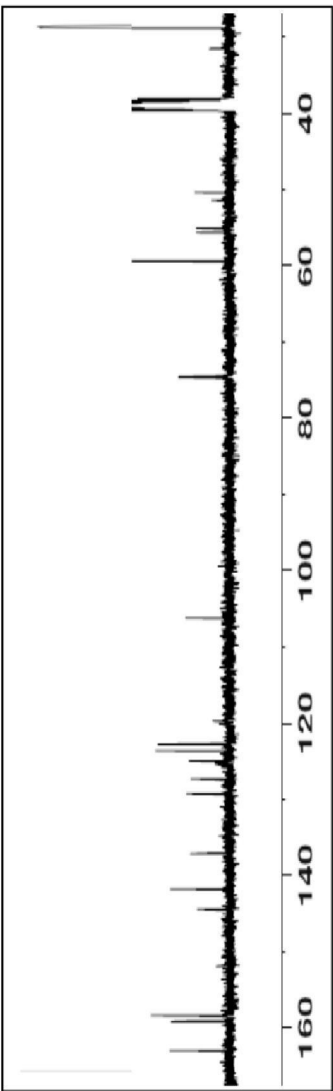
【圖 3B】



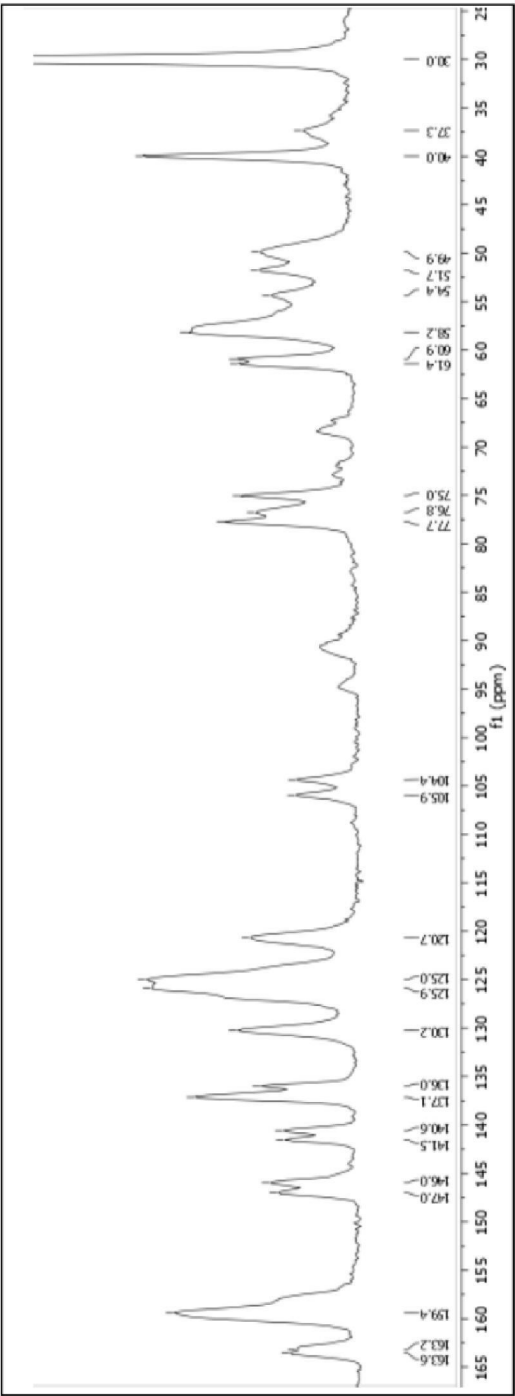
【圖 4】



【圖 5】



【圖 6A】



【圖 6B】