



(10) 授权公告号 CN 110621670 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 15

(21) 申请号 201880031744.6

M.彼得森 D.B.佩兴斯

(22) 申请日 2018.04.13

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110621670 A

专利代理师 何伟

(43) 申请公布日 2019.12.27

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

62/485,745 2017.04.14 US

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.13

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/027415 2018.04.13

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/191577 EN 2018.10.18

(56) 对比文件

CN 106459002 A, 2017.02.22

WO 2016057500 A1, 2016.04.14

(73) 专利权人 比奥根MA公司

地址 美国马萨诸塞州

审查员 郭军霞

(72) 发明人 B.T.霍普金斯 B.马 R.普林斯

I.马克斯 J.P.莱西卡托斯 F.郑

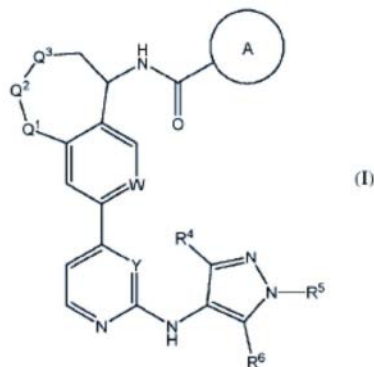
权利要求书2页 说明书167页 附图8页

(54) 发明名称

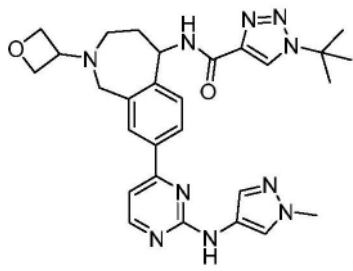
作为布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂的苯并氮杂卓类似物

(57) 摘要

提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐及其产生方法,以及用于治疗对布鲁顿氏酪氨酸的抑制有反应的疾病的式(I)化合物。

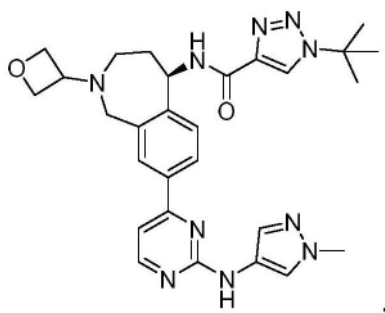


1. 化合物,其由下式表示:



或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物由下式表示:



或其药学上可接受的盐。

3. 一种(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形A,特征在于至少三个在选自以下的 2θ 角处的粉末X射线衍射(PXRD)峰: 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 和 22.4° ,其中晶形A是水合物。

4. 如权利要求3所述的晶形A,其中所述晶形的特征在于至少四个在选自以下的 2θ 角处的PXRD峰: 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 和 22.4° 。

5. 如权利要求3所述的晶形A,其中所述晶形的特征在于至少五个在选自以下的 2θ 角处的PXRD峰: 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 和 22.4° 。

6. 如权利要求3所述的晶形A,其中所述晶形的特征在于在选自以下的 2θ 角处的PXRD峰: 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 和 22.4° 。

7. 如权利要求3所述的晶形A,其中所述晶形的特征在于在选自以下的 2θ 角处的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° 和 25.6° 。

8. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A的特征在于通过差示扫描量热法(DSC)分析所确定的熔融温度 $186.0^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。

9. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形具有实质上与图2中所示的DSC曲线相同的DSC曲线。

10. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少70%纯。

11. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少80%纯。

12. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少85%纯。

13. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少90%纯。

14. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少95%纯。
15. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少97%纯。
16. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少99%纯。
17. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少99.5%纯。
18. 如权利要求3至7中任一项所述的晶形A,其中所述晶形A为至少99.9%纯。
19. 一种(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形G,特征在于至少三个在选自以下的2 θ 角处的PXRD峰:3.6°、8.9°、10.9°、12.6°、20.2°和21.8°。
20. 如权利要求19所述的晶形G,其中所述晶形的特征在于至少四个在选自以下的2 θ 角处的PXRD峰:3.6°、8.9°、10.9°、12.6°、20.2°和21.8°。
21. 如权利要求19所述的晶形G,其中所述晶形的特征在于在选自以下的2 θ 角处的PXRD峰:3.6°、8.9°、10.9°、12.6°、20.2°和21.8°。
22. 如权利要求19所述的晶形G,其中所述晶形的特征在于在选自以下的2 θ 角处的PXRD峰:3.6°、8.9°、10.9°、12.6°、14.5°、15.4°、16.3°、18.4°、20.2°、21.8°、23.4°、25.4°、26.8°和34.2°。
23. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G具有通过差示扫描量热法(DSC)分析所确定的熔融温度217.3°C \pm 2°C。
24. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G具有实质上与图5中所示的DSC曲线相同的DSC曲线。
25. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为无水物。
26. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少70%纯。
27. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少80%纯。
28. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少85%纯。
29. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少90%纯。
30. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少95%纯。
31. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少97%纯。
32. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少99%纯。
33. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少99.5%纯。
34. 如权利要求19-22中任一项所述的晶形G,其中所述晶形G为至少99.9%纯。
35. 一种药物组合物,其包含(i)如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐;(ii)如权利要求3-18中任一项所述的晶形A;或(iii)如权利要求19-34中任一项所述的晶形G;以及药学上可接受的赋形剂。
36. (i)如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐或(ii)如权利要求3-18中任一项所述的晶形A或(iii)如权利要求19-34中任一项所述的晶形G在制备用于治疗受试者的对布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制有反应的病症的药物中的用途。
37. 如权利要求36所述的用途,其中所述病症为自身免疫性病症。
38. 如权利要求37所述的用途,其中所述自身免疫性病症为多发性硬化症。

作为布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂的苯并氮杂卓类似物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2017年4月14日提交的美国临时申请第62/485,745号的申请日的权益,所述临时申请的全部内容以引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 提供某些抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)的药剂和制备并使用此类药剂的方法。

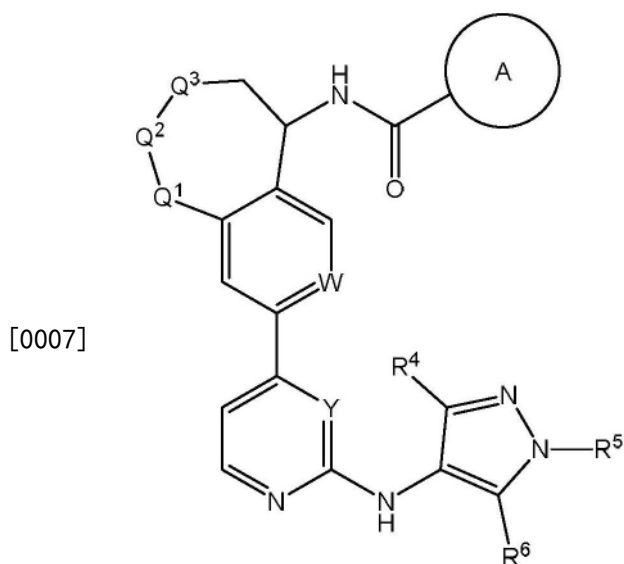
技术领域

[0004] 蛋白激酶为由多于500种蛋白质组成的大型多基因家族,所述蛋白质在肿瘤学、神经学和免疫学的许多人类疾病的发展和治理中起关键作用。Tec激酶为由五个成员(Tec(肝细胞癌中表达的酪氨酸激酶)、Btk(布鲁顿氏酪氨酸激酶)、Itk(介白素-2(IL-2)-可诱导T细胞激酶;也称为Emt或Tsk)、Rlk(静息淋巴细胞激酶;也称为Txk)和Bmx(X染色体上的骨髓酪氨酸激酶基因;也称为Etk))组成的非受体酪氨酸激酶,并且主要表达于造血细胞中,但是在内皮细胞和干细胞中检测到Bmx和Tec的表达。Tec激酶(Itk、Rlk和Tec)表达于T细胞中,并且所有激酶均在T细胞受体(TCR)下游活化。Btk为参与调控B细胞活化、增殖和分化的B细胞受体(BCR)信号传导的下游介质。更确切地说,Btk含有结合(3,4,5)-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)的PH结构域。PIP3结合诱导Btk将磷脂酶C(PLC γ)磷酸化,其继而将PIP2水解以产生两种使蛋白激酶PKC活化的二级信使三磷酸肌醇(IP3)和二酰甘油(DAG),所述蛋白激酶PKC然后诱导另外的B细胞信号传导。使Btk酶活性失效的突变导致XLA综合征(X连接的无 γ 球蛋白血症),其为原发性免疫缺乏。考虑到Tec激酶在B细胞和T细胞中起到的关键作用,Tec激酶为自身免疫性病症的感兴趣的目标。

[0005] 因此,本领域中存在对有效Btk抑制剂的极大需求。

发明内容

[0006] 本发明的第一实施方案为式(I)化合物:



式(I)

[0008] 或药学上可接受的盐,其中:

[0009] A环为含有3个独立地选自N、O和S的杂原子的5元单环杂芳基,其中所述5元单环杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代;

[0010] Q^1 、 Q^2 和 Q^3 各独立地选自O、N(R^2)和CH- R^3 ,其中 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 的至少两者为C- R^3 ;

[0011] W选自CH和N;

[0012] Y选自CH和N;

[0013] R^1 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基和3至5元碳环基,其中所述 C_{1-6} 烷基和3至5元碳环基任选地被一个或多个 R^{10} 取代;

[0014] R^{10} 在每次出现时独立地选自卤基、-CN、 C_{1-6} 烷基和3至5元碳环基;

[0015] R^2 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基、4至6元单环杂环基、-CN、-C(O) R^{2a} 、-C(O) $_2R^{2a}$ 、-C(O)N(R^{2a}) $_2$ 、-S(O) $_2R^{2a}$ 和-S(O) $_2$ N(R^{2a}) $_2$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基和4至6元单环杂环基任选地被一个或多个 R^{20} 取代;

[0016] R^{2a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基和4至6元单环杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基和4至6元单环杂环基在每次出现时任选且独立地被一个或多个 R^{20} 取代;

[0017] R^{20} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基、4至6元单环杂环基、卤基、-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}) $_2$ 和-S(O) $_2$ N(R^{20a}) $_2$;

[0018] R^{20a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基和4至6元单环杂环基;

[0019] R^3 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基、4至6元单环杂环基、卤基、-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}) $_2$ 和-S(O) $_2$ N(R^{3a}) $_2$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环

基和4至6元单环杂环基任选地被一个或多个 R^{30} 取代；

[0020] R^{3a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基和4至6元单环杂环基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基和4至6元单环杂环基在每次出现时任选且独立地被一个或多个 R^{30} 取代；

[0021] R^{30} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基、4至6元单环杂环基、卤基、-CN、-C(O) R^{30a} 、-C(O) R^{30a}_2 、-C(O)N(R^{30a}) $_2$ 、-N(R^{30a}) $_2$ 、-N(R^{30a})C(O) R^{30a} 、-N(R^{30a})C(O) R^{30a}_2 、-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a}) $_2$ 、-N(R^{30a})S(O) R^{30a} 、-OR 30a 、-OC(O) R^{30a} 、-OC(O)N(R^{30a}) $_2$ 、-SR 30a 、-S(O) R^{30a} 、-S(O) R^{30a}_2 、-S(O)N(R^{30a}) $_2$ 和-S(O) $_2$ N(R^{30a}) $_2$ ；

[0022] R^{30a} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、4至6元单环碳环基和4至6元单环杂环基；

[0023] R^4 选自H和 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤基取代；

[0024] R^5 选自H和 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤基取代；

[0025] R^6 选自H和 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤基取代；

[0026] 或 R^5 和 R^6 连同其所连接的原子一起形成含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的环，其中所述环任选地被一个或多个 R^{50} 取代；并且

[0027] R^{50} 为 C_{1-6} 烷基。

[0028] 本发明还提供一种药物组合物，其包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0029] 在一个实施方案中，本发明为一种治疗受试者的对Btk的抑制有反应的病症的方法，其包括向所述受试者施用有效量的至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0030] 本发明还包括至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗对Btk的抑制有反应的病症的药物的用途。还提供一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗对Btk的抑制有反应的病症。

[0031] 其他特征或优势将根据对若干实施方案的以下详述以及根据随附权利要求书而显而易见。

附图说明

[0032] 图1示出(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形A的粉末X射线衍射(PXRD)图。

[0033] 图2示出(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形A的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)曲线。

[0034] 图3A示出(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形A的溶液 ^{13}C NMR谱。图3B示出晶形A的固态 ^{13}C NMR谱。

[0035] 图4示出(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

胺的晶形G的粉末X射线衍射(PXRD)图。

[0036] 图5示出(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形G的差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)曲线。

[0037] 图6A示出(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形G的溶液¹³C NMR谱。图6B示出晶形G的固态¹³NMR谱。

具体实施方式

[0038] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可具有作为Btk调节剂的活性。具体而言,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可为Btk抑制剂。

[0039] 在本发明的第二实施方案中,所述化合物由式(I)或其药学上可接受的盐表示,其中Q¹、Q²和Q³各自独立地为CH-R³,并且其他变项的定义为如第一实施方案中所定义。

[0040] 在本发明的第三实施方案中,所述化合物由式(I)或其药学上可接受的盐表示,其中Q²为N(R²),Q¹和Q³各自独立地为CH-R³,并且其他变项的定义为如第一实施方案中所定义。

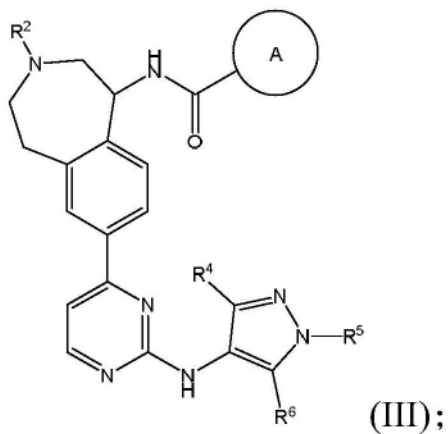
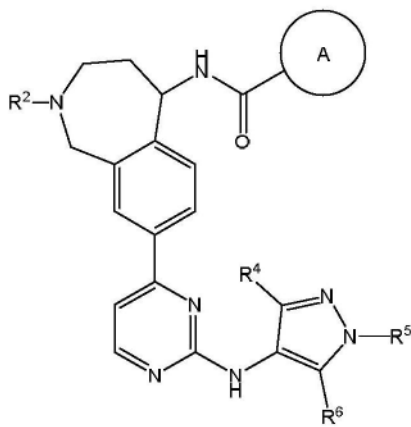
[0041] 在本发明的第四实施方案中,所述化合物由式(I)或其药学上可接受的盐表示,其中Q³为N(R²),Q¹和Q²各自独立地为CH-R³,并且其他变项的定义为如第一实施方案中所定义。

[0042] 在本发明的第五实施方案中,所述化合物由式(I)或其药学上可接受的盐表示,其中Q¹为O,Q²和Q³各自独立地为CH-R³,并且其他变项的定义为如第一实施方案中所定义。

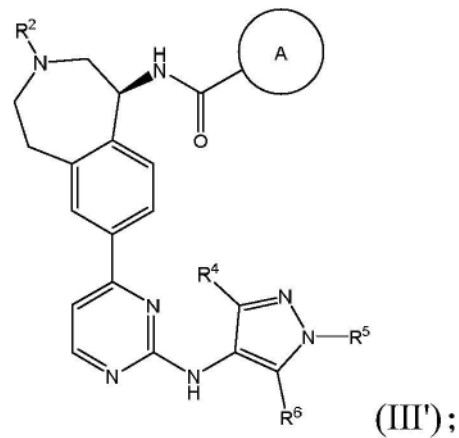
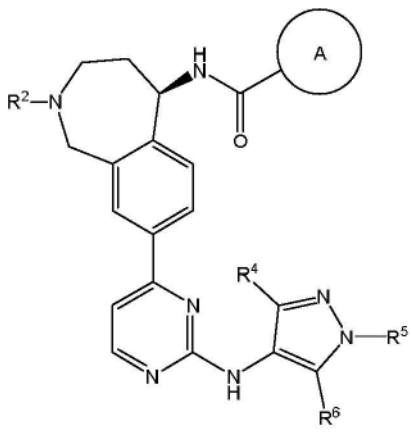
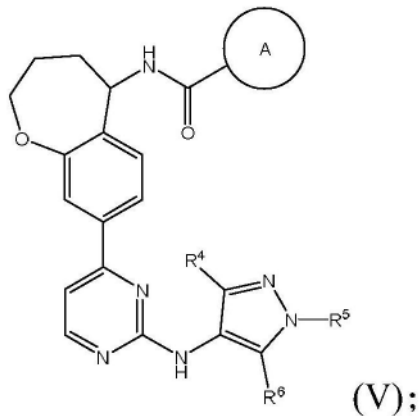
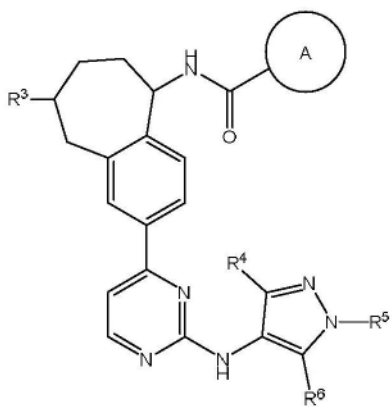
[0043] 在本发明的第六实施方案中,所述化合物由式(I)或其药学上可接受的盐表示,W为CH;并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四或第五实施方案中所定义。

[0044] 在本发明的第七实施方案中,所述化合物由式(I)或其药学上可接受的盐表示,其中Y为N;并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五或第六实施方案中所定义。

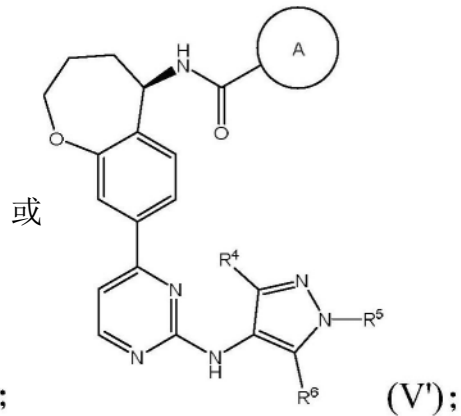
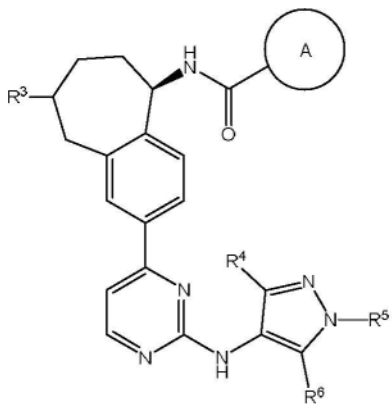
[0045] 在本发明的第八实施方案中,本发明的化合物由下式中的任一者或其药学上可接受的盐表示:



[0046]



[0047]

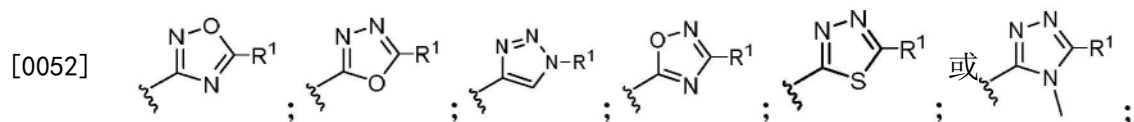


[0048]

[0049] 并且其他变项的定义为如第一实施方案中所定义。

[0050] 在本发明的第九实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中A环选自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、1,2,3-三唑和1,2,4-三唑,其各自任选地被一个或两个R¹取代;并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八实施方案中所定义。

[0051] 在本发明的第十实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中A环由下式之一表示:



[0053] 并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八实施方案中所定义。

[0054] 在本发明的第十一实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中:

[0055] R¹在每次出现时独立地为C₁₋₆烷基或C₃₋₅环烷基;其中所述C₁₋₆烷基和C₃₋₅环烷基任选地被一至三个R¹⁰取代;

[0056] R¹⁰在每次出现时独立地选自卤基、-CN和C₁₋₆烷基;

[0057] 并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案中所定义。

[0058] 在本发明的第十二实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中:

[0059] R¹在每次出现时独立地为C₁₋₄烷基、环丙基或环丁基;其中所述C₁₋₄烷基、环丙基和环丁基任选地被一至三个R¹⁰取代;

[0060] R¹⁰在每次出现时独立地选自卤基、-CN和C₁₋₃烷基;

[0061] 并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案中所定义。

[0062] 在本发明的第十三实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中:

[0063] R¹在每次出现时独立地选自-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CHF₂、-C(CH₃)₂CF₃、-C(CH₃)₂CH₂F、-C(CH₃)₂CN、1-甲基环丙基、环丁基和3,3-二氟环丁基;并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案中所定义。

[0064] 在本发明的第十四实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中R¹为-C(CH₃)₃;并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案中所定义。

[0065] 在本发明的第十五实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中:

[0066] R²选自H、C₁₋₆烷基、C₄₋₆环烷基、饱和4至6元单环杂环基、-C(O)R^{2a}、-C(O)₂R^{2a}和-S(O)₂R^{2a},其中所述C₁₋₆烷基、C₄₋₆环烷基和4至6元单环杂环基任选地被一至三个R²⁰取代;

[0067] R^{2a}在每次出现时独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₄₋₆环烷基和饱和4至6元单环杂环基,其中

所述C₁₋₆烷基、4至6元单环碳环基和饱和4至6元单环杂环基在每次出现时任选且独立地被一个或多个R²⁰取代；

[0068] R²⁰在每次出现时独立地选自C₁₋₆烷基、C₄₋₆环烷基、饱和4至6元单环杂环基、卤基、-CN、-N(R^{20a})₂和-OR^{20a}；

[0069] R^{20a}在每次出现时独立地为H或C₁₋₆烷基；

[0070] 并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四实施方案中所定义。

[0071] 在第十六实施方案中，所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示，其中：

[0072] R²选自H、C₁₋₆烷基，选自环丁基、环戊基和环己基的C₄₋₆环烷基，选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基(thiolanyl)、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基(dioxolanyl)、二硫环戊烷基、氧硫环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基(thianyl)、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基和二噁烷基的饱和4至6元单环杂环基，-C(O)R^{2a}，-C(O)₂R^{2a}和-S(O)₂R^{2a}，其中所述C₁₋₆烷基、C₄₋₆环烷基和饱和4至6元单环杂环基任选地被一至三个R²⁰取代；

[0073] R^{2a}为任选且独立地被一至三个R²⁰取代的C₁₋₆烷基；

[0074] R²⁰在每次出现时独立地选自C₁₋₃烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、卤基、-N(R^{20a})₂和-OR^{20a}；

[0075] R^{20a}在每次出现时独立地为H或C₁₋₃烷基；并且

[0076] 其他变项的定义为如第一、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、第十四或第十五实施方案中所定义。

[0077] 在本发明的第十七实施方案中，所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示，其中：





[0078] R²选自H、C₁₋₆烷基、环丁基、环戊基和环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、-C(O)R^{2a}、-C(O)₂R^{2a}和-S(O)₂R^{2a}，其中所述C₁₋₆烷基、环丁基、环戊基和环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基任选地被一至三个R²⁰取代；


[0079] R^{2a}为任选地被一个R²⁰取代的C₁₋₆烷基；



[0080] R²⁰在每次出现时独立地选自C₁₋₃烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、卤基、-N(R^{20a})₂和-OR^{20a}；

[0081] R^{20a}在每次出现时独立地为H或甲基；

[0082] 其他变项的定义为如第一、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、第十四或第十五实施方案中所定义。

[0083] 在本发明的第十八实施方案中，所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示，其中R²选自-H、-SO₂CH₃、-C(=O)OC(CH₃)₃、-C(=O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、、、、和

，并且其他变项的定义为如第一、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、第十四或第十五实施方案中所定义。

[0084] 在本发明的第十九实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中 R^2 选自 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、和.

[0085] 在本发明的第二十实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中:

[0086] R^3 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 环烷基、饱和4至6元单环杂环基、卤基、 $-\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ 和 $-\text{SR}^{3a}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 环烷基和饱和4至6元单环杂环基任选地被一至三个 R^{30} 取代;

[0087] R^{3a} 在每次出现时独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基在每次出现时任选且独立地被一个 R^{30} 取代;

[0088] R^{30} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基;

[0089] 并且其他变项的定义为如第一、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、第十八或第十九实施方案中所定义。

[0090] 在本发明的第二十一实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中 R^3 选自H、卤基和 $-\text{OR}^{3a}$; R^{3a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基;并且其他变项的定义为如第一、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、第十八或第十九实施方案中所定义。

[0091] 在本发明的第二十二实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中 R^3 选自H、-F和-OH;并且其他变项的定义为如第一、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、第十八或第十九实施方案中所定义。

[0092] 在本发明的第二十三实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中 R^4 为H或任选地被一至三个氟取代的 C_{1-3} 烷基;并且其他变项的定义为如第一、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实施方案中所定义。

[0093] 在本发明的第二十四实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中 R^4 为H或甲基;并且其他变项的定义为如第一、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实施方案中所定义。

[0094] 在本发明的第二十五实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中 R^5 为H或任选地被一至三个氟取代的 C_{1-3} 烷基;并且其他变项的定义为如第一、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实施方案中所定义。

[0095] 在本发明的第二十六实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、

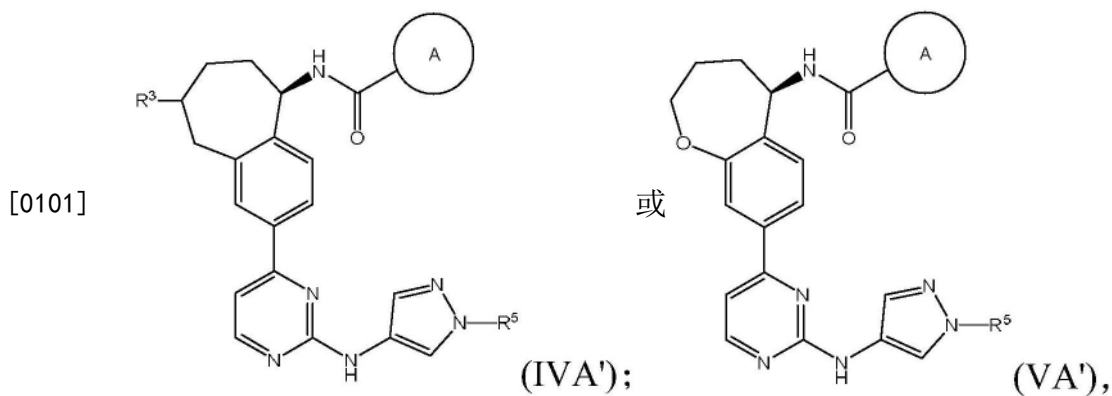
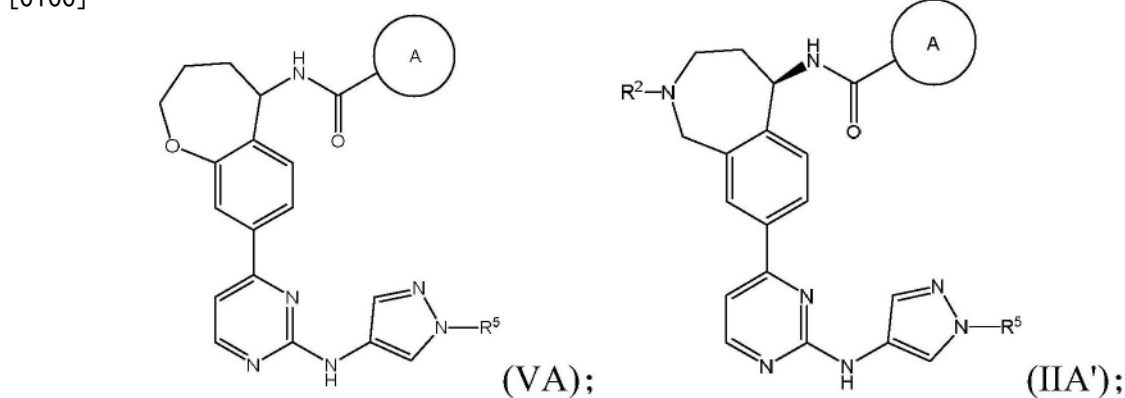
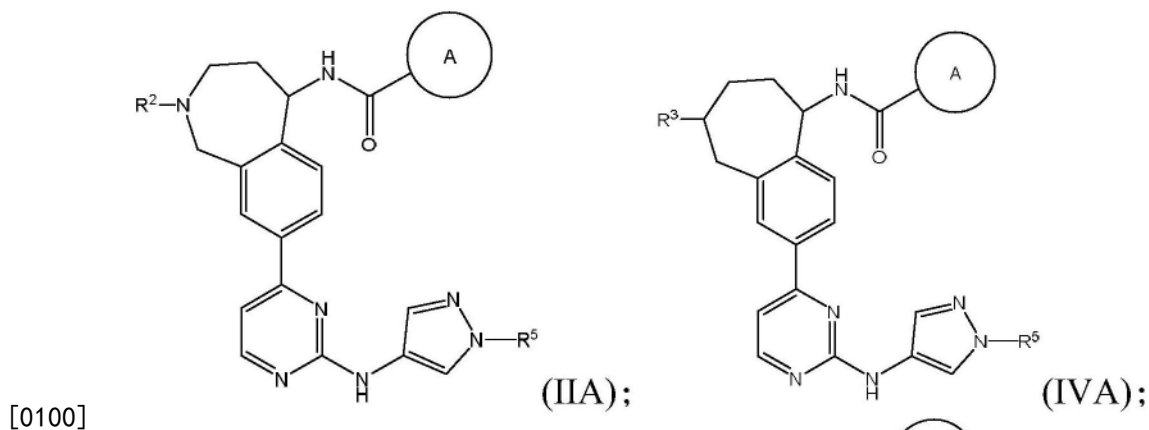
(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中R⁵为H、甲基、乙基或异丙基;并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四实施方案中所定义。

[0096] 在本发明的第二十七实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中R⁶为H或任选地被一至三个氟取代的C₁₋₃烷基;并且其他变项的定义为如第一、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实施方案中所定义。

[0097] 在本发明的第二十八实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中R⁶为H、甲基或三氟甲基;并且其他变项的定义为如第一、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、第二十四实、第二十五或第二十六施例中所定义。

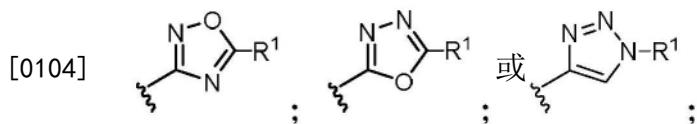
[0098] 在本发明的第二十九实施方案中,所述化合物由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(II')、(III')、(IV')或(V')或其药学上可接受的盐表示,其中R⁵和R⁶连同其所连接的原子一起形成含有一个或两个选自O、N和S的杂原子的5至6元饱和杂环,其中所述环任选地被一个R⁵⁰取代;R⁵⁰为C₁₋₃烷基;并且其他变项的定义为如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十七、第十八、第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三或第二十四实施方案中所定义。在一个更具体实施方案中,所述5至6元饱和杂环为吡咯烷、哌嗪或N-甲基哌嗪。

[0099] 在本发明的第三十实施方案中,所述化合物由下式或其药学上可接受的盐表示:



[0102] 其中:

[0103] A环由下式之一表示:



[0105] R^1 为 C_{1-6} 烷基;

[0106] R^2 为 C_{1-6} 烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被一至三个 R^{20} 取代;

[0107] R^{20} 在每次出现时独立地为卤基或 $-OR^{20a}$;



[0108] R^{20a} 为H或 C_{1-3} 烷基;

[0109] R^3 为H;并且

[0110] R^5 为H或 C_{1-3} 烷基。

[0111] 在本发明的第三十一实施方案中,所述化合物由式(IIA)、(IVA)、(VA)、(IIA')、

(IVA')或(VA')或其药学上可接受的盐表示,其中R¹为叔丁基;并且其他变项的定义为如第三十实施方案中所定义。

[0112] 在本发明的第三十二实施方案中,所述化合物由式(IIA)或(IIA')或其药学上可接受的盐表示,其中R²为, , -CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃或-CH₂C(CH₃)OH;并且其他变项的定义为如第三十或第三十一实施方案中所定义。

[0113] 在本发明的第三十三实施方案中,所述化合物由式(IVA)至(IVA')或其药学上可接受的盐表示,其中R³为H;并且其他变项的定义为如第三十或第三十一实施方案中所定义。

[0114] 在本发明的第三十四实施方案中,所述化合物由式(IIA)、(IVA)、(VA)、(IIA')、(IVA')或(VA')或其药学上可接受的盐表示,其中R⁵为甲基或异丙基;并且其他变项的定义为如第三十、第三十一、第三十二或第三十三实施方案中所定义。

[0115] 在本发明的第三十五实施方案中,本发明的化合物选自:

[0116] 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂**草**-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0117] (S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂**草**-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0118] (R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂**草**-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0119] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0120] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0121] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0122] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0123] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0124] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0125] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0126] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0127] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂**草**-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0128] 5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-

- 4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0129] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0130] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0131] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0132] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0133] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0134] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0135] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0136] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0137] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0138] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0139] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0140] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0141] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0142] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0143] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0144] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0145] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0146] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0147] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,

- 2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0148] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0149] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0150] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0151] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0152] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0153] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0154] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0155] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0156] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0157] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0158] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0159] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0160] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0161] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0162] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0163] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0164] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0165] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0166] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-

基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0167] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0168] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0169] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0170] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0171] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0172] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0173] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0174] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0175] 5-(叔丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0176] 5-(叔丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[0177] 5-(叔丁基)-N-((S)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0178] 5-(叔丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0179] 5-(叔丁基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0180] 5-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0181] 5-(叔丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0182] 5-(叔丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[0183] 5-(叔丁基)-N-((S)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0184] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0185] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂

环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0186] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0187] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0188] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0189] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0190] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0191] 1-(叔丁基)-N-((5R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0192] 1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0193] 1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0194] 1-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0195] 1-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0196] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0197] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0198] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0199] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0200] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0201] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0202] 1-(叔丁基)-N-(2-(2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0203] 1-(叔丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0204] 1-(叔丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

- 啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0205] 1-(叔丁基)-N-((S)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0206] 1-(叔丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0207] 1-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0208] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0209] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0210] 5-(叔丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0211] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0212] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0213] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0214] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0215] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0216] N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0217] (R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0218] (S)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0219] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0220] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0221] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0222] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0223] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-6,7,8,9-

- 四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0224] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0225] 3-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺、
- [0226] (R)-3-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺、
- [0227] (S)-3-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺、
- [0228] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0229] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0230] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0231] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0232] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0233] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0234] 5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0235] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0236] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0237] 5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0238] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0239] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0240] 1-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0241] (R)-1-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0242] (S)-1-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

- [0243] 5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0244] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0245] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0246] 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0247] (R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0248] (S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0249] 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0250] (R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0251] (S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0252] 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0253] 5-(叔丁基)-N-((R)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0254] 5-(叔丁基)-N-((R)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0255] 5-(叔丁基)-N-((S)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0256] 5-(叔丁基)-N-((S)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0257] 5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0258] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0259] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0260] 1-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0261] (R)-1-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

- [0262] (S)-1-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0263] 1-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0264] (R)-1-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0265] (S)-1-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0266] 1-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0267] (R)-1-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0268] (S)-1-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0269] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0270] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0271] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0272] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0273] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0274] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0275] N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0276] (R)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0277] (S)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0278] N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0279] (R)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

- [0280] (S)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0281] 5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0282] (R)-5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0283] (S)-5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0284] 5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-(2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0285] 5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0286] (R)-5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0287] (R)-5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0288] (S)-5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0289] (S)-5-(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0290] 5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0291] (R)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0292] (S)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0293] 5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-(2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基

基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0294] 5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0295] (R)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0296] (R)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0297] (S)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0298] (S)-5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0299] 5-环丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0300] (R)-5-环丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0301] (S)-5-环丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0302] 5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0303] (R)-5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0304] (S)-5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0305] 5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0306] (R)-5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0307] (S)-5-(2-氰基丙-2-基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0308] 1-异丙基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0309] (R)-1-异丙基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0310] (S)-1-异丙基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环

- 丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0311] 1-环丁基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0312] (R)-1-环丁基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0313] (S)-1-环丁基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0314] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0315] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0316] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0317] 3-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺、
- [0318] (R)-3-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺、
- [0319] (S)-3-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺、
- [0320] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0321] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0322] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0323] 1-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0324] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0325] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0326] 1-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0327] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0328] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0329] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-

- 吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0330] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0331] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0332] 1-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0333] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0334] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0335] 1-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺
- [0336] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0337] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0338] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0339] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0340] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0341] 5-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0342] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0343] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0344] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0345] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0346] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0347] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0348] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

- 啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0349] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0350] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0351] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0352] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0353] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0354] 5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0355] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0356] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0357] 5-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0358] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0359] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0360] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0361] 5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{(R)-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-啉啉-4-基]-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂~~草~~-5-基}-酰胺、
- [0362] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0363] 5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0364] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0365] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺
- [0366] N-(8-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0367] (R)-N-(8-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)啉啉-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,

5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0368] (S)-N-(8-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0369] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0370] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0371] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0372] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0373] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0374] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0375] N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0376] (R)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0377] (S)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0378] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0379] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0380] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0381] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0382] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0383] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0384] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟

乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0385] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0386] 5-(叔丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0387] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0388] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0389] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0390] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0391] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0392] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0393] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0394] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0395] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0396] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0397] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0398] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0399] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0400] (S)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0401] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0402] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0403] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-

- (2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0404] 1-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0405] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0406] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0407] 5-(叔丁基)-N-(2-(环丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0408] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(环丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0409] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(环丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0410] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0411] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0412] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0413] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0414] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0415] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0416] N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0417] (R)-N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0418] (S)-N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0419] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0420] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0421] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0422] N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-

基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0423] (R)-N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0424] (S)-N-(2-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0425] 1-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0426] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0427] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0428] 5-(叔丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺、

[0429] (R)-5-(叔丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺、

[0430] (S)-5-(叔丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺、

[0431] 2-异丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0432] (R)-2-异丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0433] (S)-2-异丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0434] 5-(叔丁基)-N-(8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0435] 5-(叔丁基)-N-((8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0436] 5-(叔丁基)-N-((8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0437] 5-(叔丁基)-N-((5R,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0438] 5-(叔丁基)-N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0439] 5-(叔丁基)-N-((5R,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0440] 5-(叔丁基)-N-((5S,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0441] N-(8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

- [0442] N-((8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0443] N-((8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0444] N-((5R,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0445] N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0446] N-((5S,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0447] N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
- [0448] N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0449] (R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0450] (S)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0451] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0452] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0453] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0454] 5-环丁基-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0455] (R)-5-环丁基-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0456] (S)-5-环丁基-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0457] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0458] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0459] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0460] 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂⁵-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

- [0461] (R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0462] (S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0463] 1-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0464] (R)-1-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0465] (S)-1-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、
- [0466] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0467] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0468] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0469] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0470] 5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0471] 5-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0472] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0473] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂^草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0474] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0475] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0476] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0477] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、
- [0478] 1-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂^草-3-羧酸叔丁酯、
- [0479] (R)-1-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂^草-3-羧酸叔丁酯、

- [0480] (S)-1-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂~~草~~-3-羧酸叔丁酯、
- [0481] 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0482] (R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0483] (S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0484] 5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0485] 5-(叔丁基)-N-(3-((S)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0486] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-((S)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0487] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-((S)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0488] 5-(叔丁基)-N-(3-((R)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0489] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-((R)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0490] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-((R)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0491] 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0492] (R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0493] (S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0494] 5-(叔丁基)-N-(3-(3-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0495] (S)-5-(叔丁基)-N-(3-(3-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0496] (R)-5-(叔丁基)-N-(3-(3-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0497] 5-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、
- [0498] (R)-5-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0499] (S)-5-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0500] 5-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0501] (R)-5-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0502] (S)-5-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0503] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0504] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0505] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0506] 5-(叔丁基)-N-(8-羟基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0507] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-羟基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0508] (S)-5-(叔丁基)-N-(8-羟基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0509] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0510] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0511] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0512] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0513] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0514] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0515] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0516] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0517] (S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-

4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、

[0518] 1-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0519] (R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

[0520] (S)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、

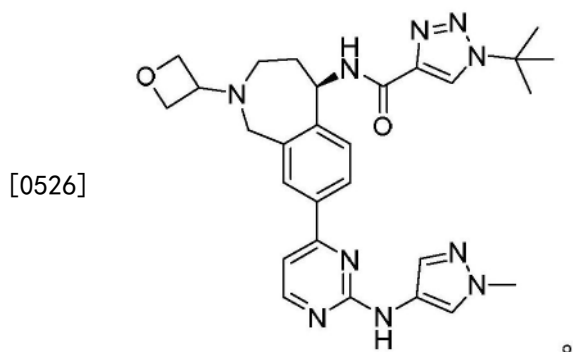
[0521] N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0522] (R)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺以及

[0523] (S)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、

[0524] 或其药学上可接受的盐。

[0525] 本发明还提供(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物27)的晶形:



[0527] 如本文所用,术语“结晶”是指具有一个晶体结构的固体形式,其中个别分子具有高度均质的、规则的、闭锁的化学构型。

[0528] 形式A

[0529] 在一个实施方案中,本发明提供(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形A。

[0530] 在一方面,晶形A的特征在于至少三个、至少四个或至少五个在选自以下的 2θ 角处的粉末X射线衍射(PXRD)峰: 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 和 22.4° 。在一个实施方案中,晶形A的特征在于在选自以下的 2θ 角处的粉末X射线衍射峰: 5.7° 、 7.9° 、 9.7° 、 18.2° 、 19.0° 和 22.4° 。在一些实施方案中,上文针对晶形A所述的峰的相对强度为至少5%、至少10%或至少15%。在另一个实施方案中,晶形A的特征在于至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、至少十七个或至少十九个在选自以下的 2θ 角处的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°和25.6°。

[0531] 如本文所用,术语“相对强度”是指感兴趣峰的峰强度对比最大峰的峰强度的比率。

[0532] 在另一方面,晶形A具有实质上与图1中所示的PXRD图相同的PXRD图。

[0533] 在一方面,晶形A具有实质上与图2中所示的差示扫描量热法(DSC)曲线相同的DSC曲线。具体而言,晶形A的特征在于在DSC曲线中的 $175.6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 起始温度。在一个实施方案中,晶形A的熔融温度为 $186^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。

[0534] 在一方面,晶形A具有实质上与图2中所示的TGA曲线相同的TGA曲线。具体而言,TGA曲线指示晶形A为水合物。

[0535] 如本文所用,“水合物”是指含有(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺和化学计量或非化学计量的并入晶体结构内的水的结晶固体加合物。本领域中已知确定水的存在量的技术包括例如TGA和卡尔-费雪(Karl Fisher, KF)分析。

[0536] 在另一方面,晶形A具有实质上与图3B中所示的相同的固态 ^{13}C NMR谱。在一个实施方案中,晶形A的特征在于在固态 ^{13}C NMR谱中的143.7ppm和/或134.4ppm化学位移。形式A谱表现出较宽信号,而不显示清楚的双重信号。形式A谱也表明可能有两种具有不同几何形状的独立分子。在另一个实施方案中,晶形A的特征在于如表3中所示的固态 ^{13}C NMR谱的化学位移。

[0537] 在一些实施方案中,晶形A通过例如上文所述的PXRD、DSC、TGA或 ^{13}NMR 或其任何组合表征。在一个实施方案中,晶形A通过单独PXRD或PXRD与上文所述的DSC、TGA和 ^{13}NMR 中的一者或多者的组合表征。

[0538] 在一些实施方案中,晶形A为至少70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%纯。形式A的纯度通过将包含化合物(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的组合物中晶形A的重量除以组合物中化合物的总重量来确定。在一个实施方案中,本发明提供一种组合物,其包含化合物(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,其中组合物中按重量计至少70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%的化合物为化合物的晶形A。

[0539] 在一个实施方案中,本发明提供一种用于制备(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形A的方法。此方法包括例如由包含(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺和乙醇(EtOH)的浆料形成晶形A。在一个实施方案中,所述方法包括在室温下将含有(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺和EtOH的浆料搅拌1小时至1周,例如1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、10小时、15小时、24小时或48小时。

[0540] 形式G

[0541] 在一个实施方案中,本发明提供(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形G。

[0542] 在一方面,晶形G的特征在于至少三个、至少四个或至少五个在选自以下的2 θ 角处的PXRD峰:3.6°、8.9°、10.9°、12.6°、20.2°和21.8°。在一个实施方案中,晶形G的特征在于在选自以下的2 θ 角处的PXRD峰:3.6°、8.9°、10.9°、12.6°、20.2°和21.8°。在一些实施方案中,上文针对晶形G所述的峰的相对强度为至少5%、至少10%或至少15%。在另一个实施方案中,晶形G的特征在于至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个或至少十三个在选自以下的2 θ 角处的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°和34.2°。在另一个实施方案中,晶形A的特征在于在选自以下的2 θ 角处的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°和34.2°。

[0543] 在另一方面,晶形G具有实质上与图4中所示的PXRD图相同的PXRD图。

[0544] 在一方面,晶形G具有实质上与图5中所示的DSC曲线相同的DSC曲线。具体而言,晶形G的特征在于在DSC曲线中的215.4°C \pm 2°C起始温度。在另一个实施方案中,晶形G的熔融温度为217°C \pm 2°C。

[0545] 在一方面,晶形G具有实质上与图5中所示的TGA曲线相同的TGA曲线。具体而言,TGA曲线指示晶形G为无水物。

[0546] 如本文所用的“无水物”意指晶形在晶格中实质上不包含水,例如,如通过例如TGA分析或其他定量分析所确定,按重量计小于1%。

[0547] 在另一方面,晶形G具有实质上与图6B中所示的相同的固态¹³C NMR谱。在一个实施方案中,晶形G的特征在于在固态¹³C NMR谱中的147.0ppm、146.0ppm和/或140.6ppm化学位移。当与表明不对称单元中有两种独立分子的溶液¹³C NMR谱相比时,形式G的谱显示在芳族区中的峰分裂(双重信号)。在另一个实施方案中,晶形G的特征在于如表3中所示的固态¹³C NMR谱的化学位移。

[0548] 在一些实施方案中,晶形G为至少70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%纯。形式G的纯度通过将包含化合物(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的组合物中晶形G的重量除以组合物中化合物的总重量来确定。在一个实施方案中,本发明提供一种组合物,其包含化合物(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,其中组合物中按重量计至少70%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%的化合物为化合物的晶形G。

[0549] 在一个实施方案中,本发明提供一种用于制备(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶形G的方法。此方法包括例如由包含(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺和乙酸异丙酯(IPAc)的浆

料形成晶形G。在一个实施方案中,所述方法包括在高温(例如,30℃与70℃之间、40℃与60℃之间、45℃与55℃之间或50℃)下将含有(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺和乙酸异丙酯(IPAc)的浆料搅拌1小时至1周,例如1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、10小时、15小时、24小时或48小时。

[0550] 或者,晶形G可通过包括以下步骤的方法制备:(i)通过蒸馏从含有(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺和二氯甲烷的混合物移除至少一部分二氯甲烷;(ii)将乙酸异丙酯(IPAc)添加至混合物;(iii)将含有IPAc的混合物加热至高温(例如,50℃与70℃之间、55℃与65℃之间或60℃),接着冷却至接近室温(例如,20℃)以形成含有所述化合物和IPAc的浆料;以及(iv)将晶形G从浆料分离。在一个实施方案中,可重复步骤(i)和(ii)一次或多次(例如二、三、四或五次)。在一个实施方案中,重复步骤(i)和(ii),直至移除实质上所有(例如,按体积计至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%)的二氯甲烷。在一个实施方案中,可重复步骤(iii)中的加热和冷却一次或多次(例如,二、三、四、五、十、十五、二十次或更多次)。

[0551] 应理解,晶形A或晶形G的PXRD图的2 θ 值可在仪器之间有所不同,并且可取决于样品制备中的变化。因此,晶形A或晶形G的PXRD峰位置不应理解为绝对值,并且可在 $\pm 0.2^\circ$ 下变化。

[0552] 如本文所意欲,“实质上与图1中所示的相同的PXRD图”、“实质上与图4中所示的相同的PXRD图”、“实质上与图3B中所示的相同”或“实质上与图6B中所示的相同”意指出于比较目的,存在至少80%、至少90%或至少95%的图1、图4、图3B和图6B中所示的峰。应进一步理解,出于比较目的,允许峰位置相对于图1和图4中所示的那些的一些变化性,诸如 $\pm 0.2^\circ$ 。类似地,出于比较目的,允许峰位置相对于图3B和图6B中所示的那些的一些变化性,诸如 $\pm 0.5\text{ppm}$ 。

[0553] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和的分支或未分支烃部分。优选的是,烷基包含1至6个碳原子或1至4个碳原子。在一些实施方案中,烷基包含6至20个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、第二丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基。

[0554] “烯基”是指可为直链或分支链且具有至少一个碳-碳双键的不饱和烃基。具有2-6个碳原子的烯基可为优选的。烯基可含有1、2或3个碳-碳双键或更多碳-碳双键。烯基的实例包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁-2-烯基、正己-3-烯基及其类似基团。

[0555] “炔基”是指可为直链或分支链且具有至少一个碳-碳参键的不饱和烃基。具有2-6个碳原子的炔基可为优选的。炔基可含有1、2或3个碳-碳参键或更多碳-碳参键。炔基的实例包括乙炔基、正丙炔基、正丁-2-炔基、正己-3-炔基和其类似基团。

[0556] 基团中的碳原子数在本文中通过前缀“C_{x-xx}”指定,其中x和xx为整数。例如,“C₁₋₄烷基”为具有1至4个碳原子的烷基。

[0557] “卤素”或“卤基”可为氟、氯、溴或碘。

[0558] 如本文所用,术语“杂环基”是指以下饱和或不饱和单环或双环环系(例如,稠环系统、桥联环系统或螺环系统),其具有3至10个环成员或具体而言3至8个环成员、3至7个环成

员、3至6个环成员或5至7个环成员或4至7个环成员,其中至少一者为杂原子,并且其中多至4(例如,1、2、3或4)者可为杂原子,其中所述杂原子独立地选自O、S和N,并且其中C可为氧化的(例如,C(O)),N可为氧化的(例如,N(O))或季铵化的,并且S可任选地被氧化成亚砷和砷。不饱和杂环包括杂芳基环。如本文所用,术语“杂芳基”是指芳族5或6元单环系统,其具有1至4个独立地选自O、S和N的杂原子,并且其中N可为氧化的(例如,N(O))或季铵化的,并且S可任选地被氧化成亚砷和砷。在一个实施方案中,杂环基为3至7元饱和单环或3至6元饱和单环或5至7元饱和单环或4至6元饱和单环。在一个实施方案中,杂环基为3至7元单环或3至6元单环或4至6元单环或5至7元单环。在另一个实施方案中,杂环基为6或7元双环。在又一个实施方案中,杂环基为4至7元单环非芳环。在另一个实施方案中,杂环基为6至8元螺或桥联双环。杂环基可连接在杂原子或碳原子处。杂环基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、环氧乙烷基、环硫乙烷基、氧杂氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基、二硫环戊烷基、氧硫环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二噁烷基、二硫杂环己烷基、三噁烷基、三硫杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、二氢呋喃基、咪唑啉基、二氢吡喃基和杂芳基环,包括氮杂环丁二烯基(azetyl)、硫杂环丁二烯基(thietyl)、吡咯基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl或thienyl)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋咕基(furazanyl)、噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、硫代吡喃基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁嗪基、二硫杂环己烯基(dithiinyl)、氧杂硫杂环己烷基、三嗪基、四嗪基、氮杂~~草~~基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、二氮杂~~草~~基和硫氮杂~~草~~基及其类似基团。

[0559] 如本文所用的术语“稠环系统”为具有两个各自独立地选自碳环基或杂环基的环的环系统,其中两个环结构共享两个相邻环原子。稠环系统可具有9至12个环成员。

[0560] 如本文所用的术语“桥联环系统”为具有碳环基或杂环基环的环系统,其中环的两个非相邻原子通过一个或多个(优选一至三个)选自C、N、O或S的原子连接(桥联)。桥联环系统可具有6至8个环成员。

[0561] 如本文所用的术语“螺环系统”为具有两个各自独立地选自碳环基或杂环基的环的环系统,其中两个环结构共有一个环原子。螺环系统具有5至8个环成员。

[0562] 在一个实施方案中,杂环基为4至6元单环杂环基。4至6元单环杂环系统的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基、二硫环戊烷基、氧硫环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、二噁烷基、二硫杂环己烷基、二氢呋喃基、咪唑啉基、二氢吡喃基、吡咯基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl或thienyl)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋咕基、噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻吡喃基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁嗪基、二硫杂环己烯基、氧杂硫杂环己烷基、三嗪基和四嗪基。

[0563] 在另一个实施方案中,杂环基为饱和4至6元单环杂环基。饱和4至6元单环杂环系统的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基、二硫环戊烷基、氧硫

环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、二噁烷基和二硫杂环己烯基。在一个实施方案中,饱和4至6元单环杂环基为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基、二硫环戊烷基、氧硫环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基或二噁烷基。在另一个实施方案中,饱和4至6元单环杂环基为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。

[0564] 如本文所用,术语“碳环基”是指具有3-7个碳原子、3-5、3-6、4-6或5-7个碳原子的饱和或不饱和单环或双环烃基。术语“碳环基”涵盖环烷基和芳基。术语“环烷基”是指具有3-7个碳原子、3-6个碳原子或5-7个碳原子的完全饱和单环或双环或螺烃基。示例性单环碳环基包括但不限于、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环丁二烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环庚二烯基、苯基和环庚三烯基。示例性双环碳环基包括双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚烯基、三环[2.2.1.0^{2,6}]庚基、6,6-二甲基双环[3.1.1]庚基或2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚基、螺[2.2]戊基和螺[3.3]庚基。在一个实施方案中,碳环基为4至6元单环碳环基。在另一个实施方案中,碳环基为3至5元碳环基。在一个实施方案中,碳环基为C₄₋₆环烷基。在又一个实施方案中,碳环基为环丁基、环戊基或环己基。

[0565] 在本文提供的化合物可呈足以形成稳定无毒酸或碱盐的碱性或酸性的情况下,以药学上可接受的盐形式制备和施用化合物可为适当的。药学上可接受的盐的实例为用形成生理学上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐或 α -甘油磷酸盐。还可形成无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

[0566] 药学上可接受的盐可使用本领域中熟知的标准程序获得,例如通过使诸如胺的充足碱性化合物与提供生理学上可接受的阴离子的合适酸反应。还可制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0567] 药学上可接受的碱加成盐可由无机和有机碱制备。由无机碱获得的盐可包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐或镁盐。由有机碱获得的盐可包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺或叔胺,诸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、双取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、双取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺或混合二胺和三胺,其中胺上的至少两个取代基可不同并且可为烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基或杂环基团及其类似基团。还包括其中两个或三个取代基连同氨基氮一起形成杂环烷基或杂芳基的胺。胺的非限制性实例可包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、缓血酸胺(trimethamine)、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱(caffeine)、普鲁卡因(procaine)、海巴明(hydrabamine)、胆碱(choline)、甜菜碱(betaine)、乙二胺、葡萄糖胺(glucosamine)、N-烷基还原葡萄糖胺、可可豆碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉或N-乙基哌啶及其类似物。其他羧酸衍生物可适

用,例如羧酸酰胺,包括甲酰胺、低级烷基甲酰胺或二烷基甲酰胺及其类似物。

[0568] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可在所述分子中含有一个或多个不对称中心。根据本公开内容,不指定立体化学的任何结构均应理解为包括所有呈纯或实质上纯形式的各种立体异构物(例如,非对映异构物和对映异构物)以及其混合物(诸如外消旋混合物或对映异构富集混合物)。本领域中熟知如何制备此类光学活性形式(例如通过再结晶技术解析外消旋形式、通过手性合成由光学活性起始物质合成或使用手性固定相进行色谱分离)。

[0569] 当通过名称或结构描绘化合物的具体立体异构物时,化合物的立体化学纯度为至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。“立体化学纯度”意指所需立体异构物相对于所有立体异构物的合并重量的重量百分比。

[0570] 当通过名称或结构描绘化合物的具体对映异构物时,化合物的立体化学纯度为至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。“立化学纯度”意指所需对映异构物相对于所有立体异构物的合并重量的重量百分比。

[0571] 当通过结构来命名或描绘所公开化合物的立体化学,并且命名或描绘的结构涵盖多于一种立体异构物(例如,如以非对映异构物对的形式)时,应理解包括了所涵盖立体异构物之一或所涵盖立体异构物的任何混合物。应进一步理解,命名或描绘的立体异构物的立体异构纯度为至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。立体异构纯度意指通过名称或结构所涵盖的所需立体异构物相对于所有立体异构物的合并重量的重量百分比。

[0572] 当通过结构命名或描绘所公开化合物而不指示立体化学,并且所述化合物具有一个手性中心时,应理解所述名称或结构涵盖一种呈纯或实质上纯形式的化合物对映异构物以及其混合物(诸如化合物的外消旋混合物和以一种对映异构物的形式相对于其对应光学异构物富集的混合物)。

[0573] 当通过结构命名或描绘所公开化合物而不指示立体化学,并且例如所述化合物具有至少两个手性中心时,应理解所述名称或结构涵盖一种呈纯或实质上纯形式的立体异构物以及其混合物(诸如立体异构物的混合物和其中一种或多种立体异构物相对于其他立体异构物富集的立体异构物的混合物)。

[0574] 所公开化合物可以互变异构形式存在并且涵盖混合物和单独的个别互变异构物。此外,一些化合物可表达出同质多晶形性。

[0575] 在一个实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐包括氘。

[0576] 另一个实施方案为一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂。

[0577] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可用于减小Btk的活性,或以其他方式影响Btk的性质和/或行为,例如稳定性、磷酸化、激酶活性、与其他蛋白的相互作用等。

[0578] 在一些实施方案中,本发明提供减小Btk酶活性的方法。在一些实施方案中,此类方法包括将Btk与有效量Btk抑制剂接触。因此,本发明进一步提供抑制Btk酶活性的方法,其通过将Btk与本发明的Btk抑制剂接触来进行。

[0579] 本发明的一个实施方案包括一种治疗受试者的对Btk的抑制有反应的病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0580] 在一个实施方案中,本发明提供治疗有需要的受试者的自身免疫性病症、炎性病症和癌症的方法,其包括向所述受试者施用有效量至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0581] 术语“自身免疫性病症”包括涉及针对天然抗原异常免疫反应的疾病或病症,诸如急性弥漫性脑脊髓炎(ADEM)、爱迪生氏病(Addison's disease)、斑秃、抗磷脂抗体综合征(APS)、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、大疱性类天疱疮(BP)、乳糜泻(Coeliac disease)、皮炎、1型糖尿病、古德帕斯特氏综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷氏病(Graves' disease)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)、桥本氏病(Hashimoto's disease)、特发性血小板减少性紫癜、红斑狼疮、混合性结缔组织疾病、多发性硬化症、重症肌无力、寻常性天疱疮、恶性贫血、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、肖格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、颞动脉炎(temporal arteritis)和韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。术语“炎性病症”包括涉及急性或慢性炎症的疾病或病症,诸如过敏、气喘、前列腺炎、肾丝球肾炎、盆腔炎(PID)、炎性肠病(IBD,例如克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎)、再灌注损伤、类风湿性关节炎、移植排斥和血管炎。在一些实施方案中,本发明提供一种治疗类风湿性关节炎或狼疮的方法。在一些实施方案中,本发明提供一种治疗多发性硬化症的方法。

[0582] 术语“癌症”包括涉及异常细胞生长和/或增殖的疾病或病症,诸如神经胶质瘤、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌)、胃癌、胃肠道基质瘤、胰脏癌、胆管癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肾细胞癌、淋巴瘤(例如,间变性大细胞淋巴瘤)、白血病(例如急性髓样白血病、T细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、多发性骨髓瘤、恶性间皮瘤、恶性黑色素瘤和结肠癌(例如微卫星不稳定性-高结肠直肠癌)。在一些实施方案中,本发明提供一种治疗白血病或淋巴瘤的方法。

[0583] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用,并且意指需要治疗的哺乳动物,例如伴侣动物(例如,狗、猫及其类似动物)、家畜(例如,母牛、猪、马、绵羊、山羊及其类似动物)和实验动物(例如,大鼠、小鼠、天竺鼠及其类似动物)。通常,受试者为需要治疗的人类。

[0584] 如本文所用,术语“治疗(treating或treatment)”是指获得所需药理和/或生理效应。效应可为治疗性,其包括部分或实质上达成以下结果中的一者或多者:部分或完全减小疾病、病症或综合征的程度;改善或改进与病症相关的临床症状或指示物;或延迟、抑制或减小疾病、病症或综合征的进展的可能性。

[0585] 向受试者施用的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的有效剂量可为10 μ g-500mg。

[0586] 向哺乳动物施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐包括任何合适的递送方法。向哺乳动物施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐包括向所述哺乳动物局部地、肠内、肠胃外、经皮、经黏膜、经由吸入、脑池内、硬膜外、阴道内、静脉内、肌肉内、皮下、真皮内或玻璃体内施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。向哺乳动物施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐还包括向哺乳动物局部、肠内、肠胃外、经皮、经黏膜、经由吸入、脑池内、硬膜外、阴道内、静脉内、肌肉内、皮下、真皮内或玻璃体内施用一种化合物,所述化合物在哺乳动物身体内或表面上代谢成本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0587] 因此,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可与药学上可接受的媒剂(诸如惰性稀释剂或可吸收食用载体)组合来全身性(例如经口)施用。其可封闭在硬质或软质外壳明胶胶囊中,可压制成片剂,或可直接与患者膳食的食物合并。对于经口治疗性施用,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种赋形剂组合并且以可摄取片剂、经颊片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆或粉片及其类似物形式使用。此类组合物和制剂应含有至少约0.1%的活性化合物。组合物和制剂的百分比当然可改变并且可宜在既定单位剂型的重量的约2%至约60%之间。活性化合物在此类治疗适用组合物中的量可为将获得有效剂量水平的量。

[0588] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊及其类似物可包括以下各项:粘合剂,诸如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,诸如磷酸二钙;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸及其类似物;润滑剂,诸如硬脂酸镁;或甜味剂,诸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜(aspartame)或调味剂。

[0589] 活性化合物也可通过输注或注射静脉内或腹膜内施用。可于水中制备活性化合物或其盐的溶液,任选地与无毒表面活性剂混合。

[0590] 用于注射或输注的示例性药物剂型可包括无菌水溶液或分散液或包含适于临时制备无菌可注射或可输注溶液或分散液的活性成分的无菌散剂。在所有情况下,最终剂型在制造和储存条件下应为无菌、流动和稳定的。

[0591] 可通过在必要时将活性化合物以所需量与如以上列举的各种其他成分一起并入适当溶剂中,随后进行过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选制备方法可为真空干燥和冷冻干燥技术,其可产生活性成分外加存于先前无菌过滤溶液中的任何其他所需成分的粉末。

[0592] 示例性固体载体可包括精细分散固体,诸如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝及其类似物。适用的液体载体包括如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可任选地借助于无毒表面活性剂以有效含量溶解或分散于其中的水、醇或二醇或水-醇/二醇共混物。

[0593] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的适用剂量可通过在动物模型中比较其体外活性和体内活性来确定。用于将小鼠和其他动物中的有效剂量外推至人类的方法为本领域所知;例如参见美国专利第4,938,949号,其以全文引用的方式并入本文中。

[0594] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的用于在治疗中使用所需要的量可不仅随所选特定盐而变化,而且也随施用途径、所治疗病状的性质以及患者的年龄和状况而变化并且可最终由主治医师或临床医师裁量。然而,一般而言,剂量可在每天每公斤体重约0.1至约10mg的范围内。

[0595] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可宜以单位剂型施用;例如每单位剂型含有0.01至10mg或0.05至1mg活性成分。在一些实施方案中,5mg/kg或更小的剂量可为合适的。

[0596] 所需剂量可便利地以单一剂量的形式或呈以适当间隔施用的分剂量呈现。

[0597] 所公开的方法可包括一种试剂盒,其包括如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及说明性材料,所述材料可描述向细胞或受试者施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。这应理解为包

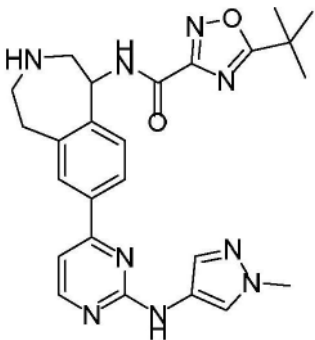
括本领域技术人员已知的试剂盒的其他实施方案,诸如包含用于在向细胞或受试者施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或组合物之前溶解或悬浮如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或组合物的(诸如无菌)溶剂的试剂盒。在一些实施方案中,受试者可为人类。

[0598] 范例

[0599] LCMS方法:在Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ M 2.1 \times 50mm(零件号186002350机器)上分析样品,MS模式:MS:ESI+扫描范围100-1000道耳顿。PDA检测210-400nm。所利用的方法为于0.1%三氟乙酸(0.1%v/v)中在0.7ml/min下95%水/5%MeCN(初始条件)线性梯度在1min内变至5%H₂O/95%MeCN,保持5%H₂O/95%MeCN至1.3min,并且注射体积为0.5 μ L。

[0600] SFC分离:在如以下实施例中所指定的条件的情况下运行每次分离,包括柱名称/零件名称、分离方法、在SFC系统上设定的背压调节器、流率、检测波长、注射体积、样品浓度和样品稀释液。

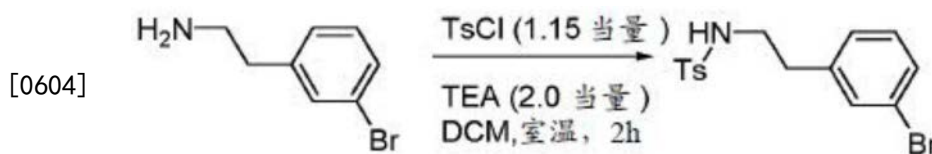
[0601] 实施例1:5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0602]

(化合物 1)

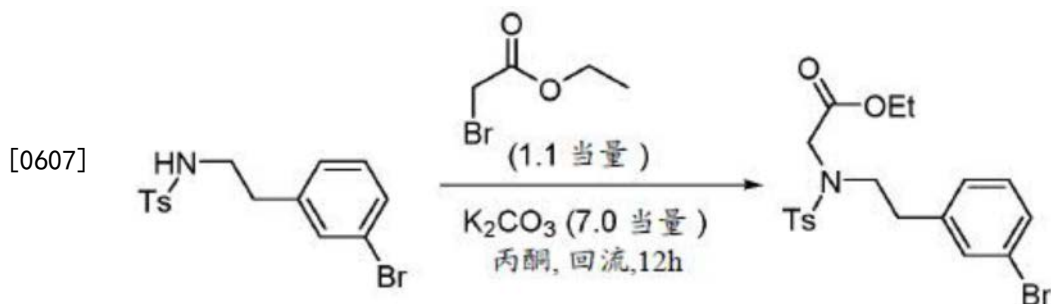
[0603] 1. N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺的合成



[0604]

[0605] 在0℃下向2-(3-溴苯基)乙胺(2g,10mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的混合物中添加三乙胺(2.02g,20mmol)和TsCl(2.18g,11.5mmol)。在室温下将混合物搅拌2h,用NaOH(1N,100mL)稀释,并且用CH₂Cl₂(100mL)萃取。将有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺(3.5g,产率:100%)。ESI-MS(M+H)⁺:354.0。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ :7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,2H),7.17(t,J=1.6Hz,1H),7.13(t,J=8.0Hz,1H),7.03-7.02(m,1H),4.52(t,J=6.0Hz,1H),3.22-3.17(m,2H),2.73(t,J=6.8Hz,2H),2.45(s,3H)。

[0606] 2. 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺酰氨基)乙酸乙酯的合成



[0608] 向N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯磺酰胺(7.2g,20mmol)于(CH₃)₂CO(80mL)中的混合物中添加K₂CO₃(19.3g,140mmol)和2-溴乙酸乙酯(3.67g,22mmol)。将混合物在60℃下搅拌12h,冷却至室温,并且过滤出盐。将所得滤液在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺酰氨基)乙酸乙酯(8.78g,产率:100%)。ESI-MS(M+H)⁺:440.0。¹H NMR(400MHz,CDC1₃)δ:7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=8.0Hz,2H),7.14(t,J=7.6Hz,1H),7.10-7.08(m,2H),4.08(q,J=7.6Hz,2H),3.98(s,2H),3.44(t,J=7.6Hz,2H),2.85(t,J=7.2Hz,2H),2.42(s,3H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)。

[0609] 3. 2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺酰氨基)乙酸的合成



[0611] 向2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺酰氨基)乙酸乙酯(8.78mg, 20mmol)于EtOH (40mL)和H₂O(40mL)中的溶液中添加NaOH(1.6g, 40mmol)。在室温下将反应混合物搅拌12h。然后减少溶剂,并且用HCl(1N)将残余物调整至pH=3。用EtOAc(100mL×3)萃取混合物。将有机层干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺酰氨基)乙酸(8.2g, 产率:100%)。ESI-MS(M+H)⁺:412.0。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:7.69(d, J=8.0Hz, 2H), 7.34(d, J=7.6Hz, 1H), 7.29(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(s, 1H), 7.14(t, J=8.0Hz, 1H), 7.08-7.06(m, 1H), 4.00(s, 2H), 3.45(t, J=7.6Hz, 2H), 2.83(t, J=7.6Hz, 2H), 2.42(s, 3H)。

[0612] 4. 7-溴-3-甲苄磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~萘~~1-酮的合成



[0614] 向2-(N-(3-溴苯乙基)-4-甲基苯基磺酰氨基)乙酸(8.2g, 20mmol)于CH₂Cl₂(100mL)中的溶液中添加SOCl₂(11.9g, 100mmol)和DMF(催化剂)。将反应混合物在40℃下搅拌1h。然后将溶剂在减压下移除并在真空中干燥2h。将残余物溶解于CH₂Cl₂(100mL)中并于

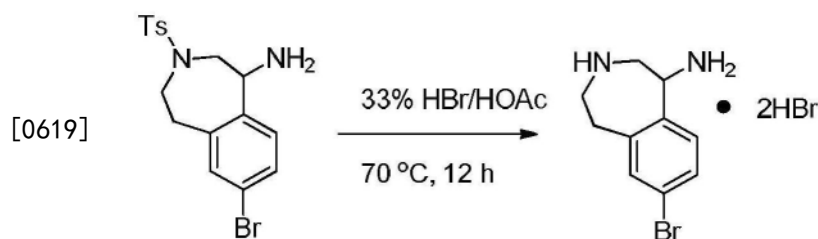
冰浴中冷却。添加 AlCl_3 (10.56g, 80mmol), 并且在 0°C 至室温下将混合物搅拌12h。将混合物倾倒入浓 HCl (20mL) 中并用 EtOAc (100mL \times 2) 萃取。将有机层用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并且在真空中浓缩, 以得到残余物, 将所述残余物通过硅胶柱 (石油醚: EtOAc = 4:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-酮 (1.88g, 产率: 24%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 394.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.68 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。

[0615] 5. 7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-胺的合成



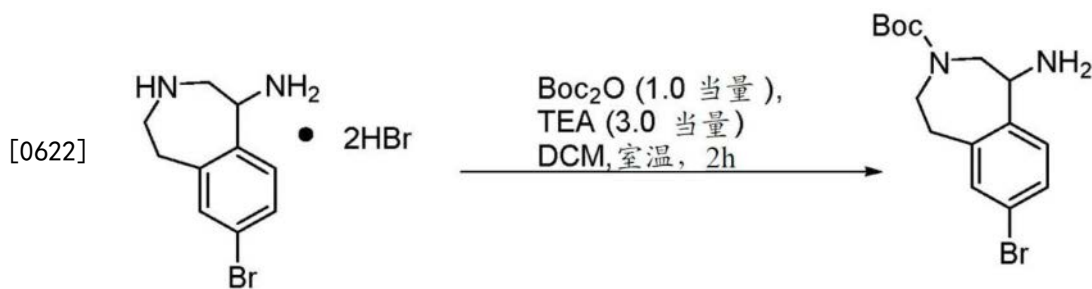
[0617] 7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-胺的合成类似于实施例2的合成。将残余物通过硅胶柱 (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-胺 (154mg, 产率: 64%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 395.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4Hz, 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)。

[0618] 6. 7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-胺的合成



[0620] 在 70°C 下将7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-胺 (1.2g, 3.04mmol) 于 HBr/HOAc (33%, 20mL) 中的混合物搅拌12h。冷却之后, 将混合物用 EtOAc (60mL) 稀释, 并且将所得沉淀物过滤并在真空中干燥, 以得到呈白色固体的7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-胺 (870mg, 产率: 71%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 241.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.65-7.63 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 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)。

[0621] 7. 1-氨基-7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -3(2H)-羧酸叔丁酯的合成



[0623] 向7-溴-3-甲苯磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -1-胺(680mg, 1.7mmol)和三乙胺(515mg, 5.1mmol)于 CH_2Cl_2 (10mL)中的混合物中添加 Boc_2O (333mg, 1.0mmol)。在室温下将混合物搅拌2h。用 CH_2Cl_2 (100mL)稀释之后,将有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并且在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的1-氨基-7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -3(2H)-羧酸叔丁酯(450mg, 产率:77%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺:341.0。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 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)。

[0624] 8. 7-溴-1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -3(2H)-羧酸叔丁酯的合成



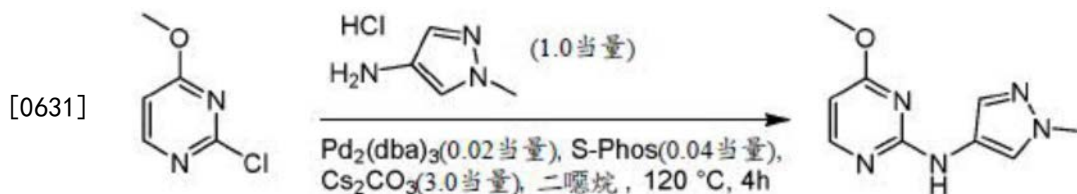
[0626] 在0°C下向5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸钾(358mg, 1.5mmol)于 CH_2Cl_2 (10mL)中的混合物中添加 $(\text{COCl})_2$ (567mg, 4.5mmol)和DMF(催化剂)。在室温下将混合物搅拌1h。将混合物浓缩。将残余物在真空中干燥,然后溶解于 CH_2Cl_2 (10mL)中,添加1-氨基-7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -3(2H)-羧酸叔丁酯(408mg, 1.5mmol)和三乙胺(454mg, 4.5mmol)。在室温下将混合物搅拌12h,并且用 CH_2Cl_2 (100mL)稀释。将有机相用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE (石油醚): EtOAc (乙酸乙酯)=4:1)纯化,以得到呈白色固体的7-溴-1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂 草 -3(2H)-羧酸叔丁酯(290mg, 产率:38%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}-56$)⁺:437.0。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ :7.42-7.38 (m, 2H), 7.26 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.39 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 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)。

[0627] 9. 2-氯-4-甲氧基嘧啶的合成



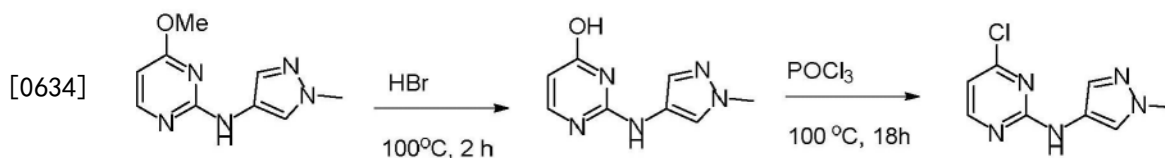
[0629] 在0℃下向2,4-二氯嘧啶(7.5g, 50mmol)于MeOH(80mL)中的溶液中逐滴添加NaOMe(2.84g, 52.5mmol)于MeOH(20mL)中的溶液。在0℃下将反应混合物搅拌2h。在真空中将反应混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物倾倒至150mL水中。用EtOAc(100mL)萃取水相。将有机层用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到呈淡黄色固体的2-氯-4-甲氧基嘧啶(5.9g, 产率: 82%)。ESI-MS(M+H)⁺: 145.0。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.27(d, J=6.0Hz, 1H), 6.65(d, J=6.0Hz, 1H), 3.99(s, 3H)。

[0630] 10. 4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成



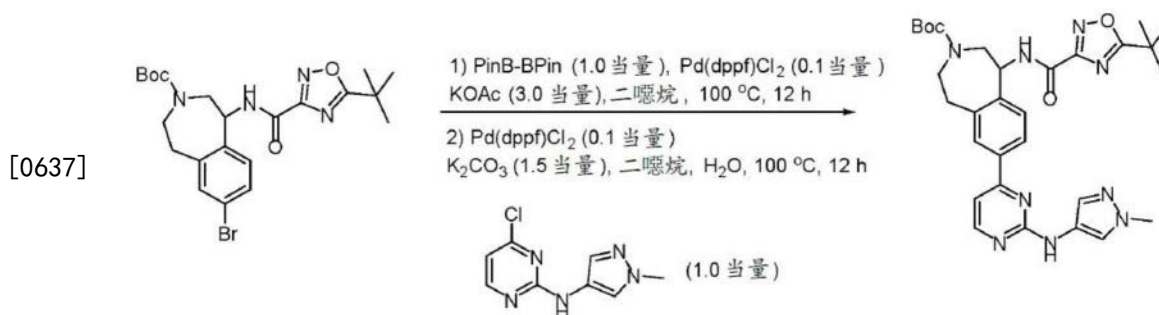
[0632] 向2-氯-4-甲氧基嘧啶(120g, 0.83mol)于二噁烷(2L)的溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-4-胺盐酸盐(111g, 0.83mol)、Cs₂CO₃(0.83kg, 2.5mol)、S-Phos(13.3g, 0.03mol)和Pd₂(dba)₃(16.7g, 0.02mol)。在120℃、N₂下将反应混合物搅拌4h。将反应混合物冷却至室温,并且添加水(4L)。分离各层并用EtOAc(3×2L)萃取水相。将合并的有机层用盐水(3L)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1至1:1)纯化,以得到呈棕褐色固体的4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(73g, 产率: 43%)。ESI-MS(M+H)⁺: 205.8。

[0633] 11. 4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成



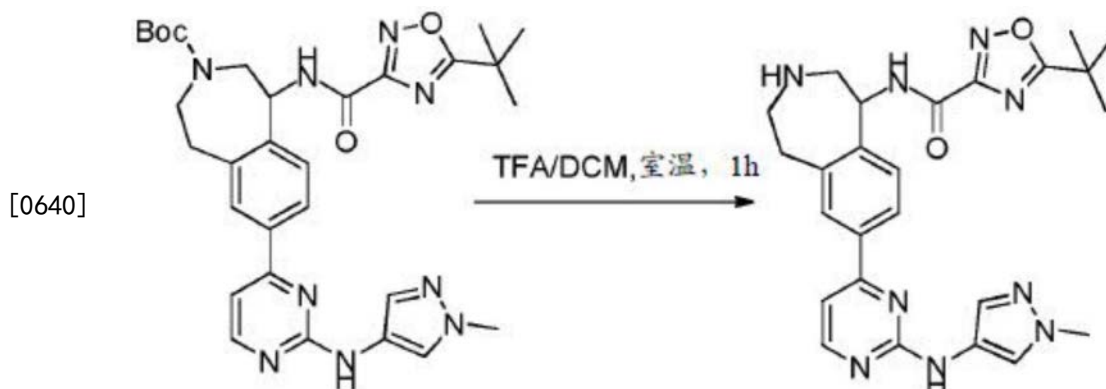
[0635] 向4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(1.4kg, 6.8mol)中添加HBr(11.2L, 38%水溶液)。将反应混合物加热至100℃,并且在所述温度下搅拌2h。浓缩反应混合物,然后添加POCl₃(11.2L)。将反应混合物加热至100℃,并且在所述温度下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将水(10L)添加至残余物,并且用NaOH水溶液(4M)将溶液的pH调整至pH=14。用EtOAc(3×10L)萃取碱性水相。将合并的有机层用盐水(9L)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=5:1至2:1)纯化,以得到呈白色固体的4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(770g, 产率: 54%)。ESI-MS(M+H)⁺: 210.0。

[0636] 12. 1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~3(2H)-羧酸叔丁酯的合成



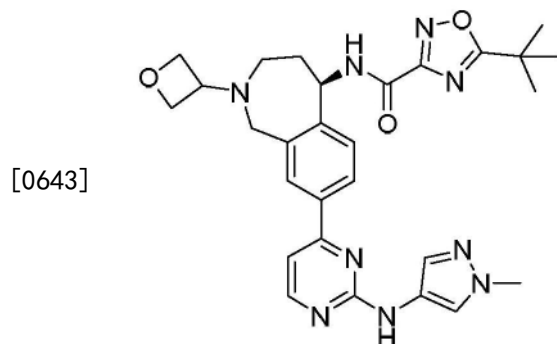
[0638] 在N₂下向7-溴-1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-3(2H)-羧酸叔丁酯(510mg, 1.03mmol)和PinB-BPin(263mg, 1.0mmol)于无水1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中快速添加KOAc(303mg, 3.09mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(81mg, 0.1mmol)。在100℃、N₂下将混合物搅拌12h。冷却之后,添加4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(237mg, 1.13mmol)、K₂CO₃(213mg, 1.54mmol)和H₂O(2.5mL)。在100℃、N₂下将混合物搅拌12h。冷却之后,将混合物浓缩并通过硅胶柱(CH₂Cl₂:PE:EtOAc=1:1:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-3(2H)-羧酸叔丁酯(250mg, 产率:41%)。ESI-MS (M+H)⁺: 588.2。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8.41 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.2Hz, 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)。

[0639] 13. 5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



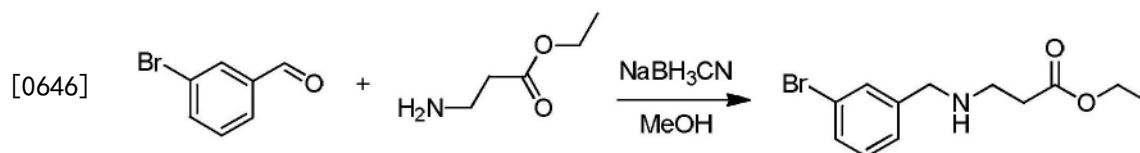
[0641] 向TFA(1mL)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中添加1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-3(2H)-羧酸叔丁酯(230mg, 0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后浓缩并通过制备型HPLC(CH₃CN/水NH₄HCO₃ 0.05%作为流动相)纯化,以得到5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(120mg, 产率:58%)。ESI-MS (M+H)⁺: 488.3。¹H NMR (400MHz, 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=7.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.34 (d, J=7.2Hz, 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)。

[0642] 实施例2. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (化合物2)



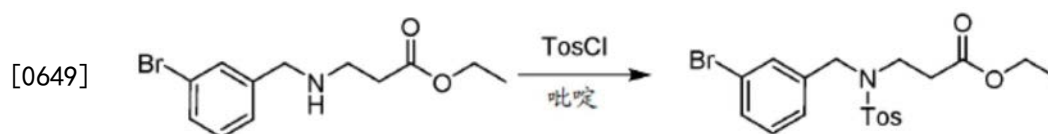
[0644] 方法1:

[0645] 1. 3-(3-溴-苄基氨基)-丙酸乙酯



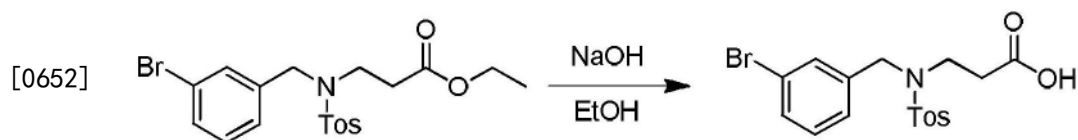
[0647] 向3-氨基丙酸乙酯(46.0g, 0.3mol)和3-溴苯甲醛(55.5g, 0.3mol)于MeOH(1.2L)中的溶液中分批添加三乙胺(60.7g, 0.6mol)和NaCNBH₃(56.5g, 0.9mol)。在室温下将所得混合物搅拌4h。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物用水(600mL)稀释。用EtOAc(3×500mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,并且在真空中浓缩,以得到呈淡黄色油状物的3-(3-溴-苄基氨基)-丙酸乙酯(46.5g, 产率: 54%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ7.52(s, 1H), 7.40(d, J=7.5Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 2H), 4.04(q, J=7.2Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 2.69(t, J=7.2Hz, 2H), 2.42(t, J=6.9Hz, 2H), 1.17(t, J=6.9Hz, 3H)。

[0648] 2. 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酸乙酯的制备



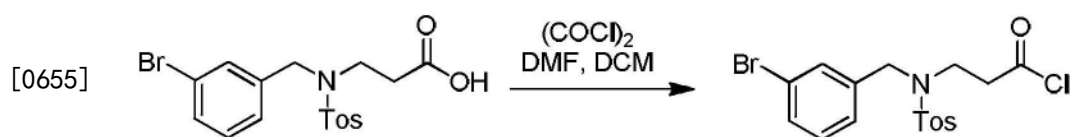
[0650] 在室温下向3-(3-溴-苄基氨基)-丙酸乙酯(45.6g, 0.16mol)于吡啶(500mL)中的溶液中添加TosCl(61.0g, 0.32mol)。在120℃下将反应混合物搅拌16h。在真空中移除溶剂以得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1至5:1)纯化,以得到呈淡黄色油状物的3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酸乙酯(61g, 产率:88%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ7.74(d, J=8.4Hz, 2H), 7.49-7.41(m, 4H), 7.31(d, J=5.1Hz, 2H), 4.33(s, 2H), 3.93(q, J=7.2Hz, 2H), 3.32(t, J=7.2Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.36(t, J=6.9Hz, 2H), 1.10(t, J=6.9Hz, 3H)。

[0651] 3. 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酸的制备



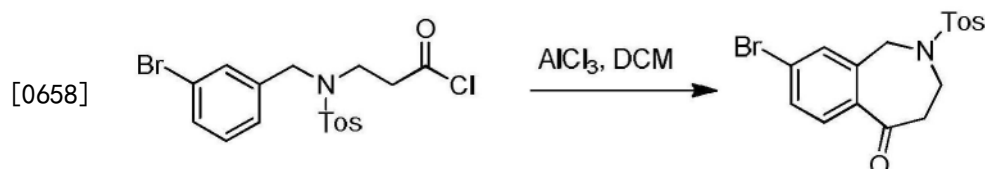
[0653] 向3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酸乙酯(60.0g, 0.14mol)于EtOH(600mL)和H₂O(60mL)的混合溶剂中分批添加NaOH(11.2g, 0.28mol), 在60℃下将反应溶液搅拌4h。将反应溶液冷却至0℃并用浓HCl酸化至pH=5。将溶剂在真空中浓缩以得到残余物, 用EtOAc(3×150mL)萃取所述残余物。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩以得到呈白色固体的3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酸(45.2g, 产率: 78.6%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ12.28(br, 1H), 7.74(d, J=8.1Hz, 2H), 7.49-7.41(m, 4H), 7.32(d, J=5.1Hz, 2H), 4.33(s, 2H), 3.29(t, J=6.9Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.27(t, J=7.5Hz, 2H)。

[0654] 4. 3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酰氯的制备



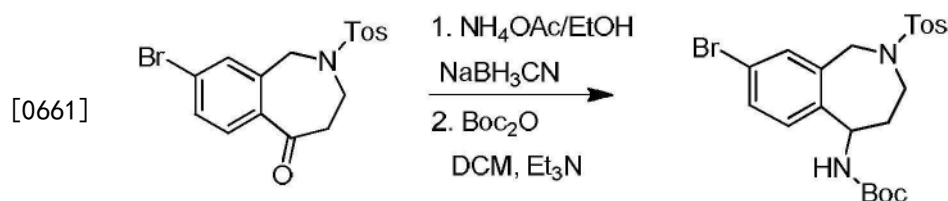
[0656] 向3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酸(45.2g, 0.11mol)于CH₂Cl₂(1000mL)中的溶液中逐滴添加DMF(1mL)并分批添加草酰氯(27.9g, 0.22mol)。在55℃下将反应溶液搅拌2h。将混合物在真空中浓缩以得到呈黑色油状物的粗3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酰氯(47.2g, 产率: 99%), 其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0657] 5. 8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-1,2,3,4-四氢-苯并[c]氮杂~~草~~5-酮的制备



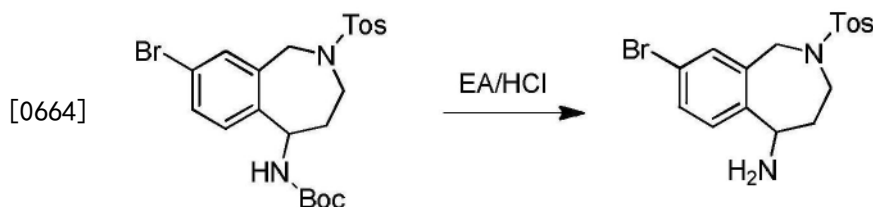
[0659] 在室温下向3-[(3-溴-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-丙酰氯(47.0g, 0.11mol)于无水CH₂Cl₂(1200mL)中的溶液中分批添加AlCl₃(29.3g, 0.22mol)。在55℃下将反应混合物搅拌2h。将反应混合物倾倒入冰水(1.2L)中并用(500mL)萃取。在真空中将有机层浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=5:1至2:1)纯化, 以得到呈白色固体的8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-1,2,3,4-四氢-苯并[c]氮杂~~草~~5-酮(35g, 产率: 81%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ7.65(d, J=8.4Hz, 3H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 3.42(t, J=9.2Hz, 2H), 2.96(t, J=6.3Hz, 2H), 2.37(s, 3H)。

[0660] 6. [8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基]-氨基甲酸叔丁酯的制备



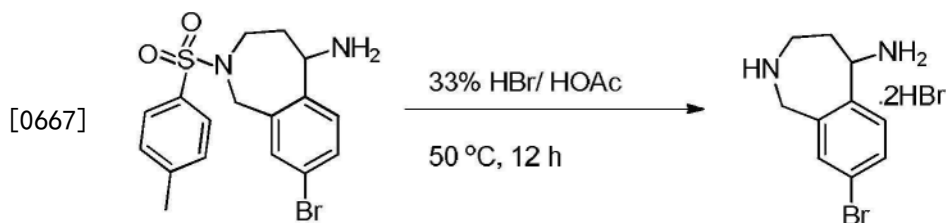
[0662] 在室温下向8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-1,2,3,4-四氢-苯并[c]氮杂~~草~~-5-酮(32.0g, 0.08mol)于EtOH(600mL)中的溶液中分批添加NH₄OAc(18.5g, 0.24mol)和NaCNBH₃(14.9g, 0.24mol)。然后在95℃下将反应混合物搅拌16h。将混合物倾倒至冰水(500mL)中,然后在真空中移除EtOH。用CH₂Cl₂(3×500mL)萃取残余物。将合并的溶剂浓缩。在室温下将残余物再溶解于CH₂Cl₂(300mL)中并添加三乙胺(12.2g, 0.12mol)和(Boc)₂O(34.6g, 0.12mol)。在室温下将混合物搅拌4h,然后在真空中浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=8:1至2:1)纯化,以得到呈白色固体的[8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基]-氨基甲酸叔丁酯(16.7g, 产率:42%)。¹H NMR(DMSO d₆, 300MHz): δ7.62-7.51(m, 2H), 7.47(d, J=9.9Hz, 1H), 7.41-7.34(m, 3H), 7.10(d, J=8.4Hz, 1H), 4.81-4.74(m, 1H), 4.53(d, J=15.0Hz, 1H), 4.28(d, J=15.3Hz, 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)。

[0663] 7. 8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基胺的制备



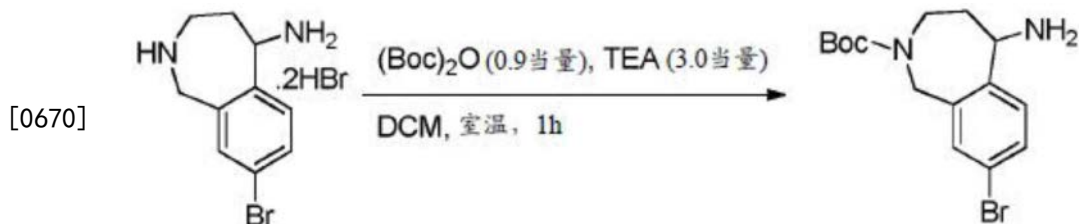
[0665] 在25℃下将[8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基]-氨基甲酸叔丁酯(14.8g, 0.03mol)于HCl/EtOAc(150mL)中的溶液搅拌4h。将所得固体过滤并用MeOH和Et₂O洗涤,以得到呈白色固体的产物8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基胺(10.5g, 产率:89%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ8.79(br, 3H), 7.64-7.58(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.15(d, J=8.4Hz, 1H), 4.71-4.61(m, 2H), 4.31(d, J=15.3Hz, 1H), 3.82(d, J=18.3Hz, 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]⁺。

[0666] 8. 8-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-胺的合成



[0668] 在50℃下将8-溴-2-(甲苯-4-磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基胺(2.00g, 5.06mmol)于HBr(33%于乙酸中的溶液, 20mL)中的溶液加热12h。冷却至室温之后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释。将白色固体通过过滤收集并在真空中干燥,以得到粗产物8-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-胺(1.66g, 产率:82%),其直接用于下一步骤。ESI-MS(M+H)⁺241.1。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.72-7.55(m, 2H), 7.18(d, J=8.4Hz, 1H), 4.99-4.98(m, 1H), 4.51(d, J=14.4Hz, 1H), 4.39(d, J=14.4Hz, 1H), 3.62-3.49(m, 2H), 2.38-2.24(m, 1H), 2.16-2.00(m, 1H)。

[0669] 9. 5-氨基-8-溴-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~2(3H)-羧酸叔丁酯的合成



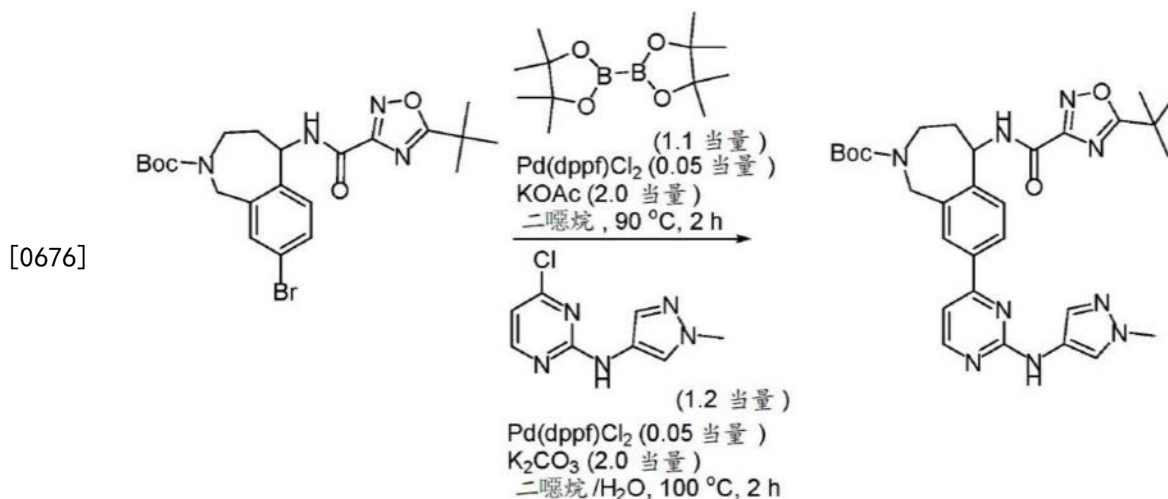
[0671] 向8-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-胺(640mg, 1.60mmol)和三乙胺(490mg, 4.8mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加(Boc)₂O(314mg, 1.44mmol)。在室温下将混合物搅拌1h。用CH₂Cl₂(100mL)稀释之后,将混合物用盐水(20mL×2)洗涤。将有机相在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₃·H₂O的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈无色油状物的5-氨基-8-溴-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-2(3H)-羧酸叔丁酯(364mg, 产率:67%)。ESI-MS(M+H)⁺:341.1。

[0672] 10. 8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-2(3H)-羧酸叔丁酯的制备



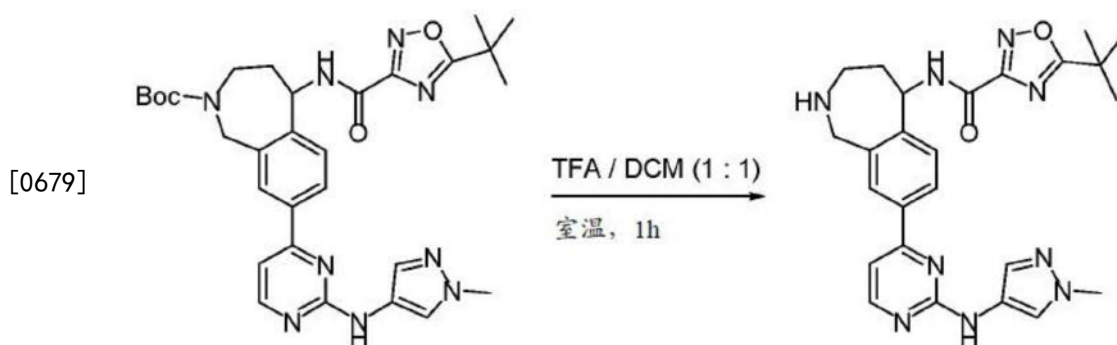
[0674] 8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成类似于实施例1步骤8中7-溴-1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-3(2H)-羧酸叔丁酯的合成。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₄HCO₃的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-2(3H)-羧酸叔丁酯(4.5 g, 产率:70%)。ESI-MS(M+H)⁺:493.3。

[0675] 11. 5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-2(3H)-羧酸叔丁酯的制备



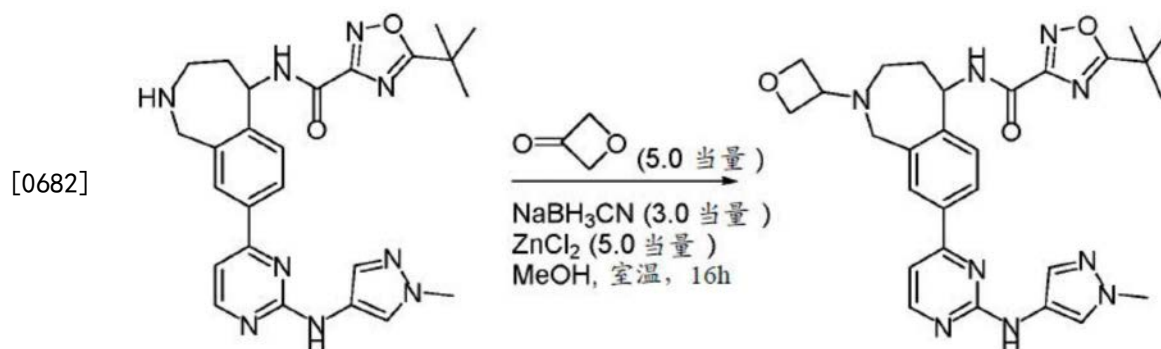
[0677] 5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂^草-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成类似于实施例1步骤12中1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂^草-3(2H)-羧酸叔丁酯的制备。将粗产物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂^草-2(3H)-羧酸叔丁酯(1.2g,产率:28%)。ESI-MS(M+H)⁺:588.3。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) 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)。

[0678] 12. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的制备



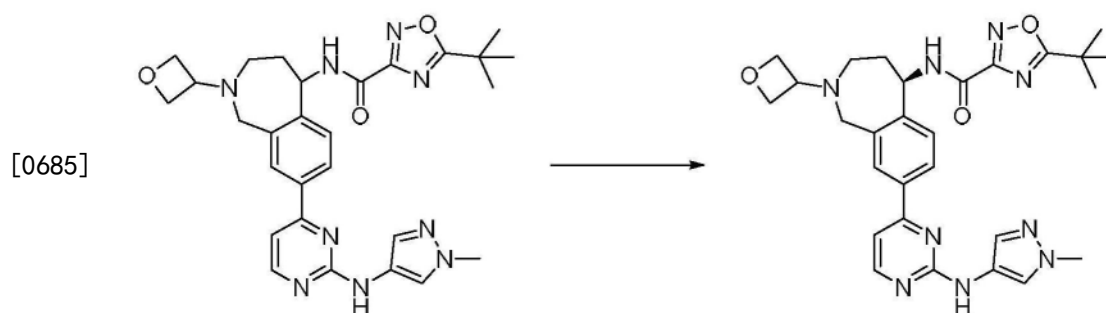
[0680] 向5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂^草-2(3H)-羧酸叔丁酯(600mg,1.0mmol)于CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中添加TFA(5mL),在室温下将混合物搅拌1h。浓缩之后,将粗产物(440mg,产率:85%)用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS(M+H)⁺:488.3。

[0681] 13. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的制备



[0683] 向5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(180mg, 0.36mmol)和二氢呋喃-3(2H)-酮(132mg, 1.8mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加 NaBH_3CN (66mg, 1.08mmol)和 ZnCl_2 (246mg, 1.8mmol)。在室温下将混合物搅拌16h。浓缩并用水(30mL)稀释之后,用EtOAc(80mL \times 2)萃取混合物。将合并的有机层用 H_2O (60mL)洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05% NH_4HCO_3 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(114mg, 产率:49%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 544.3。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 8.30(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.85(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.35(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.50(d, $J=9.6\text{Hz}$, 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)。

[0684] 14. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的制备



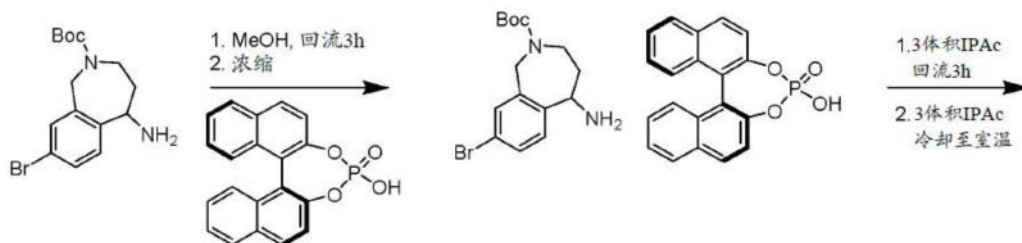
[0686] 使5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺经历SFC分离(OD-H(2 \times 25cm), 30%甲醇/ CO_2 , 100巴, 60mL/min, 220nm, 注射体积:1.5mL, 9mg/mL, 甲醇)并产生34.8mg峰1(化学纯度99%, ee>99%)和37.1mg峰2(化学纯度99%, ee>99%)。

[0687] 峰2被指定为5-叔丁基-1,2,4-噁二唑-3-羧酸{(R)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-氧杂环丁烷-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂~~草~~-5-基}-酰胺: LCMS: Rt 0.88min, m/z 544.00。¹H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ : 8.40(d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 7.87-8.09(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.45(d, $J=8.28\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=5.27\text{Hz}$, 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),

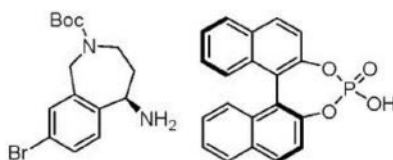
1.51 (s, 9H)。

[0688] 方法2

[0689] 1. 手性拆分5-氨基-8-溴-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~2(3H)-羧酸叔丁酯以得到具有(11bS)-4-羟基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚三烯4氧化物的(R)-5-氨基-8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~2-羧酸叔丁酯化合物(1:1)

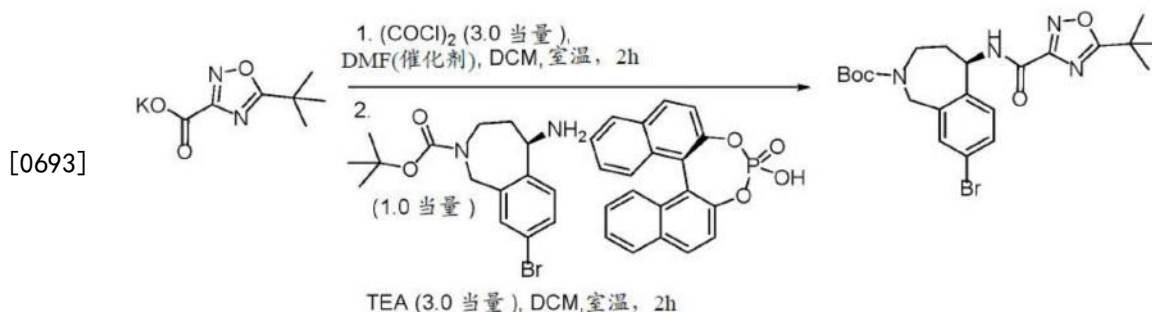


[0690]



[0691] 向5-氨基-8-溴-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-2(3H)-羧酸叔丁酯(800g, 2.34mol)中添加MeOH(4.8L)和(S)-(-)-1,1'-联萘-2,2'-二基磷酸氢酯(816.6g, 2.34mol)。将混合物在25℃下搅拌30min并形成黄色浆料。将浆料在回流(70℃)下搅拌以得到黄色溶液。将混合物浓缩至干燥并添加IPAc(3.44L)。将混合物加热至70℃并在所述温度下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温,并且添加另一份IPAc(3.44L)。在室温下继续搅拌反应混合物16h。将浆料在离心机上过滤,并且将滤饼洗涤三次,每次用7体积IPAc。将湿滤饼短暂干燥以得到呈白色固体的具有(11bS)-4-羟基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚三烯4氧化物的(R)-5-氨基-8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯化合物(1:1)(515g,产率:64%([假定最大回收率为50%],91.3%ee)。可重复再结晶过程以将ee增加至97.2%。

[0692] 2. (R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~2-羧酸叔丁酯的制备

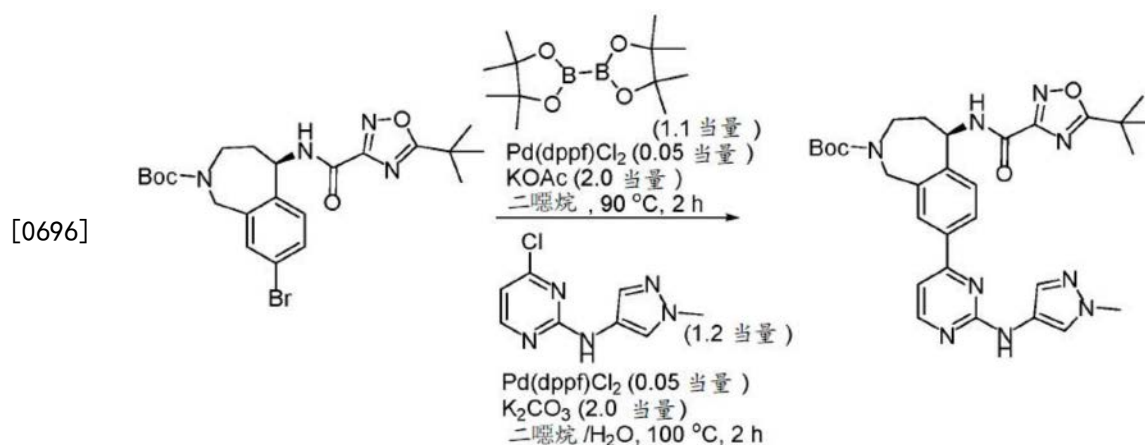


[0693]

[0694] 向5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸钾(800mg, 4.0mmol)和草酰氯(2.0g, 16mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中添加DMF(催化剂)。将混合物在室温下搅拌2h,然后用CH₂Cl₂浓缩两次。将残余物用CH₂Cl₂(20mL)稀释,并且添加具有(11bR)-4-羟基二萘并[2,1-

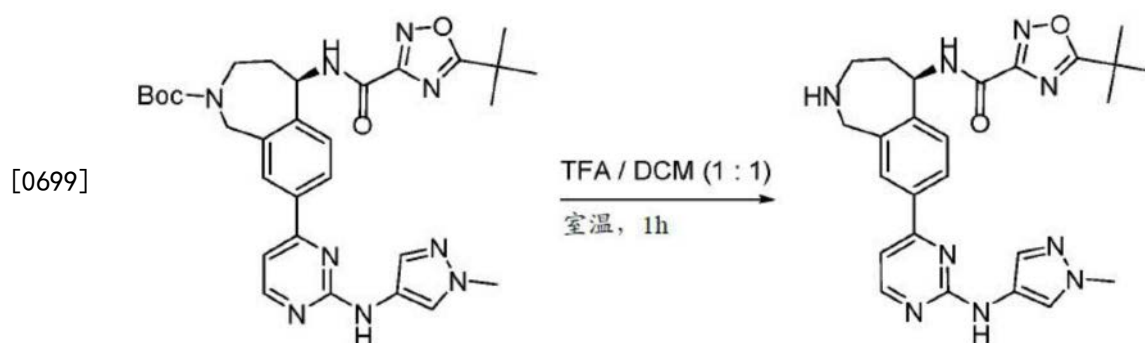
d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂环庚三烯4氧化物的(R)-5-氨基-8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯化合物(1:1)(2.0g,3.0mmol)和三乙胺(900mg,9.0mmol)。将混合物在室温下搅拌2h并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=2:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯(1.2g,产率:80%)。ESI-MS (M+Na)⁺:515.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:7.48-7.36(m,2H),7.24-7.18(m,1H),5.61-5.50(m,1H),4.70-4.51(m,1H),4.38-4.29(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)。

[0695] 3. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成



[0697] (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成类似于实施例1步骤12中1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂³(2H)-羧酸叔丁酯的合成。将粗物质通过硅胶色谱法(EtOAc:MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯(1.5g,产率:43%)。ESI-MS (M+H)⁺:588.3。

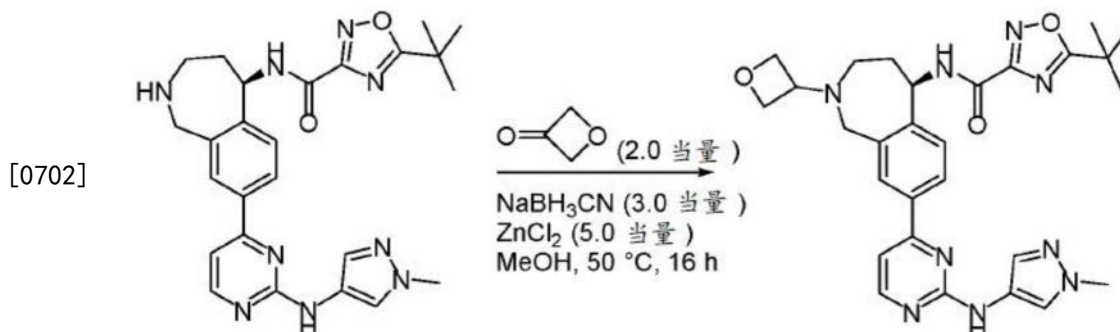
[0698] 4. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



[0700] 向(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯(1.4g,2.3mmol)于

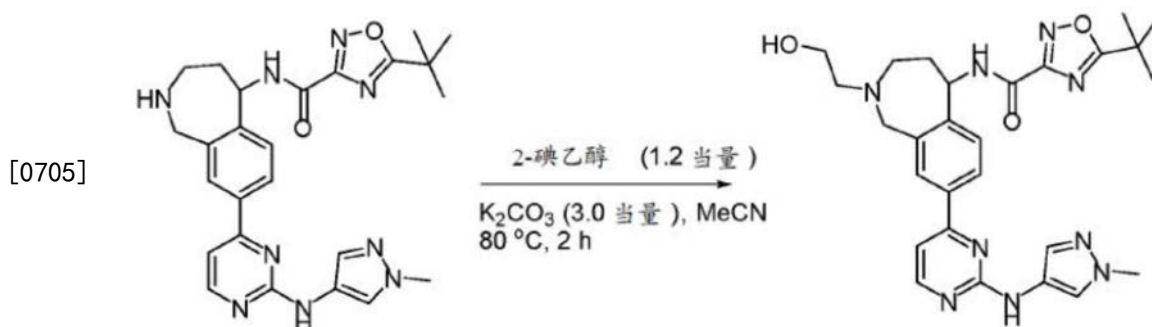
CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加TFA (10mL)。在室温下将混合物搅拌1h。将反应混合物浓缩并将粗产物 (1.0g, 产率: 81%) 用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS (M+H)⁺: 488.3。

[0701] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (I-RP33) 的合成



[0703] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于上文在方法1步骤13中所述的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗物质通过硅胶色谱法 (EtOAc:MeOH=20:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的 (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (746mg, Y: 67%)。ESI-MS (M+H)⁺: 544.3。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.42 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.61 (d, J=9.6Hz, 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)。

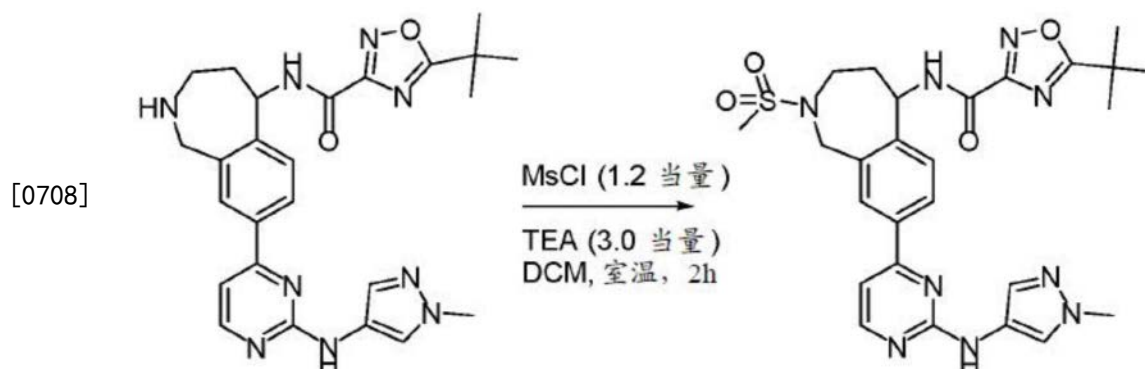
[0704] 实施例3. 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (化合物3)



[0706] 向5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (200mg, 0.41mmol) 于CH₃CN (20mL) 中的溶液中添加2-碘乙醇 (141mg, 0.82mmol) 和K₂CO₃ (170mg, 1.23mmol)。在80℃下将混合物搅拌2h。将混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (60mL) 洗涤, 并且浓缩。将粗产物通过制备型 HPLC (具有0.05% NH₄HCO₃ 的CH₃CN/H₂O作为流动相) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯

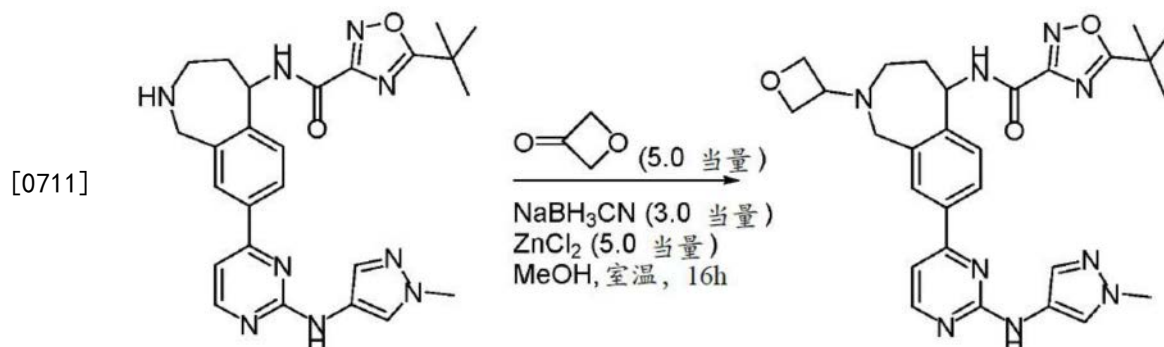
并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(90mg,产率:32%)。ESI-MS (M+H)⁺:532.3。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ:8.43(d, J=5.2Hz, 1H), 8.04-8.00(m, 3H), 7.64(s, 1H), 7.47(d, J=8.0Hz, 1H), 7.25(d, J=5.0Hz, 1H), 5.60(d, J=9.6Hz, 1H), 4.22-4.10(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.75(t, J=6.0Hz, 2H), 3.28-3.21(m, 2H), 2.69-2.65(m, 2H), 2.31-2.27(m, 1H), 2.00-1.97(m, 1H), 1.53(s, 9H)。

[0707] 实施例4. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物4)



[0709] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例15中5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₄HCO₃的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(98mg,产率:60%)。ESI-MS (M+H)⁺:566.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:8.45(d, J=4.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.94-7.92(m, 2H), 7.57-7.48(m, 3H), 7.07(d, J=5.2Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 5.72(t, J=8.8Hz, 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)。

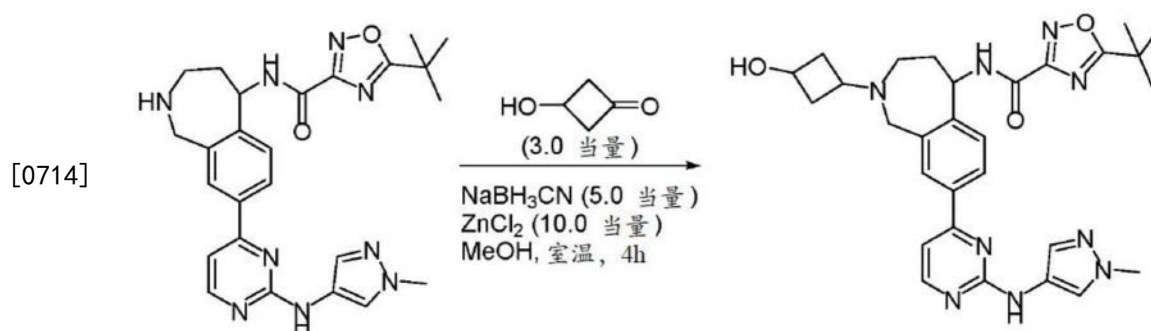
[0710] 实施例5. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物5)



[0712] 向5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四

氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(180mg, 0.36mmol)和二氢呋喃-3(2H)-酮(132mg, 1.8mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加NaBH₃CN(66mg, 1.08mmol)和ZnCl₂(246mg, 1.8mmol)。在室温下将混合物搅拌16h。浓缩并用水(30mL)稀释之后,用EtOAc(80mL×2)萃取混合物。将合并的有机层用H₂O(60mL)洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₄HCO₃的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(114mg, 产率:49%)。ESI-MS (M+H)⁺: 544.3。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 8.30 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.50 (d, J=9.6Hz, 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)。

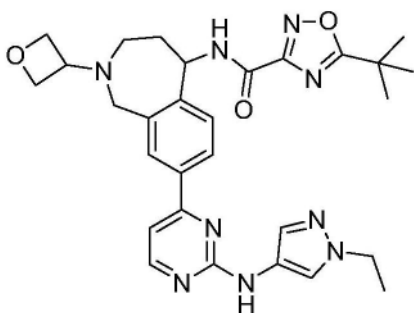
[0713] 实施例6. 5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物6)



[0715] 5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例5中5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗产物通过硅胶色谱法(EtOAc:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(102mg, 产率:53%)。ESI-MS (M+H)⁺: 557.7。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 8.29 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.87 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.45 (d, J=10.0Hz, 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)。

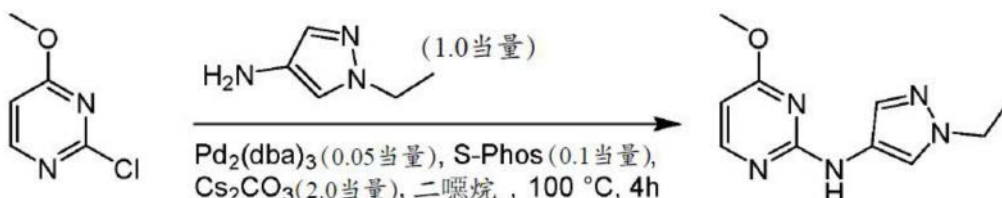
[0716] 实施例7. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物7)

[0717]



[0718] 1. 4-甲氧基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成

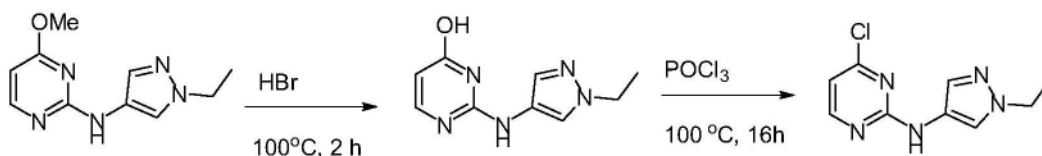
[0719]



[0720] 4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成类似于实施例1步骤10中4-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成。将粗物质通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1)纯化,以得到呈棕褐色固体的4-甲氧基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(420mg,产率:43%)。ESI-MS(M+H)⁺:220.1。

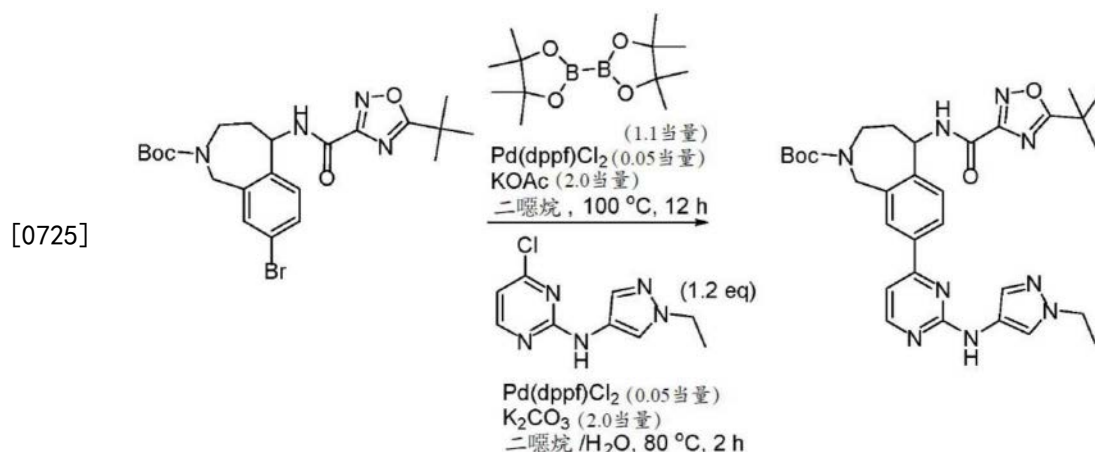
[0721] 2. 4-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成

[0722]



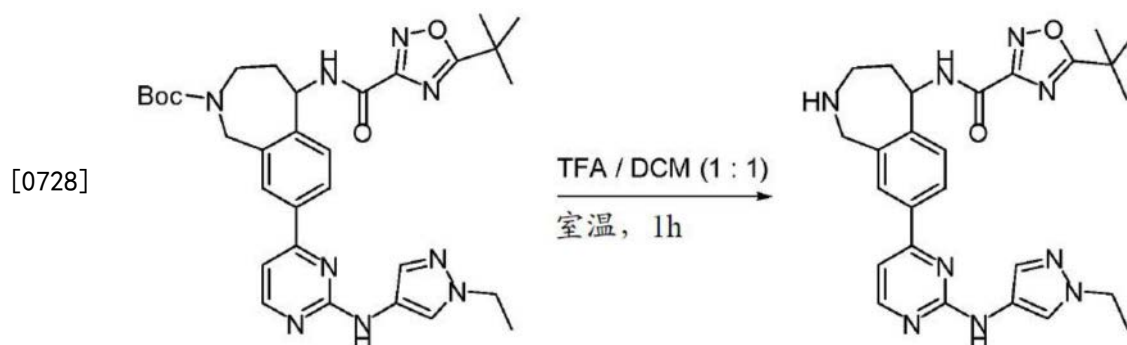
[0723] 向4-甲氧基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(420mg,1.9mmol)中添加HBr(5mL,48%水溶液)。将反应混合物加热至100℃,并且在所述温度下搅拌2h。浓缩反应混合物,然后添加POCl₃(5mL)。将反应混合物加热至100℃,并且在所述温度下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并倾倒至冰水中。用NaOH水溶液(5M)将溶液的pH调整至pH=8。用EtOAc(2×30mL)萃取碱性水相。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1)纯化,以得到呈白色固体的4-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(220mg,产率:51%)。ESI-MS(M+H)⁺:224.1。

[0724] 3. 5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~2-羧酸叔丁酯的合成



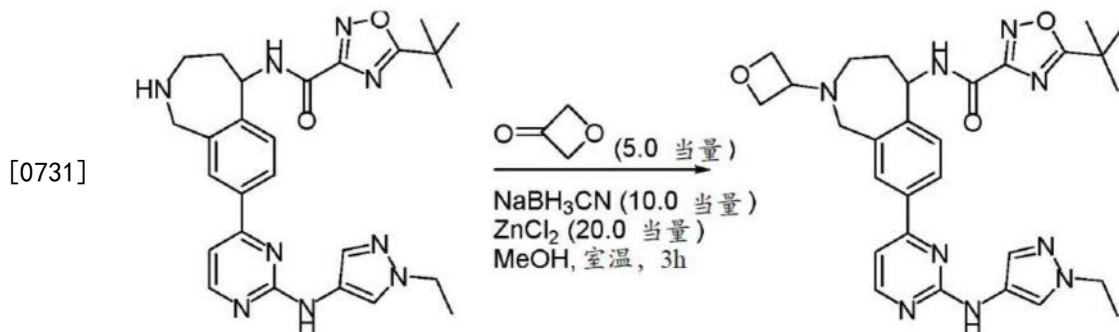
[0726] 在 N_2 下向8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(560mg, 1.13mmol)和PinB-BPin(288mg, 1.10mmol)于无水1,4-二噁烷(11mL)中的混合物中快速添加KOAc(332mg, 3.39mmol)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89mg, 0.11mmol)。在100 °C、 N_2 下将混合物搅拌12h。冷却之后,添加4-氯-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(301mg, 1.35mmol)、 K_2CO_3 (312mg, 2.26mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89mg, 0.11mmol)和 H_2O (2.5mL)。在80 °C、 N_2 下将混合物搅拌2h。冷却之后,将混合物浓缩并通过硅胶柱(PE:EtOAc=3:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(200mg, 产率:29%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺:602.2。

[0727] 4. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的制备



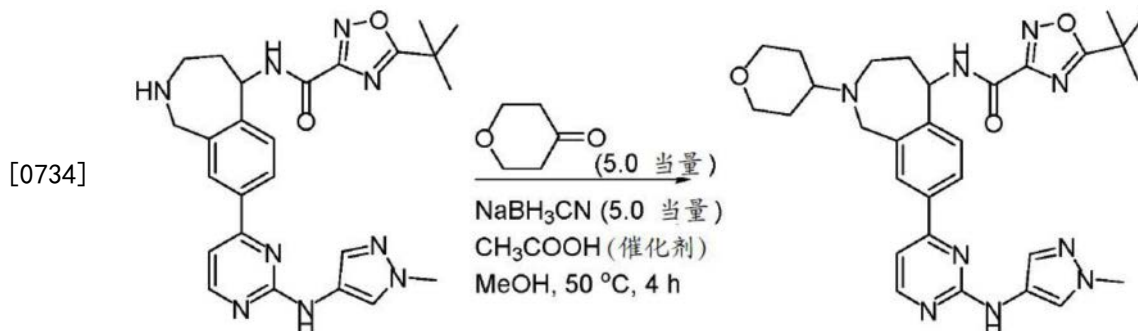
[0729] 向5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(200mg, 0.33mmol)于 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液中添加TFA(5mL),在室温下将混合物搅拌1h。浓缩之后,将粗产物(166mg, 产率:100%)用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺:502.7。

[0730] 5. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(I-RP1)的合成



[0732] 向5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(166mg, 0.33mmol)和二氢呋喃-3(2H)-酮(119mg, 1.65mmol)于MeOH(18mL)中的溶液中添加 NaBH_3CN (21mg, 0.33mmol)和 ZnCl_2 (90mg, 0.66mmol)。在室温下将混合物搅拌3h。浓缩并用水(30mL)稀释之后,用EtOAc(80mL \times 2)萃取混合物。将合并的有机层用 H_2O (60mL)洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(60mg, 产率:32%)。ESI-MS(M+H)⁺:557.7。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :8.42(d, J=5.2Hz, 2H), 7.90(s, 1H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.04(d, J=5.2Hz, 1H), 5.71(t, J=8.4Hz, 1H), 4.82-4.66(m, 4H), 4.17(q, J=7.2Hz, 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=7.6Hz, 3H), 1.45(s, 9H)。

[0733] 实施例8. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物8)

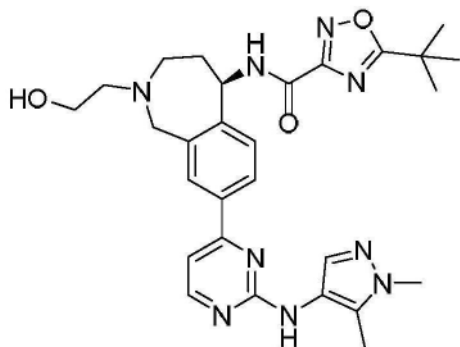


[0735] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例12步骤4中5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05% NH_4HCO_3 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(20mg, 产率:14%)。ESI-MS(M+H)⁺:572.3。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :8.30(s, 1H), 7.91-7.86(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.36(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=5.6Hz, 1H), 5.48(d, J=9.2Hz,

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)。

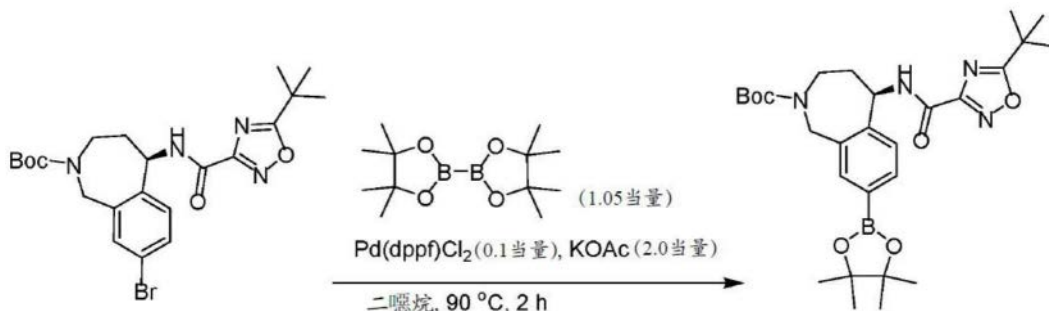
[0736] 实施例9. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物9)

[0737]



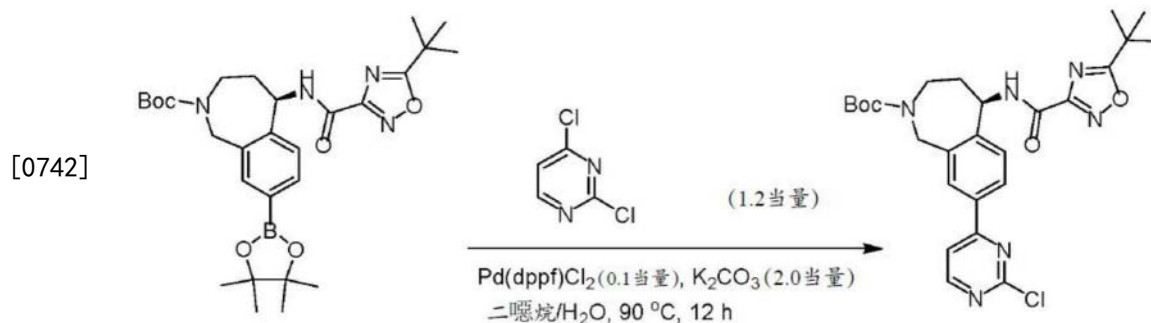
[0738] 1. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成

[0739]



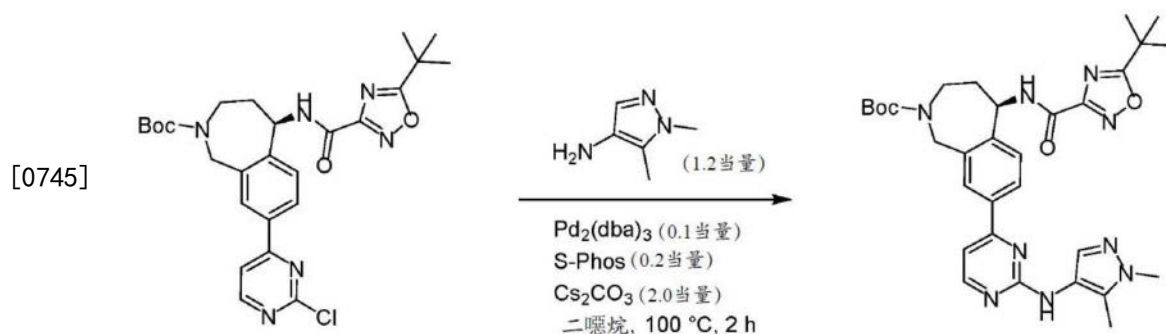
[0740] 在90℃、氮气下将(R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(1.2g, 2.43mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(650mg, 2.56mmol)、KOAc(477mg, 4.86mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(196mg, 0.24mmol)于30mL 1,4-二噁烷中的混合物搅拌2h。冷却至室温之后,将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(50mL×2)洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯,其用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS(M+H)⁺:541.3。

[0741] 2. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成



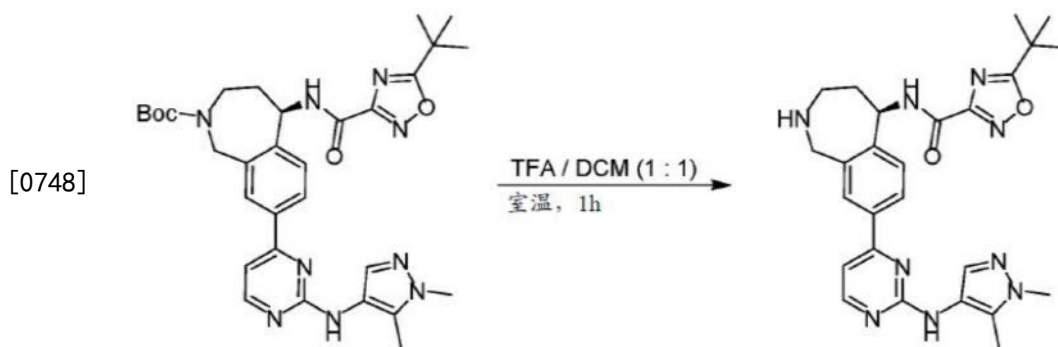
[0743] 在90℃、 N_2 气氛下将(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(1.31g, 2.43mmol)、2,4-二氯嘧啶(344mg, 2.31mmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (196mg, 0.24mmol)和 K_2CO_3 (672mg, 4.86mmol)于20mL二噁烷/ H_2O (4:1)中的混合物搅拌12h。移除溶剂之后,将残余物通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2 : MeOH =20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(900mg, 产率:70%(两个步骤))。ESI-MS($\text{M}+\text{H}$)⁺:527.2。

[0744] 3. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯的合成



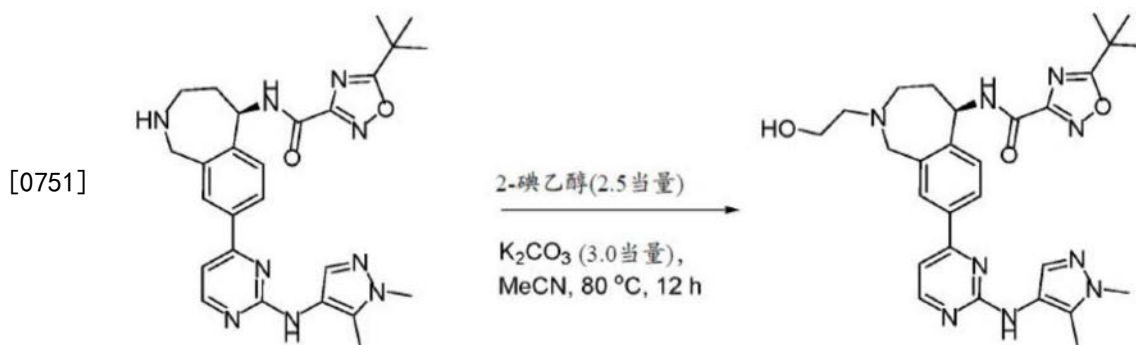
[0746] 在100℃、氮气下将(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(900mg, 1.71mmol)、1,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(228mg, 2.05mmol)、 Cs_2CO_3 (1.11g, 3.42mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (157mg, 0.17mmol)和S-Phos(140mg, 0.34mmol)于15mL 1,4-二噁烷中的混合物搅拌2h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释并用水(60mL×2)洗涤。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH =20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(110mg, 产率:11%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}$)⁺:602.3。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) 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 =4.2Hz, 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)。

[0747] 4. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



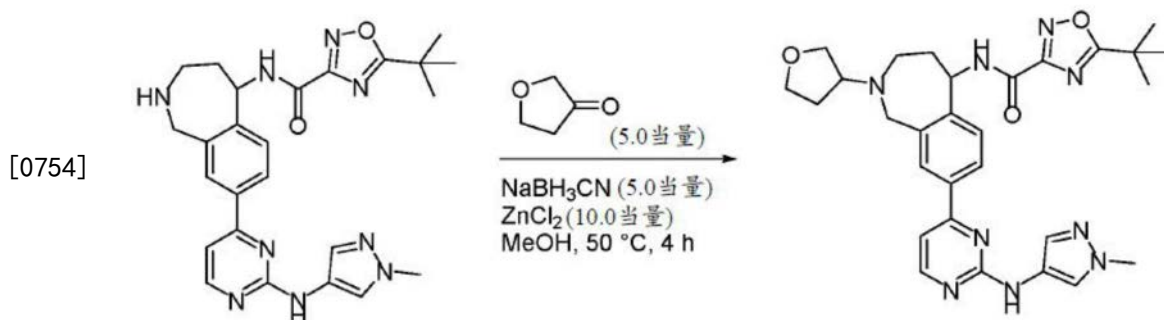
[0749] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例2中5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗物质向下进行而无需进一步纯化。ESI-MS (M+H)⁺: 502.2。

[0750] 5. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



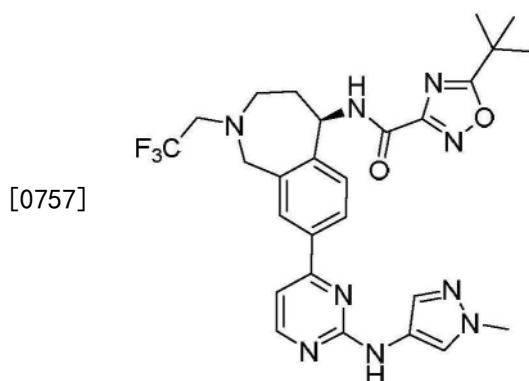
[0752] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例3中5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗物质通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(43mg, 产率42%)。ESI-MS (M+H)⁺: 546.3。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (t, J=6.0Hz, 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)。

[0753] 实施例10. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物10)

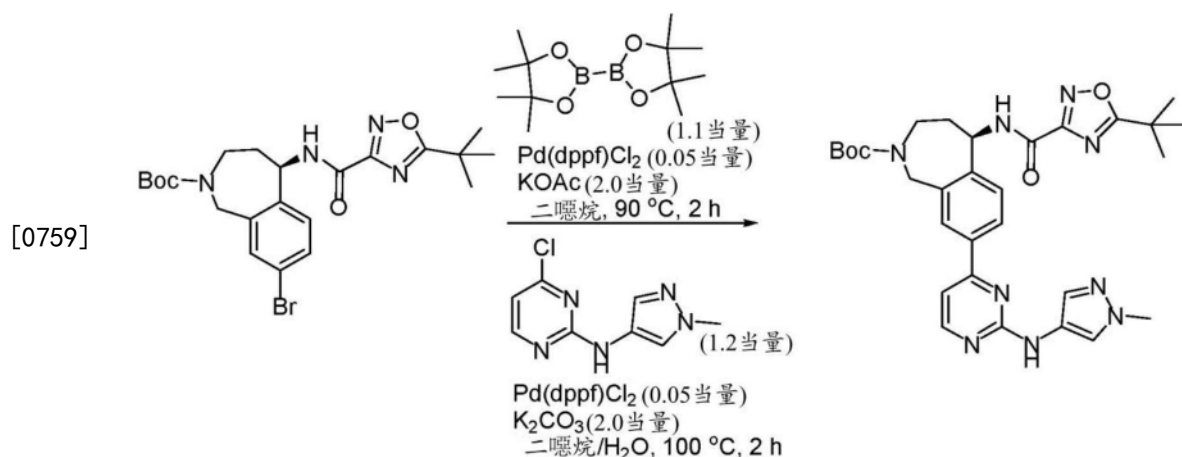


[0755] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例7步骤3中所述的合成。将粗物质通过制备型HPLC(具有0.05% NH_4HCO_3 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(97mg,产率:57%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}^+$):558.3。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :8.43(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.99(m, 3H), 7.64-7.63(m, 1H), 7.48(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.61(d, $J=9.6\text{Hz}$, 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)。

[0756] 实施例11. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物11)

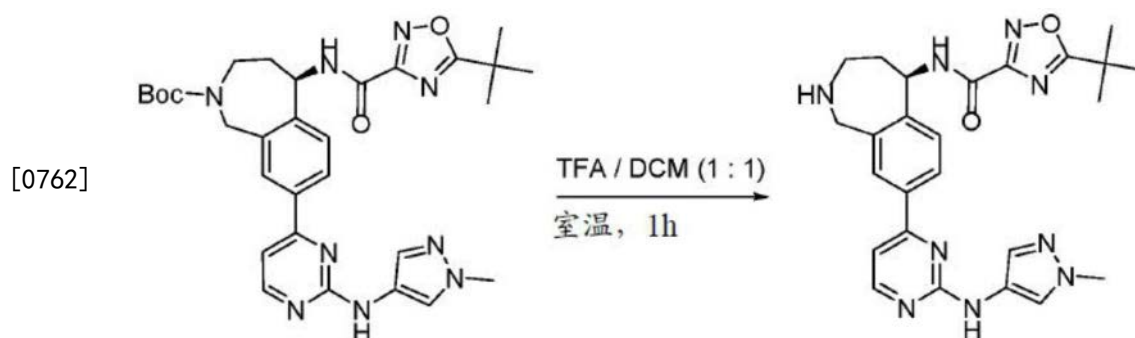


[0758] 1. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成



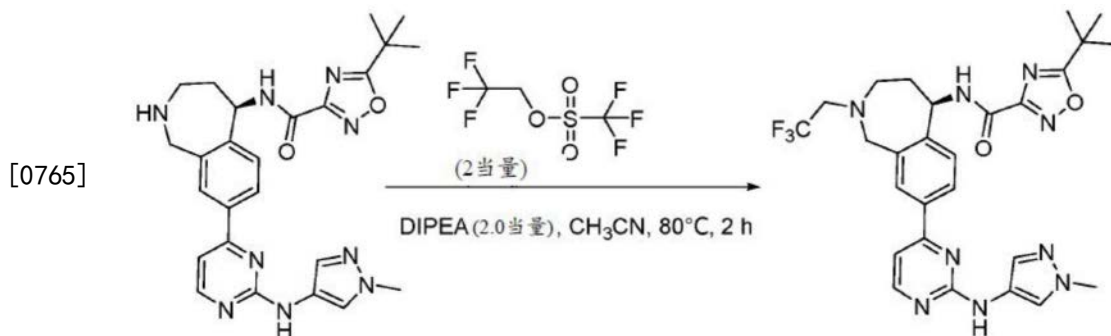
[0760] (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成类似于实施例1步骤12中1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂^草-3(2H)-羧酸叔丁酯的合成。将粗物质通过硅胶色谱法(EtOAc:MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(1.5g,产率:43%)。ESI-MS(M+H)⁺:588.3。

[0761] 2. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



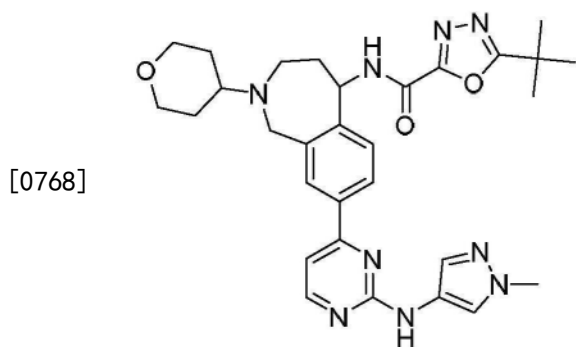
[0763] 向(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(1.4g,2.3mmol)于 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中添加TFA(10mL)。在室温下将混合物搅拌1h。将反应混合物浓缩并将粗产物(1.0g,产率:81%)用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS(M+H)⁺:488.3。

[0764] 3. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成

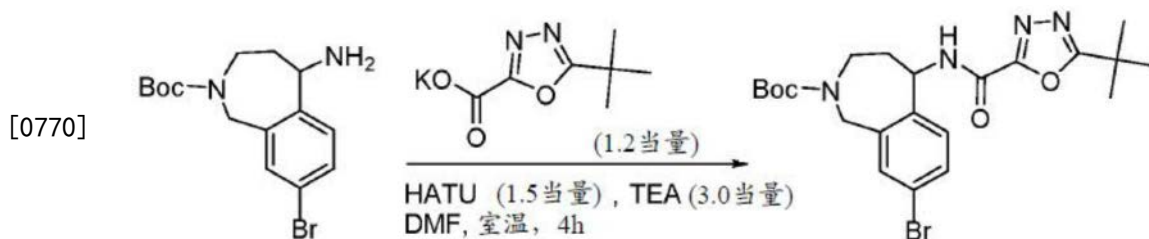


[0766] 向(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂²草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(75mg, 0.15mmol)于CH₃CN(5mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(60mg, 0.3mmol)和DIPEA(34mg, 0.3mmol)。在80°C、微波下将混合物搅拌2h。将混合物浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂²草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(45mg, 产率:58%)。ESI-MS(M+H)⁺:570.2。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:8.30(d, J=5.6Hz, 1H), 7.92-7.86(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=5.6Hz, 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)。

[0767] 实施例12. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂²草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物12)



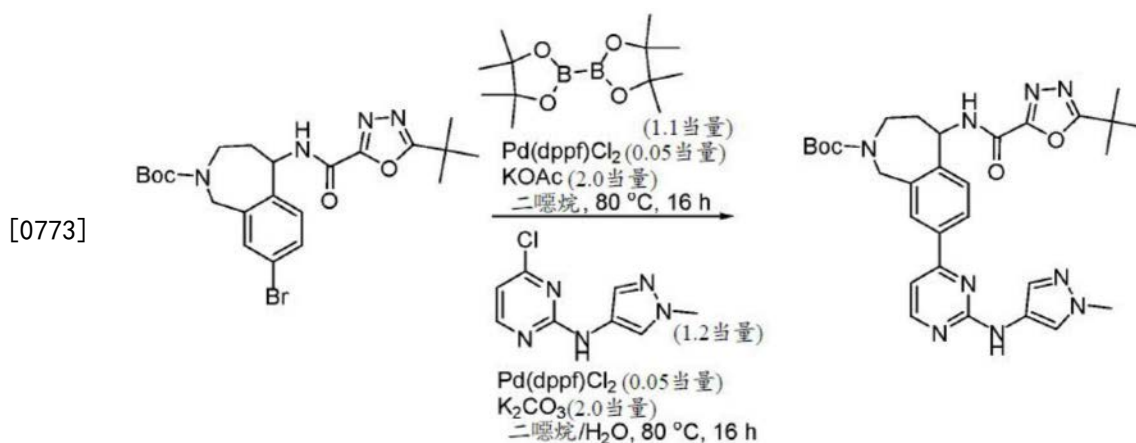
[0769] 1. 8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂²草2(3H)-羧酸叔丁酯的制备



[0771] 向5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸钾(1.4g, 6.7mmol)和HATU(3.2g, 8.4mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加三乙胺(1.69g, 16.8mmol)和5-氨基-8-溴-4,5-二氢-1H-苯并

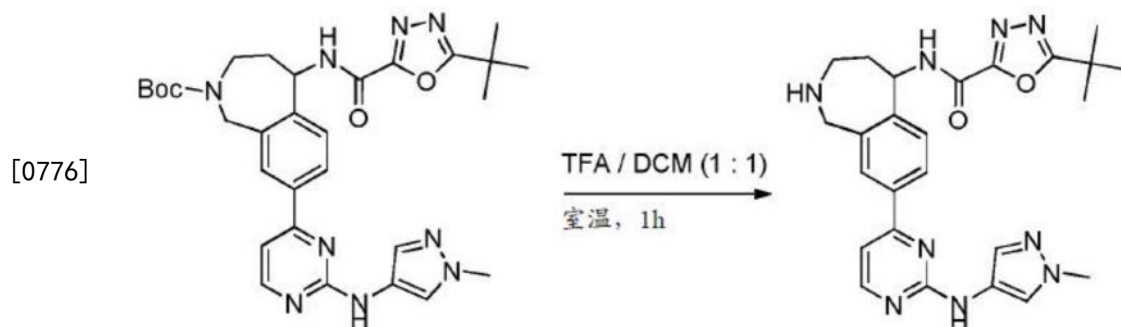
[c]氮杂 草 -2(3H)-羧酸叔丁酯(1.9g, 5.6mmol)。在室温下将混合物搅拌4h。用水(80mL)稀释之后,用EtOAc(100mL \times 2)萃取混合物。将合并的有机物用盐水(80mL)洗涤,干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=2:1)纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -2(3H)-羧酸叔丁酯(1.8g, 产率:62%)。ESI-MS(M+H)⁺:437.3。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ :7.51-7.43(m, 2H), 7.28-7.26(m, 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)。

[0772] 2. 5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -2(3H)-羧酸叔丁酯的制备



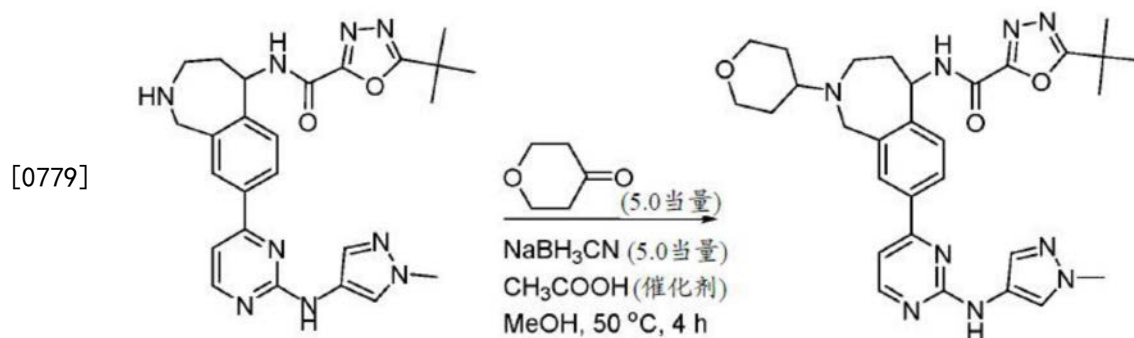
[0774] 在80℃、氮气下将8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -2(3H)-羧酸叔丁酯(1.6g, 3.2mmol)、PinB-BPin(802mg, 3.84mmol)、KOAc(640mg, 6.4mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(130mg, 0.16mmol)于20mL无水1,4-二噁烷中的混合物搅拌16h。将混合物冷却至室温之后,添加4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(802mg, 3.84mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(130mg, 0.16mmol)、K₂CO₃(1.3g, 9.6mmol)和H₂O(5mL),并且在80℃下将所得混合物再搅拌16h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(80mL \times 2)洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -2(3H)-羧酸叔丁酯(1.4g, 产率:86%)。ESI-MS(M+H)⁺:588.3。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 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)。

[0775] 3. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备



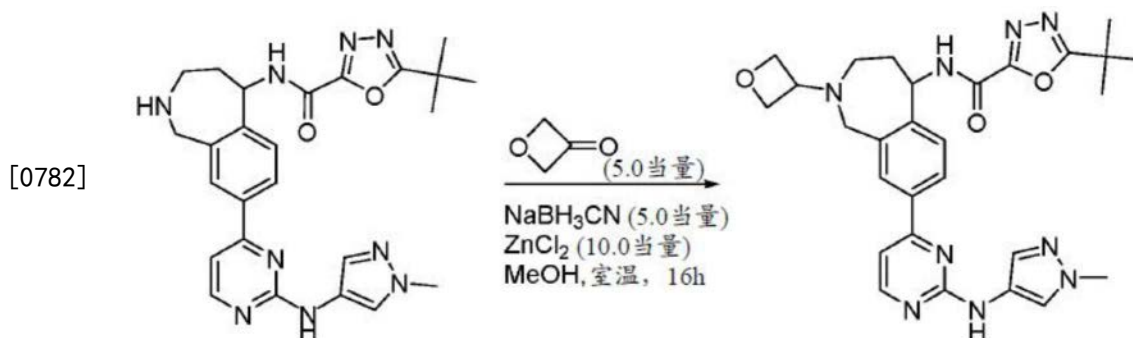
[0777] 向5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂^草-2(3H)-羧酸叔丁酯(600mg, 1.02mmol)于CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中添加TFA(5mL)。在室温下将混合物搅拌1h。移除溶剂之后,将残余物在真空中干燥,以得到粗标题产物(460mg, 产率:80%),其用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS(M+H)⁺:488.3。

[0778] 4. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成



[0780] 向5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(170mg, 0.35mmol)和二氢-吡喃-4-酮(175mg, 1.75mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加NaBH₃CN(112mg, 1.75mmol)和CH₃COOH(催化剂)。在50℃下将混合物搅拌4h。冷却至室温之后,用浓NH₄OH将混合物调整至pH=8。浓缩之后,将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₄HCO₃的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(24mg, 产率:9%)。ESI-MS(M+H)⁺:572.3。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:8.29(d, J=5.2Hz, 1H), 7.91-7.85(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.36(d, J=8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=5.6Hz, 1H), 5.44(d, J=9.2Hz, 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)。

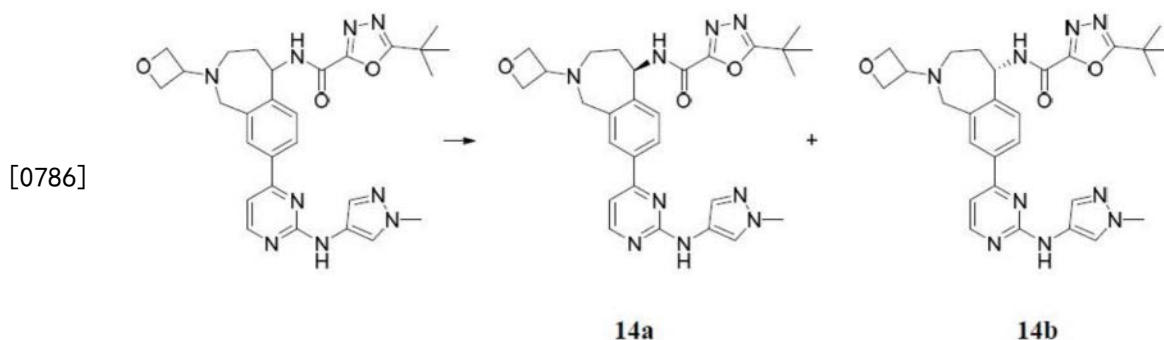
[0781] 实施例13. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物13)



[0783] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成类似于实施例8中5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₄HCO₃的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(59mg,产率:33%)。ESI-MS(M+H)⁺:544.2。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ :8.29(d, J=5.2Hz, 1H), 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(d, J=5.2Hz, 1H), 5.46(d, J=10.0Hz, 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)。

[0784] 实施例14. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物14a)和(S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物14b)

[0785] 方法1



[0787] 使5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-氧杂环丁烷-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂⁵-基}-酰胺(264mg)经历SFC分离(OD-H(2×25cm), 30%甲醇(0.1%DEA)/CO₂, 100巴, 65mL/min, 220nm, 注射体积:0.5mL, 4mg/mL, 甲醇)并产生93mg峰1(化学纯度>99%, ee>99%)和97mg峰2(化学纯度>99%, ee>99%)。

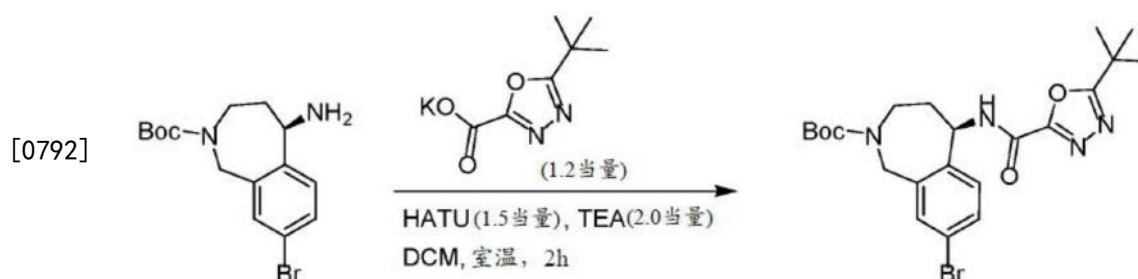
[0788] 峰1被指定为5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{(R)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-氧杂环丁烷-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂⁵-基}-酰胺:

LCMS: Rt 0.84min, m/z 544.2. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.41 (br. s., 1H), 7.84-8.14 (m, 3H), 7.63 (br. s., 1H), 7.47 (t, J=7.56Hz, 1H), 7.21 (d, J=10.04Hz, 1H), 5.57 (d, J=9.29Hz, 1H), 4.61-4.80 (m, 4H), 3.66-4.07 (m, 6H), 3.05 (br. s., 1H), 2.88 (d, J=9.04Hz, 1H), 2.23 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 1H), 1.50 (d, J=2.89Hz, 9H)。

[0789] 峰2被指定为5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{(S)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-2-氧杂环丁烷-3-基-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂 草 -5-基}-酰胺: LCMS: Rt 0.84min, m/z 544.2. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.42 (d, J=5.02Hz, 1H), 7.86-8.14 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.27Hz, 1H), 5.58 (d, J=9.73Hz, 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=5.52Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

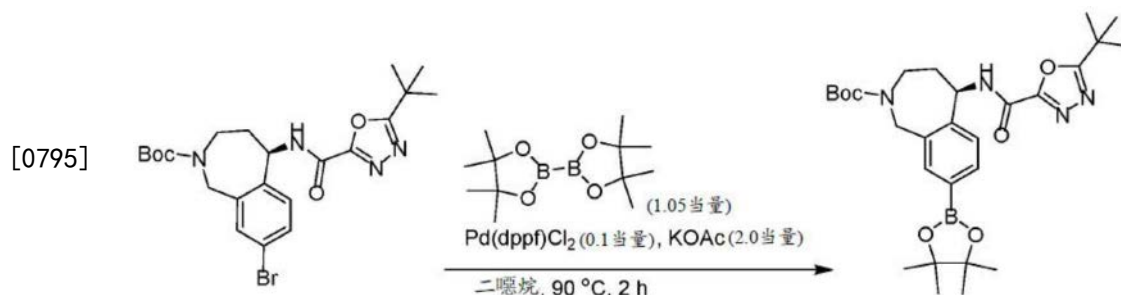
[0790] 方法2

[0791] 1. (R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯的合成



[0793] 向(R)-5-氨基-8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(3.1g, 4.5mmol)和三乙胺(910mg, 9.0mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加HATU(2.6g, 6.8mmol)和5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸钾(1.12g, 5.4mmol)。在室温下将混合物搅拌2h。然后添加水(100mL)并用DCM(2×100mL)萃取混合物。将合并的有机物干燥且浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,以得到呈白色固体的(R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(1.8g, 产率:82%)。ESI-MS(M+H) $^+$:493.1。

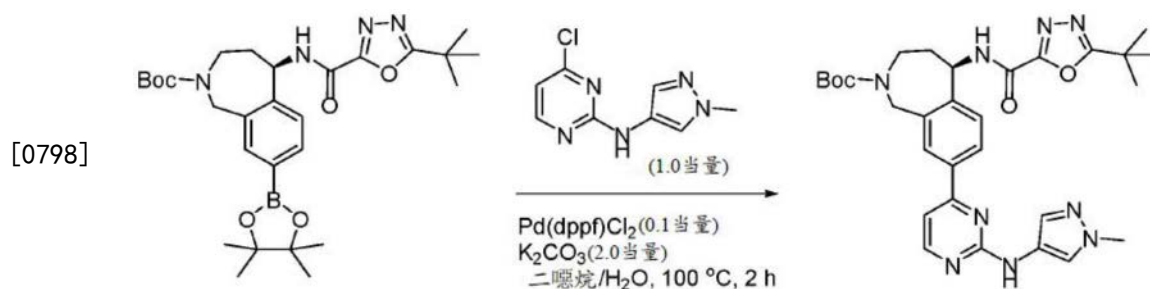
[0794] 2. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯的合成



[0796] 在90℃、氮气下将(R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(1.8g, 3.65mmol)、双(频那醇)二硼(975mg, 3.84mmol)、KOAc(715mg, 7.30mmol)和Pd(dppf)Cl $_2$ ·DCM(293mg, 0.36mmol)于30mL 1,4-二

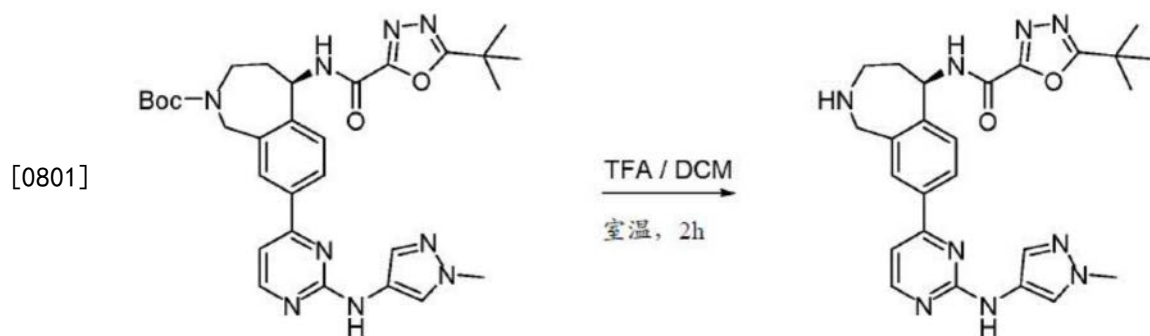
噁烷中的混合物搅拌2h。冷却至室温之后,将混合物用EtOAc (200mL) 稀释,用水 (2×50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^⑤2-羧酸叔丁酯用于下一步骤而无需纯化。ESI-MS (M+H)⁺:541.3。

[0797] 3. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^⑤2-羧酸叔丁酯的合成



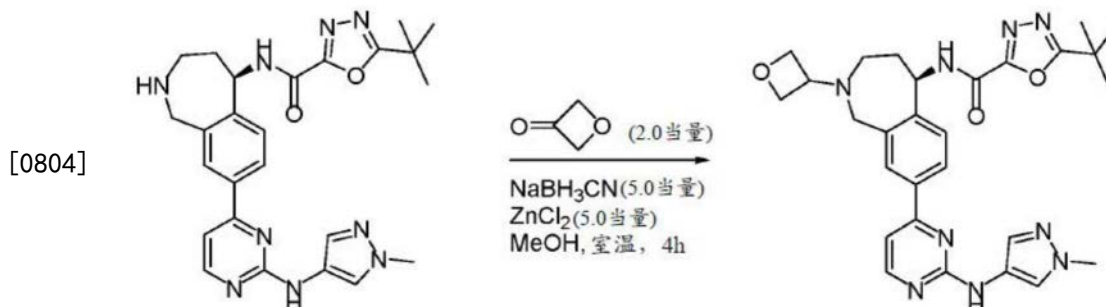
[0799] 将(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^⑤2-羧酸叔丁酯 (4.85g, 8.98mmol)、4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (1.88g, 8.98mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (734mg, 0.9mmol) 和K₂CO₃ (2.48g, 18mmol) 于二噁烷/H₂O (4:1, 20mL) 中的混合物除气并在100℃、N₂气氛下搅拌2h。浓缩反应混合物之后,将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc:PE=2:1) 纯化,以产生呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^⑤2-羧酸叔丁酯 (3.4g, 产率:51%)。ESI-MS (M+H)⁺:588.3。

[0800] 4. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^⑤5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成



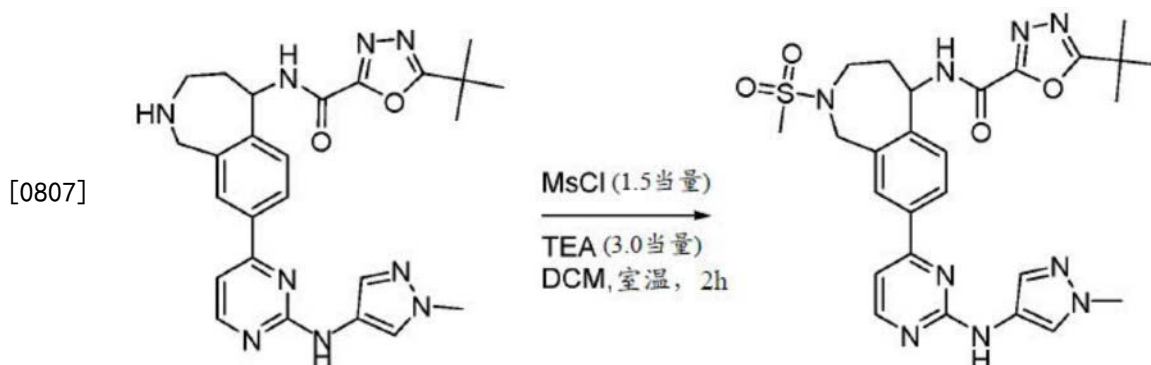
[0802] 向(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^⑤2-羧酸叔丁酯 (3.4g, 5.79mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (4mL)。在室温下将所得溶液搅拌2h。浓缩反应混合物之后,将残余物溶解于MeOH (10mL) 中并用氨水调整至pH=8。然后添加水 (20mL) 并用DCM/MeOH 溶液 (20:1, 30mL×3) 萃取混合物。将有机相干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的粗(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^⑤5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (2.47g, 产率:88%), 其用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS (M+H)⁺:488.2。

[0803] 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(I-RP38)的合成



[0805] 向(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(1.5g, 3.08mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(1.1g, 15.4mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加NaBH₃CN(970mg, 15.4mmol)和ZnCl₂(4.2g, 30.8mmol)。在室温下将所得混合物搅拌4h。用H₂O(20mL)稀释之后,用DCM/MeOH溶液(20:1, 20mL×3)萃取混合物。将合并的有机层干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM: MeOH=50:1至20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(1.1g, 产率:58%)。ESI-MS (M+H)⁺: 544.3。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.42(d, J=5.2Hz, 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=8.4Hz, 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)。

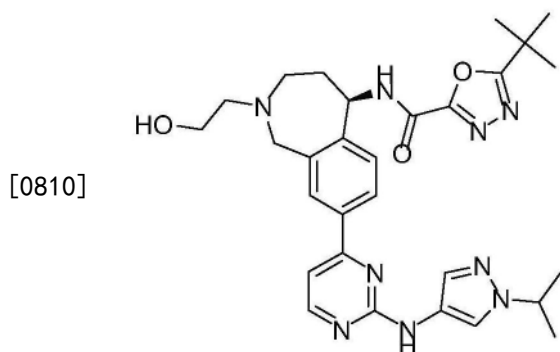
[0806] 实施例15. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物15)



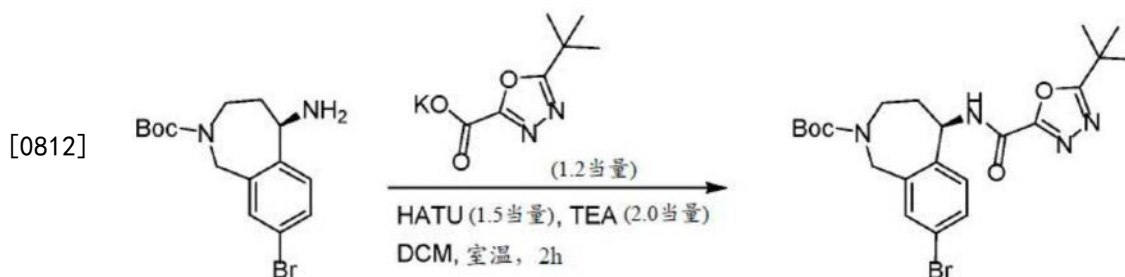
[0808] 向5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(100mg, 0.20mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加MsCl(34mg, 0.3mmol)和三乙胺(61mg, 0.60mmol)。在室温下将混合物搅拌2h。将混合物用CH₂Cl₂(100mL)稀释,用盐水(60mL)洗涤,并且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₄HCO₃的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-

苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(130mg,产率:87%)。ESI-MS (M+H)⁺: 566.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:10.01(d,J=7.6Hz,1H),9.57(s,1H),8.49(d,J=5.2Hz,1H),8.07(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.99(br,1H),7.50(s,1H),7.47(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=5.2Hz,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)。

[0809] 实施例16. (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物16)

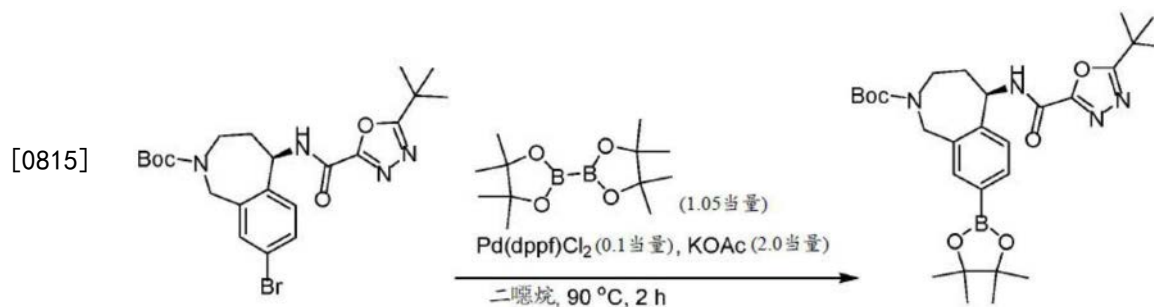


[0811] 1. (R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯的合成



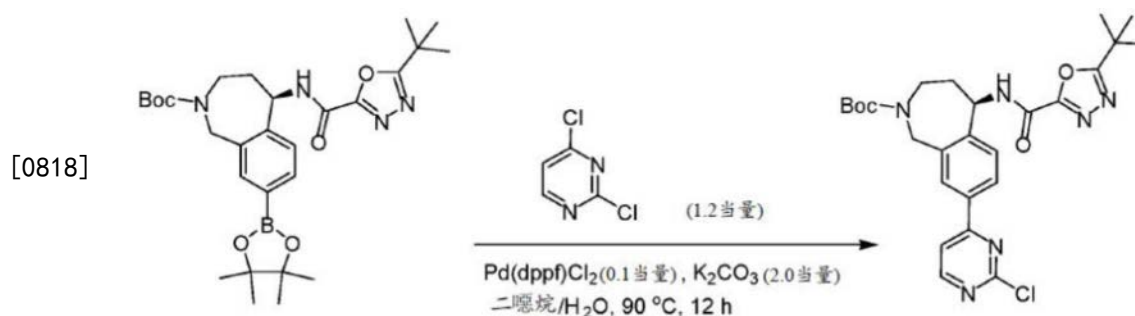
[0813] 向(R)-5-氨基-8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯(3.1g, 4.5mmol)和三乙胺(910mg,9.0mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加HATU(2.6g,6.8mmol)和5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸钾(1.12g,5.4mmol)。在室温下将混合物搅拌2h。然后加水(100mL)并用DCM(2×100mL)萃取混合物。将合并的有机物干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,以得到呈白色固体的(R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯(1.8g,产率:82%)。ESI-MS (M+H)⁺:493.1。

[0814] 2. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯的合成



[0816] 在90℃、氮气下将(R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(1.8g, 3.65mmol)、双(频那醇)二硼(975mg, 3.84mmol)、KOAc(715mg, 7.30mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(293mg, 0.36mmol)于30mL 1,4-二噁烷中的混合物搅拌2h。冷却至室温之后,将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(2×50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯用于下一步骤而无需纯化。ESI-MS(M+H)⁺:541.3。

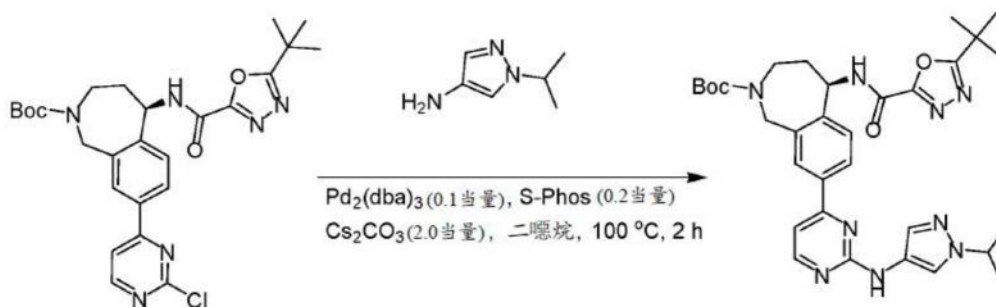
[0817] 3. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成



[0819] 在90℃、氮气下将(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯、2,4-二氯嘧啶(648mg, 4.38mmol)、K₂CO₃(1.0g, 7.30mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(293mg, 0.36mmol)于30mL 1,4-二噁烷和6mL水中的混合物搅拌12h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释并用水(2×60mL)洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-氯嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(1.3g, 产率:67%(两个步骤))。ESI-MS(M+H)⁺:527.2。

[0820] 4. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成

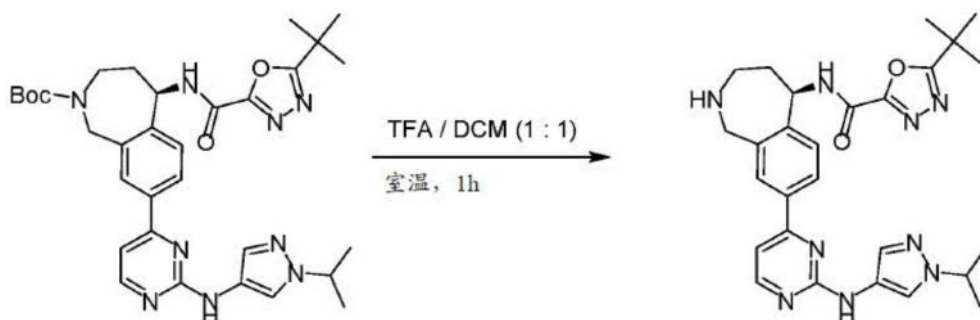
[0821]



[0822] (R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯的合成类似于(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯的合成(实施例9,步骤3)。将粗产物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/石油醚=3:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯(280mg,产率:78%)。ESI-MS(M+H)⁺:616.3。

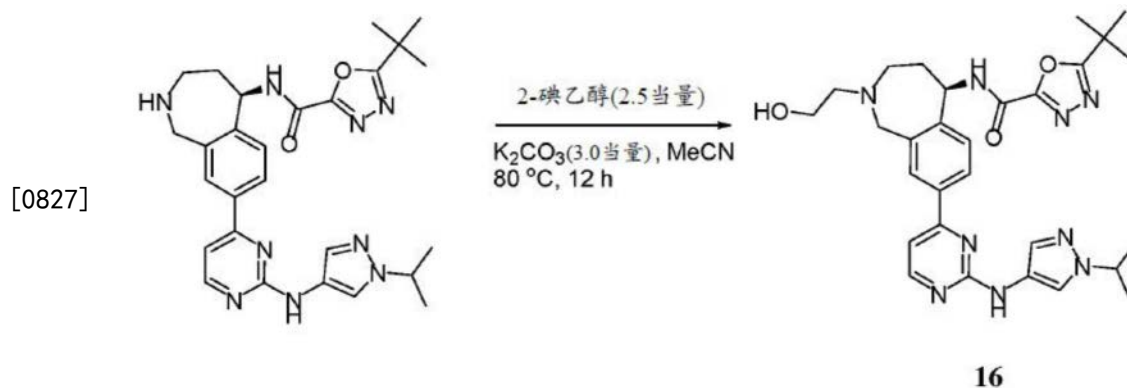
[0823] 5. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成

[0824]



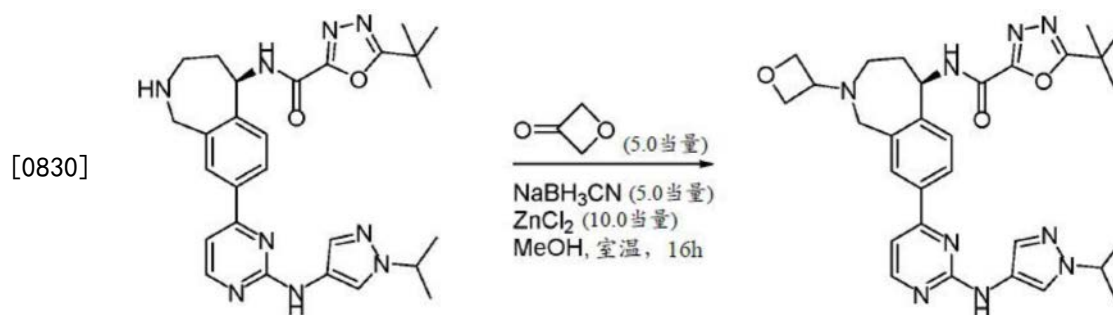
[0825] (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成类似于(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成(实施例9,步骤4)。将呈黄色固体的粗(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(240mg)用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS(M+H)⁺:516.3。

[0826] 6. (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成



[0828] 向(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(240mg, 0.47mmol)和2-碘乙醇(200mg, 1.17mmol)于10mL CH_3CN 中的溶液中添加 K_2CO_3 (195mg, 1.41mmol)。在80℃下将所得混合物搅拌24h。用 H_2O (20mL)稀释之后,用DCM/MeOH溶液(20:1, 3×40mL)萃取混合物。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(108mg, 产率:42%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 560.3。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) 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)。

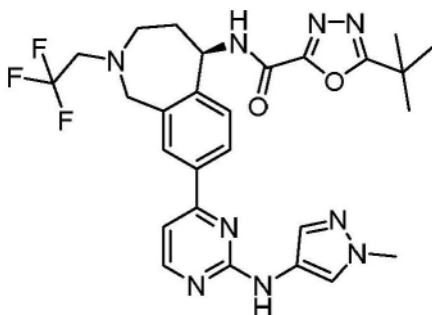
[0829] 实施例17。(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物17)



[0831] 在室温下将(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(220mg, 0.43mmol)、氧杂环丁烷-3-酮(157mg, 2.15mmol)、 $NaBH_3CN$ (135mg, 2.15mmol)和 $ZnCl_2$ (585mg, 4.30mmol)于10mL MeOH中的混合物搅拌16h。将混合物用EtOAc(150mL)稀释并用水(50mL×2)洗涤。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(146mg, 产率:60%)。ESI-MS $(M+H)^+$: 572.3。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.42 (d, J

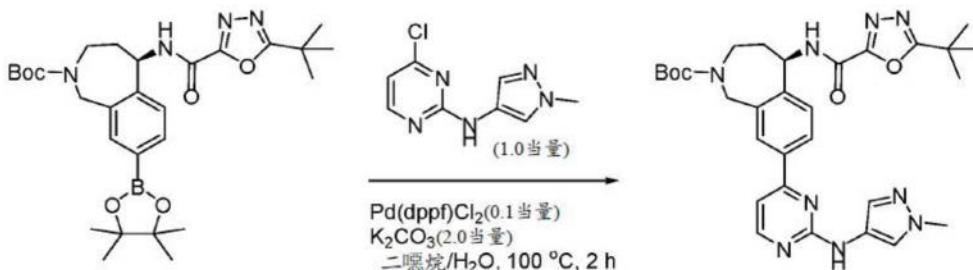
=5.2Hz, 1H), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.59-5.57 (m, 1H), 4.87-4.66 (m, 4H), 4.53-4.50 (m, 1H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 15H)

[0832] 实施例18. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物18)



[0833]

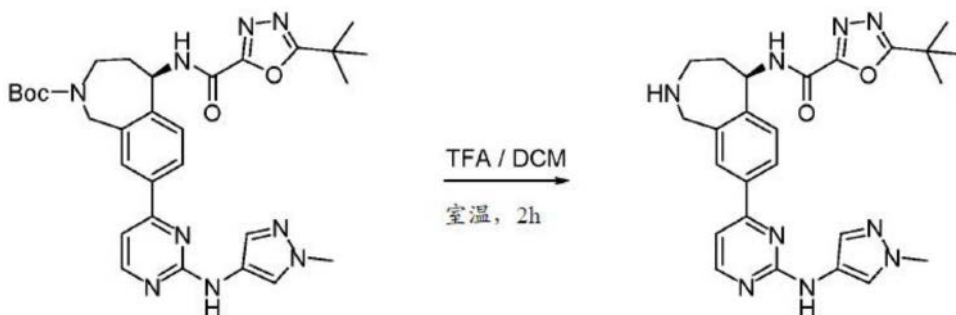
[0834] 1. (R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯的合成



[0835]

[0836] 将(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯(4.85g, 8.98mmol)、4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(1.88g, 8.98mmol)、Pd(dppf)Cl₂(734mg, 0.9mmol)和K₂CO₃(2.48g, 18mmol)于二噁烷/H₂O(4:1, 20mL)中的混合物除气并在100℃、N₂气氛下搅拌2h。浓缩反应混合物之后,将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc:PE=2:1)纯化,以产生呈黄色固体的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~-2-羧酸叔丁酯(3.4g, 产率:51%)。ESI-MS(M+H)⁺:588.3。

[0837] 2. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成

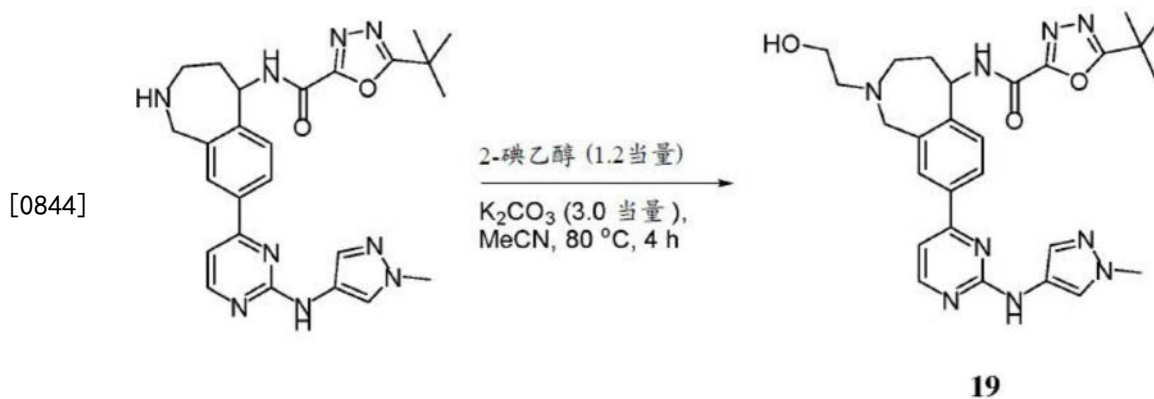


[0838]

[0840] 3. (R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成

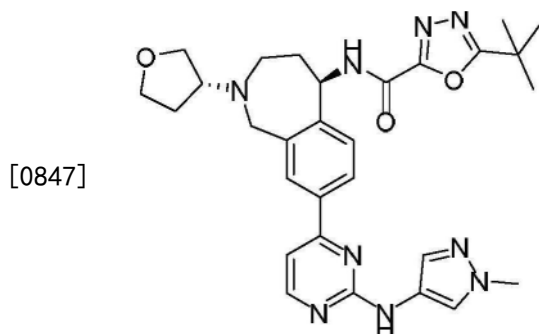


[0843] 实施例19. 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物19)

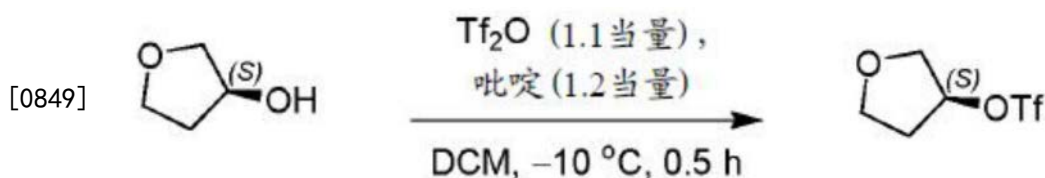


[0845] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂䍩-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成类似于实施例3中5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂䍩-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05% NH_4HCO_3 的 CH_3CN/H_2O 作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂䍩-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(165mg,产率:84%)。ESI-MS (M+H)⁺: 532.2。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.42 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 5.58 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (t, J=5.6Hz, 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)。

[0846] 实施例20. 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂䍩-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物20)



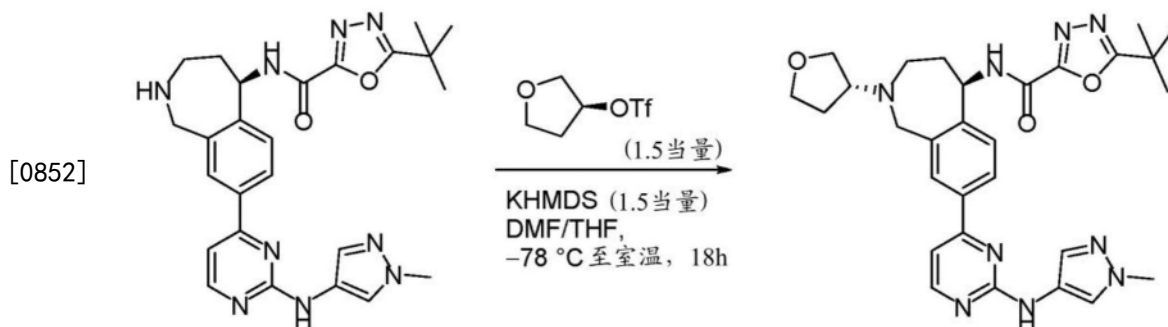
[0848] 1. (S)-三氟甲烷磺酸四氢呋喃-3-基酯的合成



[0850] 在-10°C下向(S)-四氢呋喃-3-醇(500mg, 5.7mmol)和吡啶(538mg, 6.8mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加 Tf_2O (1.8g, 6.3mmol)。在-10°C下将混合物搅拌0.5h。用2N HCl溶液淬灭混合物。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。将所得(S)-三氟甲烷磺酸四氢呋喃-3-基

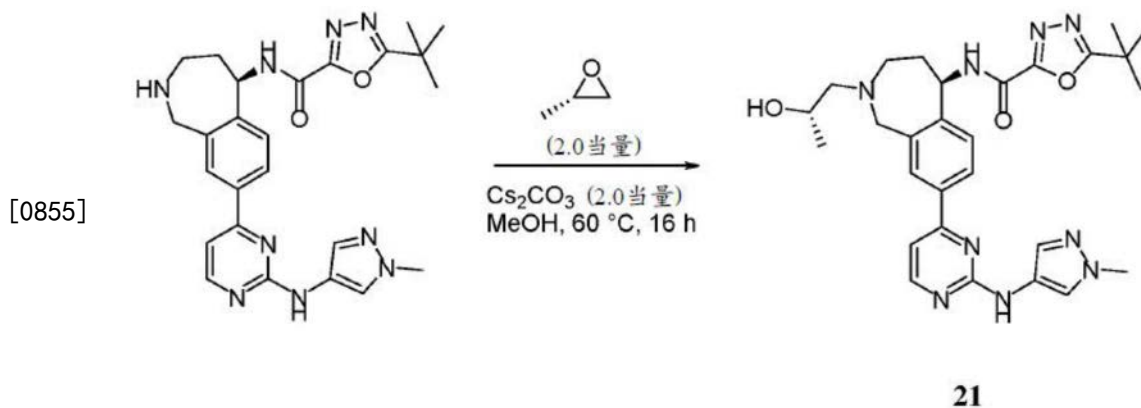
酯的DCM溶液用于下一步骤。ESI-MS (M+H)⁺: 221.0。

[0851] 2. 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成



[0853] 在-78℃下向(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(1.7g, 3.5mmol)于THF(24mL)和DMF(3mL)中的溶液中逐滴添加KHMDS(5.2mL, 5.2mmol, 1M溶液)。在氮气、-78℃下将溶液搅拌0.5h。然后,逐滴添加(S)-三氟甲烷磺酸四氢呋喃-3-基酯(来自前一步骤)。在室温下将混合物搅拌16h。用水(40mL)稀释之后,用DCM(40mL×3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(448mg, 产率:23%)。ESI-MS (M+H)⁺: 558.3。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.82-9.80 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.47 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (d, J=5.2Hz, 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)。

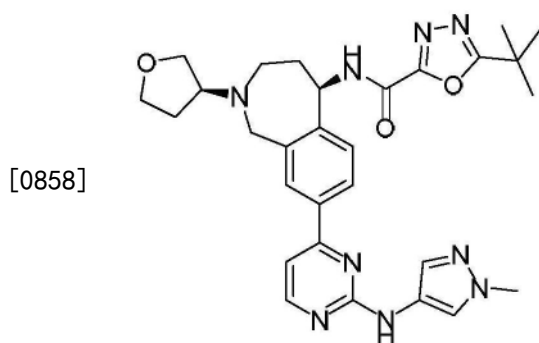
[0854] 实施例21. 5-(叔丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物21)



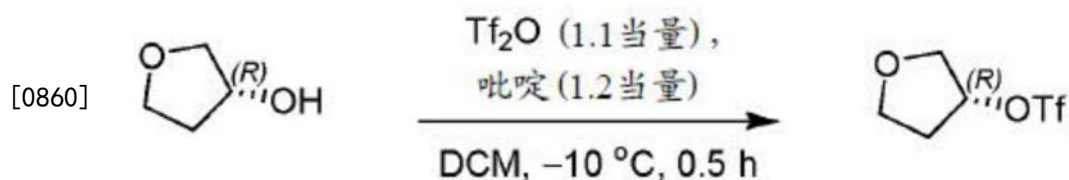
[0856] 向(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(101mg, 0.21mmol)于MeOH

(7mL)中的溶液中添加(S)-2-甲基环氧乙烷(29 μ L, 0.42mmol)和碳酸铯(135mg, 0.42mmol)。在60℃下将混合物搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩,并且将粗产物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(50mg, 产率:44%)。ESI-MS (M+H)⁺:546.0。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ : 8.41 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.3Hz, 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=6.3Hz, 3H)。

[0857] 实施例22. 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物22)

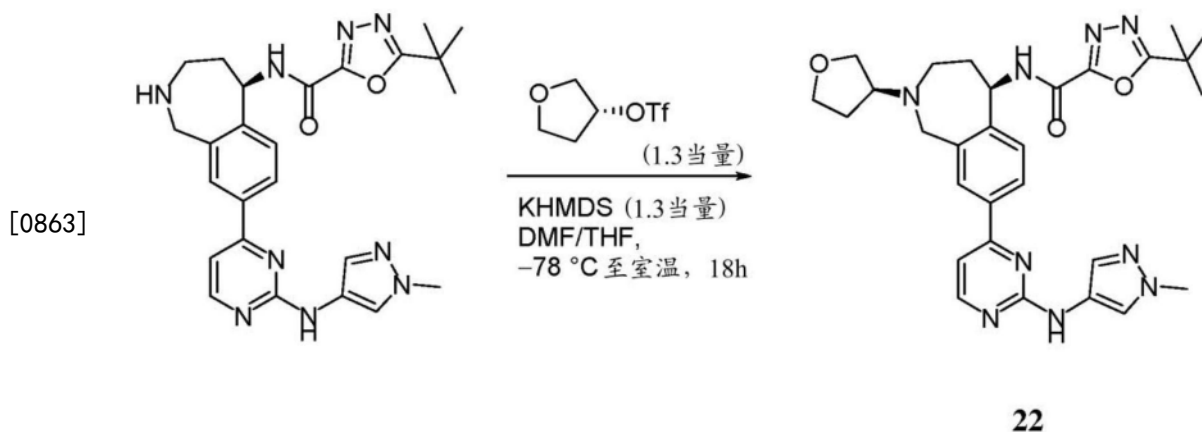


[0859] 1. (R)-三氟甲烷磺酸四氢呋喃-3-基酯的合成



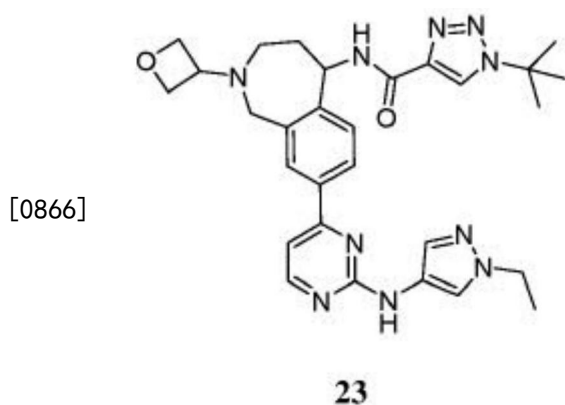
[0861] (R)-三氟甲烷磺酸四氢呋喃-3-基酯的合成类似于实施例20步骤1中(S)-三氟甲烷磺酸四氢呋喃-3-基酯的合成。将所得DCM溶液用于下一步骤。ESI-MS (M+H)⁺:221.0。

[0862] 2. 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(I-RP58)的合成



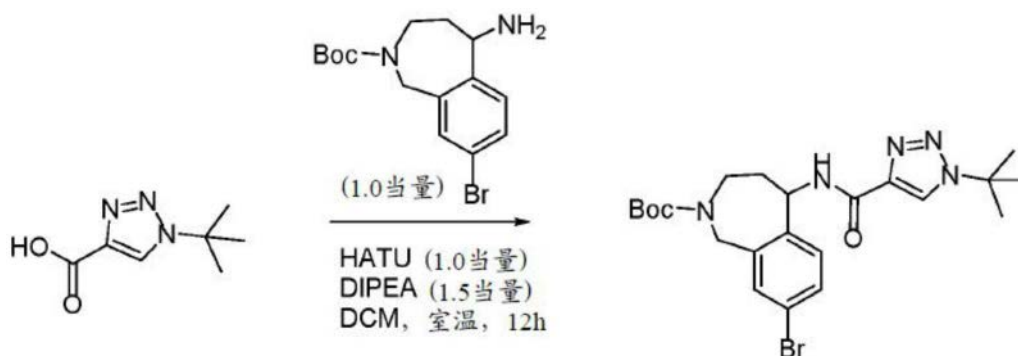
[0864] 5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成类似于实施例20步骤2中5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成。将粗产物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(50mg,产率:38%)。ESI-MS(M+H)⁺:558.1。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ :8.38(d,J=5.3Hz,1H),8.03-7.95(m,3H),7.60(s,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),7.19(d,J=5.3Hz,1H),5.56(br d,J=9.3Hz,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)。

[0865] 实施例23. 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物23)



[0867] 1. 8-溴-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的制备

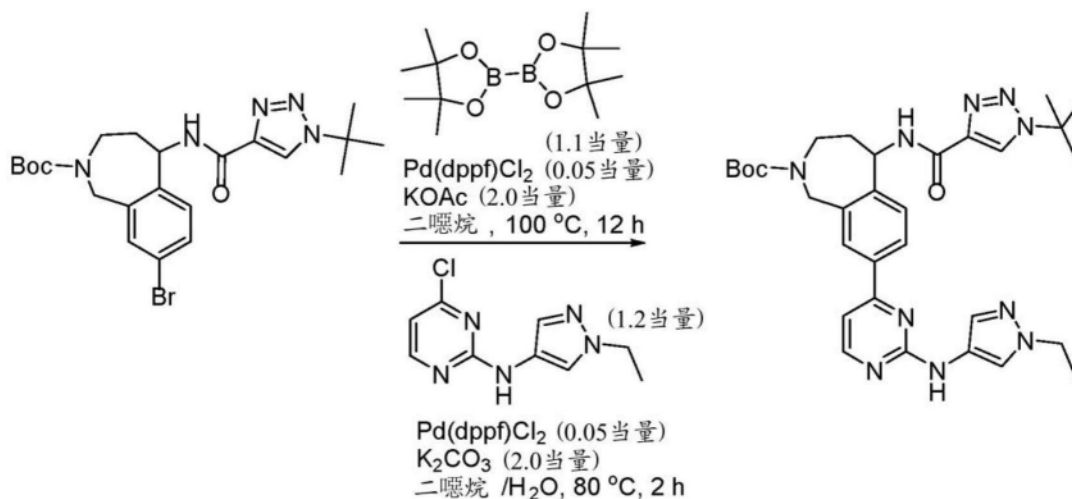
[0868]



[0869] 向8-溴-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(556mg, 3.06mmol)于CH₂Cl₂ (10mL)中的溶液中添加HATU(1.16g, 3.06mmol)和DIPEA(592mg, 4.6mmol)。在室温下将混合物搅拌1h,之后添加1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(1.04g, 3.06mmol)。在室温下将混合物搅拌12h。将混合物用CH₂Cl₂ (200mL)稀释,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱(PE: EtOAc=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(1.1g, 产率:73%)。ESI-MS (M+H)⁺: 492.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 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)。

[0870] 2. 5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的制备

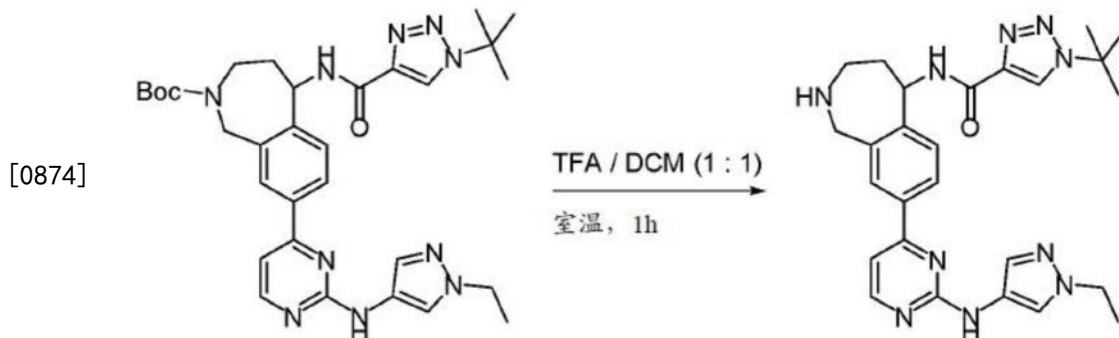
[0871]



[0872] 5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成类似于实施例7中5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯的合成。将粗产物通过硅胶柱色谱法(CH₂Cl₂:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(170mg, Y:35%)。ESI-MS (M+H)⁺: 601.2。

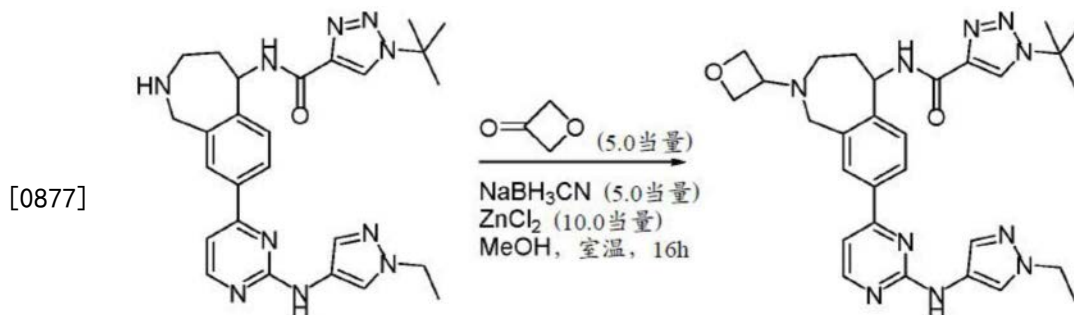
[0873] 3. 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-

四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的制备



[0875] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成类似于实施例7中5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗产物(135mg,产率:95%)用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS(M+H)⁺:501.2。

[0876] 4. 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的制备



23

[0878] 1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成类似于实施例7中5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗产物通过硅胶柱色谱法(EtOAc:MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(67mg,产率:45%)。ESI-MS(M+H)⁺:556.7。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :9.48(s,1H),9.02(d,J=8.8Hz,1H),8.76(s,1H),8.46(d,J=5.2Hz,1H),7.97-7.91(m,3H),7.56(s,1H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.25(d,J=5.2Hz,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=7.2Hz,3H)。

[0879] 实施例24. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-

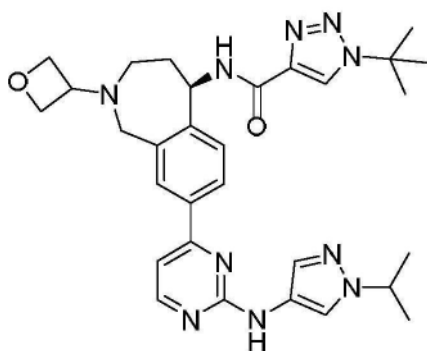
[0880]

24a

24b

[0884] 实施例25. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~嘧~~草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物25)

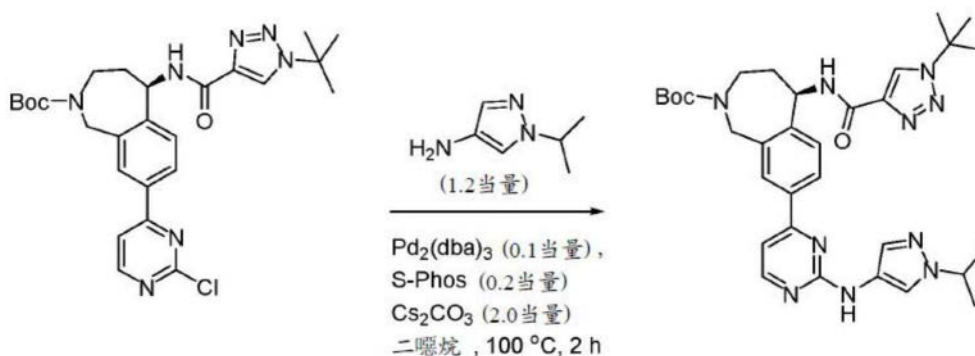
[0885]



25

[0886] 1. (R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~2-羧酸叔丁酯的合成

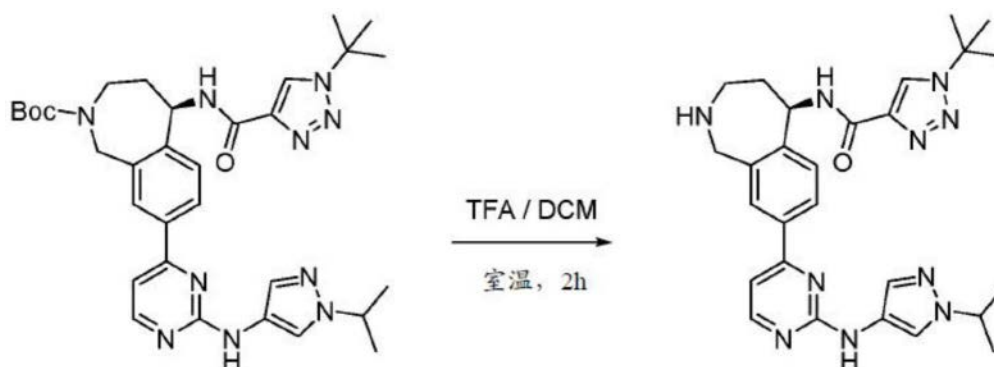
[0887]



[0888] (R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~2-羧酸叔丁酯的合成类似于 (R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~2-羧酸叔丁酯的合成(实施例9步骤3)。将粗物质通过硅胶色谱法(EtOAc:PE=4:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂~~草~~2-羧酸叔丁酯(520mg,产率:56%)。ESI-MS(M+H)⁺:615.3。

[0889] 2. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成

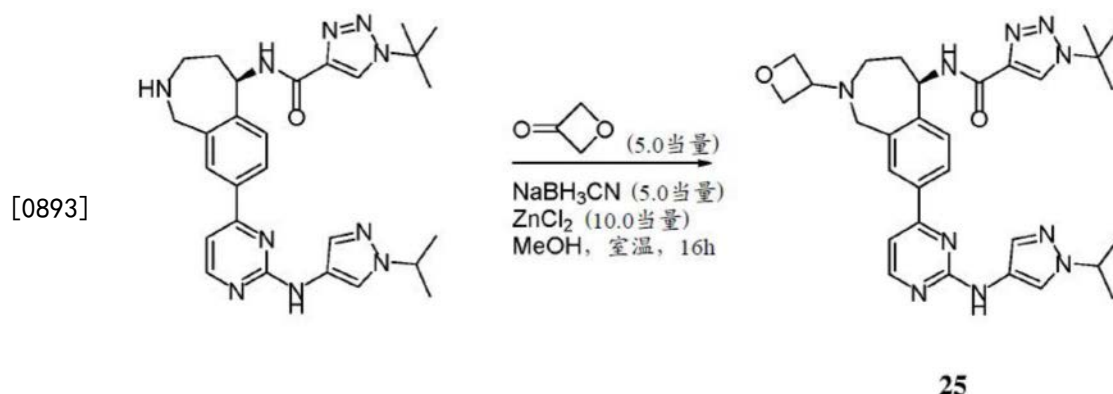
[0890]



[0891] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,

5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成类似于实施例9步骤4中(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗产物分离为黄色固体并用于下一步骤而无需进一步纯化(420mg,产率:96%)。ESI-MS(M+H)⁺:515.3。

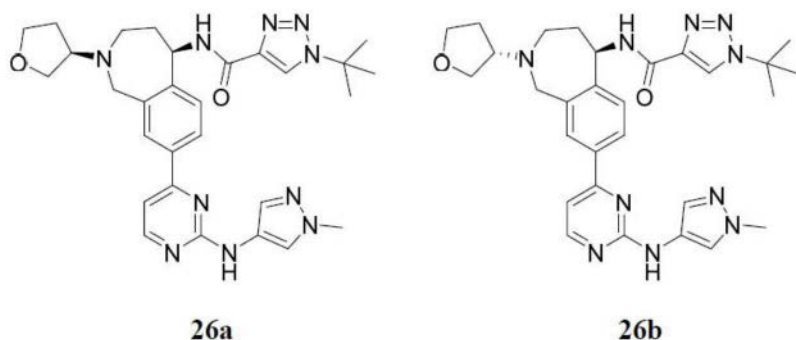
[0892] 3. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-RP35)的合成



[0894] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成类似于实施例17中(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成。将粗物质通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(116mg,产率:51%)。ESI-MS(M+H)⁺:571.2。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ:8.42(d,J=4.8Hz,1H),8.17(s,1H),8.07(d,J=8.8Hz,1H),7.94(s,1H),7.85(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.57(s,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.11(s,1H),7.03(d,J=5.2Hz,1H),5.64(t,J=8.0Hz,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)。

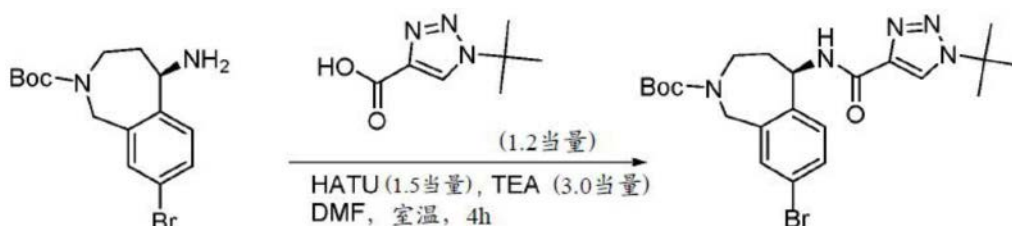
[0895] 实施例26. 1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物26a)和1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物26b)

[0896]



[0897] 1. (R)-8-溴-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成

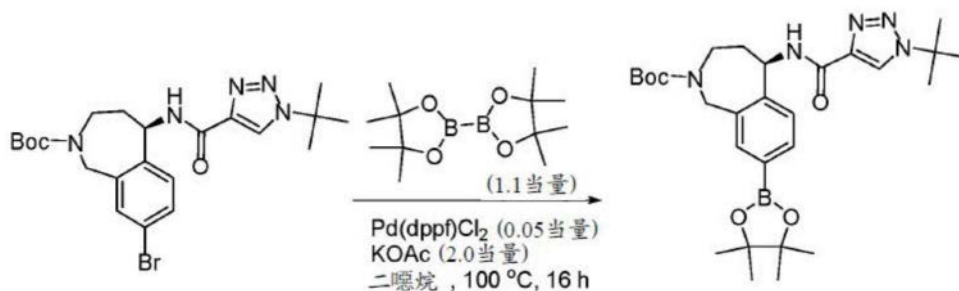
[0898]



[0899] (R)-8-溴-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成类似于实施例12步骤1中8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂²(3H)-羧酸叔丁酯的合成。将粗产物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/石油醚=1:2)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-8-溴-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯(2.3g,产率:95%)。ESI-MS(M+H)⁺:492.2。

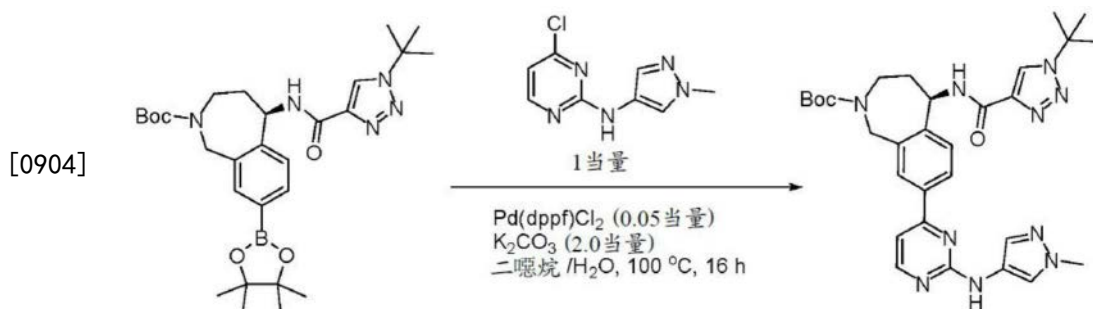
[0900] 2. (R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成

[0901]



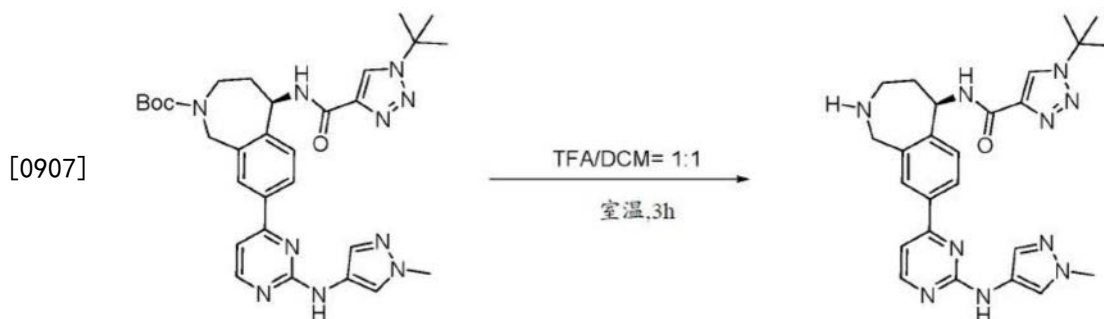
[0902] (R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成类似于实施例9步骤1中所述的(R)-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成。将粗产物用于下一步骤而无需纯化。ESI-MS(M+H)⁺:540.3。

[0903] 3. (R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂²-羧酸叔丁酯的合成



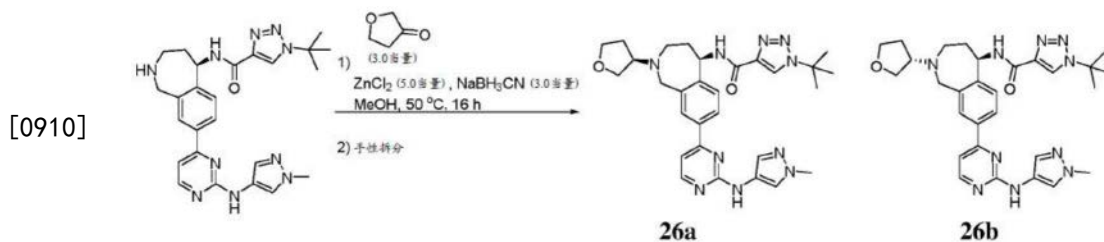
[0905] 向(R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(5.4g, 10.0mmol)于二噁烷/ H_2O (100mL)中的溶液中添加4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(2.1g, 10.0mmol), 添加 K_2CO_3 (2.8g, 20.0mmol)和 Pd(dppf)Cl_2 (0.4g, 0.5mmol)。在100℃、氮气下将混合物搅拌16h。冷却至室温之后, 将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/ EtOAc =1:3)纯化, 以得到呈黄色固体的(R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(3.2g, 产率:55%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}$)⁺:586.7。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) 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=5.2Hz, 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)。

[0906] 4. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成



[0908] 向(R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂^草-2-羧酸叔丁酯(3.2g, 5.5mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加TFA(30mL)。在室温下将混合物搅拌3h。移除溶剂。将粗物质溶解于MeOH(30mL)/水(20mL)中。将混合物用 NH_4OH 碱化至pH=8-9并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈灰色固体的(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(2.6g, 产率:98%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}$)⁺:486.7。

[0909] 5. 1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺和1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成



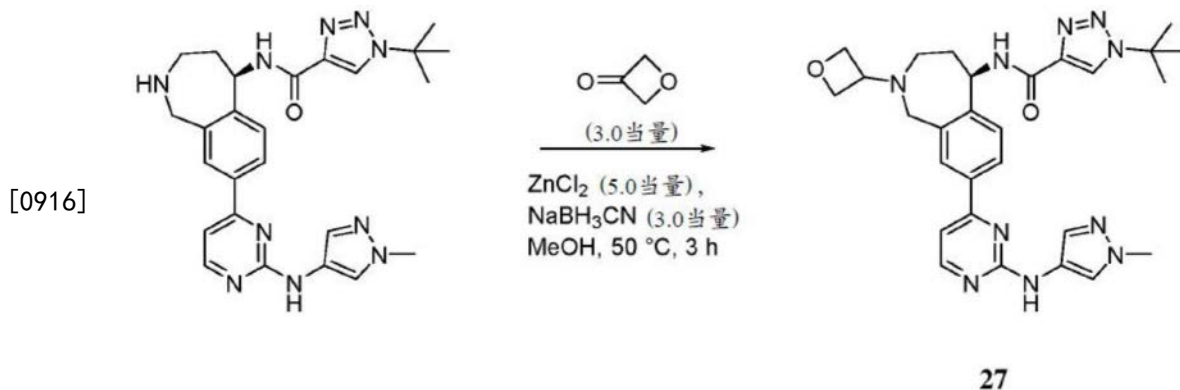
[0911] 向(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(500mg, 1.0mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加二氢呋喃-3(2H)-酮(258mg, 3.0mmol)、ZnCl₂(682mg, 5.0mmol)和NaBH₃CN(189mg, 3.0mmol)。在50℃下将混合物搅拌16h。将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20/1至15/1)纯化,以得到呈黄色固体的外消旋产物(542mg, 产率:79%)。

[0912] 将1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(154mg)和1-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(167mg)通过手性拆分分离。ESI-MS(M+H)⁺:557.3。

[0913] 异构物1:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:8.53(s, 1H), 8.42(d, J=5.2Hz, 1H), 8.05-7.99(m, 3H), 7.64(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.23(d, J=5.2Hz, 1H), 5.58(d, J=10.4Hz, 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)。

[0914] 异构物2:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:8.43(s, 1H), 8.30(d, J=5.2Hz, 1H), 7.95-7.86(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.13(d, J=5.2Hz, 1H), 5.47(d, J=9.6Hz, 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)。

[0915] 实施例27a. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物27)

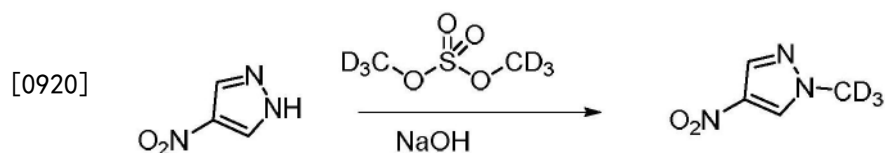


[0917] 向(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(500mg, 1.0mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加氧杂环丁烷-3-酮(216mg, 3.0mmol)、ZnCl₂(682mg, 5.0mmol)和NaBH₃CN(189mg, 3.0mmol)。在50℃下将混合物搅拌3h。将混合物浓缩并将粗物质通过硅胶

色谱法(CH_2Cl_2 :MeOH自20:1分级至15:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(307mg,产率:55%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 542.7。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ : 8.54(s, 1H), 8.42(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.98(m, 3H), 7.71(s, 1H), 7.49(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.59(d, $J=9.2\text{Hz}$, 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)。

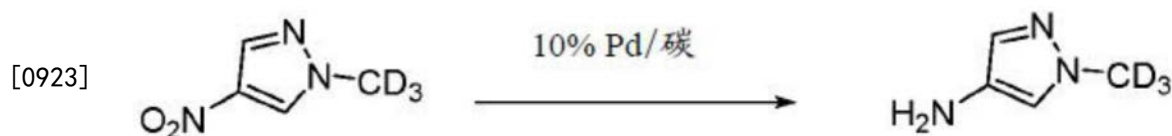
[0918] 实施例27b. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0919] 1. 1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-胺的合成



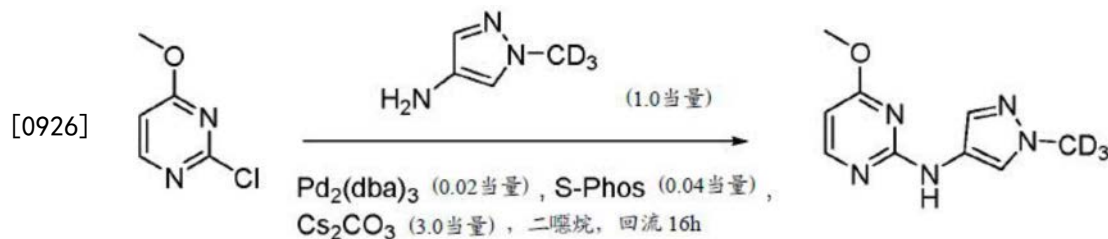
[0921] 在35℃下将4-硝基-1-吡唑(5.0g, 44mmol)和硫酸d6-二甲酯(10.0g, 75.7mmol)于1M NaOH水溶液(50.0mL)中的混合物加热过夜。将形成的固体过滤,用水洗涤并干燥(Na_2SO_4),以得到呈白色晶体的1-d3-甲基-4-硝基-1-吡唑(3.9g,产率:68%)。LCMS:室温0.36min; $\text{MH}+131.1$; ¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.84(s, 1H), 8.23(s, 1H)。

[0922] 2. 1-(甲基-d3)-4-硝基-1H-吡唑的合成



[0924] 将1-d3-甲基-4-硝基-1-吡唑(3.9g, 30mmol)于EtOH(50.0mL)中的溶液用氮气除气,接着添加10%钯/碳(0.32g, 0.30mmol)。将混合物放置于氢气气氛下并在室温下搅拌2h。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到呈油状物的1-(d3-甲基-1H-吡唑-4-胺(2.9g,产率:96%),其用于下一步骤而无需进一步纯化。

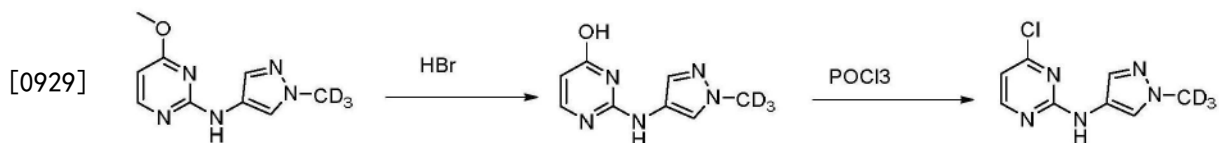
[0925] 3. 4-甲氧基-N-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成



[0927] 向2-氯-4-甲氧基嘧啶(9.4g, 65.1mmol)于1,4-二噁烷(0.3L)中的溶液中添加1-甲基-d3-1H-吡唑-4-胺(8.5g, 85mmol)、 Cs_2CO_3 (63.6g, 195mmol)、S-Phos(13.3g, 0.03mol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.7g, 0.02mol)。在回流、 N_2 下将反应混合物搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,并且将混合物通过硅胶垫过滤并用EtOAc(500mL)洗涤。将合并的滤液在真空中浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法(庚烷:EtOAc=100:0至0:100)纯化,以得到呈淡黄色固体的4-甲氧基-N-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(9.2g,产率:68%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 209.1。¹H

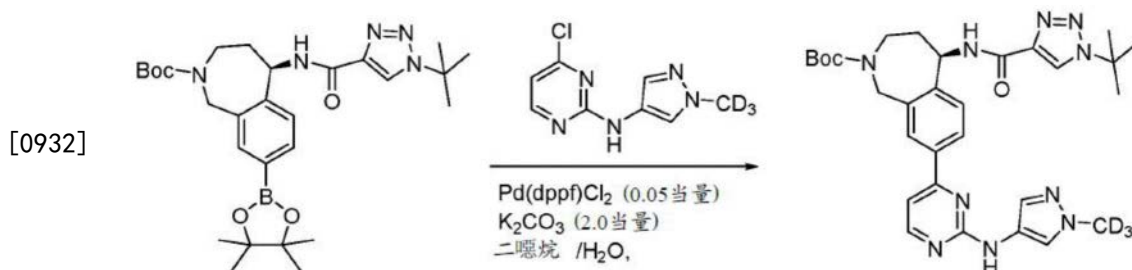
NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.13 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H)。

[0928] 4. 4-氯-N-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成



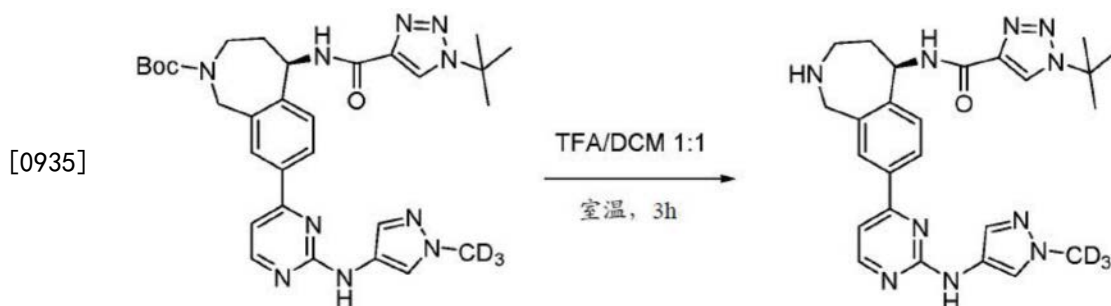
[0930] 向4-甲氧基-N-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(9.1g, 43.7mmol)中添加HBr(90mL, 38%水溶液)。将反应混合物加热至100℃, 并且在所述温度下搅拌3h。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩, 用甲苯(3×100mL)恒沸并在50℃下干燥过夜, 以得到呈黄色/棕色固体的HBr盐(16g)。然后将盐溶解于 POCl_3 (250mL)并加热至100℃持续36h。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩, 并且用甲苯(3×100mL)恒沸。用EtOAc(500mL)稀释所得残余物并将水(100mL)和层分离。用EtOAc(3×100mL)萃取水层, 并且将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩, 以得到残余物, 将残余物与EtOAc/庚烷(1:1)一起研磨, 以得到呈白色固体的4-氯-N-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(7.4g, 产率: 80%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}^+$): 213.0。

[0931] 5. (R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯的合成



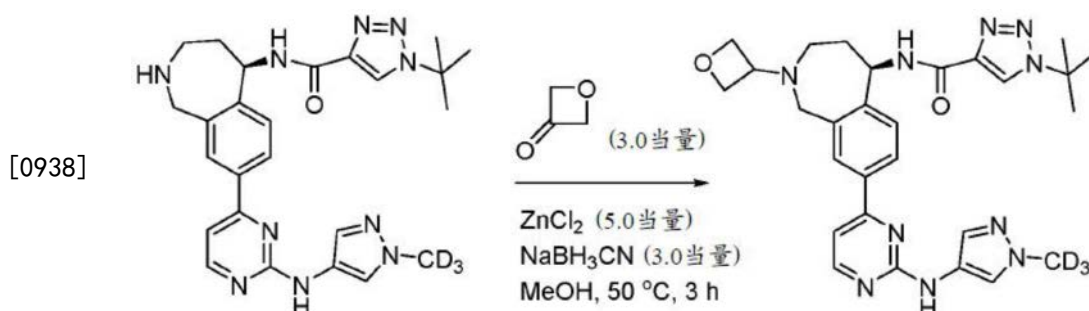
[0933] 向(R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(4.6g, 8.5mmol)于1,4-二噁烷(100mL)和水(20mL)中的溶液中添加4-氯-N-(1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(1.8g, 8.5mmol), 添加 K_2CO_3 (2.4g, 17mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (0.7g, 0.85mmol)。在100℃、氮气下将混合物搅拌16h。冷却至室温之后, 将混合物用EtOAc(300mL)稀释并用饱和盐水(100mL)洗涤。用EtOAc(3×100mL)萃取水层, 并且将有机物合并, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在真空中浓缩以得到残余物。将粗物质通过硅胶柱色谱法(梯度庚烷/EtOAc=100:0-0:100)纯化, 以得到呈黄色固体的(R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂 草 -2-羧酸叔丁酯(3.2g, 产率: 55%)ESI-MS($\text{M}+\text{H}^+$): 590.4。

[0934] 6. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂 草 -5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成



[0936] 向(R)-5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)-8-(2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(3.2g, 5.5mmol)于CH₂Cl₂(40mL)中的溶液中添加TFA(40mL)。在室温下将混合物搅拌3h。将溶剂移除并将粗物质再溶解于MeOH(30mL)/水(20mL)中。将混合物用NH₄OH碱化至pH=8-9并用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(3.0g,产率:86%)。ESI-MS(M+H)⁺:490.2。

[0937] 7. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。



[0939] 将(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(2.6g,15.9mmol)溶解于MeOH(160mL)中并用氧杂环丁烷-3-酮(1.15g,16.0mmol)、ZnCl₂(3.6g,26.5mmol)和NaBH₃CN(1.0mg,15.9mmol)处理。在50℃下将混合物搅拌16h,在真空中浓缩,并且将粗物质通过硅胶色谱法(梯度CH₂Cl₂:MeOH 100:10)纯化,以得到黄色固体,将其通过溶解于MeOH(100mL)和CH₂Cl₂(500mL)中进一步洗涤纯化,并且用水(100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤,将有机层分离,干燥(Na₂SO₄),过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(2.32g,67%产率:55%)。ESI-MS(M+H)⁺:546.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ:9.46(s,1H),8.98(d,J=8.3Hz,1H),8.74(s,1H),8.46(d,J=5.6Hz,1H),7.95(m,3H),7.54(s,1H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.25(d,J=5.2Hz,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)。

[0940] 实施例27c.化合物27的晶形A和晶形G的制备

[0941] 在室温(25℃)下将化合物(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基))-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(1200g, 2.47mol)添加至20L反应器中,接着在25℃下添加24L 1,2-二氯乙烷。向溶液中添加氧杂环丁烷-3-酮(534g, 24.7mol)、NaBH(OAc)₃(523g, 2.47mol)和AcOH(24mL, 0.17当量)。在室温下将额外量NaBH(OAc)₃(1046g, 4.94mol)一次性添加至反应器中。在25℃下将混合物搅拌16h。在室温下将冰水(12kg)缓慢添加至反应器中。将有机层分离,并且用二氯甲烷(3×12L)萃取水层三次。将合并的有机层用盐水(20L)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂:MeOH=20:1)纯化,以得到(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基))-2-(氧杂环丁烷-3-基))-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物27)。

[0942] 将纯化的化合物27(950g)和EtOH(5L)剧烈搅拌4h,并且将浆料过滤并用1L EtOH洗涤。在45℃下将所得湿滤饼在真空下干燥约24h,直至达到恒重以得到晶形A(960g,产率85.7%,纯度99%)。

[0943] 将300.2mg晶形A称重至20mL玻璃小瓶中,接着添加6mL乙酸异丙酯(IPAc)以供悬浮。在50℃下以约1000rpm的速率将样品磁力搅拌三天。三天后将固体通过过滤来分离,然后在室温、真空下干燥约5h,以产生晶形G。

[0944] 或者,向2.1g晶形A中装填15体积二氯甲烷(mL/g)。在 $T_j - T_r = 20K$ 且 $T_{j_最大} = 110℃$ 的条件下使用迪安-斯塔克分离器(Dean-Stark trap)在气氛条件下蒸馏所得混合物,其中 T_j =护套温度, T_r =反应/反应器温度,并且 $T_{j_最大}$ =最大护套温度。移除5mL或2体积二氯甲烷,接着添加2体积乙酸异丙酯(IPAc)。在 $T_j - T_r = 40K$ 且 $T_{j_最大} = 110℃$ 的条件下继续蒸馏直至移除10mL或5体积溶剂。然后添加5体积IPAc,接着继续蒸馏以再移除10mL或5体积溶剂。添加5体积IPAc,接着添加30mL IPAc。搅拌所得混合物,并且在周末使温度在20℃至60℃之间循环以形成浆料,并且将形式G从浆料分离。

[0945] 粉末X射线衍射

[0946] 使用利用Cu Ka辐射的XRD-D8 X射线粉末衍射计(Bruker, Madison, WI)研究化合物的结晶性。仪器配备有长细焦X射线管。管电压和安培数分别设定至40kV和40mA。发散和散射狭缝设定成1°,并且接收狭缝设定成0.15mm。衍射辐射通过Lynxeye检测器检测。使用在1.6°/min下从3至42°2θ的θ-2θ连续扫描。通过将其放置于零背景板上制备样品以供分析。

[0947] 晶形A的粉末X射线衍射(PXRD)图示出于图1中,并且主峰列举于表1中。晶形G的PXRD图示出于图4中,并且主峰列举于表2中。

[0948] 表1. 晶形A的PXRD峰清单

[0949]	2θ 角	净强度	相对强度
	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

[0950]

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

[0951] 表2. 晶形G的PXRD峰清单

[0952]

2θ角	净强度	相对强度
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

[0953] 差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)

[0954] 使用Discovery差示扫描量热仪(DSC) (TA Instruments) 和Discovery热重量分析仪(TGA) (TA Instruments) 检查化合物的热性质。将样品密封于密闭铝DSC托盘中以供DSC分析并于敞开的铝托盘中以供TGA分析。DSC和TGA研究均以10℃/分钟的从25℃至300℃的线性梯度执行热分析。

[0955] 晶形A的差示扫描量热法(DSC)分析显示形式A的起始温度为175.6℃并且熔融温度为186℃(图2)。

[0956] 晶形G的DSC分析显示形式G的起始温度为215.4℃并且熔融温度为217.3℃(图5)。

[0957] 化合物27的形式A的TGA分析显示3.16%失重,这指示形式A为水合物(图3)。

[0958] 化合物27的形式G的TGA分析显示直至熔融也没有失重,这指示形式G为无水的(图5)。

[0959] 固态NMR

[0960] 在Champaign,IL的Spectral Data Services的363MHz Tecmag Redstone分光计上获得¹³C CP/MAS(交叉极化/魔角旋转)固态NMR谱。将每种样品装填至以kel-F端帽封闭的7mm(OD)氧化锆转子中以便随后进行数据采集。所有三份样品在转子中均为约一半满。在Doty XC 7mm CP/MAS探针上以91MHz的观测频率获得¹³C CP/MAS NMR谱(旋转7kHz,1H脉宽5.0μs,谱宽29.8kHz,采集时间0.0344s,CP脉宽2ms,松弛延迟5.0s,扫描数1296)。谱参考在176ppm下的甘氨酸羰基碳的外部样品的化学位移并使用Nuts处理(谱线增宽为10Hz)。使用MNOVA处理谱的峰列表和重迭。

[0961] 形式A和形式G的¹³C CP/MAS固态NMR分别示出于图3B和图6B中。诊断性化学位移列举于表3中。

[0962] 表3. 化合物27的固体形式的诊断性¹³C CP/MAS NMR化学位移

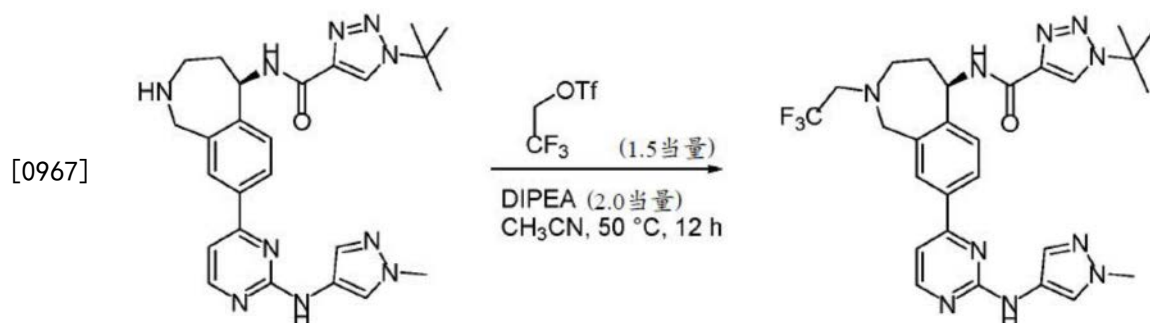
[0963]

峰指定*	形式 A (ppm)	形式 G (ppm)
羰基	163.2	163.6

[0964]	芳族碳		163.2
		159.5	
		157.9	
		156.2 (肩峰)	159.4
		143.7	147.0
		142.5 (肩峰)	146.0
		135.8	141.5
		134.4	140.6
		132.3	137.1
		130.5	136.0
		129.6	130.2
		126.9	125.9
		124.7	125.0
		123.6	120.7
		106.1	105.9
		105.1	104.4
	脂族碳	77.4	77.7
		75.9	76.8
		60.7	75.5
		59.5	61.4
		55.9	60.9
		51.6	58.2
		50.3	54.4
		39.5	51.7
		37.9	49.9
		35.2	40.0
		30.1	37.3
		29.1	30.0

[0965] *此为基于化学结构和ChemDraw化学位移预测以及DMSO中溶液¹³C NMR谱的临时指定

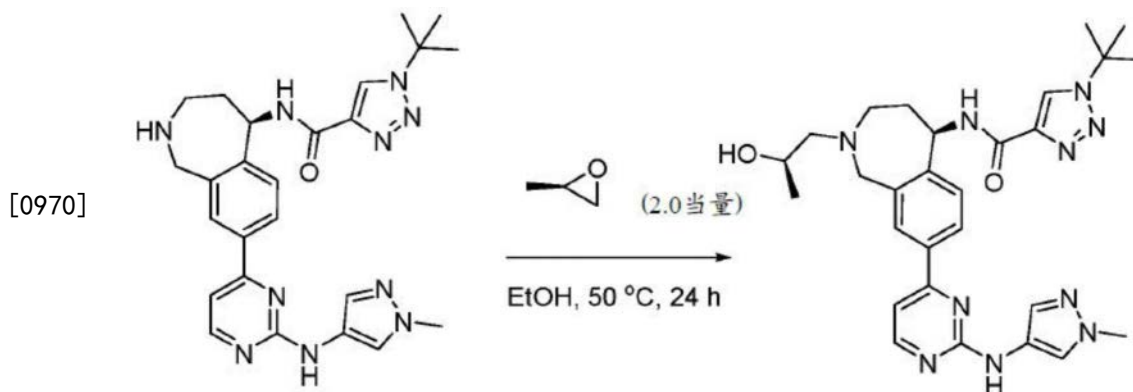
[0966] 实施例28. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物28)



[0968] 向(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(200mg, 0.4mmol)于CH₃CN(5mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(190mg, 0.6mmol)。在50℃下将混合物搅拌12h。浓缩反应混合物之后,将残余物通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=1:1)纯化,以得到呈

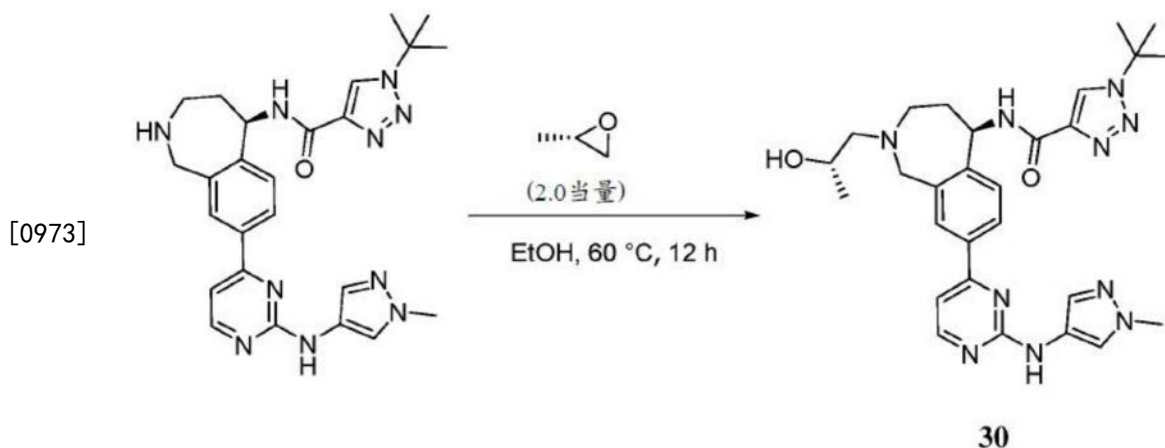
黄色固体的(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(85mg,产率:36%)。ESI-MS (M+H)⁺:569.3。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ :8.54(s, 1H), 8.42(d, J=5.2Hz, 1H), 8.03-7.99(m, 3H), 7.61(s, 1H), 7.49(d, J=7.6Hz, 1H), 7.22(d, J=5.2Hz, 1H), 5.60-5.57(m, 1H), 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)。

[0969] 实施例29. 1-(叔丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物29)



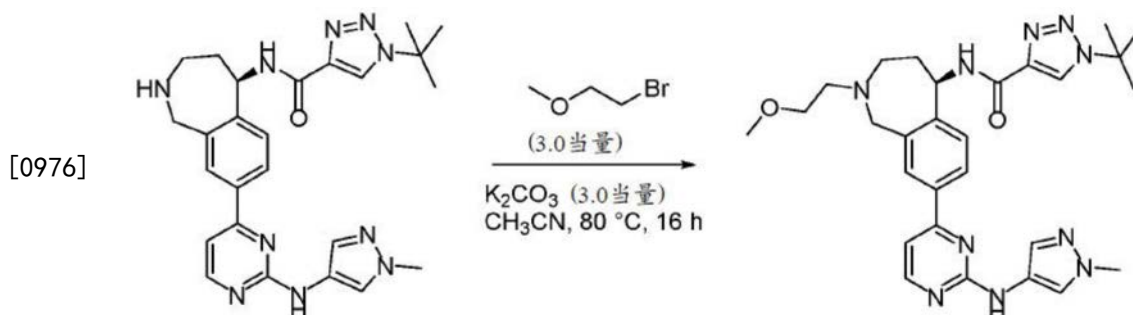
[0971] 向(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(250mg, 0.51mmol)于EtOH(5mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基环氧乙烷(58mg, 1.0mmol)。在50℃下将混合物搅拌24h。浓缩之后,将残余物通过硅胶柱(石油醚/EtOAc=1:2)纯化,以得到呈白色固体的1-(叔丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(110mg,产率:40%)。ESI-MS (M+H)⁺:545.3。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ :8.42(s, 1H), 8.28(d, J=5.2Hz, 1H), 7.93-7.84(m, 3H), 7.52(s, 1H), 7.35(d, J=8.8Hz, 1H), 7.09(d, J=5.2Hz, 1H), 5.46(d, J=10Hz, 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=6.0Hz, 3H)。

[0972] 实施例30. 1-(叔丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物30)



[0974] 1-(叔丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成类似于1-(叔丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成(实施例29)。将粗物质通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-(叔丁基)-N-((R)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(97mg,产率:44%)。ESI-MS(M+H)⁺:545.3。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ:8.54(s,1H),8.41(d,J=5.2Hz,1H),8.01-7.97(m,3H),7.63(s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=5.6Hz,1H),5.57(d,J=9.6Hz,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=6.4Hz,3H)。

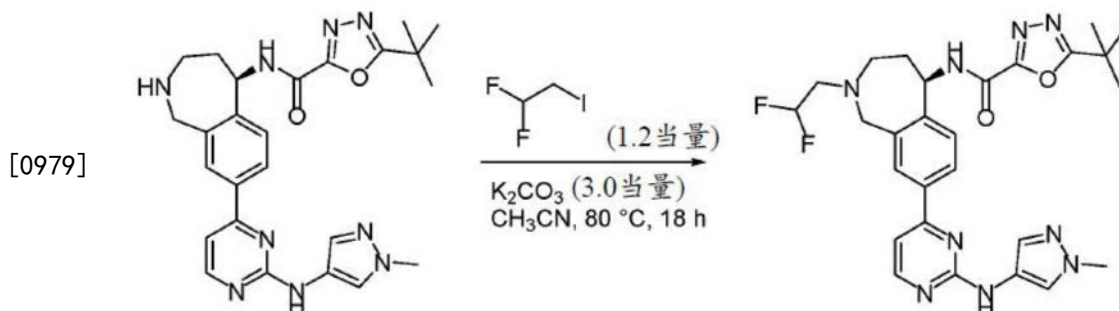
[0975] 实施例31. (R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物31)



[0977] 向(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(140mg,0.29mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(121mg,0.87mmol)和K₂CO₃(120mg,0.87mmol)。在80℃下将混合物搅拌16h。用水(20mL)稀释之后,用CH₂Cl₂(30mL×2)萃取混合物。将合并的有机层用H₂O(20mL×2)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将粗物质通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂⁵-基)-1H-

1,2,3-三唑-4-甲酰胺(66mg,产率:42%)。ESI-MS(M+H)⁺:545.1。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ: 8.41(d,J=5.2Hz,1H),8.18(s,1H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),7.90(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.53(s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.04(d,J=5.2Hz,1H),6.97(s,1H),5.60(t,J=8.8Hz,1H),4.19-4.07(m,2H),3.91(s,3H),3.57(t,J=5.6Hz,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)。

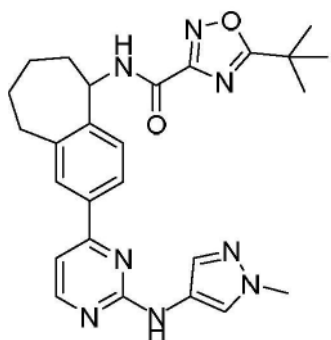
[0978] 实施例32. (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物32)



[0980] 向(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(105mg,0.21mmol)于CH₃CN(8mL)中的溶液中添加1,1-二氟-2-碘乙烷(23μL,0.26mmol)和碳酸钾(89mg,0.64mmol)。在80℃下将混合物搅拌18h。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩并将粗产物通过制备型HPLC(具有0.05%TFA的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2,2-二氟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂^草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(30mg,产率:25%)。ESI-MS(M+H)⁺:552.0。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ:8.42(d,J=5.3Hz,1H),8.23(d,J=8.4Hz,1H),8.19(s,1H),7.95(s,1H),7.68-7.65(m,1H),7.62(d,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=5.5Hz,1H),6.40(tt,J=53.5Hz,3.6Hz,1H),5.70(dd,J=9.8Hz,2.5Hz,1H),4.83(br d,J=14.3Hz,1H),4.67(br d,J=14.3Hz,1H),3.90(s,3H),3.83-3.67(m,2H),3.59(dt,J=15.0Hz,3.4Hz,2H),2.52-2.31(m,2H),1.49(s,9H)。

[0981] 实施例33. 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物33)

[0982]



33

[0983] 1. (E)-5-(3-溴苯基)戊-4-烯酸

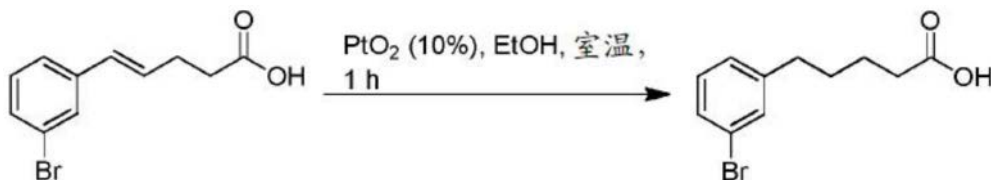
[0984]



[0985] 在0℃下向溴化(3-羧基丙基)三苯基磷(12.87g, 30mmol, 1.0当量)于无水DMSO(50mL)的溶液中分批添加NaH(3g, 75mmol, 2.5当量)。在室温下将反应物搅拌30min, 之后逐滴添加3-溴苯甲醛(5.5g, 30mmol, 1.0当量)。在室温下将混合物再搅拌2h, 然后倾倒至水(200mL)中并用EtOAc(100mL)萃取。将水溶液用浓HCl酸化并用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚/EtOAc=2:1)纯化, 以得到呈黄色油状物的(E)-5-(3-溴苯基)戊-4-烯酸(4.4g, 产率: 58%)。ESI-MS (M+1)⁺: 254.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.48(s, 1H), 7.33(d, J=7.6Hz, 1H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 7.15(t, J=8.0Hz, 1H), 6.39-6.35(m, 1H), 6.23-6.19(m, 1H), 2.55-2.53(m, 4H)。

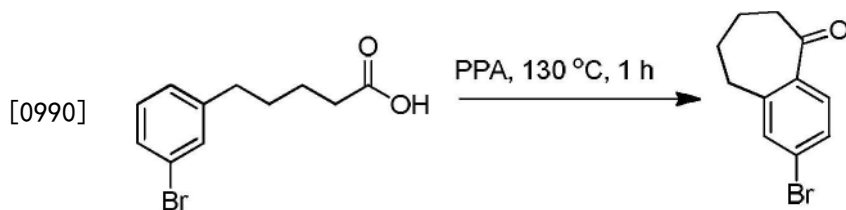
[0986] 2. 5-(3-溴苯基)戊烯酸的合成

[0987]



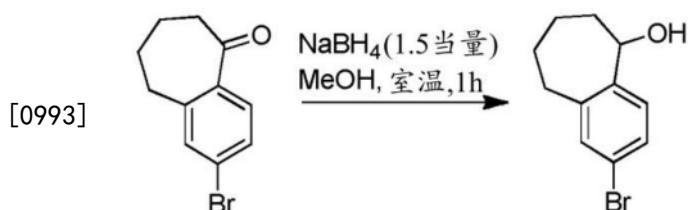
[0988] 向(E)-5-(3-溴苯基)戊-4-烯酸(2.4g, 9.4mmol, 1.0当量)于乙醇(20mL)中的溶液中添加PtO₂(200mg, 10%)。在氢气气氛下将混合物搅拌1h。将催化剂过滤出, 并且将所得滤液浓缩以得到呈黄色固体的目的化合物5-(3-溴苯基)戊烯酸(2.1g, 产率: 87%), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS (M+1)⁺: 256.9。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.24(s, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.06-7.03(m, 2H), 2.50(t, J=6.8Hz, 2H), 2.20(t, J=6.8Hz, 2H), 1.53-1.51(m, 4H)。

[0989] 3. 2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-酮的合成



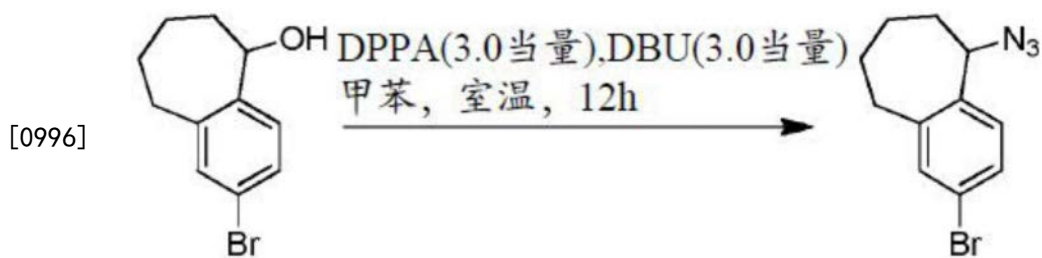
[0991] 在130℃下将5-(3-溴苯基)戊烯酸(2.1g, 8.2mmol, 1.0当量)于PPA(5ml)中的混合物搅拌1h。冷却之后,用NaOH(1N)将混合物碱化至pH=7~8。用EtOAc(200mL×2)萃取混合物。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC(梯度:5%B增加至95%B, A:0.5%NH₃水溶液, B:CH₃CN)纯化,以得到呈无色油状物的2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-酮(1.1g, 产率:56%)。ESI-MS (M+H)⁺:239.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 2.89(t, J=6.8Hz, 2H), 2.72(t, J=6.0Hz, 2H), 1.90-1.79(m, 4H)。

[0992] 4. 2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-醇的合成



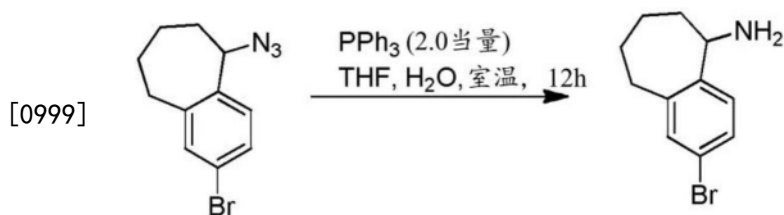
[0994] 向2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-酮(600mg, 2.5mmol, 1.0当量)于MeOH(10mL)中的溶液中添加NaBH₄(144mg, 3.8mmol, 1.5当量),并且然后在室温下搅拌1h。蒸发溶剂之后,将残余物通过硅胶柱(EtOAc/己烷=1:5)纯化,以得到呈白色固体的2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-醇(600mg, 产率:99%)。ESI-MS (M+H-17)⁺:222.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:7.34-7.30(m, 2H), 7.24(s, 1H), 4.88-4.86(m, 1H), 2.88-2.82(m, 1H), 2.70-2.63(m, 1H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.81-1.72(m, 4H)。

[0995] 5. 5-叠氮基-2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯的合成



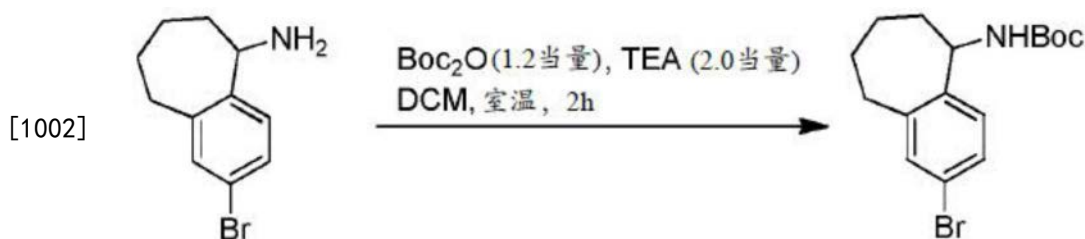
[0997] 将2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-醇(600mg, 2.5mmol, 1.0当量)于甲苯(10mL)中的溶液在冰浴中在N₂下冷却并一次性用DPPA(2.06g, 7.5mmol, 3.0当量)处理,接着用DBU(1.14g, 7.5mmol, 3.0当量)处理。将反应温度保持0℃持续1h,然后升温至室温持续12h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用2N HCl(2×50mL)、盐水洗涤,并且将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤然后浓缩。将粗产物通过硅胶柱(用PE洗脱)纯化,以得到呈黄色油状物的5-叠氮基-2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯(350mg, 产率:45%)。ESI-MS (M+H-N₃)⁺:223.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:7.31-7.29(m, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 4.72(t, J=5.2Hz, 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)。

[0998] 6. 2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-胺的合成



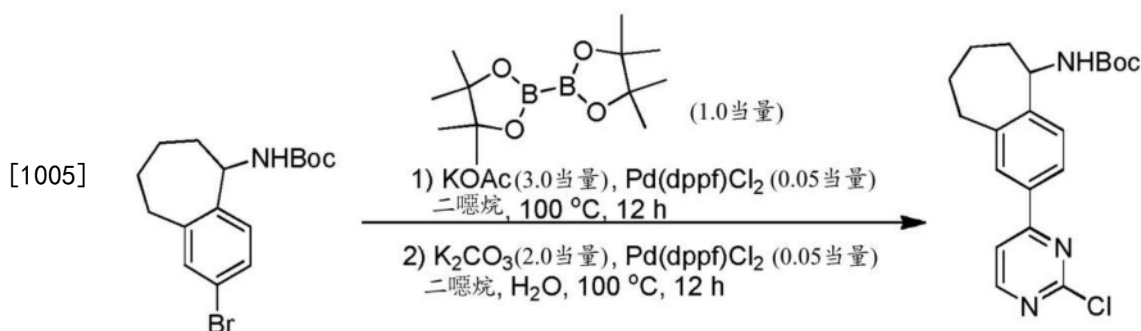
[1000] 向5-叠氮基-2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯(375mg, 1.4mmol, 1.0当量)于THF(5mL)和 H_2O (0.5mL)中的混合物中添加 PPh_3 (741mg, 2.8mmol, 2.0当量)。在室温下将混合物搅拌12h。将混合物用HCl(1N)酸化至pH=1并用EtOAc(100mL)萃取。用NaOH(1N)将分离的水层碱化至pH=10。将所得沉淀物收集并干燥,以得到呈白色固体的2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-胺(360mg, 产率:100%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}-17$) $^+$:222.9。

[1001] 7. (2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯



[1003] 向(2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg, 1.5mmol, 1.0当量)于 CH_2Cl_2 (5mL)和三乙胺(303mg, 3.0mmol, 2.0当量)中的溶液中添加 Boc_2O (394mg, 1.8mmol, 1.2当量)。在室温下将混合物搅拌2h。用EtOAc(100mL)稀释之后,将混合物用水(100mL \times 2)洗涤。将有机层浓缩并通过硅胶柱(PE:EtOAc=30:1)纯化,以得到呈白色固体的(2-溴-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(310mg, 产率:61%)。ESI-MS($\text{M}-55$):284.0。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.29-7.23(m, 2H), 7.10(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.82(m, 2H), 2.84-2.75(m, 2H), 1.88-1.83(m, 5H), 1.44(s, 9H)。

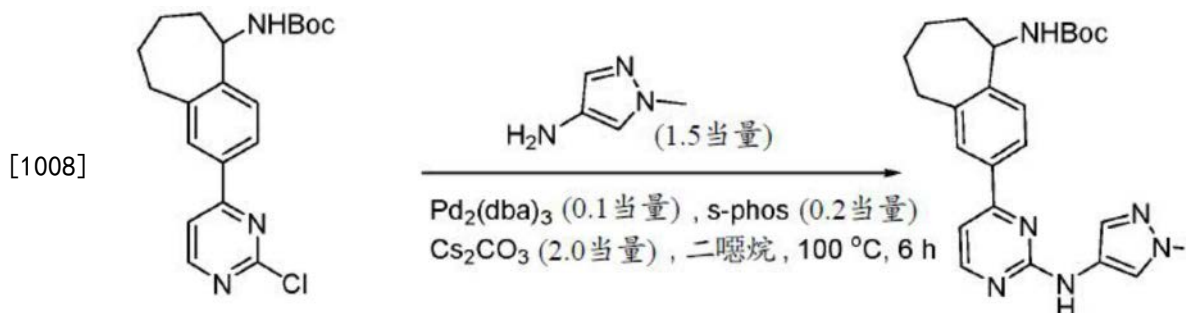
[1004] 8. (2-(2-氯嘞啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[1006] (2-(2-氯嘞啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成类似于4-(2-氯嘞啶-4-基)-2-甲基苄基氨基甲酸叔丁酯的合成。将混合物浓缩并通过硅胶柱(PE:EtOAc=4:1)纯化,以得到呈白色固体的(2-(2-氯嘞啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 产率:66%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}$) $^+$:374.1。

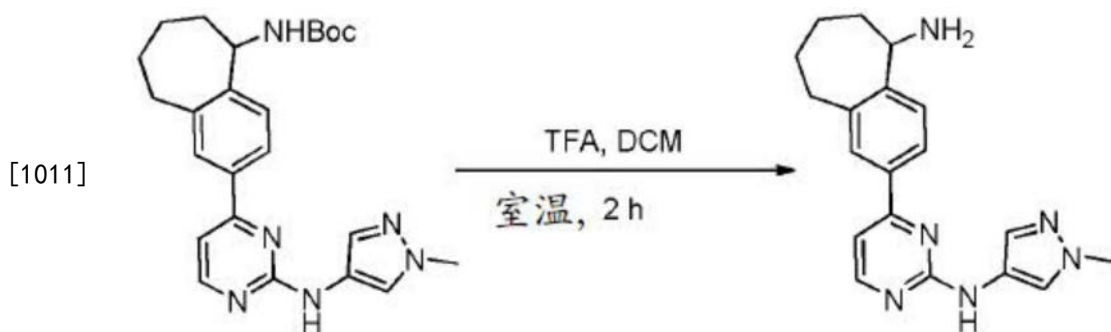
[1007] 9. (2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘞啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]

轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



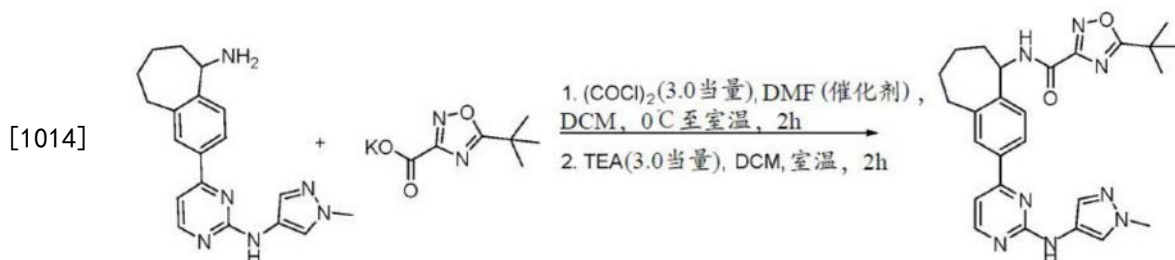
[1009] 在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 、 N_2 下将(2-(2-氯嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.34mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(195mg, 2.01mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (120mg, 0.13mmol)、S-phos(111mg, 0.27mmol)和 Cs_2CO_3 (870mg, 2.68mmol)于1,4-二噁烷(12ml)中的混合物搅拌6h。将混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱(EtOAc)纯化,以得到呈白色固体的(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(480mg, 产率:83%)。ESI-MS($\text{M}+\text{H}$) $^+$:435.3。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :8.46(d, $J=5.2\text{Hz}$, 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)。

[1010] 10. 4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成



[1012] 在室温下将(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg, 0.55mmol)于TFA(4.0mL)和 CH_2Cl_2 (4.0mL)中的混合物搅拌2h。然后将反应混合物浓缩以得到呈黄色油状物的化合物4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(250mg, 粗),将其用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS($\text{M}+\text{H}$) $^+$:335.3。

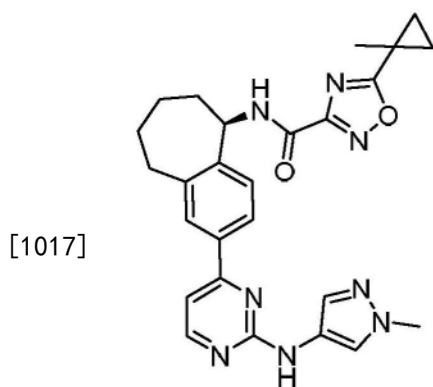
[1013] 11. 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



[1015] 5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四

氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例2中8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成。将残余物通过制备型HPLC(具有0.05% NH_4HCO_3 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(120mg,产率:42%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$):487.3。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ :8.43(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.96(m, 2H), 7.51-7.30(m, 3H), 6.74(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.44(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H), 3.09-3.03(m, 2H), 2.10-1.43(m, 6H), 1.54(s, 9H)。

[1016] 实施例34. (R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物34)



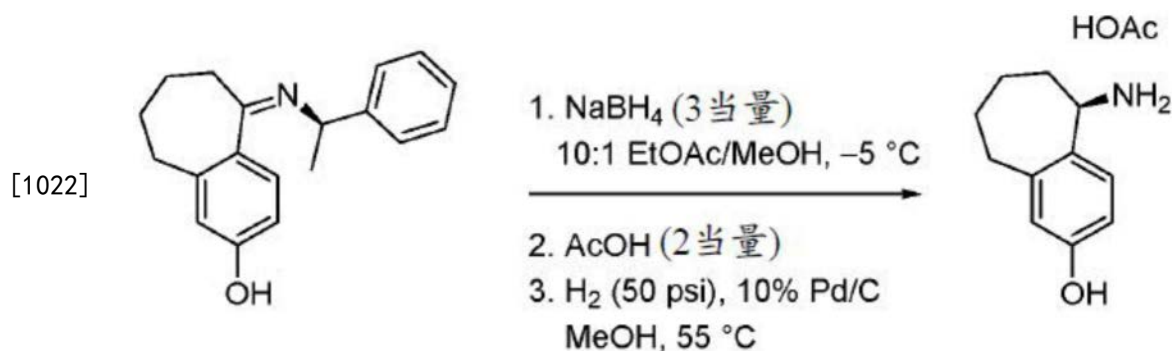
34

[1018] 1. (R,Z)-5-((1-苯基乙基)亚氨基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇的合成



[1020] 将2-羟基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-酮(Herdman C.A.等人, Structural interrogation of benzosuberene-based inhibitors of tubulin polymerization, Bioorganic&Medical Chemistry, 23(24), 7497-7520, 2015) (10g, 57mmol)、(R)-(+)- α -甲基苄基胺(9.0g, 74mmol)和对甲苯磺酸(0.48g, 2.84mmol)于150mL甲苯中的浆料混合物用迪安斯塔克设备(Dean Stark apparatus)加热回流。16h之后,将迪安斯塔克设备移除并继续回流直至蒸馏出约80mL甲苯,在此期间固体结晶。将混合物冷却至0℃,保持在0℃2h,并且然后过滤,以得到呈棕褐色固体的(R,Z)-5-((1-苯基乙基)亚氨基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇(干燥之后,13.5g,产率:85%)。将粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1021] 2. (R)-5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇乙酸酯的合成

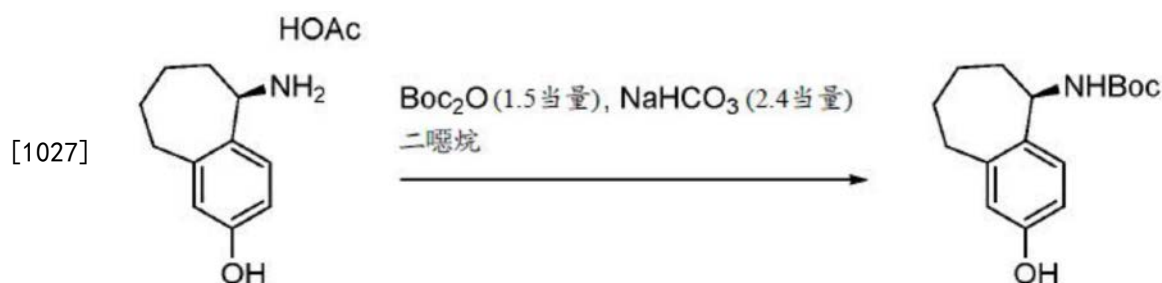


[1023] 将(R,Z)-5-((1-苯基乙基)亚氨基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇(13.5g, 48mmol)于10:1EtOAc/MeOH(148mL)中的浆料冷却至 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 。分批添加固体 NaBH_4 (5.45g, 144mmol),同时维持温度低于 $5\text{ }^\circ\text{C}$ 。在 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 下将混合物搅拌40min。1h之后,添加水(135mL),接着添加5N HCl直至pH为约6。分离各层,并且用135mL EtOAc萃取水层。将合并的有机物经盐水(100mL)洗涤并干燥(Na_2SO_4)并且过滤,以得到(R)-5-((R)-1-苯基乙基)氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇溶液,将其向下进行。

[1024] 向(R)-5-((R)-1-苯基乙基)氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇(48mmol)于EtOAc(约185mL)中的溶液中添加乙酸(5.8g, 96mmol)。然后将溶液浓缩并向下进行。

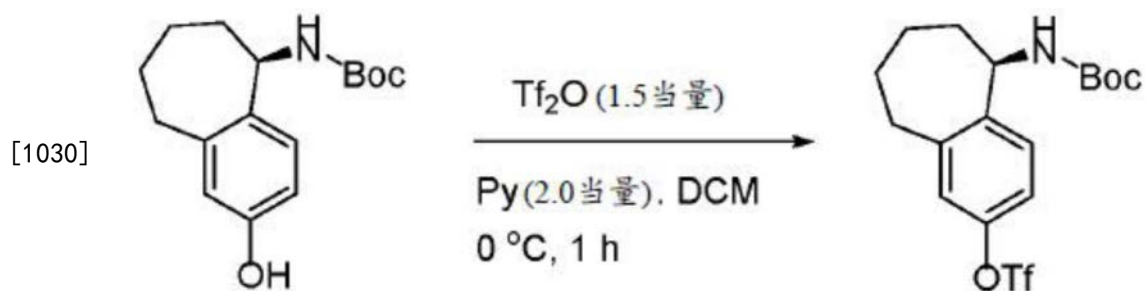
[1025] 添加MeOH(200mL),接着添加10%Pd/C(1.4g, 10%wt%)。在 $55\text{ }^\circ\text{C}$ 、 H_2 (50psi)气氛下将混合物搅拌16h。将混合物过滤并将滤液浓缩。添加甲基叔丁基醚(100mL),接着添加石油醚(100mL)。在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下将混合物搅拌2h并过滤。在 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 下干燥之后,分离出(R)-5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇乙酸酯(9.9g, 产率:87%(三个步骤))。

[1026] 3. (R)-(2-羟基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



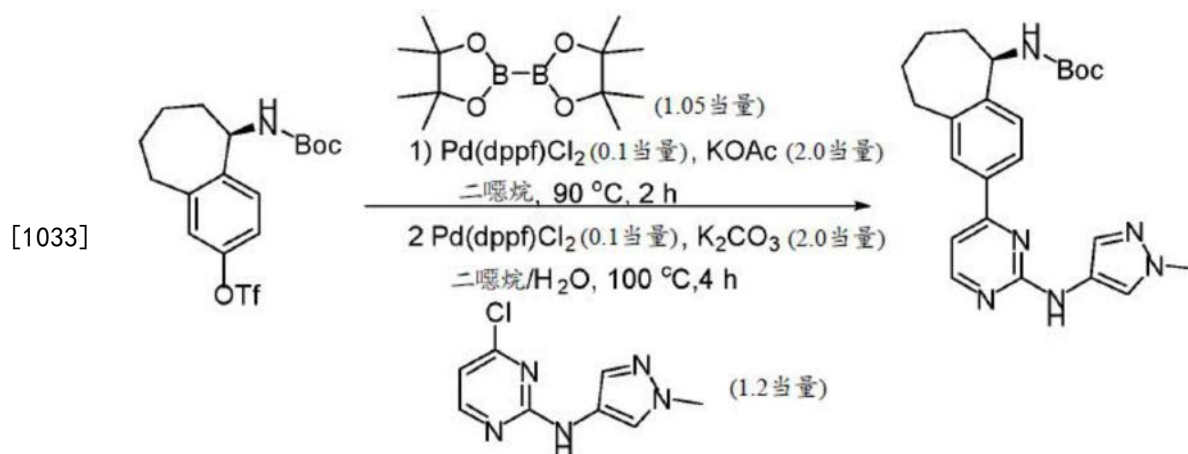
[1028] 向(R)-5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-醇乙酸酯(9.9g, 42mmol)于二噁烷(50mL)中的溶液中添加水性 NaHCO_3 (1N, 100mL, 100mmol),接着添加 Boc_2O (13.7g, 63mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。添加EtOAc(150mL)并将各层分离。用EtOAc(150mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。添加MTBE(150mL),接着添加石油醚(150mL)。搅拌2h之后,将混合物过滤并将滤液浓缩以得到油状物。将粗物质通过硅胶色谱法纯化,以得到呈白色固体的(R)-(2-羟基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(7.8g, 产率:67%, ee:98.5%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.06(s, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 6.94(d, $J=8.8\text{Hz}$, 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)。

[1029] 4. 三氟甲烷磺酸(R)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基酯的合成



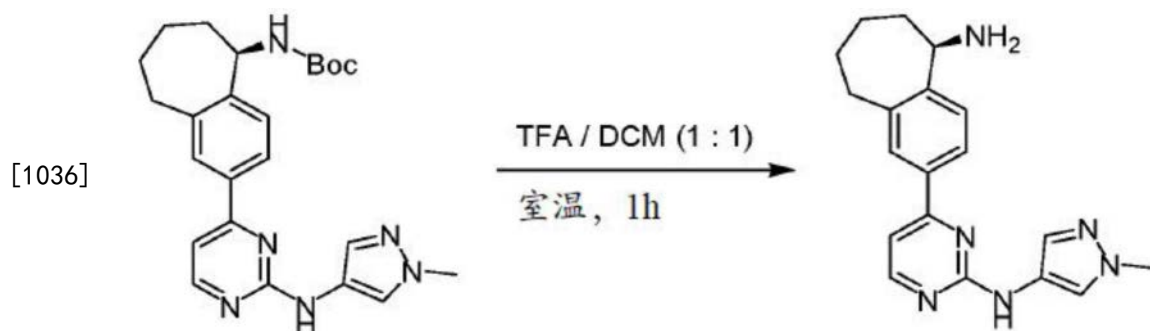
[1031] 在 0°C 下向(R)-2-(2-(羟基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.6mmol)和吡啶(570mg, 7.2mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加 Tf_2O (1.5g, 5.4mmol)。在 0°C 下将混合物搅拌1h。用水(20mL)稀释之后,用DCM($3 \times 40\text{mL}$)萃取混合物。将合并的有机层通过水性 NaHSO_4 (0.5N, 20mL)洗涤以将水层调整至 $\text{pH}=5-6$,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 410.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 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)。

[1032] 5. (R)-2-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



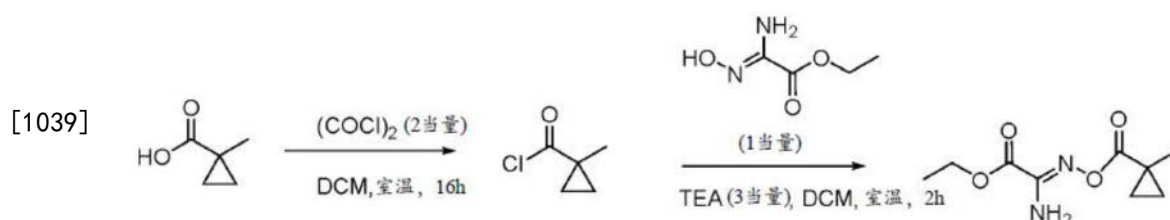
[1034] (R)-2-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成类似于5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂草-2(3H)-羧酸叔丁酯的合成(实施例2,步骤11)。将粗产物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-2-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯(420mg,产率68%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 435.2。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.41-8.37 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.55-7.36 (m, 4H), 7.05 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 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)。

[1035] 6. (R)-4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成



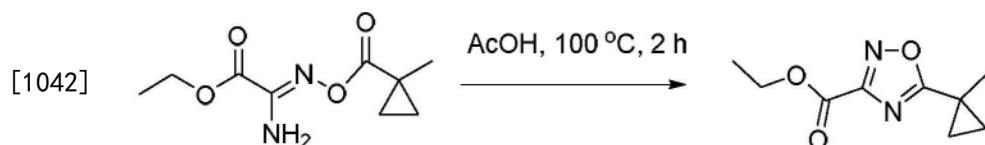
[1037] (R)-4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺的合成类似于实施例2步骤12中所述的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS (M+H)⁺:335.2。

[1038] 7. (Z)-2-氨基-2-(((1-甲基环丙烷-1-羰基)氧基)亚氨基)乙酸乙酯的合成



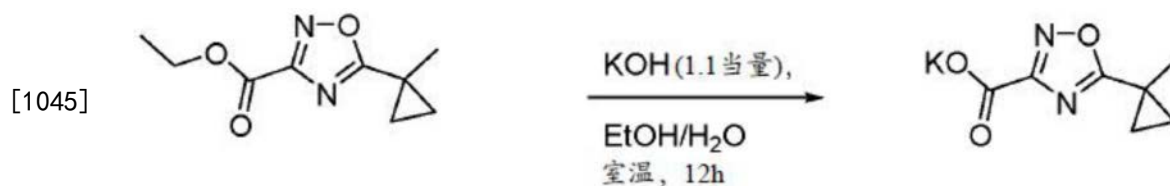
[1040] 向1-甲基环丙烷-1-羧酸 (2g, 20mmol) 于DCM (50mL) 中的溶液中添加(COCl)₂ (5g, 40mmol)。将混合物在室温下搅拌16h,然后浓缩以得到中间物酰氯。向(Z)-2-氨基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯 (2.6g, 20mmol) 和三乙胺 (6g, 60mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加中间物酰氯于DCM (20mL) 中的溶液。在室温下将反应物搅拌2h,通过水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈白色固体的(Z)-2-氨基-2-(((1-甲基环丙烷-1-羰基)氧基)亚氨基)乙酸乙酯 (3.0g, 产率:63%)。ESI-MS (M+H)⁺:215.1。

[1041] 8. 5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯的合成



[1043] 在100 °C下将(Z)-2-氨基-2-(((1-甲基环丙烷-1-羰基)氧基)亚氨基)乙酸乙酯 (3.0g, 14mmol) 于AcOH (20mL) 中的溶液搅拌2h然后浓缩。将残余物用DCM (20mL) 稀释,通过饱和NaHCO₃溶液 (3×10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚:EtOAc = 10:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯 (1.1g, 产率:52%)。ESI-MS (M+H)⁺:197.1。

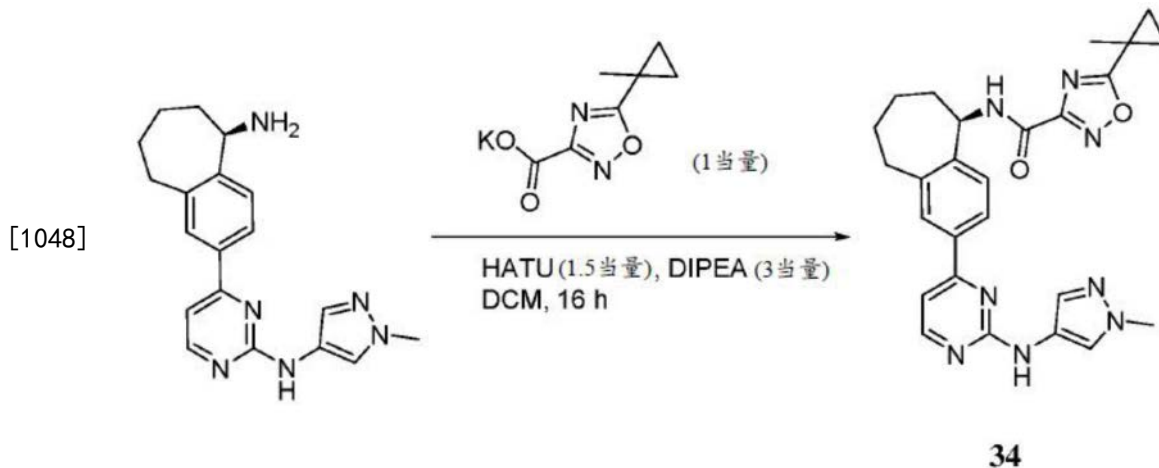
[1044] 9. 5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸钾的合成



[1046] 将5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯 (1.0g, 5.0mmol) 和KOH (308mg,

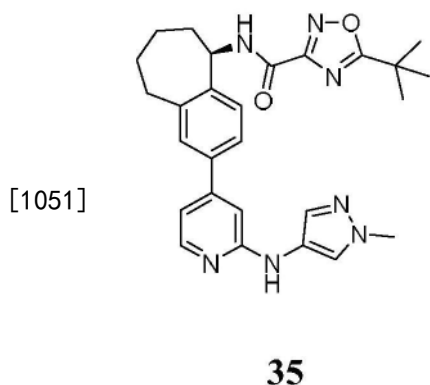
5.5mmol) 溶解于EtOH/H₂O (4:1, 20mL) 中。将反应物在室温下搅拌12h然后浓缩以得到呈黄色固体的5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸钾(1.1g, 产率:95%)。ESI-MS (M+H)⁺: 169.1。

[1047] 10. N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(I-IM₆)的合成

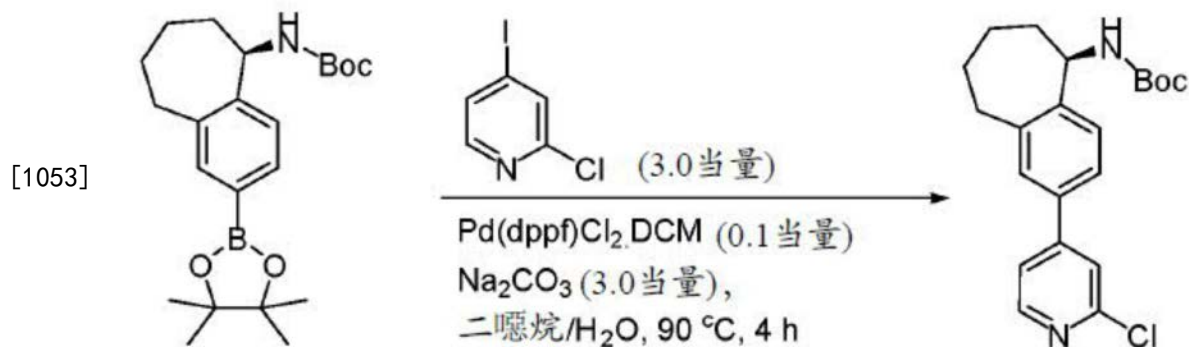


[1049] 向5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸钾(123mg, 0.6mmol)、DIPEA(232mg, 0.75mmol)和HATU(342mg, 0.9mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加(R)-4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(150mg, 0.50mmol)。在室温下将混合物搅拌1h。用水(60mL)稀释之后,用DCM(80mL×2)萃取混合物。将合并的有机层干燥并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的(R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(60mg, 产率:30%)。ESI-MS (M+H)⁺: 485.2。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.43 (d, J=10Hz, 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)。

[1050] 实施例35. (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物35)

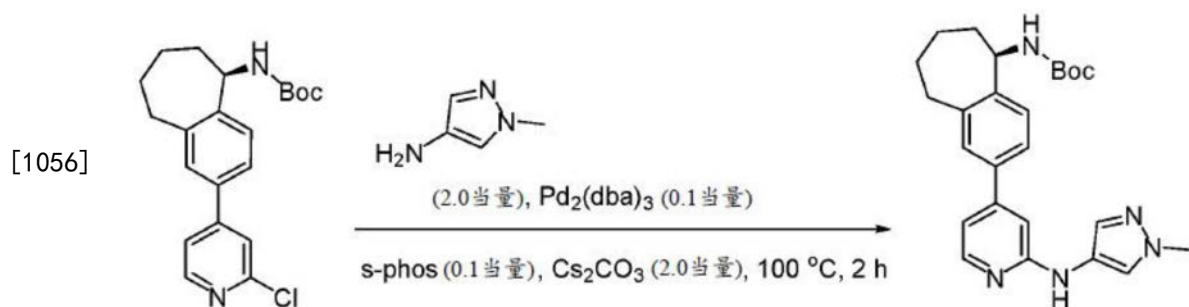


[1052] 1. (R)-2-(2-氯嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



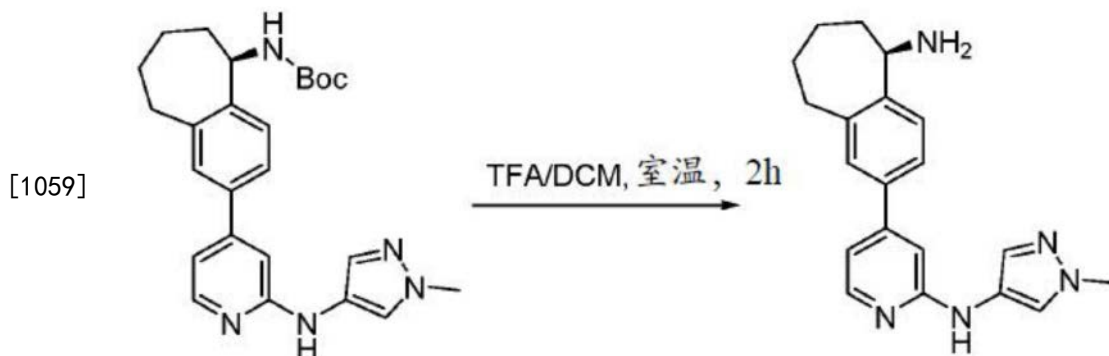
[1054] (R) - (2 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 6,7,8,9 - 四氢 - 5H - 苯并[7]轮烯 - 5 - 基) 氨基甲酸叔丁酯的合成类似于1 - (5 - (叔丁基) - 1,2,4 - 噁二唑 - 3 - 甲酰氨基) - 7 - (2 - ((1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基) - 4,5 - 二氢 - 1H - 苯并[d]氮杂~~草~~ - 3(2H) - 羧酸叔丁酯的合成(实施例1, 步骤12)。将粗物质通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{EtOAc} = 1/50$)纯化,以得到呈黄色固体的(R) - (2 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 6,7,8,9 - 四氢 - 5H - 苯并[7]轮烯 - 5 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(350mg, 产率:44%)。ESI-MS($\text{M} + \text{H}$)⁺:373.2。

[1055] 2. (R) - (2 - (2 - ((1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基) - 6,7,8,9 - 四氢 - 5H - 苯并[7]轮烯 - 5 - 基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



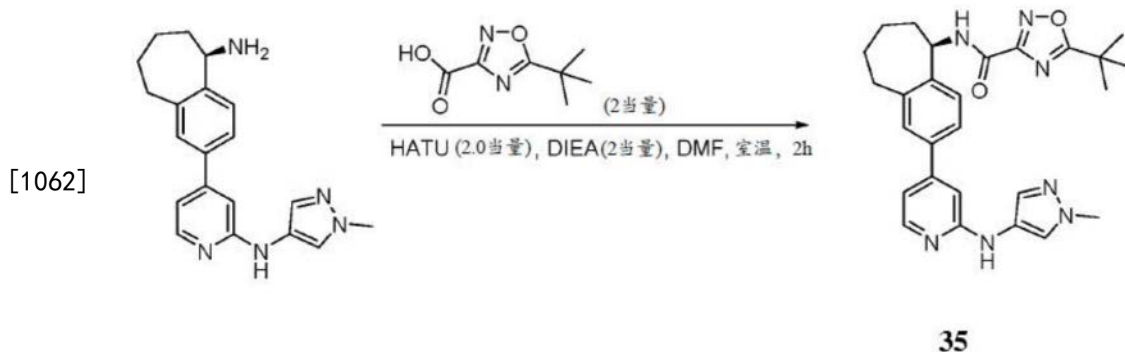
[1057] 向(R) - (2 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 6,7,8,9 - 四氢 - 5H - 苯并[7]轮烯 - 5 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.1mmol)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 胺(210mg, 2.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100mg, 0.11mmol)、SPhos(45mg, 0.11mmol)和 Cs_2CO_3 (680mg, 2.1mmol)。将混合物加热至100°C持续2h并浓缩。将粗物质通过硅胶柱色谱法($\text{MeOH}/\text{EtOAc} = 1/50$)纯化,以得到呈黄色固体的(R) - (2 - (2 - ((1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基) - 6,7,8,9 - 四氢 - 5H - 苯并[7]轮烯 - 5 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(330mg, 产率:71%)。ESI-MS($\text{M} + \text{H}$)⁺:434.2。

[1058] 3. (R) - 4 - (5 - 氨基 - 6,7,8,9 - 四氢 - 5H - 苯并[7]轮烯 - 2 - 基) - N - (1 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 基) 吡啶 - 2 - 胺的合成



[1060] (R)-4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺的合成类似于5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成(实施例1, 步骤13)。获得呈黄色固体的粗产物(R)-4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(200mg, 产率:79%)。ESI-MS (M+H)⁺:334.2。

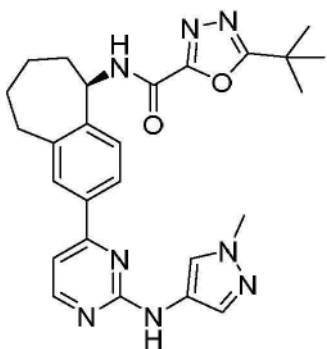
[1061] 4. (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(I-IM_65)的合成



[1063] (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例34步骤10中N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成。将混合物通过制备型HPLC(具有0.05%NH₃·H₂O的CH₃CN/H₂O作为流动相)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(100mg, 产率:88%)。ESI-MS (M+H)⁺:486.3。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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)。

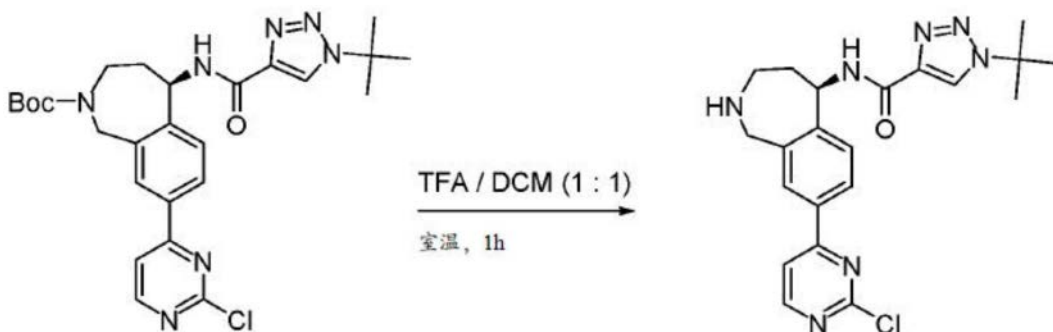
[1064] 实施例36. (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物36a)

[1065]



[1066] 1. (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成

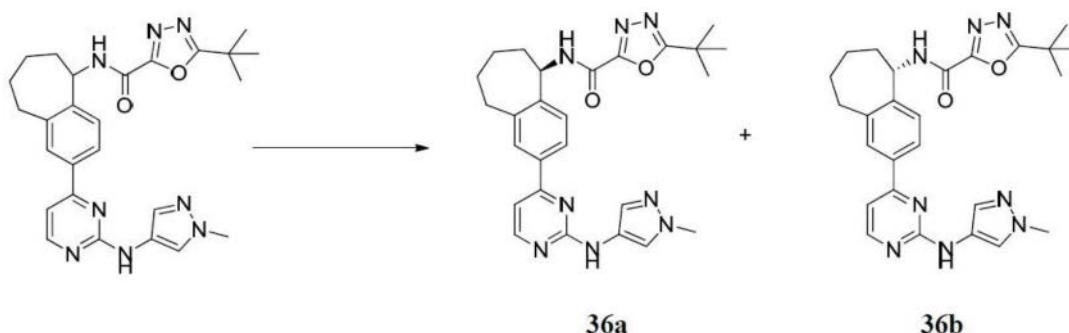
[1067]



[1068] (R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成类似于(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂~~草~~5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成(实施例9,步骤4)。将粗产物用于下一步骤而无需纯化。ESI-MS (M+H)⁺: 427.2。

[1069] 2. (R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物36a)和(S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物36b)的合成

[1070]



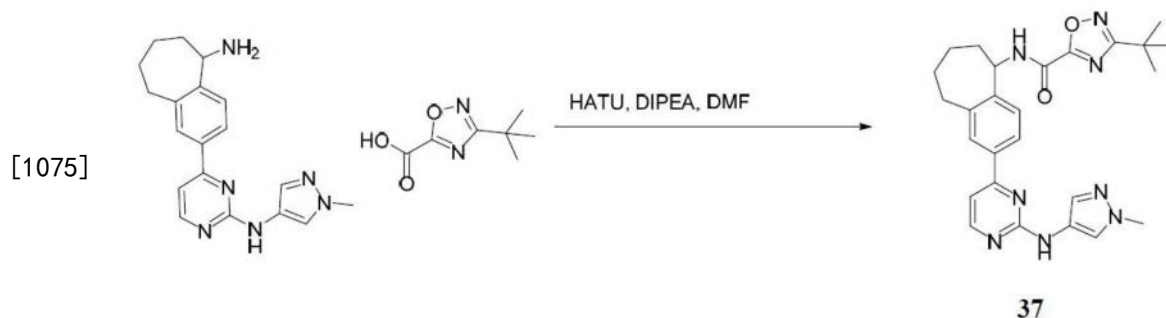
[1071] 使3-叔丁基-1,2,4-噁二唑-5-羧酸{2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚-5-基}-酰胺(76mg)经历SFC分离(IA 2x(2×15cm), 30%乙醇/CO₂, 100巴, 70mL/min, 220nm, 注射体积: 1mL, 5mg/mL, 乙醇)并产生43mg峰1(化学纯度99%, ee>99%) 和36mg峰2(化学纯度99%, ee>99%)。

[1072] 峰1被指定为(R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-

基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺:LCMS:Rt 1.23min, m/z 487.00。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.41(d, J=5.27Hz, 1H), 7.96(d, J=11.80Hz, 3H), 7.66(s, 1H), 7.43(d, J=8.53Hz, 1H), 7.22(d, J=5.27Hz, 1H), 5.43(d, J=9.29Hz, 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)。

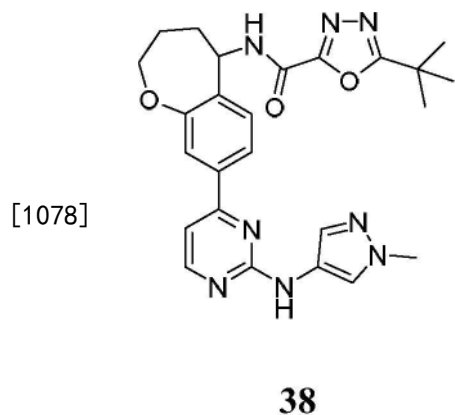
[1073] 峰2被指定为(S)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺:LCMS:Rt 1.23min, m/z 487.00。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.40(d, J=5.27Hz, 1H), 7.96(d, J=12.05Hz, 3H), 7.66(s, 1H), 7.43(d, J=8.53Hz, 1H), 7.22(d, J=5.27Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 3.90(s, 3H), 2.93-3.21(m, 2H), 1.78-2.23(m, 5H), 1.51(s, 9H), 1.31(s, 1H)。

[1074] 实施例37. 3-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺(化合物37)

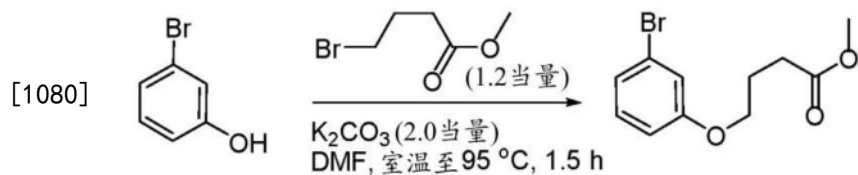


[1076] 向3-叔丁基-1,2,4-噁二唑-5-羧酸(1.00mg, 0.60mmol)和N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(273mg, 0.72mmol)和4-(5-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-2-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(200mg, 0.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2.3mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.42mL, 2.4mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜并用MeOH淬灭。处理之后,制备型HPLC得到呈固体的3-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺(186mg; 产率:64%)。LCMS:Rt 1.38min.; m/z 487.1; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) 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=8.78Hz, 2H), 5.41(d, J=9.79Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.87-3.18(m, 2H), 1.70-2.29(m, 5H), 1.45(s, 10H)。

[1077] 实施例38:5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物38)

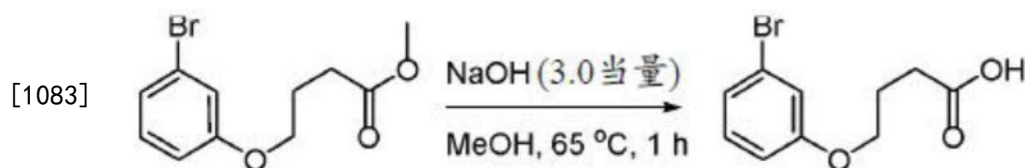


[1079] 1. 4-(3-溴苯氧基)丁酸甲酯



[1081] 向3-溴苯酚(3.44g, 20.0mmol)和4-溴丁酸甲酯(4.32g, 24.0mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (5.52g, 40.0mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5h,然后在搅拌的同时在90℃下加热1h。用EtOAc(200mL)稀释之后,将混合物用水(3×50mL)洗涤,干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油/EtOAc=10:1)纯化,以得到呈白色液体的4-(3-溴苯氧基)丁酸甲酯(5.2g,产率:96%)。ESI-MS(M+H)⁺:273.1。

[1082] 2. 4-(3-溴苯氧基)丁酸的合成



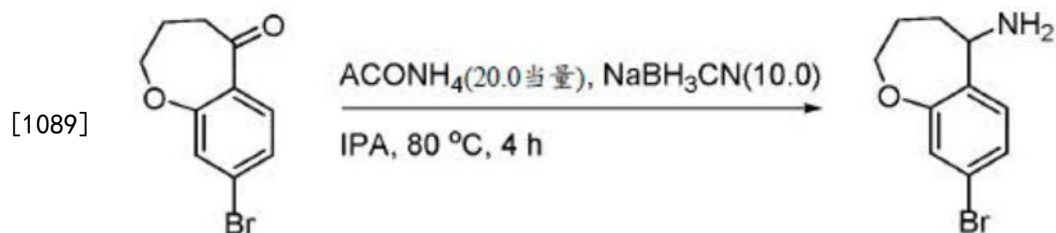
[1084] 向4-(3-溴苯氧基)丁酸甲酯(4.9g, 19mmol)于MeOH(40mL)和 H_2O (40mL)中的溶液中添加NaOH(2.3g, 57mmol)。在65℃下将反应混合物搅拌1h。然后将溶剂在减压下浓缩。用HCl(1N)将残余物调整至pH=3。用EtOAc(3×100mL×3)萃取混合物。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到4-(3-溴苯氧基)丁酸(4.8g,产率:98%)。将粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。ESI-MS(M+H)⁺:259.1。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.24-7.20(m, 1H), 7.10-7.08(m, 2H), 6.93(d, J=9.6Hz, 1H), 3.97(t, J=6.4Hz, 2H), 2.35(t, J=7.2Hz, 2H), 1.92-1.88(m, 2H)。

[1085] 3. 8-溴-3,4-二氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5(2H)-酮的合成



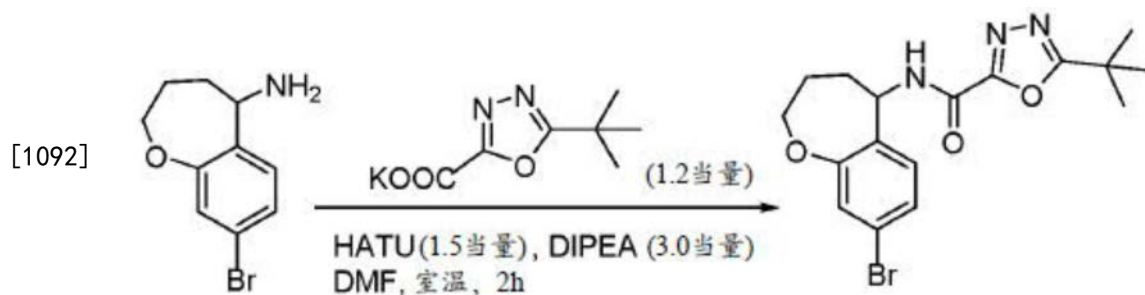
[1087] 向4-(3-溴苯氧基)丁酸(1.82g, 7.04mmol)于DCM(35mL)中的溶液中添加 SOCl_2 (1.67g, 14mmol)和DMF(催化剂)。将反应混合物在40℃下搅拌1h。然后将溶剂在减压下移除,在真空中干燥2h。将残余物溶解于DCM(35mL)中并用冰浴冷却。添加 AlCl_3 (1.02g, 80mmol),并且在0℃-室温下将混合物搅拌12h。将混合物倾倒至浓HCl(10mL)中并用EtOAc(2×50mL)萃取。将有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,并且经硫酸钠干燥。在减压下浓缩之后,将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,以得到呈白色固体的8-溴-3,4-二氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5(2H)-酮(1.2g,产率:71%)。ESI-MS(M+H)⁺:241.1。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.27-7.23(m, 2H), 4.25(t, J=6.8Hz, 2H), 2.89(t, J=7.2Hz, 2H), 2.25-2.18(m, 2H)。

[1088] 4. 8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-胺的合成



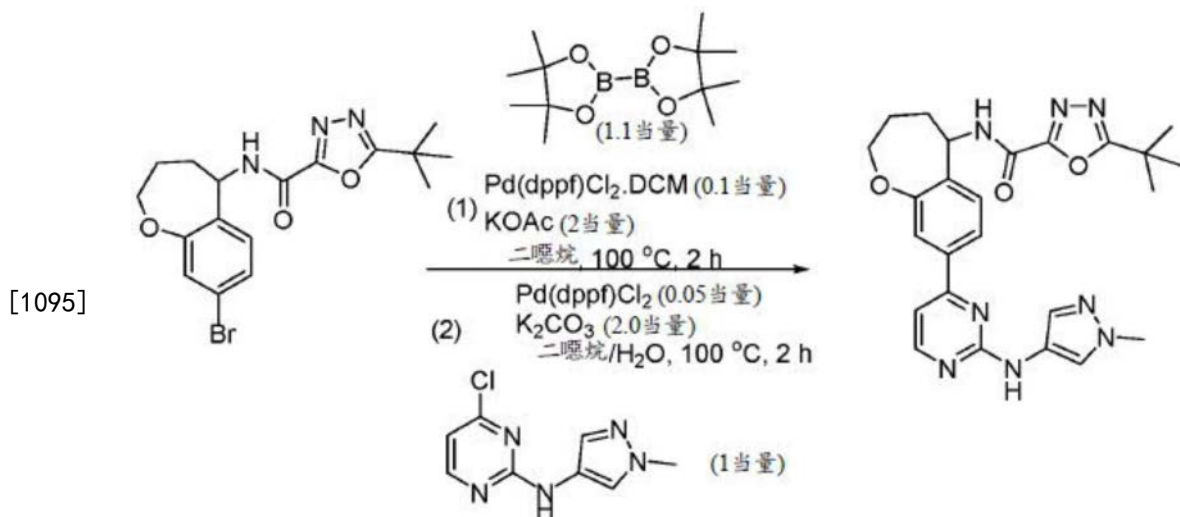
[1090] 向8-溴-3,4-二氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5(2H)-酮(1.2g, 5.0mmol)于i-PrOH(50mL)中的溶液中添加 NH_4OAc (7.63g, 100mmol)和 NaBH_3CN (3.15g, 50mmol)。在 80°C 下将混合物搅拌4h。冷却之后,用 NaOH (1N)将混合物碱化至 $\text{pH}>12$ 。用DCM($250\text{mL} \times 2$)萃取混合物。将合并的有机层干燥并浓缩。将所得残余物通过硅胶柱(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈白色固体的8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-胺(900mg, 产率:75%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$) $^+$:225.1。

[1091] 5-N-(8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成



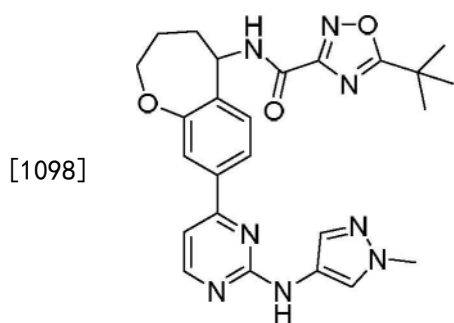
[1093] 向8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-胺(500mg, 2.23mmol, 1.0当量)于DMF(20mL)中的溶液中添加5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸钾(557mg, 2.68mmol, 1.2当量)、HATU(1.3g, 3.35mmol, 1.5当量)和三乙胺(863mg, 6.69mmol, 3.0当量)。在室温下将混合物搅拌2h。将溶液用EtOAc(150mL)稀释并用水(50mL)、盐水($2 \times 50\text{mL}$)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并且经由旋转蒸发器浓缩。将残余物通过反相色谱法(具有0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作为流动相)纯化,以得到呈淡黄色固体的N-(8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(210mg, 产率:30%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$:394.1。

[1094] 6. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

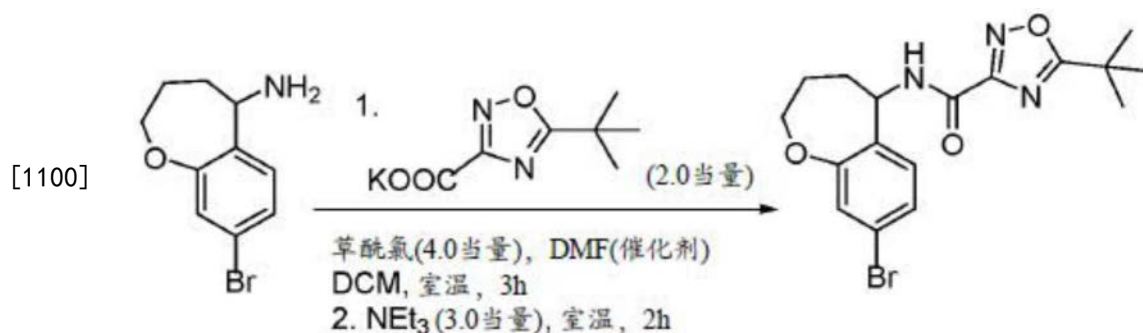


[1096] 在 N_2 下向N-(8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(393mg, 1.00mmol)和PinB-BPin(263mg, 1.1mmol)于无水1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加KOA(196mg, 2.0mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (81mg, 0.1mmol)。在100 °C、 N_2 下将混合物搅拌2h。冷却之后,添加4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(209mg, 1.0mmol)、 K_2CO_3 (276mg, 2.0mmol)和 H_2O (2.5mL)。在100 °C、 N_2 下将混合物搅拌2h。冷却之后,将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法($\text{DCM}/\text{MeOH}=20:1$)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(50mg, 产率:21%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 489.2。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.26 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 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)。

[1097] 实施例39. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物39)的合成

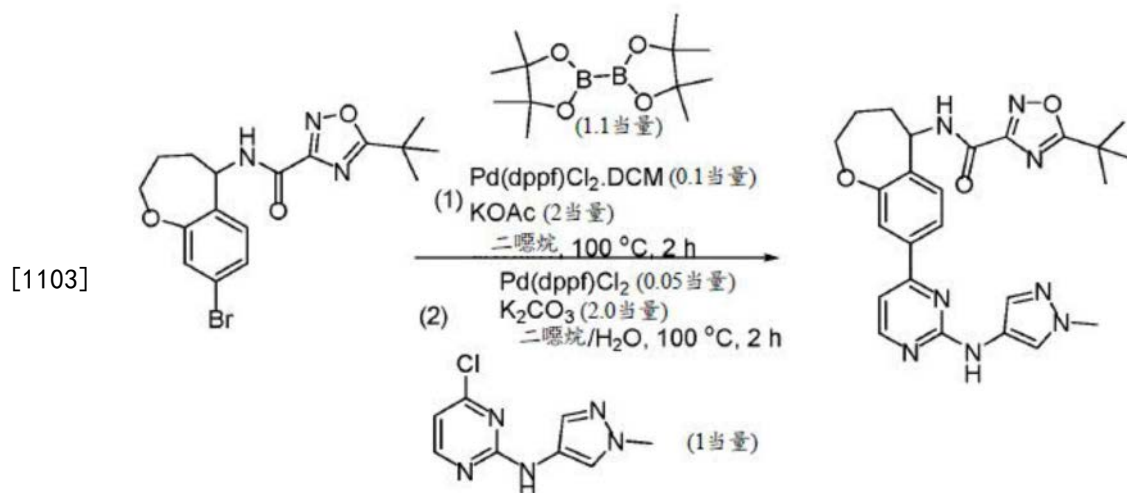


[1099] 1.N-(8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成



[1101] N-(8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于实施例2方法2步骤2中(R)-8-溴-5-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂萘-2-羧酸叔丁酯的合成。将粗物质通过硅胶色谱法(PE:EtOAc=3:1)纯化,以得到呈淡黄色固体的N-(8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺(610mg,产率:85%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$:394.1。

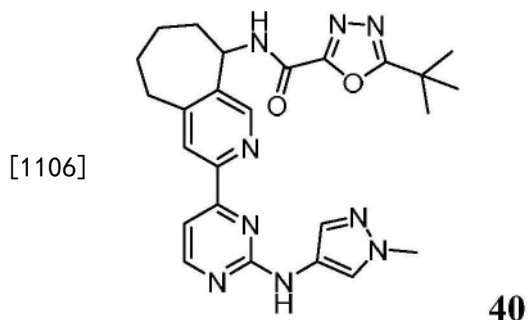
[1102] 2. 5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备



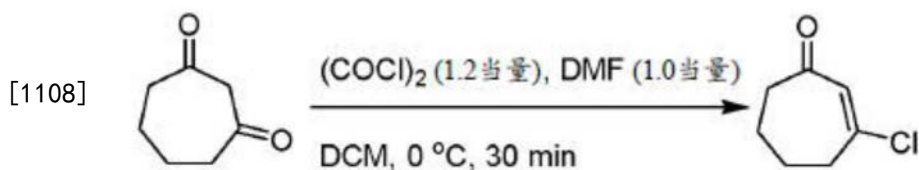
39

[1104] 在 N_2 下向N-(8-溴-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺(135mg, 0.34mmol)和PinB-BPin(96mg, 0.38mmol)于无水1,4-二噁烷(3mL)中的混合物中添加KOAc(68mg, 0.69mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(24mg, 0.03mmol)。在100 °C、 N_2 下将混合物搅拌2h。冷却之后,添加4-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(71mg, 0.34mmol)、K₂CO₃(95mg, 0.69mmol)和H₂O(0.8mL)。在100 °C、 N_2 下将混合物搅拌2h。冷却之后,将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂环庚三烯基-5-基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酰胺(77mg,产率:46%)。ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$:489.2。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ :8.35(d, J=5.2Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.78-7.73(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.38(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10(d, J=5.6Hz, 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)。

[1105] 实施例40. 5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物40)



[1107] 1. 3-氯环庚-2-烯-1-酮的合成



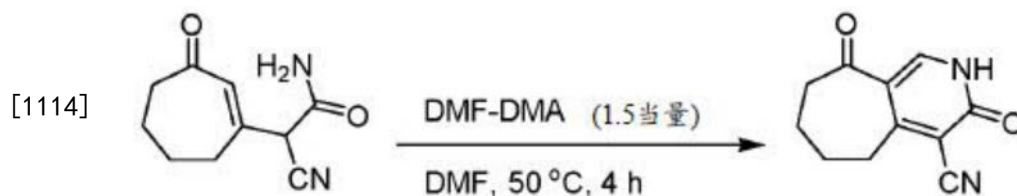
[1109] 在0℃下向环庚-1,3-二酮(20.0g,0.16mol)和DMF(11.6g,0.16mol)于DCM(500mL)中的溶液中逐滴添加草酰氯(24.4g,0.19mol)。在0℃下搅拌30min之后,用水(3×500mL)洗涤反应混合物。然后用乙醚(4×300mL)萃取水相。将合并的DCM和乙醚相经MgSO₄干燥并浓缩,以产生呈棕色油状物的3-氯环庚-2-烯-1-酮(粗物质22.8g,用于下一步骤)。ESI-MS(M+H)⁺:145.1。

[1110] 2. 2-氰基-2-(3-氧代环庚-1-烯-1-基)乙酰胺的合成



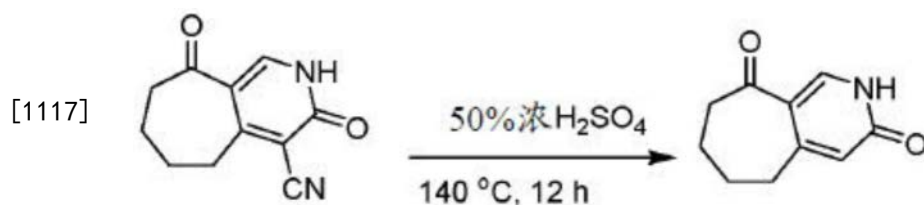
[1112] 在0℃下一次性向2-氰基乙酰胺(26.9g,0.32mol)于DMF(300mL)中的溶液中添加NaH(60百分比于矿物油中,14.1g,0.35mol)。在0℃下搅拌30min之后,逐滴添加3-氯环庚-2-烯-1-酮(22.8g,0.16mol)于DMF(100mL)中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌30min,并且在减压下移除DMF。将残余物溶解于水(350mL)中。将溶液用乙酸乙酯(4×150mL)洗涤,用3.0N HCl水溶液调整至pH 2-3并用10%MeOH/DCM(6×300mL)萃取。将后来合并的萃取物经MgSO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/石油醚=4:1)纯化,以得到呈黄色油状物的2-氰基-2-(3-氧代环庚-1-烯-1-基)乙酰胺(22.0g,产率73%(两个步骤))。ESI-MS(M+H)⁺:193.1。

[1113] 3. 3,9-二氧化-3,5,6,7,8,9-六氢-2H-环庚[c]吡啶-4-甲腈的合成



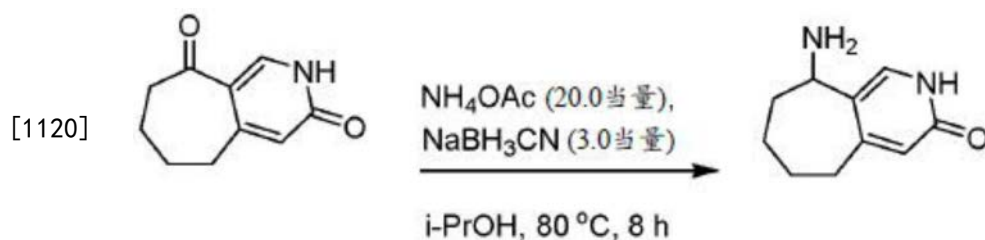
[1115] 在0.5h内向2-氰基-2-(3-氧代环庚-1-烯-1-基)乙酰胺(22.0g, 0.11mol)于DMF(150mL)中的溶液中逐滴添加DMF-DMA(22.8mL, 0.17mol)。将反应混合物在50℃下搅拌4h并在减压下浓缩。将所得棕色油状物溶解于NaOH水溶液(1.0N, 200mL)中, 用氯仿(5×150mL)洗涤, 并且在0℃下用HCl(6.0N)缓慢酸化至pH 2-3。将棕色固体3,9-二氧代-3,5,6,7,8,9-六氢-2H-环庚[c]吡啶-4-甲腈(17.0g, 产率: 74%)通过过滤收集并在真空中干燥。ESI-MS (M+H)⁺: 203.1。¹H NMR(400MHz, 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)。

[1116] 4. 5,6,7,8-四氢-2H-环庚[c]吡啶-3,9-二酮的合成



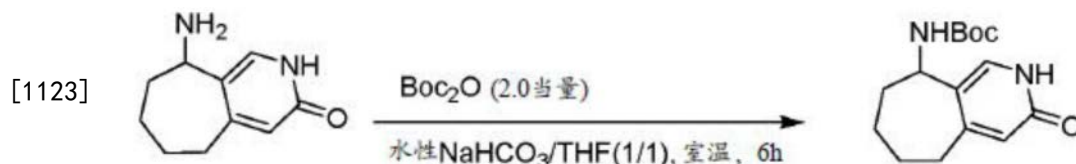
[1118] 在140℃下将3,9-二氧代-3,5,6,7,8,9-六氢-2H-环庚[c]吡啶-4-甲腈(17.0g, 0.084mol)于50%浓硫酸(100mL)中的溶液搅拌12h。在0℃下将反应混合物用50%氢氧化钠缓慢中和至pH 7-8。在减压下移除水。将残余物溶解至温氯仿中并通过过滤移除不溶性固体。将滤液浓缩并通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化, 以得到呈黄色固体的5,6,7,8-四氢-2H-环庚[c]吡啶-3,9-二酮(9.5g, 产率63%)。ESI-MS (M+H)⁺: 178.1。

[1119] 5. 9-氨基-2,5,6,7,8,9-六氢-3H-环庚[c]吡啶-3-酮的合成



[1121] 将5,6,7,8-四氢-2H-环庚[c]吡啶-3,9-二酮(7.0g, 39.5mmol)、NH₄OAc(60.8g, 790.0mmol)和NaBH₃CN(7.4g, 118.5mmol)于i-PrOH(150mL)中的混合物在80℃下加热8h并冷却至室温。将溶液用于下一步骤而无需纯化。ESI-MS (M+H)⁺: 179.2。

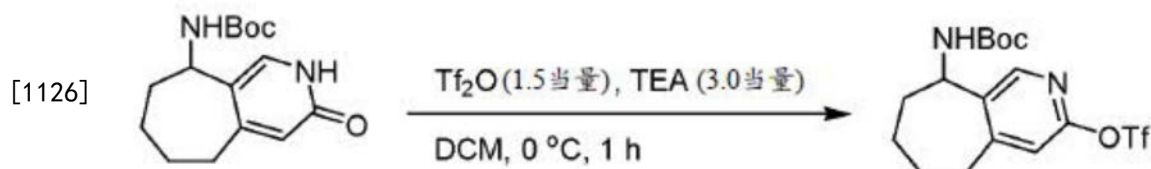
[1122] 6. (3-氧代-3,5,6,7,8,9-六氢-2H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[1124] 向先前溶液中添加NaHCO₃(水性, 50mL)、THF(50mL)和Boc₂O(17.2g, 79.0mmol)。在室温下将混合物搅拌6h。浓缩并用水(100mL)稀释之后, 用DCM(3×200mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法

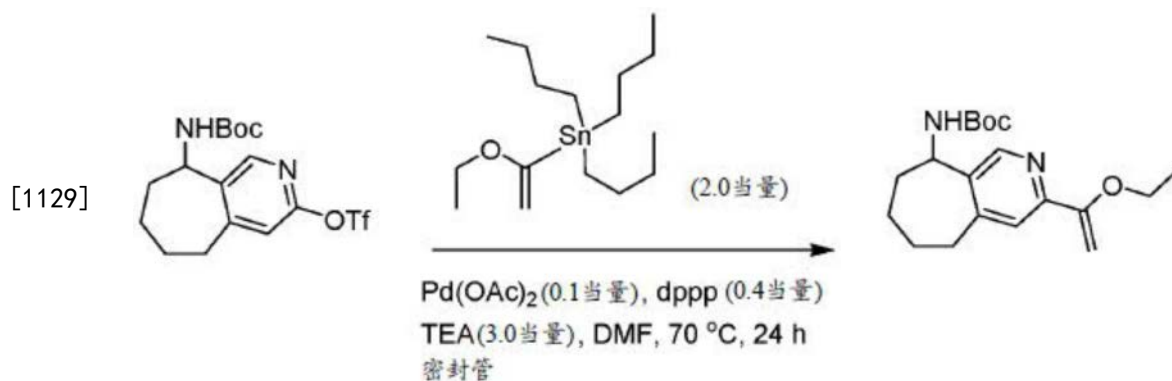
(DCM/MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的(3-氧代-3,5,6,7,8,9-六氢-2H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(6.2g,产率:56%(两个步骤))。ESI-MS(M+H)⁺:279.2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ :7.25(s,1H),6.35(s,1H),5.30(brs,1H),2.65-2.63(m,2H),1.86-1.76(m,4H),1.45(s,9H),1.39-1.35(m,2H)。

[1125] 7.三氟甲烷磺酸9-((叔丁氧基羰基)氨基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-3-基酯的合成



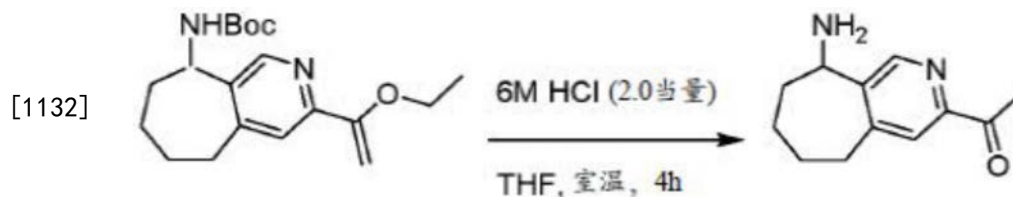
[1127] 在0℃下向(3-氧代-3,5,6,7,8,9-六氢-2H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(6.2g,22.3mmol)和三乙胺(6.8g,66.9mmol)于DCM(150mL)中的溶液中逐滴添加Tf₂O(9.4g,33.5mmol)。将混合物搅拌1小时。将溶液用水(150mL)稀释,用DCM(2×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,以得到呈黄色固体的9-((叔丁氧基羰基)氨基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-3-基三氟甲烷磺酸酯(5.7g,Y:63%)。ESI-MS(M+H)⁺:411.1。

[1128] 8.(3-(1-乙氧基乙烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



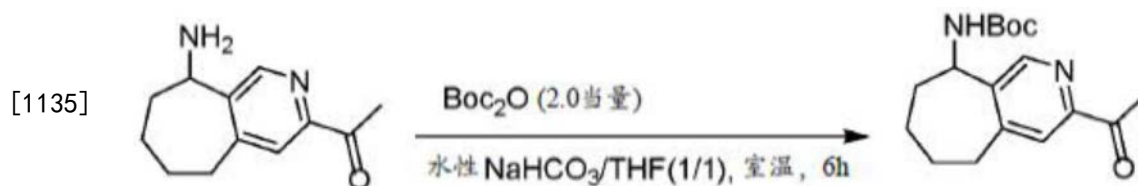
[1130] 在70℃、氮气下将三氟甲烷磺酸9-((叔丁氧基羰基)氨基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-3-基酯(2.4g,5.85mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(4.3g,11.7mmol)、三乙胺(1.8g,17.6mmol)、Pd(OAc)₂(131mg,0.58mmol)和dppp(903mg,2.34mmol)于50mL DMF中的混合物在密封管中搅拌2h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释并用水(3×100mL)洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,以得到呈黄色固体的(3-(1-乙氧基乙烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,产率:51%)。ESI-MS(M+H)⁺:333.2。

[1131] 9.1-(9-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-3-基)乙-1-酮的合成



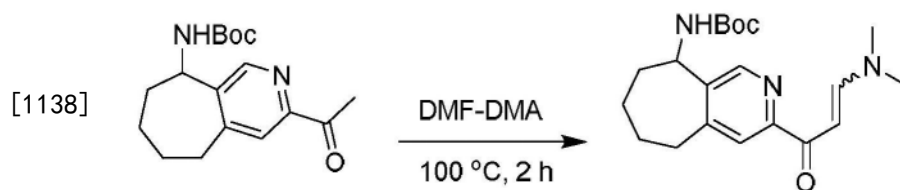
[1133] 向(3-(1-乙氧基乙烯基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.0mmol)于THF(30mL)中的溶液中逐滴添加HCl(1mL, 6.0mmol)。在室温下将混合物搅拌1h。将溶液用于下一步骤而无需纯化。ESI-MS(M+H)⁺: 205.1。

[1134] 10. (3-乙酰基-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



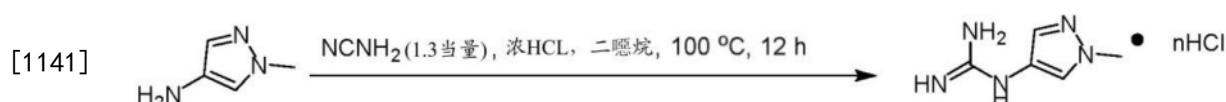
[1136] (3-乙酰基-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成类似于(3-氧代-3,5,6,7,8,9-六氢-2H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成(实施例40,步骤6)。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,以得到呈黄色固体的(3-乙酰基-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(550mg,产率:60%(两个步骤))。ESI-MS(M+H)⁺: 305.2。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.54(s, 1H), 7.78(s, 1H), 4.99-4.97(m, 2H), 2.91-2.90(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.94-1.74(m, 4H), 1.62-1.60(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[1137] 11. (3-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



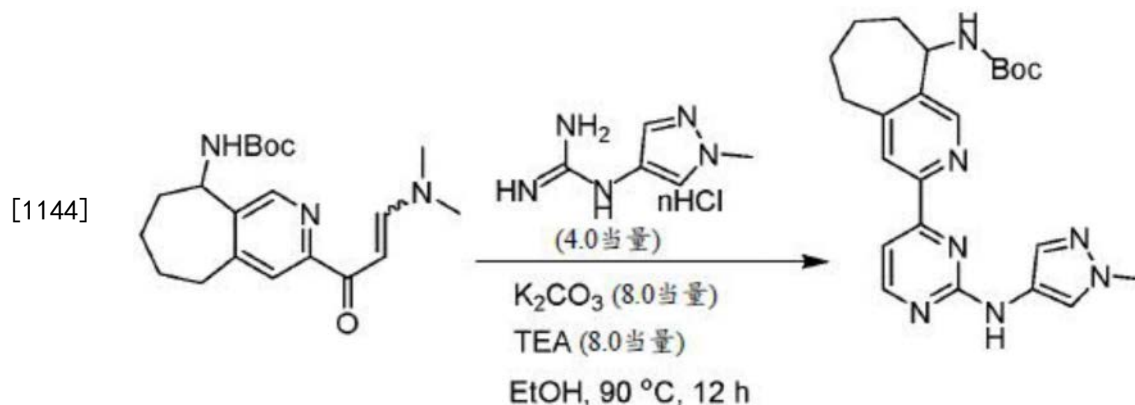
[1139] 在100℃下将(3-乙酰基-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(550mg, 1.8mmol)于DMF-DMA(10mL)中的溶液搅拌2h。浓缩之后,将粗产物通过反相HPLC(CH₃CN/0.05%于水中的NH₃·H₂O)纯化,以得到(3-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(380mg,产率:61%)。ESI-MS(M+H)⁺: 360.2。

[1140] 12. 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胍盐酸盐



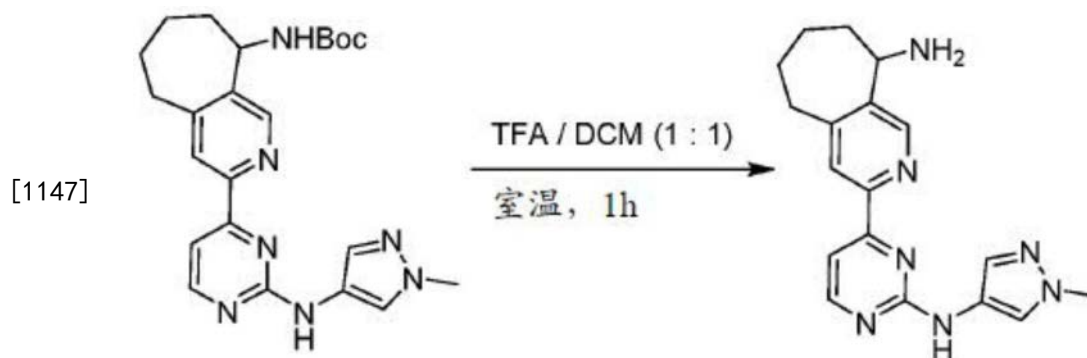
[1142] 向1-甲基-1H-吡唑-4-胺(500mg, 5mmol, 1.0当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加氰胺(273g, 6.5mmol, 1.3当量)和浓HCl(1mL)。在100℃下将反应物搅拌12h。在减压下移除溶剂。将残余物从MeOH和Et₂O的共溶剂再结晶。获得呈黄色固体的1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胍盐酸盐(600mg,产率:55%)。ESI-MS(M+H)⁺: 140.1。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.78(s, 1H), 7.48(s, 1H), 3.91(s, 3H)。

[1143] 13. (3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



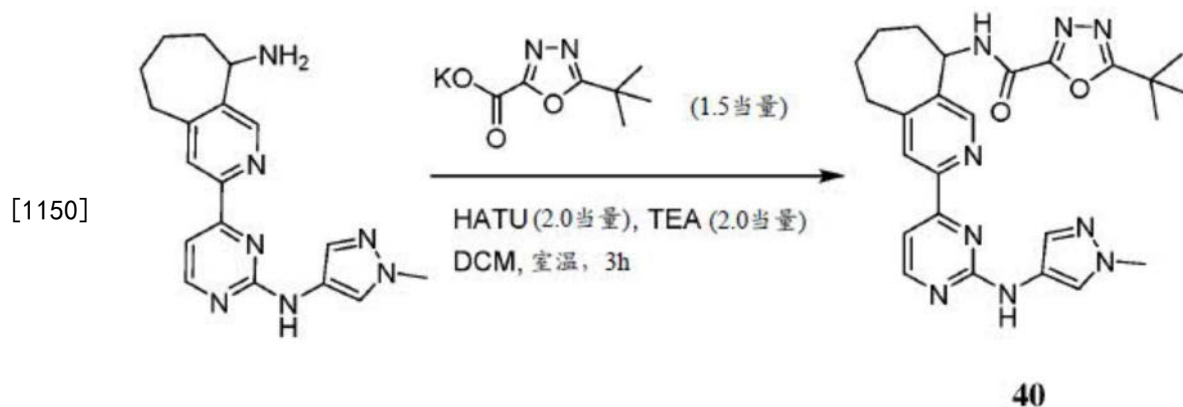
[1145] 将1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)胍盐酸盐(588mg, 4.23mmol)、 K_2CO_3 (1.2g, 8.46mmol)和三乙胺(855mg, 8.46mmol)于EtOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌1h,然后添加(3-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(380mg, 1.06mmol),并且将混合物加热至90℃持续12h。浓缩之后,将粗产物通过反相HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/0.05\%$ 于水中的 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)纯化,以得到(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg, 产率:52%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺:436.2。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :8.57(s, 1H), 8.50(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.08(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.66(d, $J=5.6\text{Hz}$, 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)。

[1146] 14. 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-胺的合成



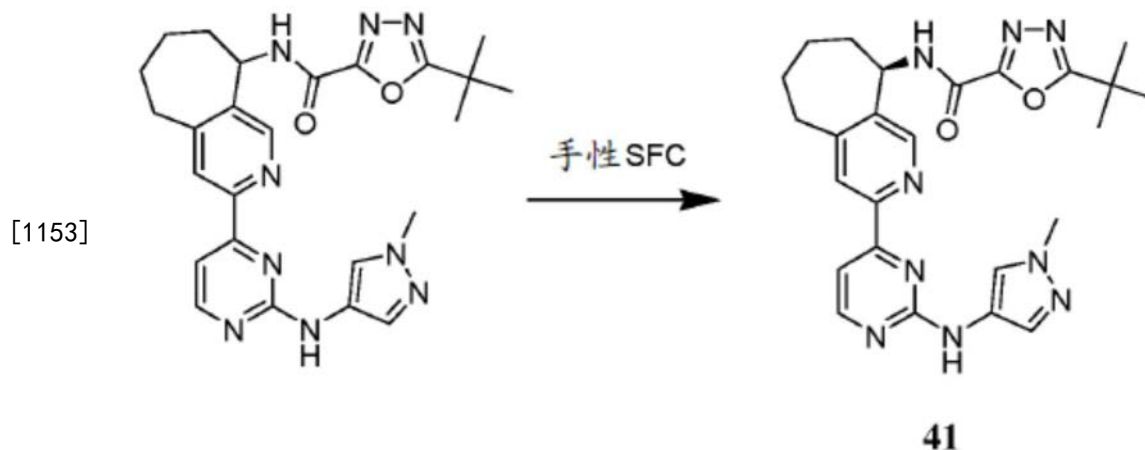
[1148] 向(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(240mg, 0.55mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(5mL)。在室温下将混合物搅拌1h。浓缩之后,将残余物用 NaHCO_3 (水溶液)酸化并用DCM($3\times 30\text{mL}$)萃取,干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-胺(170mg, Y:92%, 用于下一步骤而无需进一步纯化)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺:336.2。

[1149] 15. 5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(I-IM₂₉)的合成



[1151] 向3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-胺(80mg,0.24mmol)和三乙胺(49mg,0.48mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加HATU(182mg,0.48mmol)和5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸钾(75mg,0.36mmol)。在室温下将混合物搅拌3h。然后添加水(30mL)并用DCM(2×50mL)萃取混合物。将合并的有机物干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(60mg,产率:51%)。ESI-MS (M+H)⁺:487.9。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ:8.52(s,1H),8.49(d,J=5.2Hz,1H),8.22(s,1H),7.97(s,1H),7.66(s,1H),7.54(d,J=5.2Hz,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)。

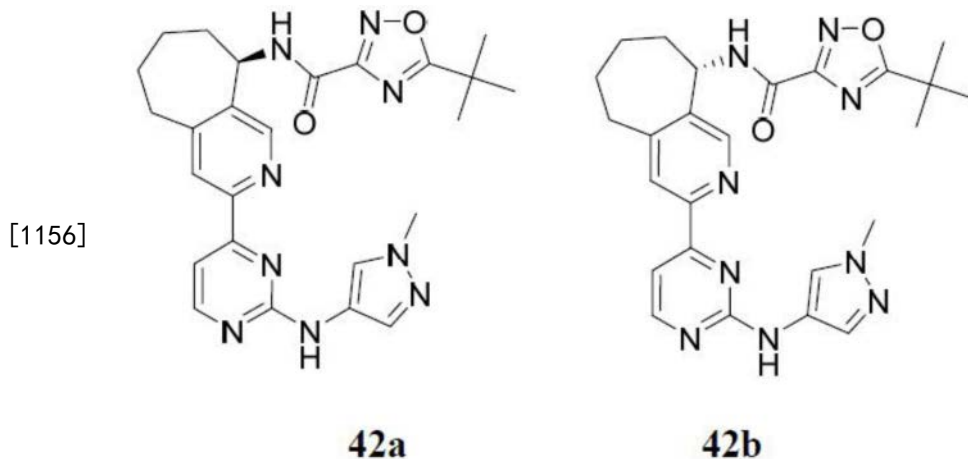
[1152] 实施例41:(R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物41)



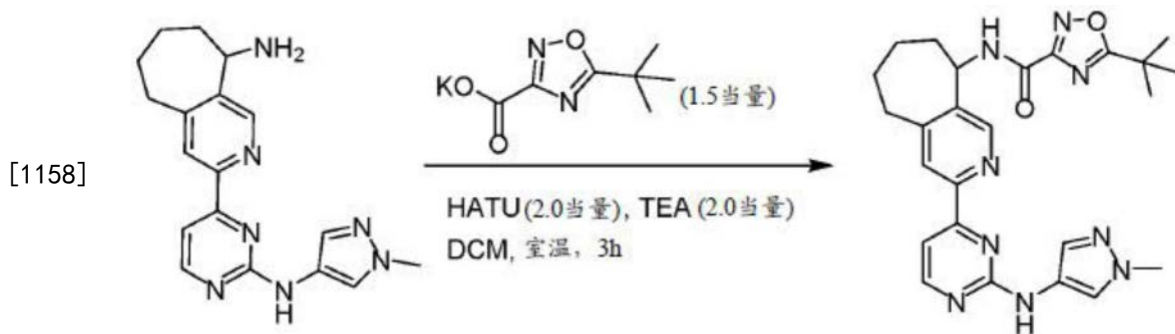
[1154] 使5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(216mg,0.44mmol)经历手性SFC分离(CHIRALPAK AS-H 30×250mm,5μm;共溶剂:20%甲醇+0.1%DEA于CO₂中(流率:100g/min);系统背压:120巴),以得到呈白色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(93mg,产率:43%)。ESI-MS (M+H)⁺:488.1。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ:ppm8.52(s,1H),8.49(d,J=5.1Hz,1H),8.22(s,1H),7.97(s,1H),7.65(s,1H),7.55(d,J=5.0Hz,1H),5.46(br d,J=9.5Hz,1H),3.90(s,3H),3.07(br t,J=4.4Hz,2H),2.12(br d,J=8.8Hz,2H),1.91-

2.05 (m, 3H), 1.44-1.57 (m, 10H)。

[1155] 实施例42: (R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物42a)和(S)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物42b)



[1157] 1. 5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



[1159] 5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成类似于5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成(实施例40,步骤15)。将滤液通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(55mg,产率:47%)。ESI-MS(M+H)⁺:487.9。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ:8.50(s, 1H), 8.49(d, J=5.6Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.54(d, J=5.2Hz, 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)。

[1160] 2. (R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(I-IM_31)和(S)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(化合物42)的合成

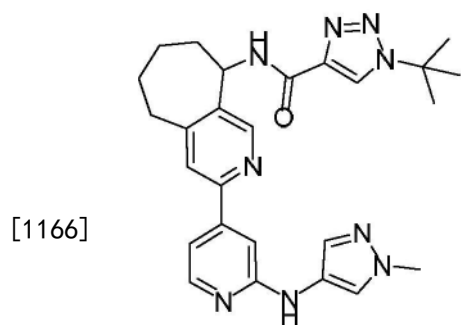


[1162] 使5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(40mg,0.08mmol)经历手性SFC分离(CHIRALPAK AS-H 30×250mm,5μm;共溶剂:30%甲醇+0.1%DEA于CO₂中(流率:100g/min);系统背压:120巴),以得到呈白色固体的(R)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(11mg,产率:27%) and (S)-5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(10mg,26%)。

[1163] (R):ESI-MS (M+H)⁺:488.1。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ:8.51(s,1H),8.49(s,1H),8.22(s,1H),7.97(s,1H),7.65(s,1H),7.55(d,J=5.1Hz,1H),5.48(br d,J=9.3Hz,1H),3.90(s,3H),3.01-3.11(m,2H),1.90-2.14(m,5H),1.50-1.53(m,9H)。

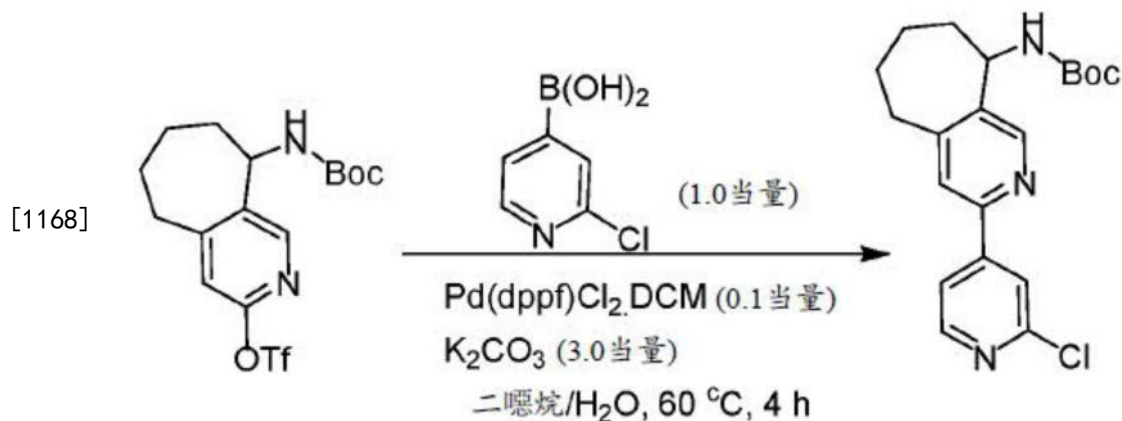
[1164] (S):ESI-MS (M+H)⁺:488.1。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ:8.50-8.51(m,1H),8.48(s,1H),8.21(s,1H),7.96(s,1H),7.65(s,1H),7.53-7.56(m,1H),5.47(br d,J=9.5Hz,1H),3.89(s,3H),3.02-3.13(m,2H),1.91-2.16(m,5H),1.50-1.52(m,10H)。

[1165] 实施例43. 1-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(化合物43)



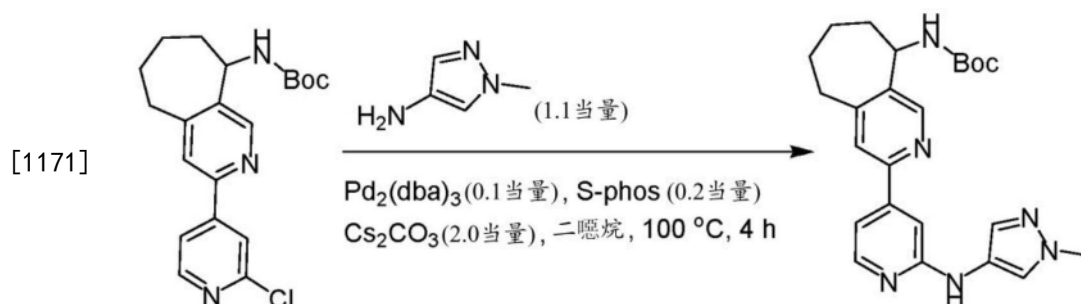
43

[1167] 1. (3-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



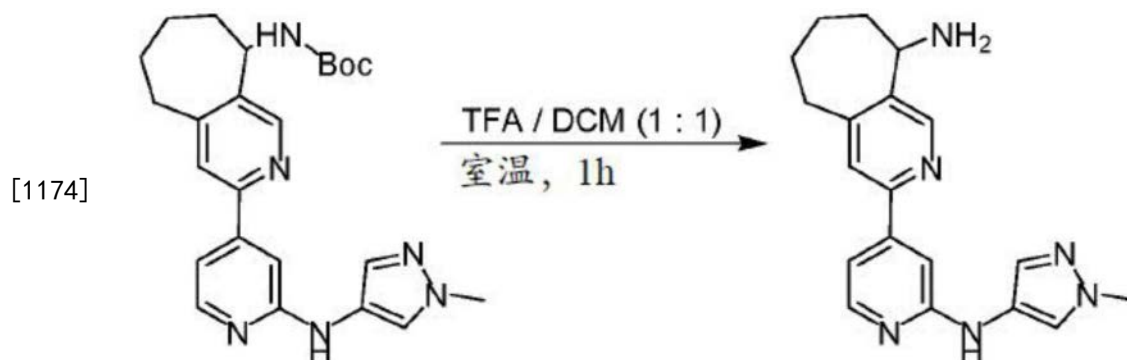
[1169] (3-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成类似于1-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂草-3(2H)-羧酸叔丁酯的合成(实施例1,步骤12)。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化,以得到呈黄色固体的(3-(2-氯吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(170mg,产率:42%)。ESI-MS(M+H)⁺:374.2。

[1170] 2. (3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



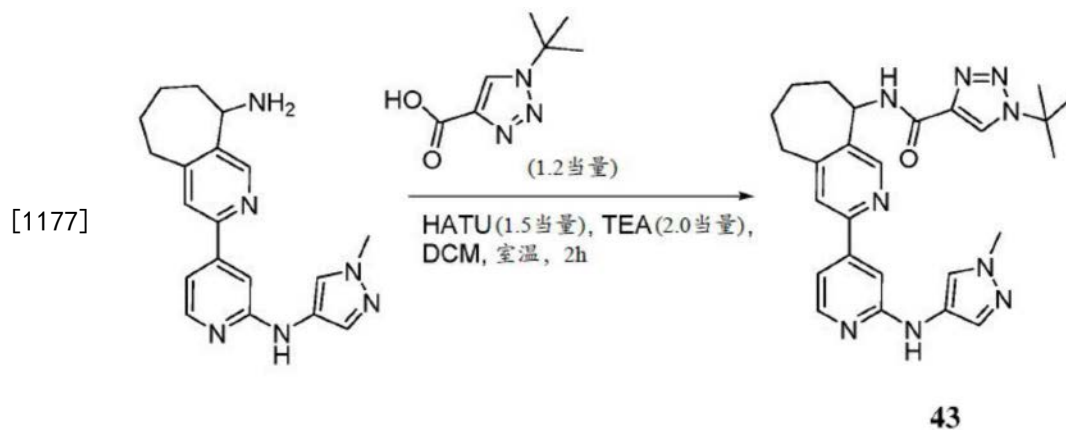
[1172] (3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯的合成类似于(R)-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成(实施例35,步骤2)。将粗产物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)氨基甲酸叔丁酯(140mg,Y:71%)。ESI-MS(M+H)⁺:435.2。

[1173] 3. 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-胺的合成



[1175] 3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-胺的合成类似于5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂~~草~~-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成(实施例1,步骤13)。获得呈黄色固体的粗产物3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-胺(100mg,产率:94%)。ESI-MS (M+H)⁺:335.2。

[1176] 4. 1-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成



[1178] 1-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成类似于实施例40步骤15中5-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成。将粗产物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-(叔丁基)-N-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚[c]吡啶-9-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(46mg,产率:32%)。ESI-MS (M+H)⁺:486.3。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ:8.53-8.49 (m, 2H), 8.16 (d, J=5.2Hz, 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)。

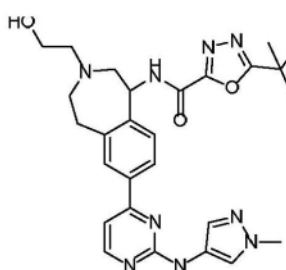
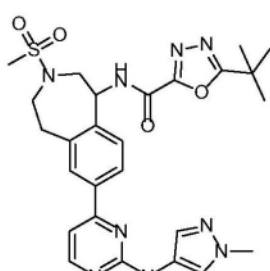
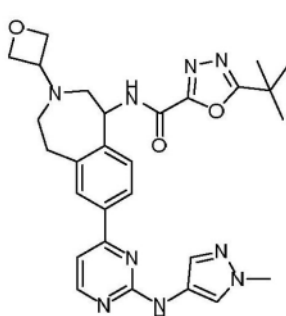
[1179] 实施例44-154。

[1180] 以下化合物为根据与实施例1-43中所述的程序类似的程序合成。

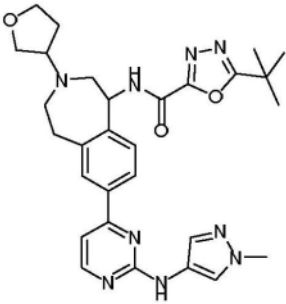
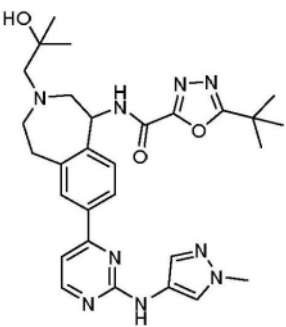
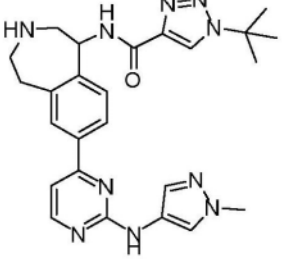
[1181]

化合物编号	化学名称	结构	¹ H-NMR 和 MS
44	(S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		LCMS: Rt 0.89 min, m/z 488.00. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ: 8.38 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.83 - 8.04 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.34 (d, J = 6.46 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.81 - 3.28 (m, 6H), 1.43 - 1.54 (m, 9H)。
45	(R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		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, J = 7.97 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.33 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.46 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.91 - 3.28 (m, 6H)

[1182]

			H), 1.45 - 1.55 (m, 9 H)。
46	5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D 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, 9 H)。ESI-MS (M+H) ⁺ : 532.3。
47	5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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)。ESI-MS (M+H) ⁺ : 566.2。
48	5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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)。ESI-MS (M+H) ⁺ : 544.3。

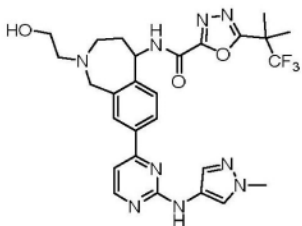
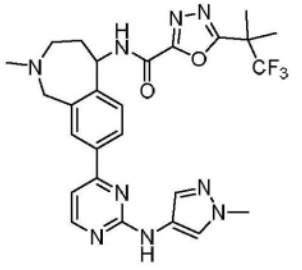
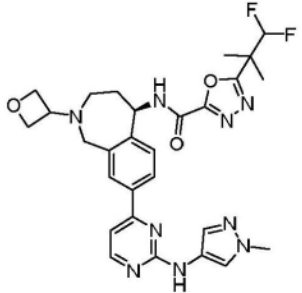
[1183]

49	5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萘-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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)。ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.3。
50	5-(叔丁基)-N-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萘-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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)。ESI-MS (M+H) ⁺ : 560.3。
51	1-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萘-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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 (M+H) ⁺ : 487.2。

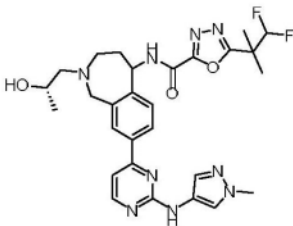
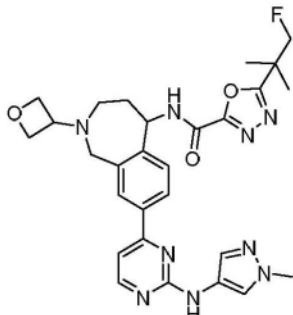
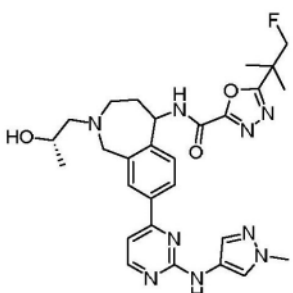
[1184]

52	1-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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 (M+H) ⁺ : 501.3。
53	1-(叔丁基)-N-(3-(2-羟乙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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 (M+H) ⁺ : 531.3。
54	5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 570.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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-(叔丁基)-N-(2-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 573.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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-

[1185]

	二唑-3-甲酰胺		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-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 586.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 580.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-

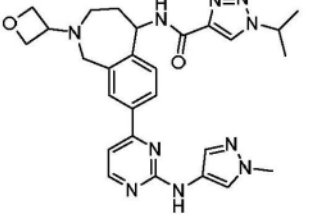
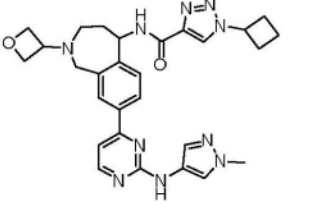
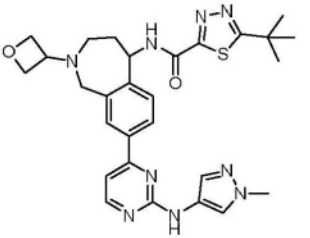
[1186]

			3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3 H), 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-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 582.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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, 3 H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.44 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 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)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 562.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) δ: 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1 H), 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, 1 H), 4.75-4.57 (m, 1H), 4.56-4.55 (m, 4H), 4.43 (s, 1H), 3.85-3.66 (m, 6 H), 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-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 564.3。 ¹ H NMR (400 MHz, M eOD) δ: 8.31-8.29 (m, 1 H), 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, 2 H), 4.11-3.86 (m, 3H),

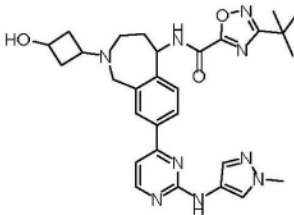
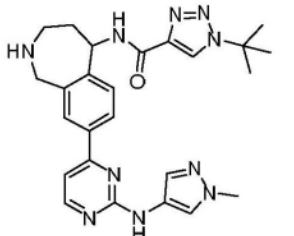
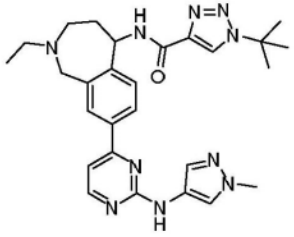
[1187]

	胺		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-环丁基-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 500.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 513.6。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 543.6。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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, 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)。

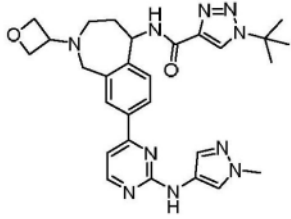
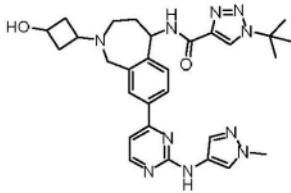
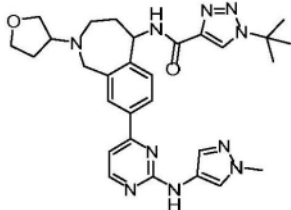
[1188]

65	1-异丙基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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-环丁基-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		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 =

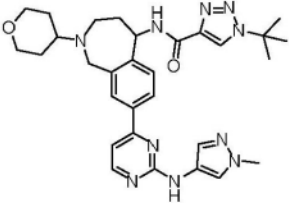
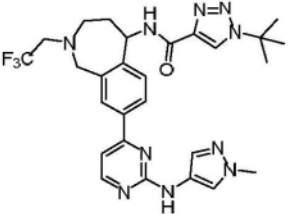
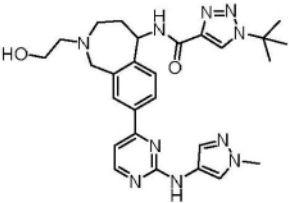
[1189]

			5.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1 H), 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-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl ₃) δ: 8.61 (br, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 487.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl ₃) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 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, 9 H)。
70	1-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 514.8。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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, 1 H), 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, 3 H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.66-

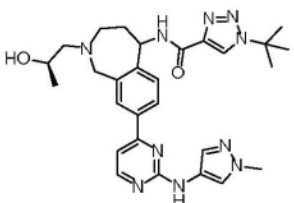
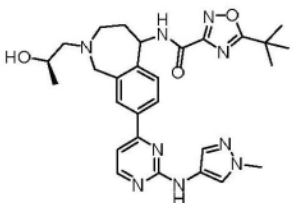
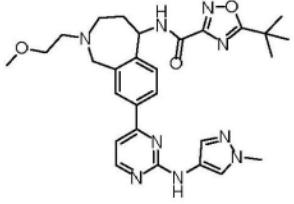
[1190]

			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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 542.7. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.7. ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.7. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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)。

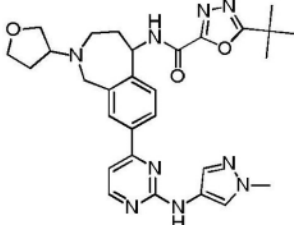
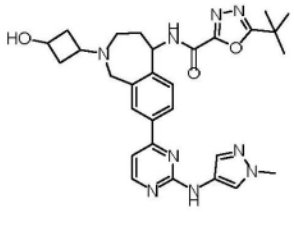
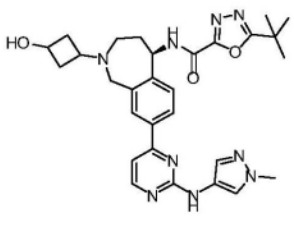
[1191]

74	1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(2-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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),

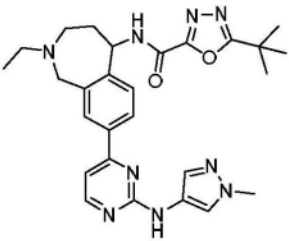
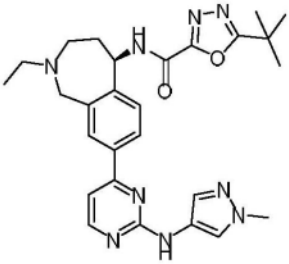
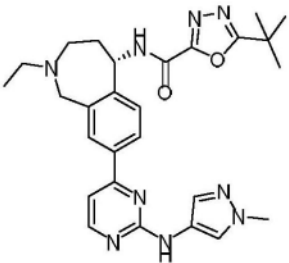
[1192]

			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-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(2-(2-甲氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		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

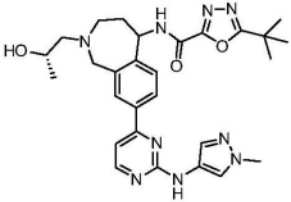
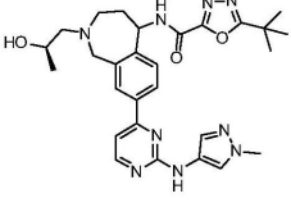
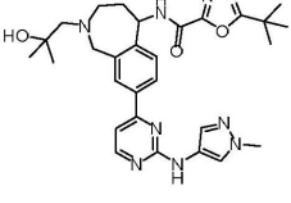
[1193]

			(m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)。
80	5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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)。

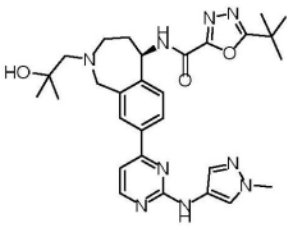
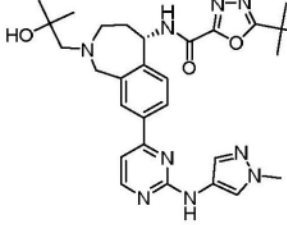
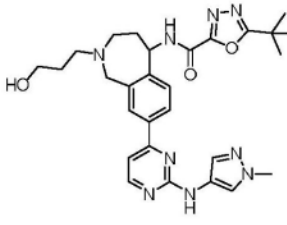
[1194]

83	5-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 516.2. ¹ H NMR (400 MHz, C ₃ D ₇ 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-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		LCMS: Rt 2.7 min, m/z 516.10. ¹ H 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-(叔丁基)-N-(2-乙基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		LCMS: Rt 3.9 min, m/z 516.10. ¹ H 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,

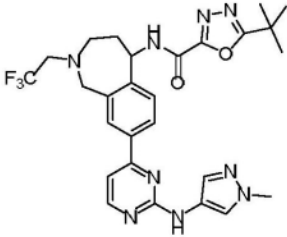
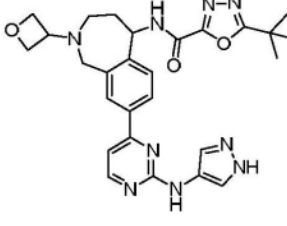
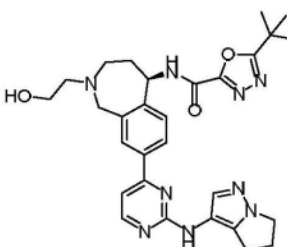
[1195]

			2.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 9 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
86	5-(叔丁基)-N-(2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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), 5.5-5.52 (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-(叔丁基)-N-(2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7。 ¹ H NMR (400 MHz, C D ₃ OD) 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-(叔丁基)-N-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 559.7。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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, 6 H)。

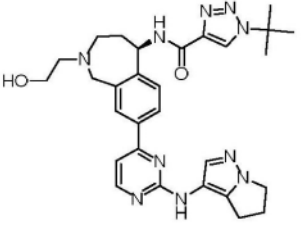
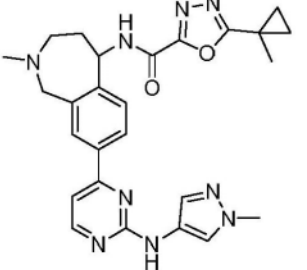
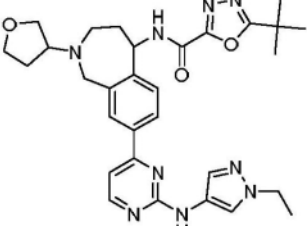
[1196]

89a	5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸{(R)-2-(2-羟基-2-甲基-丙基)-8-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂草-5-基}-酰胺		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-(叔丁基)-N-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(2-(3-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7. ¹ H NMR (400 MHz, C ₂ D ₅ 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)。

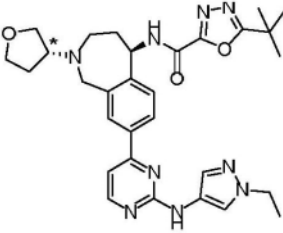
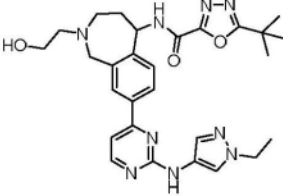
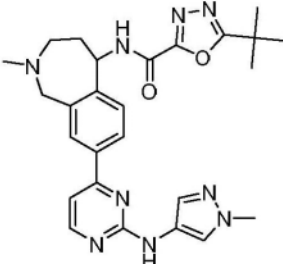
[1197]

91	5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 570.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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), 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)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 530.3。 ¹ H NMR (400 MHz, D MSO-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-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 557.7。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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)。

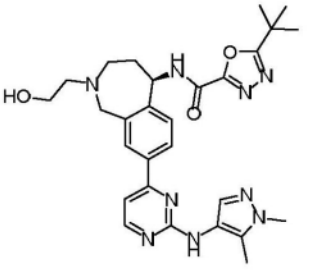
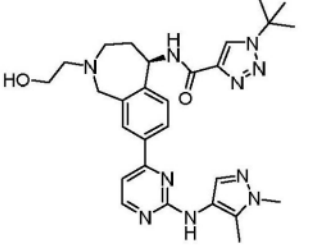
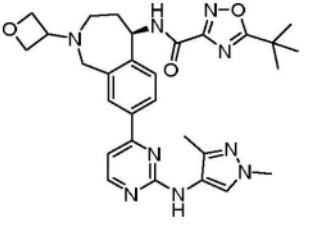
[1198]

94	(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 556.7. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 530.2. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 572.3. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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)。

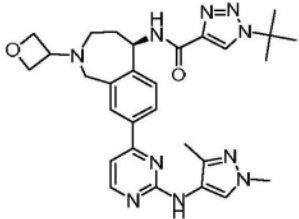
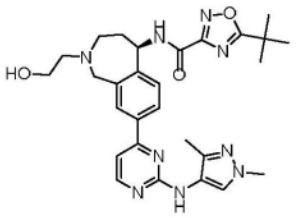
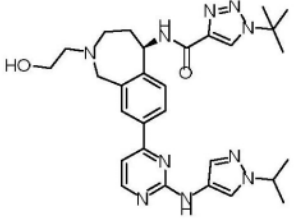
[1199]

97	5-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R*)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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), 8.0 (7-7.98 (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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 545.7. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 502.2. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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)。

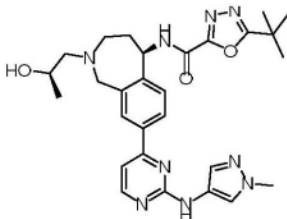
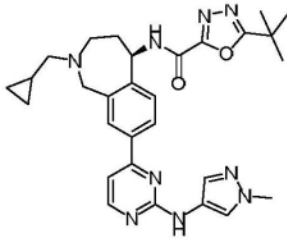
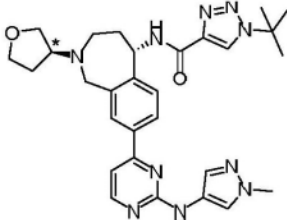
[1200]

100	(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		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).

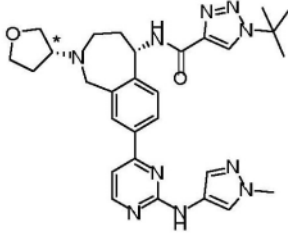
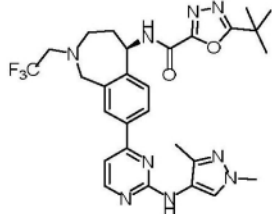
[1201]

			2.22 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.15 (s, 9H)。
103	(R)-1-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 557.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 559.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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

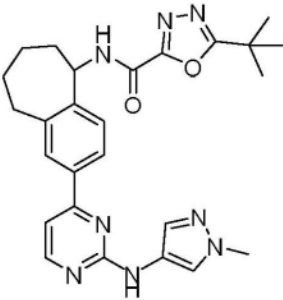
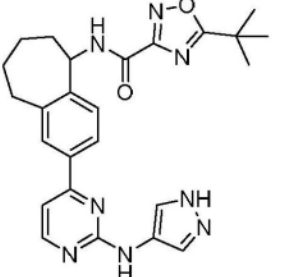
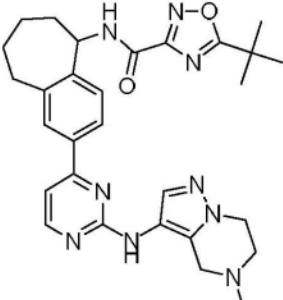
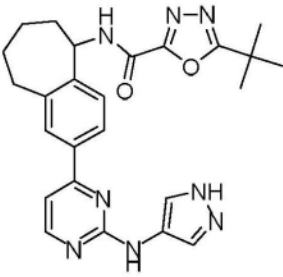
[1202]

			(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-(叔丁基)-N-((R)-2-((R)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(2-(环丙基甲基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S*)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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 =

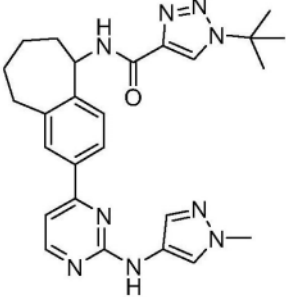
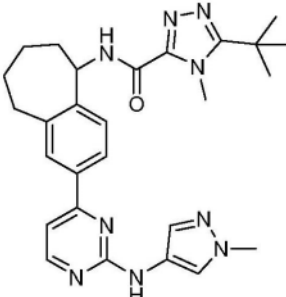
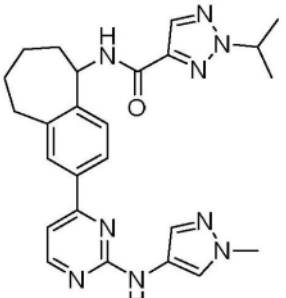
[1203]

			8.7 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.70 (m, 2 H), 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-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R*)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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, 1 H), 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, 2 H), 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, 9 H)。
110	(R)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 584.3. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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, 1 H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 2 H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1 H), 1.51 (s, 9H)。

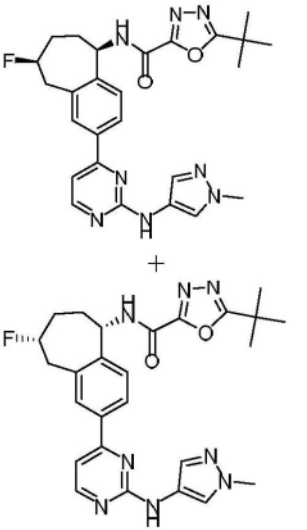
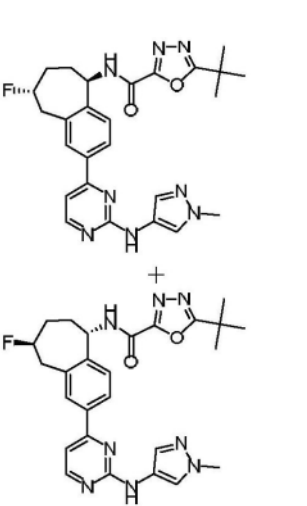
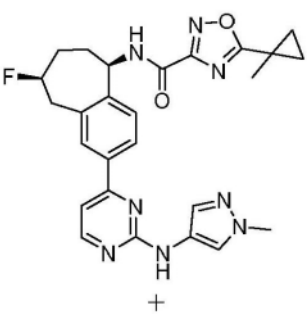
[1204]

111	5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 473.1。 ¹ H NMR (400 MHz, C ₂ D ₅ 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-(叔丁基)-N-(2-(2-((5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 542.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C ₂ D ₅ 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)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 472.7。 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ MSO-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.

[1205]

			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-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 486.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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-(叔丁基)-4-甲基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 500.3。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-异丙基-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 472.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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)。

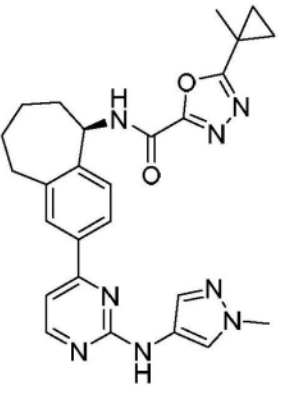
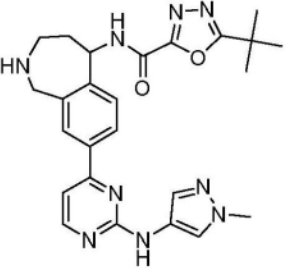
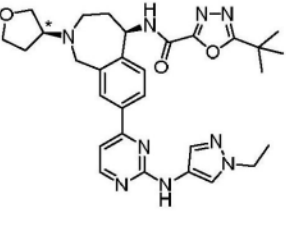
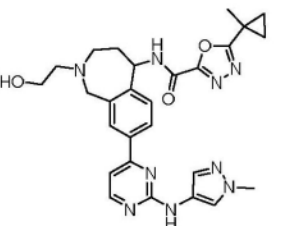
[1206]

118a* *	5-(叔丁基)-N-((5R,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和 5-(叔丁基)-N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋混合物		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-(叔丁基)-N-((5R,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和 5-(叔丁基)-N-((5S,8S)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋混合物		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)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺和 N-((5S,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,		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),

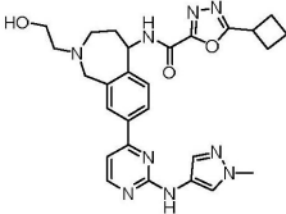
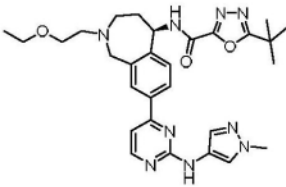
[1207]

	7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的外消旋混合物		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)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺和 N-((5R,8R)-8-氟-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的外消旋混合物		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-(叔丁基)-N-((5R)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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)。

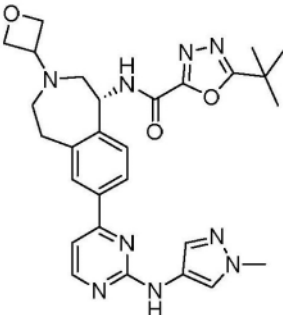
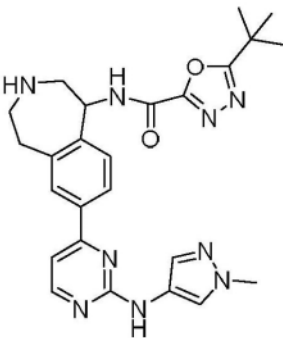
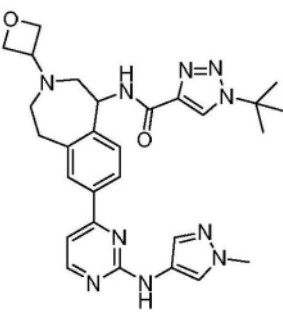
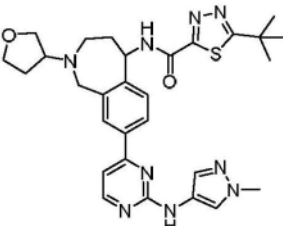
[1208]

122	(R)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-5-(1-甲基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 485.2. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 488.3. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-((R)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S*)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-5-(1-甲基环		ESI-MS (M+H) ⁺ : 530.2. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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

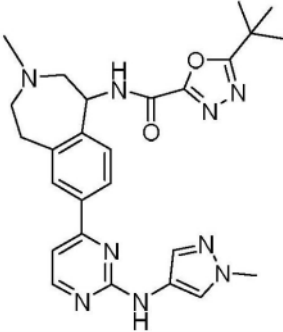
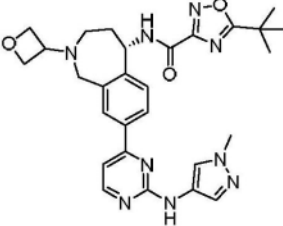
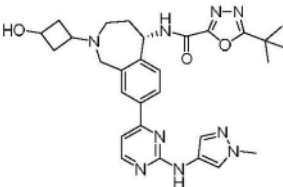
[1209]

	丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-环丁基-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(2-(2-乙氧基乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萆-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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)。

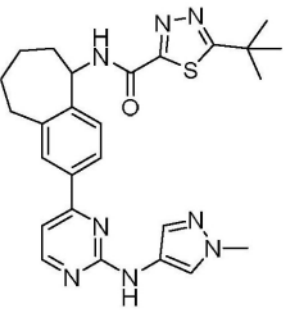
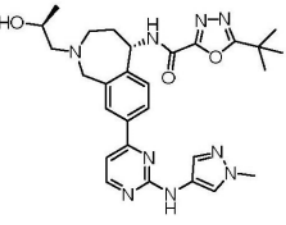
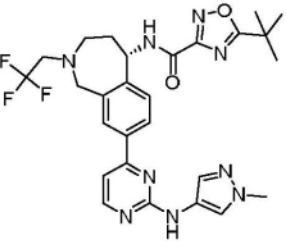
[1210]

128	(R)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 543.3. ¹ H NMR (400 MHz, C ₃ D 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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-		ESI-MS (M+H) ⁺ : 574.0. ¹ H NMR (400 MHz, C ₂ D ₂ Cl 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,

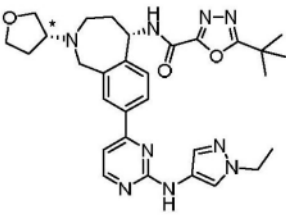
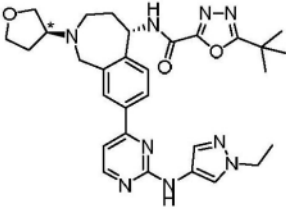
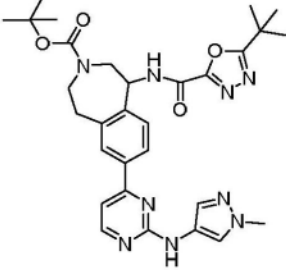
[1211]

	基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.62-5.56 (m, 1 H), 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-(叔丁基)-N-(3-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 502.1。
133	(S)-5-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺		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, 1 H), 7.45 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 7 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-(叔丁基)-N-(2-(3-羟基环丁基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		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, 1 H), 7.47 - 7.45 (m, 1 H), 7.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 5.58 - 5.48 (m, 1 H), 4.58 (br s, 1H), 3.9 9 (br s, 1H), 3.89 (s, 3 H), 3.25 - 3.21 (m, 1 H), 2.97 - 2.91 (m, 1 H), 2.63 - 2.52 (m, 2 H), 2.25 - 2.15 (m, 2 H), 2.05 - 1.98 (m, 1 H), 1.87 - 1.79 (m, 2 H), 1.49 (s, 9H), 0.97 -

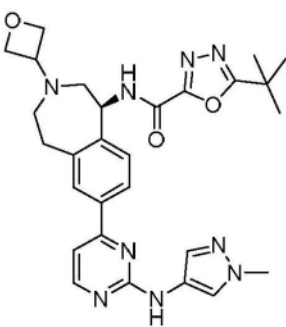
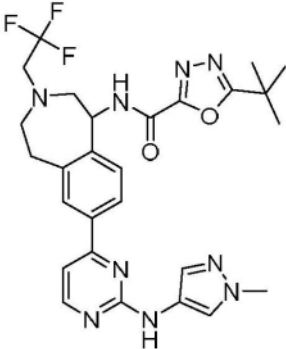
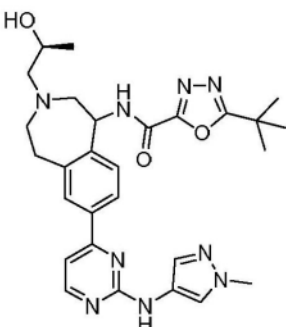
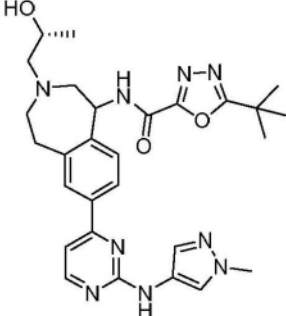
[1212]

135	5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		0.86 (m, 1H)。 ESI-MS (M+H) ⁺ : 503.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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-(叔丁基)-N-((S)-2-((S)-2-羟丙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-(8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺		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)。

[1213]

138*	5-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((R*)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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-(叔丁基)-N-((S)-8-(2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-((S*)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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 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-(叔丁基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰氨基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[d]氮杂草-3-羧酸叔丁酯		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)。

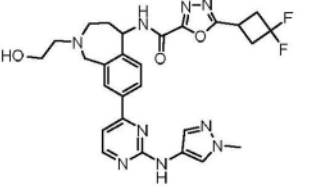
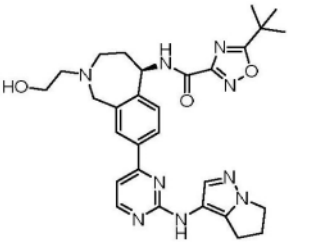
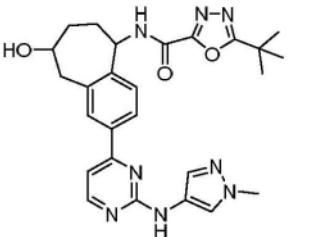
[1214]

141	(S)-5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		LCMS: Rt 0.87 min, m/z 544.3. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) 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-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 570.3. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(3-((S)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3. ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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-(叔丁基)-N-(3-((R)-2-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂萆-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 546.3. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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

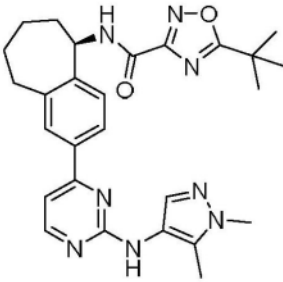
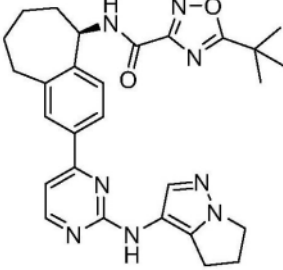
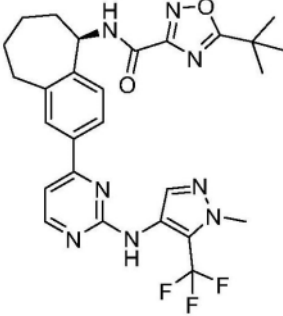
[1215]

	甲酰胺		(s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2 H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 3H), 1.46 (s, 9 H), 1.26-1.23 (m, 3H)。
145	5-(叔丁基)-N-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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, 1 H), 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, 9 H)。
146	5-(叔丁基)-N-(3-(3-羟丙基)-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		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, 1 H), 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-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-甲基-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂草-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 536.2。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.43-8.42 (m, 2 H), 7.87 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.55 (s, 1 H), 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,

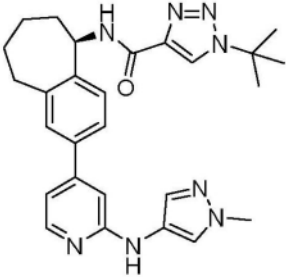
[1216]

148	5-(3,3-二氟环丁基)-N-(2-(2-羟乙基)-8-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		1H)。 ESI-MS (M+H) ⁺ : 566.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl ₃) δ: 8.88 (br, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.54 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2 H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81-3.60 (m, 3 H), 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-(叔丁基)-N-(8-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-(2-羟乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂萘-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 558.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C D 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, 1 H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59-5.55 (m, 1 H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.52 (s, 9 H)。
150	5-(叔丁基)-N-(8-羟基-2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 503.2。 ¹ H NMR (400 MHz, C DCl 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)。

[1217]

151	(R)-5-(叔丁基)-N-(2-(2-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 501.3. ¹ H NMR (400 MHz, C D 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-(叔丁基)-N-(2-(2-((5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 513.3. ¹ H NMR (500 MHz, D MSO-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-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		ESI-MS (M+H) ⁺ : 555.3. ¹ H NMR (500 MHz, D MSO-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, 3H), 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)。

[1218]

154	(R)-1-(叔丁基)-N-(2-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺		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)。
------------	--	---	--

[1219] *指示在手性中心的立体化学为任意指定的。

[1220] **指示外消旋混合物的两个手性中心的相对立体化学为任意指定的,即一个手性中心相对于另一手性中心的反式或顺式组态为任意指定的。

[1221] 实施例155. 体外BTK激酶测定:BTK-POLYGAT-LS测定

[1222] BTK体外测定的目的为通过测量IC₅₀来确定对BTK的化合物效能。在活性BTK酶(Upstate 14-552)、ATP和抑制剂存在下监测荧光素标记的聚GAT肽(Invitrogen PV3611)的磷酸化的量之后测量化合物抑制。在黑色96孔板(costar 3694)中进行BTK激酶反应。对于典型的测定,向每个孔中添加24pL的ATP/肽主要混合物(最终浓度;ATP10μM,聚GAT100nM)于激酶缓冲液(10mM Tris-HCl pH 7.5、10mM MgCl₂、200μM Na₃PO₄、5mM DTT、0.01% Triton X-100和0.2mg/ml酪蛋白)中的等分试样。接着,添加1 pL于100% DMSO溶剂中的4倍40X化合物滴定,接着添加15uL于1X激酶缓冲液(具有最终浓度0.25nM)中的BTK酶。将测定物孵育30分钟,之后用28pL 50mM EDTA溶液停止。将激酶反应物的等分试样(5uL)转移至小体积白色384孔板(Coming 3674)中,并添加5pL 2X检测缓冲液(Invitrogen PV3574,具有4nM Tb-PY20抗体,Invitrogen PV3552)。将板覆盖并在室温下孵育45分钟。在Molecular Devices M5(332nm激发;488nm发射;518nm荧光素发射)上测量时间分辨荧光(TRF)。使用四参数拟合用由DMSO对照确定的100%酶活性和由EDTA对照确定的0%活性计算IC₅₀值。

[1223] 表1显示体外Btk激酶测定中选择的本发明化合物的活性,其中每个化合物编号对应于本文实施例1-154中所列出的化合物编号。“†”表示IC₅₀等于或小于1000nM且大于10nM;“††”表示IC₅₀等于或小于10nM且大于1nM;并且“†††”表示IC₅₀等于或小于1nM。

[1224] 表1.

[1225]	IC ₅₀ (nM)	化合物编号
	†††	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

[1226] 实施例156.人全血中的体外PD测定

[1227] 人肝素化静脉血购自Bioreclamation, Inc.或SeraCare Life Sciences并运送过夜。将全血等分至96孔板中并“掺”有测试化合物于DMSO中的连续稀释液或有不含药物的DMSO。所有孔中DMSO的最终浓度为0.1%。将板在37℃下孵育30min。将含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解缓冲液添加至含药物的样品和一个仅DMSO样品(+PPi, 高对照)中,同时将含有蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液添加至其他仅DMSO样品(-PPi, 低对照)中。使所有裂解的全血样品经历US20160311802中所述的总BTK捕获和磷酸酪氨酸检测方法,所述专利以引用的方式并入本文。在Prism中对ECL值作图,并且将具有通过+PPi高和-PPi低对照所限定的最大值和最小值的限制的最佳拟合曲线用于通过内推来估计导致50%ECL信号抑制的测试化合物浓度。

[1228] 表2显示pBTK测定中选择的本发明化合物的活性,其中每个化合物编号对应于本文所述的实施例1-154中所述的化合物编号。“†”表示IC₅₀等于或小于10,000nM但大于500nM,“††”表示IC₅₀等于或小于500nM但大于100nM;并且“†††”表示IC₅₀等于或小于100nM。

[1229] 表2

[1230]	IC ₅₀ (nM)	化合物编号
	†††	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,

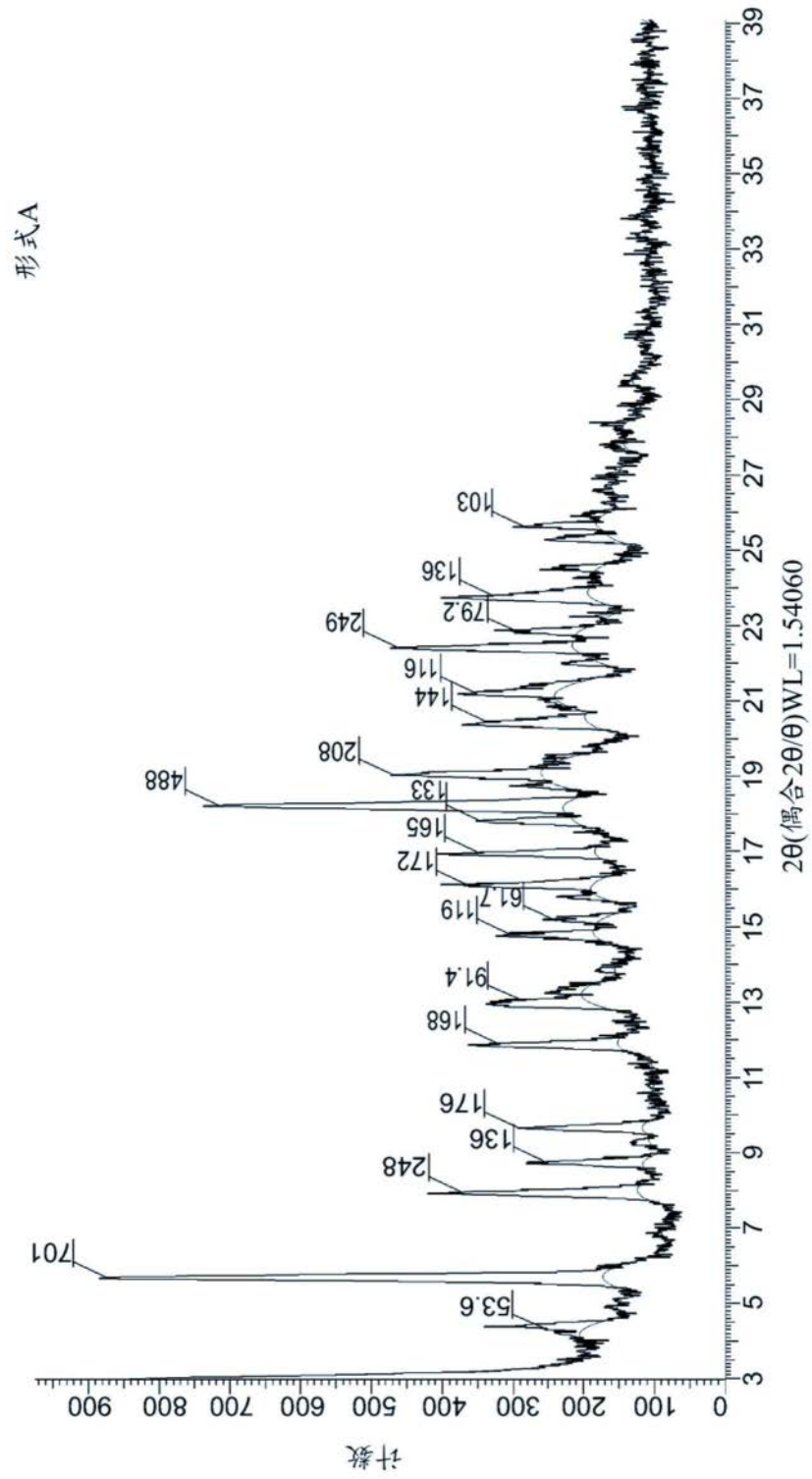


图1

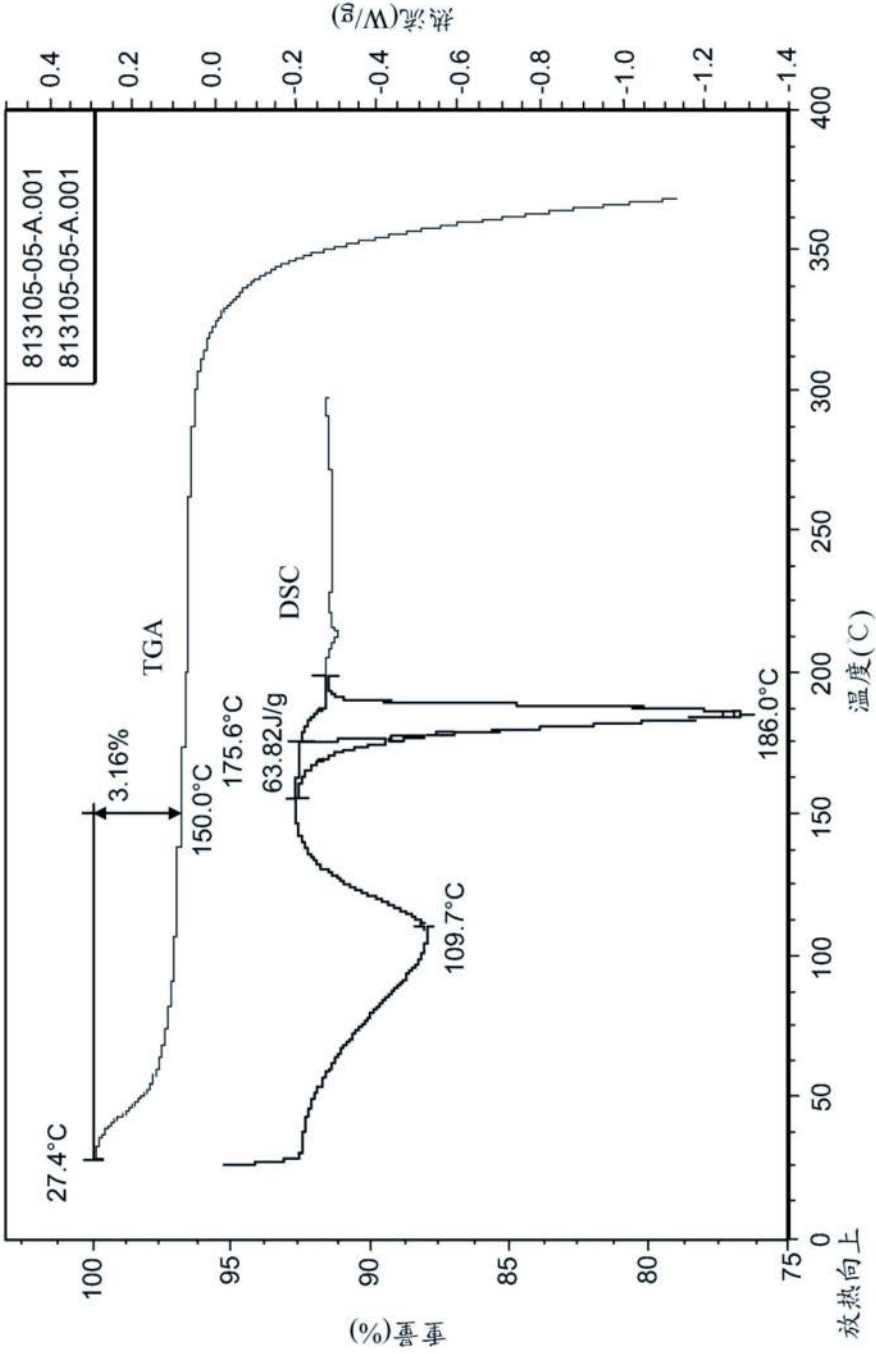


图2

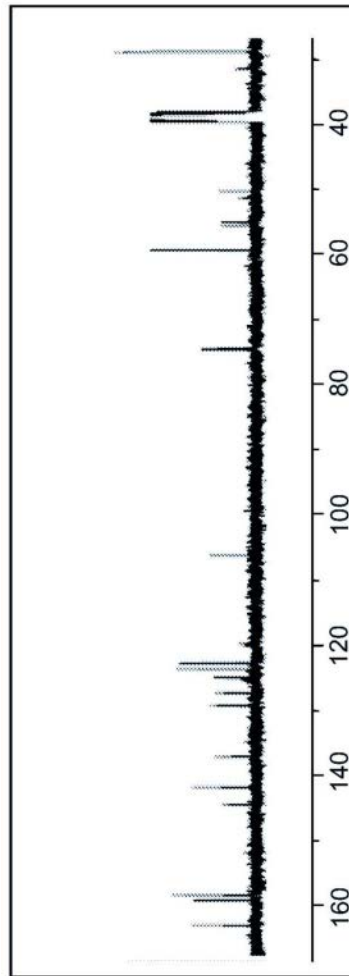


图3A

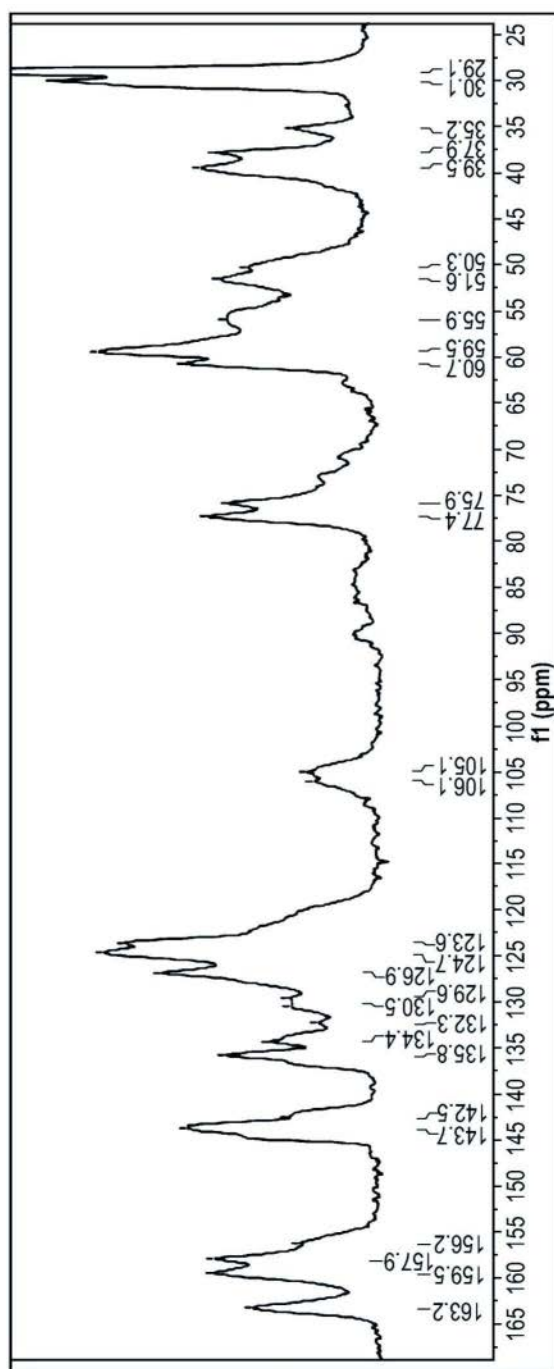


图3B

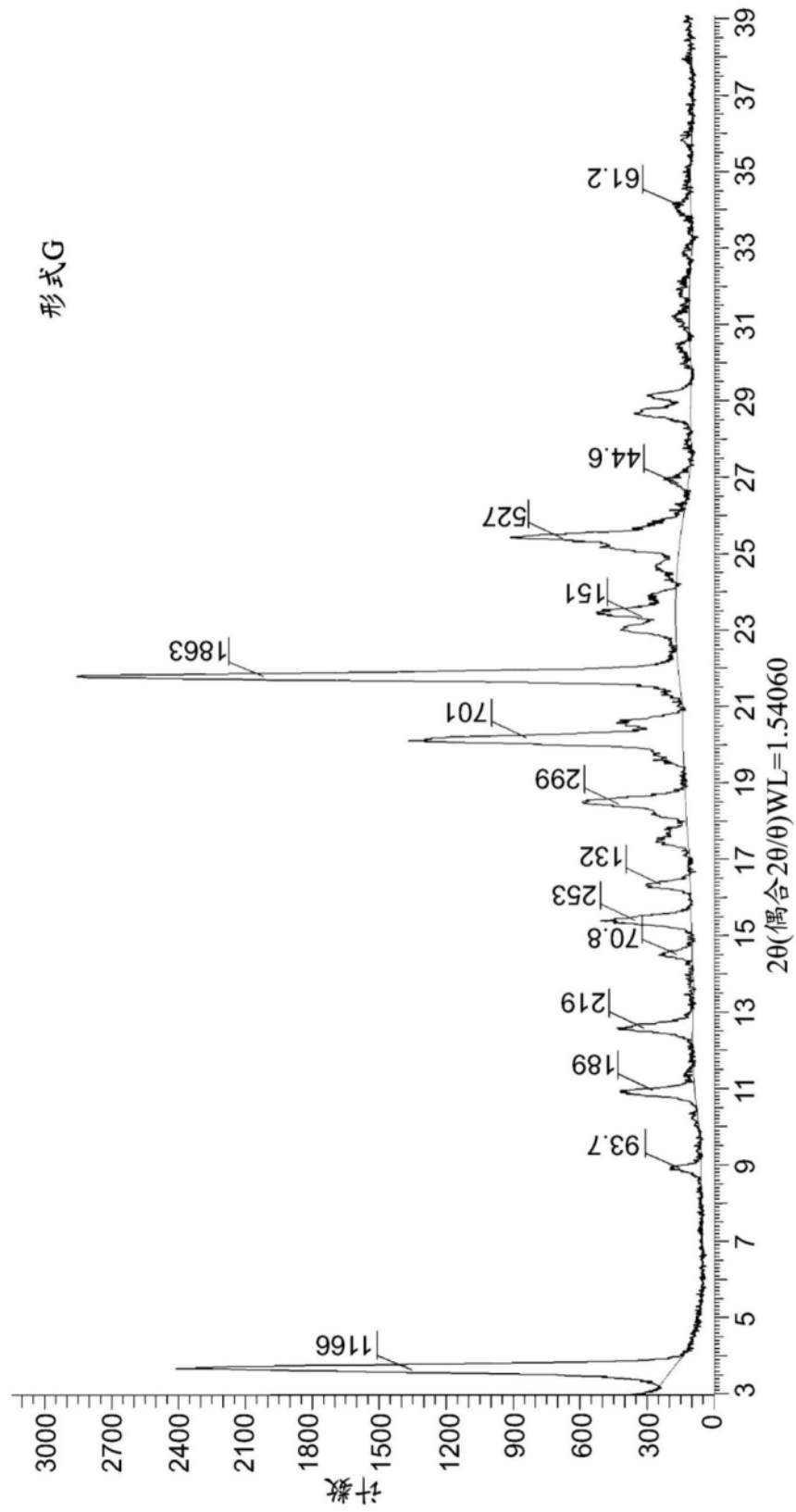


图4

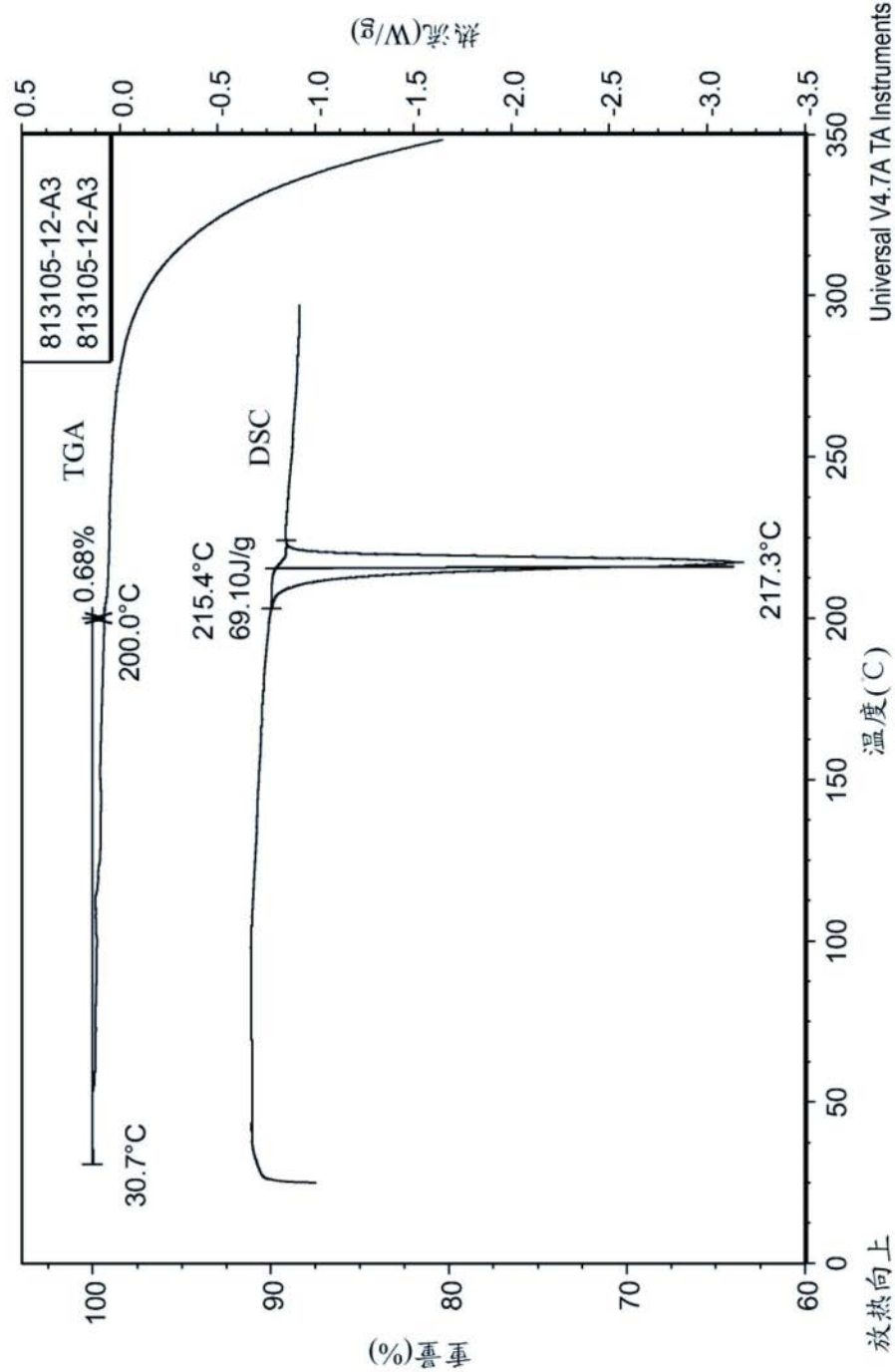


图5

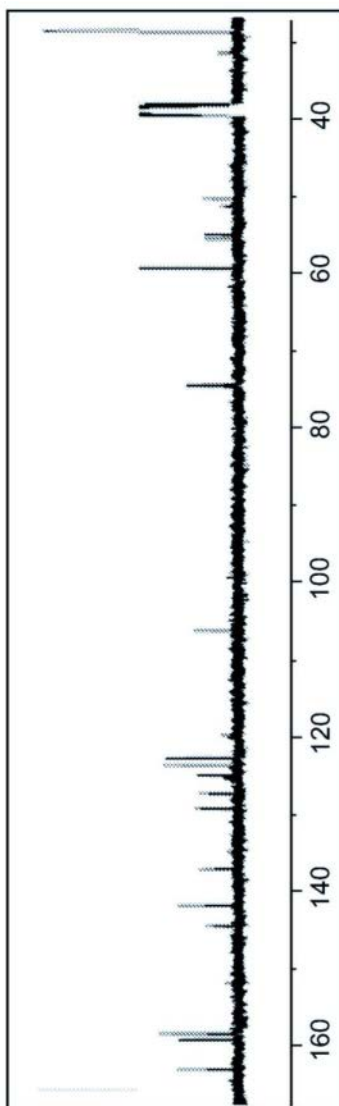


图6A

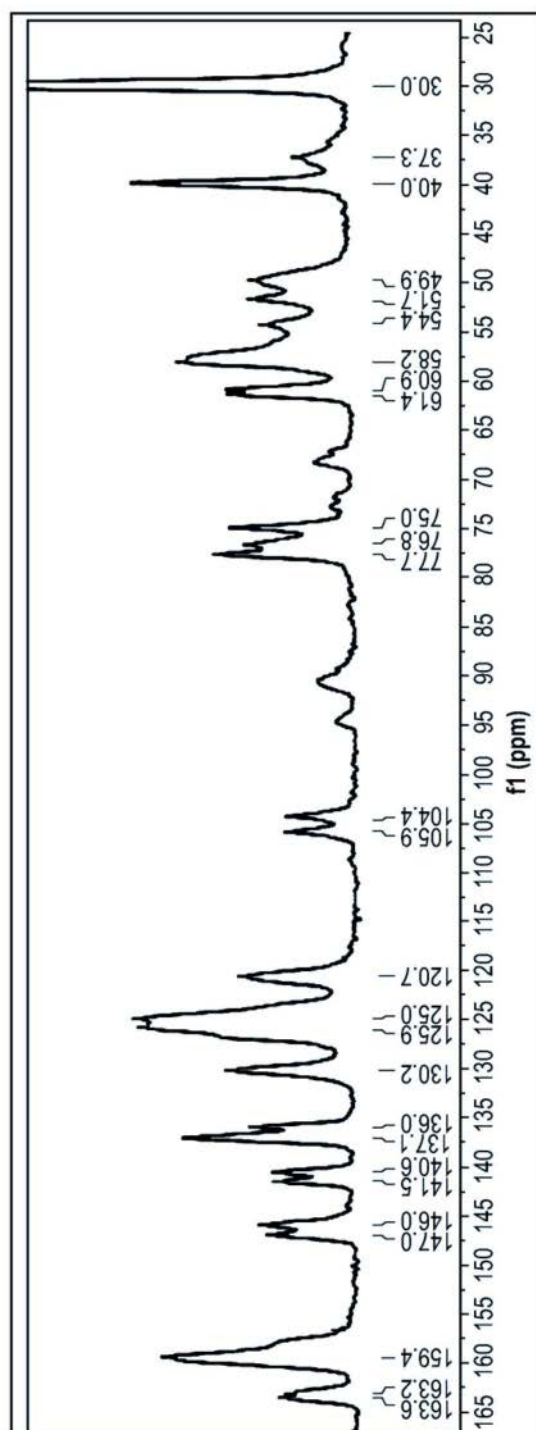


图6B